

## **I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung**

### **Hintergrund**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ribociclib (in Kombination mit einem Aromatasehemmer) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 17.12.2024 übermittelt.

### **Fragestellung**

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit einem Aromataseinhibitor im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als adjuvante Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ribociclib in Kombination mit einem Aromataseinhibitor

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
als adjuvante Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit einem HR-positiven, HER2-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko		
1	prämenopausale Frauen <sup>b, c, d</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tamoxifen (ggf. zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion) oder</li> <li>▪ Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patientinnen mit nodal-positivem Brustkrebs) oder</li> <li>▪ Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patientinnen mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen)</li> </ul>
2	postmenopausale Frauen <sup>c, d, e</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol) allein, ggf. Tamoxifen falls Aromataseinhibitoren nicht geeignet sind, oder</li> <li>▪ ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Exemestan) in Sequenz nach Tamoxifen oder</li> <li>▪ Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patientinnen mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen)</li> </ul>
3	Männer <sup>b, c, d, f</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tamoxifen oder</li> <li>▪ Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patienten mit nodal-positivem Brustkrebs) oder</li> <li>▪ Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patienten mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen)</li> </ul>
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.                      b. Gemäß Fachinformation sollte bei prä- oder perimenopausalen Frauen und bei Männern der Aromataseinhibitor mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden.                      c. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass eine adjuvante Chemotherapie – sofern angezeigt – abgeschlossen ist.                      d. Eine adjuvante Strahlentherapie kann sequenziell oder parallel zur endokrinen Therapie durchgeführt werden. Eine adjuvante Strahlentherapie ist gemäß G-BA nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.                      e. Als eine weitere Therapie soll postmenopausalen Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom eine adjuvante Bisphosphonat-Therapie angeboten werden.                      f. Gemäß G-BA ist die Evidenz zu Behandlungsoptionen für Männer mit einem Mammakarzinom äußerst limitiert. Nach den Leitlinien richten sich die Empfehlungen zur Behandlung von Männern mit Brustkrebs überwiegend nach den Empfehlungen zur Behandlung von Frauen. Dabei werden Aromataseinhibitoren bei Männern nur bei Kontraindikationen empfohlen.</p> <p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; LHRH: Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon</p>		

Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie zuletzt am 26.11.2024 entsprechend der Darstellung in Tabelle 2 angepasst. Gemäß Angaben des pU in Modul 3 C fand das letzte Beratungsgespräch mit dem G-BA am 25.07.2019 statt. In seinem Dossier bezieht sich der pU auf die damals festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Der pU benennt für die Fragestellung 1 (prämenopausale Frauen) Tamoxifen (ggf. zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion) oder einen Aromataseinhibitor (Anastrozol, Letrozol oder Exemestan) in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion als zweckmäßige Vergleichstherapie. Für die Fragestellungen 2 (postmenopausale Frauen)

benennt der pU einen Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol) allein, ggf. Tamoxifen (falls Aromataseinhibitoren nicht geeignet sind) oder einen Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Exemestan) in Sequenz nach Tamoxifen. Für die Fragestellung 3 (Männer) benennt er Tamoxifen als zweckmäßige Vergleichstherapie. Insgesamt weicht der pU bei allen 3 Fragestellungen von der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab.

Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der vom G-BA am 26.11.2024 festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

### **Fragestellung 1: prämenopausale Frauen**

#### ***Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie NATALEE***

Der pU identifiziert die RCT NATALEE zum Vergleich von Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol gegenüber Anastrozol oder Letrozol bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem HR-positiven, HER2-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem HR-positiven, HER2-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko eingeschlossen, deren Tumor vollständig reseziert wurde. Der pU zieht zur Beantwortung der Fragestellung 1 Auswertungen zur Teilpopulation derjenigen Patientinnen heran, die gemäß Einschlusskriterien der Studie als prämenopausal eingestuft wurden.

#### ***Keine Daten zum Vergleich von Ribociclib mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie***

Der G-BA hat für prämenopausale Frauen mit einem HR-positiven, HER2-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko Tamoxifen (ggf. zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion) oder Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patientinnen mit nodal-positivem Brustkrebs) oder Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patientinnen mit Keimbahn-Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen-1 / 2-Mutation) als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. In der vom pU herangezogenen Teilpopulation erhielten 95,5 % der Patientinnen im Vergleichsarm eine alleinige endokrine Therapie bestehend aus einem der beiden Aromataseinhibitoren Anastrozol oder Letrozol mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion. Diese Wirkstoffe entsprechen nicht der vom G-BA für die Fragestellung 1 festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Studie NATALEE ist somit für die Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit einem Aromataseinhibitor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA bei prämenopausalen Frauen nicht geeignet.

#### ***Ergebnisse zum Zusatznutzen***

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit einem Aromataseinhibitor im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als adjuvante

Behandlung bei prämenopausalen Frauen mit einem HR-positiven, HER2-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich für diese Patientinnen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib in Kombination mit einem Aromataseinhibitor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## **Fragestellung 2: postmenopausale Frauen**

### ***Studienpool und Studiendesign***

Die Studie NATALEE wird für die vorliegende Fragestellung als relevant eingestuft. Die vom pU vorgelegten Daten sind jedoch nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Ribociclib in Kombination mit einem Aromataseinhibitor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei postmenopausalen Frauen abzuleiten, da die vom pU in Modul 4 C vorgelegten Auswertungen auf einem nicht prädefinierten Datenschnitt basieren. Im Folgenden wird zunächst die Studie NATALEE beschrieben und anschließend die fehlende Eignung der vorgelegten Daten für die Nutzenbewertung erläutert.

Die Studie NATALEE ist eine noch laufende, offene, multizentrische RCT zum Vergleich von Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol mit Anastrozol oder Letrozol. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem HR-positiven, HER2-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko eingeschlossen, deren Tumor vollständig reseziert wurde. Für den Einschluss in die Studie musste der Menopausenstatus der Frauen zum Zeitpunkt der Randomisierung oder des Beginns der adjuvanten endokrinen Therapie bekannt sein.

Insgesamt wurden 5101 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 zufällig entweder einer Behandlung mit Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol (N = 2549) oder Anastrozol oder Letrozol (N = 2552) zugeteilt.

Die Behandlung mit der Studienmedikation entspricht weitgehend den Angaben in der jeweiligen Fachinformation.

Primärer Endpunkt der Studie NATALEE ist das invasiv-krankheitsfreie Überleben (iDFS). Weitere sekundäre Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

### ***Auswertungen zum vorgelegten Datenschnitt vom 29.04.2024 nicht geeignet***

Gemäß der Modulvorlage sollen in Modul 4 des Dossiers die Ergebnisse der a priori geplanten oder von den Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitte dargestellt werden. Solche Daten liegen im Modul 4 des pU nicht vor. In Modul 4 C seines Dossiers legt der pU Auswertungen zum letzten post hoc durchgeführten Datenschnitt vom 29.04.2024 vor. Dieser Datenschnitt ist nicht prädefiniert und es liegen keine Informationen vor, die zeigen, dass es

sich um einen von Zulassungsbehörden angeforderten Datenschnitt handelt. Daher wird dieser Datenschnitt nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Für die Nutzenbewertung sind die Ergebnisse zum letzten präspezifizierten Datenschnitt vom 21.07.2023 relevant. Diese Ergebnisse liegen in Modul 4 C des Dossiers jedoch nicht vor, das Dossier ist somit inhaltlich unvollständig. Die Angaben zum letzten prädefinierten und für die Bewertung relevanten Datenschnitts vom 21.07.2023 liegen ausschließlich in Modul 5 vor.

Insgesamt sind die vom pU in Modul 4 C vorgelegten Auswertungen nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Ribociclib in Kombination mit einem Aromataseinhibitor im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als adjuvante Behandlung bei postmenopausalen Frauen mit einem HR-positiven, HER2-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko zu treffen.

### ***Ergebnisse zum Zusatznutzen***

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit einem Aromataseinhibitor im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als adjuvante Behandlung bei postmenopausalen Frauen mit einem HR-positiven, HER2-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich für diese Patientinnen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib in Kombination mit einem Aromataseinhibitor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **Fragestellung 3: Männer**

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab in Übereinstimmung mit dem pU für die Fragestellung 3 (Männer) keine RCT zum direkten Vergleich von Ribociclib in Kombination mit einem Aromataseinhibitor mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

### ***Ergebnisse zum Zusatznutzen***

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit einem Aromataseinhibitor im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als adjuvante Behandlung bei Männern mit einem HR-positiven, HER2-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich für diese Patienten kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib in Kombination mit einem Aromataseinhibitor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit einem Aromataseinhibitor.

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

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
als adjuvante Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit einem HR-positiven, HER2-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko			
1	prämenopausale Frauen <sup>b, c, d</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tamoxifen (ggf. zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion) oder</li> <li>▪ Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patientinnen mit nodal-positivem Brustkrebs) oder</li> <li>▪ Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patientinnen mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen)</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
2	postmenopausale Frauen <sup>c, d, e</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol) allein, ggf. Tamoxifen falls Aromataseinhibitoren nicht geeignet sind, oder</li> <li>▪ ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Exemestan) in Sequenz nach Tamoxifen oder</li> <li>▪ Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patientinnen mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen)</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
3	Männer <sup>b, c, d, f</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tamoxifen oder</li> <li>▪ Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patienten mit nodal-positivem Brustkrebs) oder</li> <li>▪ Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patienten mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen)</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß Fachinformation sollte bei prä- oder perimenopausalen Frauen und bei Männern der Aromataseinhibitor mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden.</p> <p>c. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass eine adjuvante Chemotherapie – sofern angezeigt – abgeschlossen ist.</p> <p>d. Eine adjuvante Strahlentherapie kann sequenziell oder parallel zur endokrinen Therapie durchgeführt werden. Eine adjuvante Strahlentherapie ist gemäß G-BA nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>e. Als eine weitere Therapie soll postmenopausalen Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom eine adjuvante Bisphosphonat-Therapie angeboten werden.</p> <p>f. Gemäß G-BA ist die Evidenz zu Behandlungsoptionen für Männer mit einem Mammakarzinom äußerst limitiert. Nach den Leitlinien richten sich die Empfehlungen zur Behandlung von Männern mit Brustkrebs überwiegend nach den Empfehlungen zur Behandlung von Frauen. Dabei werden Aromataseinhibitoren bei Männern nur bei Kontraindikationen empfohlen.</p> <p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; LHRH: Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.