



# 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 (neues Anwendungsgebiet: Brustkrebs, in Kombination mit Fulvestrant)**

Vom 4. Juli 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. Juli 2019 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 4. Juli 2019 (BAnz AT 08.08.2019 B4), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Feststellungen zur Nutzenbewertung von Ribociclib (neues Anwendungsgebiet: Brustkrebs, in Kombination mit einem Aromatasehemmer) in der Fassung des Beschlusses vom 4. Juli 2019 nach Nr. 4 folgende Feststellungen angefügt:

Beschluss wurde durch Nutzenbewertungsverfahren geändert.  
Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII beachten.

## Ribociclib

Beschluss vom: 4. Juli 2019

In Kraft getreten am: 4. Juli 2019

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 17. Dezember 2018):

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

Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH = Luteinising Hormone-Releasing Hormone) kombiniert werden.

Hinweis:

Der vorliegende Beschluss bezieht sich ausschließlich auf die Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib mit einem Aromatasehemmer wird auf das separate Nutzenbewertungsverfahren für diese Kombinationstherapie verwiesen.

<b>1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b>
--

a1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben:

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

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

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

a2) Prä-/perimenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben:

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion,
- ggf. Letrozol in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion bei Frauen, die zuvor mit Antiöstrogenen behandelt wurden,

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

- b1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie:

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

eine weitere endokrine Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie mit:

- Tamoxifen *oder*
- Anastrozol *oder*
- Fulvestrant; nur für Patientinnen mit Rezidiv *oder* Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung *oder*
- Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv *oder* Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung *oder*
- Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung *oder*
- Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist.

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

- b2) Prä-/perimenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie:

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der jeweiligen Zulassung.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Tamoxifen, Letrozol, Exemestan, Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat zugelassen.

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

## Studienergebnisse nach Endpunkten:

a1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben:

Studie MONALEESA-3: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant <sup>1,2</sup>

Studiendesign: randomisiert, doppelblind, zweiarmig

Relevante Teilpopulation: Postmenopausale Patientinnen, die noch keine initiale endokrine Therapie für die metastasierte / lokal fortgeschrittene Erkrankung erhalten haben (ca. 79,2 % der Studienpopulation)

### Mortalität

Endpunkt	Ribociclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Gesamtüberleben</b>					
	375	n. e. 45 (12,0)	200	n. e. 37 (18,5)	0,66 [0,43; 1,02] 0,061

### Morbidität

Endpunkt	Ribociclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)</b>					
	375	20,6 [18,0; n. b.] 160 (42,7)	200	12,9 [11,0; n. b.] 124 (62,0)	0,61 [0,48; 0,77] < 0,001 AD: 7,7 Monate
<b>Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie</b>					

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-06) und dem Addendum (A19-45) sofern nicht anders indiziert.

<sup>2</sup> Datenschnitt 03.11.2017

Endpunkt	Ribociclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
	375	n. e. 112 (29,9 <sup>b</sup> )	200	26,6 [21,6; 26,6] 82 (41,0 <sup>b</sup> )	0,71 [0,54; 0,95] 0,020
<b>Krankheitssymptomatik – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung<sup>c</sup></b>					
<b>Symptomskalen des EORTC QLQ-C30</b>					
Fatigue	375	22,4 [22,1; n. b.] 106 (28,3)	200	19,5 [17,7; n. b.] 56 (28,0)	0,96 [0,70; 1,34] 0,829
Übelkeit und Erbrechen	375	n. e. 12 (3,2)	200	n. e. 4 (2,0)	1,35 [0,43; 4,23] 0,605
Schmerzen	375	n. e. [24,9; n. b.] 67 (17,9)	200	n. e. 29 (14,5)	1,16 [0,75; 1,80] 0,513
Dyspnoe	375	n. e. 19 (5,1)	200	n. e. 12 (6,0)	0,73 [0,35; 1,52] 0,398
Schlaflosigkeit	375	n. e. 28 (7,5)	200	n. e. [24,9; n. b.] 12 (6,0)	1,16 [0,59; 2,28] 0,676
Appetitlosigkeit	375	n. e. 23 (6,1)	200	n. e. 5 (2,5)	2,41 [0,91; 6,33] 0,066
Verstopfung	375	n. e. 18 (4,8)	200	n. e. 6 (3,0)	1,59 [0,63; 4,01] 0,323
Diarrhö	375	n. e. 7 (1,9)	200	n. e. 0 (0)	– <sup>d</sup> 0,065
<b>Gesundheitszustand</b>					
<b>EQ-5D VAS (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥7 Punkte)<sup>e</sup></b>					
	375	22,2 [22,1; 25,8] 113 (30,1)	200	19,7 [19,4; n. b.] 58 (29,0)	0,98 [0,71; 1,35] 0,901
<b>EQ-5D VAS (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥10 Punkte)<sup>e</sup></b>					
	375	22,2 [22,1; 25,8] 105 (28,0)	200	19,7 [19,4; n. b.] 56 (28,0)	0,93 [0,67; 1,29] 0,666

Endpunkt	Ribociclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Schmerz (BPI-SF)</b>					
keine verwertbaren Daten					

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Ribociclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung<sup>f</sup></b>					
<b>Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30</b>					
Allgemeiner Gesundheitszustand	375	22,4 [22,1; n. b.] 107 (28,5)	200	19,4 [16,6; n. b.] 62 (31,0)	0,87 [0,63; 1,19] 0,371
körperliche Funktion	375	22,1 [20,4; n. b.] 100 (26,7)	200	n. e. [19,4; n. b.] 47 (23,5)	1,07 [0,75; 1,51] 0,724
Rollenfunktion	375	n. e. [19,4; n. b.] 106 (28,3)	200	n. e. [22,3; n. b.] 42 (21,0)	1,33 [0,93; 1,91] 0,116
emotionale Funktion	375	22,3 [22,1; n. b.] 95 (25,3)	200	22,4 [19,4; n. b.] 49 (24,5)	0,96 [0,68; 1,36] 0,838
kognitive Funktion	375	22,1 [19,4; n. b.] 111 (29,6)	200	22,4 [19,4; n. b.] 51 (25,5)	1,15 [0,83; 1,61] 0,411
soziale Funktion	375	n. e. [22,4; n. b.] 89 (23,7)	200	22,9 [21,3; n. b.] 36 (18,0)	1,30 [0,88; 1,93] 0,182

### Nebenwirkungen

Endpunkt	Ribociclib + Fulvestrant	Fulvestrant	Intervention vs. Kontrolle
----------	--------------------------	-------------	----------------------------

	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse (UE) (ergänzend dargestellt)</b>					
		0,3 [0,2; 0,3] 370 (98,9)		0,4 [0,3; 0,5] 192 (96,0)	
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>					
	374	n. e. 103 (27,5)	200	n. e. 34 (17,0)	1,61 [1,09; 2,38] 0,015
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)</b>					
	374	1,9 [1,1; 1,9] 292 (78,1)	200	n. e. [20,2; n. b.] 60 (30,0)	4,49 [3,39; 5,95] < 0,001
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen <sup>g</sup></b>					
	374	n. e. [26,0; n. b.] 57 (15,2)	200	n. e. 13 (6,5)	2,33 [1,27; 4,26] 0,005
<b>Spezifische unerwünschte Ereignisse</b>					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad ≥ 3)	374	15,7 [9,3; n. b.] 171 (45,7)	200	n. e. 3 (1,5)	40,72 [13,00; 127,56] < 0,001
darin enthalten: Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3)	374	19,3 [11,2; n. b.] 164 (43,9)	200	n. e. 0 (0)	— <sup>d</sup> < 0,001
<b>Verweise:</b>					
<sup>a</sup> Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung <sup>b</sup> Berechnung des IQWiG <sup>c</sup> Eine dauerhafte Verschlechterung war definiert als ein Anstieg um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl unterhalb dieses Niveaus. <sup>d</sup> Effektschätzung nicht sinnvoll interpretierbar <sup>e</sup> Eine dauerhafte Verschlechterung war definiert als eine Verminderung um mindestens 7 beziehungsweise 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl oberhalb dieses Niveaus. <sup>f</sup> Eine dauerhafte Verschlechterung war definiert als eine Verminderung um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl oberhalb dieses Niveaus. <sup>g</sup> definiert als UEs, die zum Abbruch der Therapie mit Ribociclib bzw. Placebo geführt haben, eine alleinige Beendigung der Fulvestrant-Behandlung war im Rahmen der Studie nicht gestattet.					

**Verwendete Abkürzungen:**

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D-5L = European Quality of Life-5 Dimensions-5-Level; HR = Hazard Ratio; k.A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n.b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

a2) Prä-/perimenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben:

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

b1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie:

Studie MONALEESA-3: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant <sup>3,4</sup>

Studiendesign: randomisiert, doppelblind, zweiarmig

Relevante Teilpopulation: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie für die metastasierte / lokal fortgeschrittene Erkrankung (ca. 18,9 % der Studienpopulation)

**Mortalität**

Endpunkt	Ribociclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Gesamtüberleben</b>					
	99	n. e. 24 (24,2)	38	n. e. [19,8; n. b.] 12 (31,6)	0,60 [0,30; 1,23] 0,166

**Morbidität**

<sup>3</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-06) und dem Addendum (A19-45) sofern nicht anders indiziert.

<sup>4</sup> Datenschnitt 03.11.2017



Endpunkt	Ribociclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)</b>					
	99	18,8 [12,5; n. b.] 47 (47,5)	38	11,4 [3,6; 16,3] 26 (68,4)	0,52 [0,32; 0,86] 0,009 AD: 7,4 Monate
<b>Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie</b>					
	99	n. e. [16,2; n. b.] 42 (42,4 <sup>b</sup> )	38	16,6 [7,7; n. b.] 18 (47,4 <sup>b</sup> )	0,76 [0,43; 1,33] 0,330
<b>Krankheitssymptomatik – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung<sup>c</sup></b>					
<b>Symptomskalen des EORTC QLQ-C30</b>					
Fatigue	99	n. e. [14,8; n. b.] 27 (27,3)	38	n. e. [7,4; n. b.] 8 (21,1)	0,95 [0,43; 2,13] 0,898
Übelkeit und Erbrechen	99	n. e. 1 (1,0)	38	n. e. 2 (5,3)	0,20 [0,02; 2,26] 0,148
Schmerzen	99	23,1 [22,0; n. b.] 20 (20,2)	38	16,7 [11,1; n. b.] 9 (23,7)	0,62 [0,28; 1,39] 0,243
Dyspnoe	99	n. e. 3 (3,0)	38	22,1 [14,8; n. b.] 3 (7,9)	0,35 [0,07; 1,76] 0,181
Schlaflosigkeit	99	n. e. 8 (8,1)	38	n. e. 5 (13,2)	0,54 [0,17; 1,69] 0,283
Appetitlosigkeit	99	n. e. 2 (2,0)	38	n. e. 0 (0)	– <sup>d</sup> 0,388
Verstopfung	99	n. e. 3 (3,0)	38	n. e. 2 (5,3)	0,50 [0,08; 3,06] 0,445
Diarrhö	99	n. e. 0 (0)	38	n. e. 0 (0)	–
<b>Gesundheitszustand</b>					
<b>EQ-5D VAS (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥7 Punkte)<sup>e</sup></b>					
	99	19,0	38	16,7	0,92

Endpunkt	Ribociclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
		[14,8; n. b.] 32 (32,3)		[9,3; n. b.] 11 (28,9)	[0,46; 1,86] 0,825
<b>EQ-5D VAS (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥10 Punkte)<sup>e</sup></b>					
	99	n. e. [14,8; n. b.] 30 (30,3)	38	16,7 [9,3; n. b.] 11 (28,9)	0,83 [0,41; 1,69] 0,614
<b>Schmerz (BPI-SF)</b>					
keine verwertbaren Daten					

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Ribociclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung<sup>f</sup></b>					
<b>Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30</b>					
Allgemeiner Gesundheitszustand	99	n. e. [16,6; n. b.] 24 (24,2)	38	16,7 [11,8; n. b.] 12 (31,6)	0,58 [0,28; 1,20] 0,142
körperliche Funktion	99	24,9 [16,6; n. b.] 26 (26,3)	38	14,8 [9,3; n. b.] 13 (34,2)	0,52 [0,26; 1,04] 0,058
Rollenfunktion	99	23,1 [16,5; n. b.] 26 (26,3)	38	16,7 [14,9; n. b.] 10 (26,3)	0,75 [0,35; 1,60] 0,466
emotionale Funktion	99	23,1 [17,4; n. b.] 24 (24,2)	38	19,5 [9,2; 22,6] 12 (31,6)	0,61 [0,30; 1,24] 0,166
kognitive Funktion	99	22,0 [14,8; 23,1] 32 (32,3)	38	n. e. [14,8; n. b.] 6 (15,8)	1,42 [0,58; 3,51] 0,449

Endpunkt	Ribociclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung<sup>f</sup></b>					
soziale Funktion	99	24,9 [19,7; n. b.] 24 (24,2)	38	14,9 [11,2; n. b.] 12 (31,6)	0,51 [0,25; 1,06] 0,070

### Nebenwirkungen

Endpunkt	Ribociclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse (UE) (ergänzend dargestellt)</b>					
	99	0,3 [0,1; 0,4] 99 (100)	38	0,5 [0,1; 1,0] 36 (94,7)	-
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>					
	99	n. e. [15,5; n. b.] 32 (32,3)	38	n. e. 6 (15,8)	1,94 [0,80; 4,69] 0,137
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)</b>					
	99	1,8 [1,0; 3,8] 79 (79,8)	38	n. e. [9,6; n. b.] 11 (28,9)	3,69 [1,95; 7,01] < 0,001
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen<sup>g</sup></b>					
	99	n. e. 24 (24,2)	38	n. e. 2 (5,3)	4,58 [1,08; 19,48] 0,024
<b>Spezifische unerwünschte Ereignisse</b>					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad ≥ 3)	99	15,7 [7,4; n. b.] 44 (44,4)	38	n. e. 2 (5,3)	10,31 [2,49; 42,69] < 0,001
darin enthalten:	99	n. e.	38	n. e.	– <sup>d</sup>

Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3)		[15,7; n. b.] 36 (36,4)		0 (0)	< 0,001
<p><b>Verweise:</b></p> <p><sup>a</sup> Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung</p> <p><sup>b</sup> Berechnung des IQWiG</p> <p><sup>c</sup> Eine dauerhafte Verschlechterung war definiert als ein Anstieg um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl unterhalb dieses Niveaus.</p> <p><sup>d</sup> Effektschätzung nicht sinnvoll interpretierbar</p> <p><sup>e</sup> Eine dauerhafte Verschlechterung war definiert als eine Verminderung um mindestens 7 beziehungsweise 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl oberhalb dieses Niveaus.</p> <p><sup>f</sup> Eine dauerhafte Verschlechterung war definiert als eine Verminderung um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl oberhalb dieses Niveaus.</p> <p><sup>g</sup> definiert als UEs, die zum Abbruch der Therapie mit Ribociclib bzw. Placebo geführt haben, eine alleinige Beendigung der Fulvestrant-Behandlung war im Rahmen der Studie nicht gestattet.</p> <p><b>Verwendete Abkürzungen:</b></p> <p>AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D-5L = European Quality of Life-5 Dimensions-5-Level; HR = Hazard Ratio; k.A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n.b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus</p>					

b2) Prä-/perimenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie:

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

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

Gesamtpopulation laut Anwendungsgebiet:

14 560 bis 70 550 Patientinnen

- a1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben:  
ca. 7 180 – 34 790 Patientinnen
- a2) Prä-/perimenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben:  
ca. 1 190 – 5 760 Patientinnen
- b1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie:  
ca. 5 310 – 25 740 Patientinnen
- b2) Prä-/perimenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie:  
ca. 880 – 4 260 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: 23. Mai 2019).

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/kisqali-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/kisqali-epar-product-information_de.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:

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

- a1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ribociclib plus Fulvestrant	
Ribociclib	29.711,07 €
Fulvestrant	10.442,79 €
Gesamt	40.153,85 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Tamoxifen	71,10 €
Fulvestrant	9.696,87 €
Anastrozol	258,68 €
Letrozol	230,16 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.06.2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

- a2) Prä-/perimenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ribociclib plus Fulvestrant	
Ribociclib	29.711,07 €
Fulvestrant	10.442,79 €
Gesamt	40.153,85 €
LHRH-Analogen <sup>5</sup>	1.790,38 € - 2.235,96 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Tamoxifen plus LHRH-Analogen	

<sup>5</sup> Leuprorelin oder Goserelin

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Tamoxifen	71,10 €
LHRH-Analogon	1.790,38 € - 2.235,96 €
Gesamt	1.861,48 € - 2.307,06 €
Letrozol plus LHRH-Analogon	
Letrozol	230,16 €
LHRH-Analogon	1.790,38 € - 2.235,96 €
Gesamt	2.020,54 € - 2.466,12 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.06.2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

b1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ribociclib plus Fulvestrant	
Ribociclib	29.711,07 €
Fulvestrant	10.442,79 €
Gesamt	40.153,85 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Tamoxifen	71,10 €
Anastrozol	258,68 €
Fulvestrant	9.696,87 €
Letrozol	230,16 €
Exemestan	424,28 €
Everolimus plus Exemestan	
Everolimus	20.594,19 €
Exemestan	424,28 €
Gesamt	21.018,47 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.06.2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

b2) Prä-/perimenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ribociclib plus Fulvestrant	
Ribociclib	29.711,07 €
Fulvestrant	10.442,79 €
Gesamt	40.153,85 €
LHRH-Analogon <sup>6</sup>	1.790,38 € - 2.235,96 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes	
Tamoxifen	71,10 €
Medroxyprogesteronacetat	1.187,56 € - 2.375,13 €
Megestrolacetat	5.409,30 €
Exemestan	424,28 €
Letrozol	230,16 €
Leuprorelin	1.790,38 €
Goserelin	2.235,96 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe 15.06.2019)

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 4. Juli 2019 in Kraft.
2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist nach Maßgabe der folgenden Regelungen befristet:

Die jeweils zu der Patientengruppe

a1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben und

b1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie

getroffenen Feststellungen in den Nummern 1, 2, 3 und 4 sind bis zum 1. März 2020 befristet.

<sup>6</sup> Leuprorelin oder Goserelin



Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 4. Juli 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Beschluss wurde durch Nutzenbewertungsverfahren geändert.  
Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII beachten.