

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM- RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ribociclib

Vom 16. März 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. März 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 18. Januar 2018 (BAnz AT 22.03.2018 B1), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Ribociclib wie folgt ergänzt:**

Ribociclib

Beschluss vom: 16. März 2018

In Kraft getreten am: 16. März 2018

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 22. August 2017):

„Kisqali® (Ribociclib) wird in Kombination mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom als initiale endokrin-basierte Therapie angewendet.“

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Anastrozol oder Letrozol oder Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Letrozol:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Studie MONALEESA-2: Ribociclib plus Letrozol vs. Placebo plus Letrozol^{a, b}

Endpunkt	Interventionsgruppe Ribociclib plus Letrozol		Kontrollgruppe Placebo plus Letrozol		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz
Mortalität					
Gesamtüberleben (OS)					
	334	n.e. 50 (15,0)	334	33,0 [33,0; n.b.] 66 (19,8)	0,75 [0,52; 1,08] 0,118
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben ^c					
	334	25,3 [23,0; 30,3] 140 (41,9)	334	16,0 [13,4; 18,2] 205 (61,4)	0,57 [0,46; 0,70] < 0,001 9,3 Monate
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie ^c					
	334	n.e. 94 (28,1)	334	33,0 [29,3; n.e.] 131 (39,2)	0,65 [0,50; 0,85] 0,001

Endpunkt	Interventionsgruppe Ribociclib plus Letrozol		Kontrollgruppe Placebo plus Letrozol		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz
Krankheitssymptomatik - Zeit bis zur Verschlechterung^d					
Symptomskalen des EORTC QLQ-C30					
Fatigue	334	33,6 [n.b.; n.b.] 86 (25,7)	334	n.e. [27,6; n.b.] 83 (24,9)	0,91 [0,67; 1,24] 0,564
Übelkeit/Erbrechen	334	n.e. 14 (4,2)	334	n.e. 15 (4,5)	0,83 [0,40; 1,72] 0,609
Schmerzen	334	33,6 [30,4; 33,6] 55 (16,5)	334	30,6 [28,0; n.b.] 60 (18,0)	0,79 [0,55; 1,15] 0,216
Dyspnoe	334	n.e. 22 (6,6)	334	n.e. 10 (3,0)	2,08 [0,99; 4,41] 0,0503
Schlaflosigkeit	334	n.e. 30 (9,0)	334	n.e. 21 (6,3)	1,21 [0,69; 2,12] 0,506
Appetitverlust	334	n.e. 18 (5,4)	334	n.e. 19 (5,7)	0,89 [0,47; 1,70] 0,719
Obstipation	334	n.e. 12 (3,6)	334	n.e. 12 (3,6)	0,85 [0,38; 1,90] 0,686
Diarrhoe	334	n.e. 6 (1,8)	334	n.e. 5 (1,5)	1,05 [0,32; 3,45] 0,938
Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23					
Nebenwirkungen der systemischen Behandlung	334	22,0 [14,7; 24,7] 159 (47,6)	334	22,1 [19,2; 27,6] 131 (39,2)	1,19 [0,94; 1,50] 0,159
Brustsymptome	334	n.e. [30,3; n.b.] 33 (9,9)	334	n.e. 26 (7,8)	1,09 [0,65; 1,83] 0,732
Armsymptome	334	n.e. 32 (9,6)	334	n.e. [30,4; n.b.] 40 (12,0)	0,68 [0,43; 1,08] 0,104
Belastung durch Haarausfall	334	n.e. 9 (2,7)	334	n.e. 2 (0,6)	3,69 [0,79; 17,21] 0,074
Gesundheitszustand – Zeit bis zur Verschlechterung (EQ-5D VAS)^e					
MID 7	334	30,4 [27,7; n.b.] 83 (24,9)	334	28,0 [27,6; n.b.] 75 (22,5)	0,99 [0,72; 1,36] 0,946
MID 10	334	n.e. [30,4; n.b.] 80 (24,0)	334	28,0 [27,6; n.b.] 72 (21,6)	0,99 [0,72; 1,37] 0,960

Endpunkt	Interventionsgruppe Ribociclib plus Letrozol		Kontrollgruppe Placebo plus Letrozol		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz
Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Zeit bis zur Verschlechterung^f					
Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30					
Globaler Gesundheitsstatus	334	27,7 [25,4; 32,0] 105 (31,4)	334	27,6 [24,9; n.b.] 103 (30,8)	0,91 [0,69; 1,19] 0,481
Körperliche Funktion	334	30,3 [25,4; 33,6] 91 (27,2)	334	n.e. 76 (22,8)	1,04 [0,77; 1,41] 0,805
Rollenfunktion	334	32,0 [27,6; 33,6] 94 (28,1)	334	n.e. [25,8; n.b.] 88 (26,3)	0,93 [0,69; 1,25] 0,629
Emotionale Funktion	334	28,8 [27,7; 33,6] 90 (26,9)	334	n.e. [25,0; n.b.] 91 (27,2)	0,83 [0,62; 1,12] 0,227
Kognitive Funktion	334	27,7 [24,8; n.b.] 108 (32,3)	334	27,6 [24,8; 30,4] 112 (33,5)	0,89 [0,68; 1,16] 0,376
Soziale Funktion	334	28,8 [25,2; 33,6] 88 (26,3)	334	n.e. [27,6; n.b.] 75 (22,5)	1,00 [0,73; 1,36] 0,979
Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23					
Körperbild	334	30,4 [27,6; n.b.] 100 (29,9)	334	32,4 [27,6; 32,4] 76 (22,8)	1,31 [0,97; 1,77] 0,081
Sexuelle Funktion	334	n.e. 47 (14,1)	334	n.e. 56 (16,8)	0,73 [0,49; 1,07] 0,104
Sexueller Genuss	334	n.e. 9 (2,7)	334	n.e. 6 (1,8)	1,46 [0,52; 4,11] 0,476
Zukunftsperspektive	334	n.e. 54 (16,2)	334	n.e. 61 (18,3)	0,79 [0,55; 1,14] 0,208

Endpunkt	Interventionsgruppe Ribociclib plus Letrozol		Kontrollgruppe Placebo plus Letrozol		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz
Nebenwirkungen					
Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)					
	334	0,2 [0,1; 0,3] 331 (99,1)	330	0,4 [0,3; 0,5] 322 (97,6)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	334	n.e. 85 (25,4)	330	n.e. 51 (15,5)	1,65 [1,17; 2,34] 0,004
Schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4)					
	334	1,0 [n.b.; n.b.] 288 (86,2)	330	n.e. [19,6; n.b.] 123 (37,3)	4,21 [3,40; 5,21] < 0,001
Abbruch wegen UE ⁹					
	334	56 (16,8)	330	13 (3,9)	RR: 4,26 [2,37; 7,63] < 0,001
Spezifische UE - Unerwünschte Ereignisse ^e					
Augenerkrankungen	334	n.e. 90 (26,9)	330	n.e. 39 (11,8)	2,33 [1,60; 3,39] < 0,001
Erkrankungen der Haut und des Unter- hautgewebes	334	4,7 [3,8; 7,4] 209 (62,6)	330	n.e. [17,2; n.b.] 126 (38,2)	2,11 [1,69; 2,64] < 0,001
Spezifische UE - Schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4) ^e					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	334	13,1 [6,4; 20,7] 178 (53,3)	330	n.e. 9 (2,7)	26,89 [13,76; 52,56] < 0,001
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts	334	n.e. 45 (13,5)	330	n.e. 11 (3,3)	4,02 [2,08; 7,77] < 0,001
Allg. Erkrankungen und Beschwerden Verabreichungsort	334	n.e. [31,5; n.b.] 24 (7,2)	330	n.e. 7 (2,1)	3,34 [1,44; 7,77] 0,003
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	334	n.e. 26 (7,8)	330	n.e. 9 (2,7)	2,67 [1,25; 5,70] 0,008
Untersuchungen	334	n.e. [26,7; n.b.] 127 (38,0)	330	n.e. 27 (8,2)	5,47 [3,61; 8,29] < 0,001
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen	334	n.e. 36 (10,8)	330	n.e. 15 (4,5)	2,36 [1,29; 4,30] 0,004

Endpunkt SOC ^h PT ^h	Interventionsgruppe Ribociclib plus Letrozol N = 334	Kontrollgruppe Placebo plus Letrozol N = 330
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)
Gesamtrate schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4)	288 (86,2)	123 (37,3)
Schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4) in der SOC und im PT ≥ 3 % in mindestens einem Studienarm		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	178 (53,3)	9 (2,7)
Neutropenie	168 (50,3)	3 (0,9)
Leukopenie	30 (9,0)	1 (0,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	45 (13,5)	11 (3,3)
Erbrechen	12 (3,6)	3 (0,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	24 (7,2)	7 (2,1)
Ermüdung	10 (3,0)	3 (0,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	26 (7,8)	9 (2,7)
Untersuchungen	127 (38,0)	27 (8,2)
Neutrophilenzahl erniedrigt	56 (16,8)	1 (0,3)
Leukozytenzahl erniedrigt	43 (12,9)	2 (0,6)
Alaninaminotransferase erhöht	33 (9,9)	4 (1,2)
Aspartataminotransferase erhöht	20 (6,0)	4 (1,2)
Lymphozytenzahl erniedrigt	18 (5,4)	2 (0,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	36 (10,8)	15 (4,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	21 (6,3)	19 (5,8)
Rückenschmerzen	10 (3,0)	1 (0,3)
Erkrankungen des Nervensystems	14 (4,2)	13 (3,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	16 (4,8)	8 (2,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	10 (3,0)	0 (0)
Gefäßerkrankungen	45 (13,5)	43 (13,0)
Hypertonie	42 (12,6)	42 (12,7)
Gründe für Abbruch wegen UE ^h		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10 (3,0)	0 (0)
Erbrechen	8 (2,4)	0 (0)
Leber- und Gallenerkrankungen	4 (1,2)	0 (0)
Untersuchungen	18 (5,4)	4 (1,2)
Alaninaminotransferase erhöht	15 (4,5)	1 (0,3)
Aspartataminotransferase erhöht	9 (2,7)	2 (0,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	5 (1,5)	1 (0,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	5 (1,5)	1 (0,3)

Verweise:

- a: Daten aus: IQWiG Dossierbewertung (A17-45) vom 13. Dezember 2017
- b: Datenschnitt: 2. Januar 2017 für Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie; 4. Januar 2017 für Krankheitssymptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Gesundheitszustand und Nebenwirkungen
- c: Daten aus: Dossier Ribociclib Modul 4A vom 29. August 2017
- d: Eine Zunahme des jeweiligen Scores um mindestens 10 Punkte wurde als klinisch relevante Verschlechterung angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt
- e: Daten aus: IQWiG Addendum (A18-07) vom 7. Februar 2018
- f: Eine Verminderung des jeweiligen Scores um mindestens 10 Punkte wurde als klinisch relevante Verschlechterung angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt
- g: Abbruch von Ribociclib/Placebo oder der jeweiligen Kombination mit Letrozol
- h: MedDRA-Version 19.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen

Abkürzungen:

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ- C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; k.A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LSMD: Least-Squares-Mittelwertdifferenz; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n.b.: nicht berechenbar; n.e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

ca. 7 180 - 34 790 Patientinnen

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Kisqali® (Wirkstoff: Ribociclib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. Januar 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004213/WC500233997.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ribociclib soll durch in der Therapie von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patientin
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ribociclib plus Aromatasehemmer ¹	
Ribociclib	66 046,28 €
Aromatasehemmer ¹	289,05 € - 418,07 €
gesamt	66 335,33 € - 66 464,35 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Anastrozol	303,39 €
Letrozol	289,05 €
Tamoxifen	71,10 €
Fulvestrant	9 980,32 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Februar 2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 16. März 2018 in Kraft.
2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. März 2019 befristet.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. März 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

¹ Anastrozol, Letrozol oder Exemestan