



Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ribociclib (Neubewertung nach Fristablauf (Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant))

Vom 20. August 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. August 2020 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 16. Juli 2020 (BAnz AT 17.09.2020 B4), wie folgt zu ändern:

I. Die in Anlage XII zu dem Wirkstoff Ribociclib enthaltenen Feststellungen in der Fassung des Beschlusses vom 4. Juli 2019 (BAnz AT 26.08.2019 B7) bleiben unter Aufhebung der Befristung für die Patientengruppen a1) und b1) nach Maßgabe der folgenden Änderungen Bestandteil der Arzneimittel-Richtlinie:

1. Die Angaben unter Ribociclib zu Datum und Inkrafttreten der Beschlüsse werden wie folgt gefasst:

„1. Beschluss vom: 4. Juli 2019

In Kraft getreten am: 4. Juli 2019

BAnz AT 26.08.2019 B7

2. Beschluss vom: 20. August 2020

In Kraft getreten am: 20. August 2020

BAnz AT tt.mm.jjjj Bx”

2. Den Feststellungen unter „Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 17. Dezember 2018):“ werden folgende Feststellungen angefügt:

„Hinweis:

Der Beschluss vom 20. August 2020 bezieht sich ausschließlich auf die Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant in den Teilpopulationen: a1) postmenopausale Patientinnen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben und b1) Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie“

3. Die Feststellungen unter „1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zu Fulvestrant“ zu den Patientenpopulationen „a1)“ und „b1)“ werden wie folgt gefasst:

„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 Fulvestrant:

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

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 Fulvestrant:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

Studiendesign: randomisiert, doppelblind, zweiarmig

Relevante Teilpopulation: Postmenopausale Patientinnen mit initialer endokriner Therapie (80,5 % der Studienpopulation)

Mortalität

| Endpunkt | Ribociclib + Fulvestrant | | Fulvestrant | | Intervention vs. Kontrolle |
|------------------------|--------------------------|--|-------------|--|--|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i> | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i> | Hazard Ratio [95 %-KI] ^c p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^a |
| Gesamtüberleben | | | | | |
| | 374 | n. e. [42,48; n. b.] 123 (32,9) | 198 | 40,0 [37,42; 45,08] 89 (44,9) | 0,71 [0,54; 0,94] 0,015 |

Morbidität

| Endpunkt | Ribociclib + Fulvestrant | | Fulvestrant | | Intervention vs. Kontrolle |
|---|--------------------------|--|-------------|--|--|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i> | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i> | Hazard Ratio [95 %-KI] ^c p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^a |
| Progressionsfreies Überleben (PFS)^e | | | | | |
| | 374 | 21,9 [18,6; 27,0] 214 (57,2) | 198 | 12,9 [11,0; 16,6] 158 (79,8) | 0,60 [0,49; 0,74] <0,001 AD: +9 Monate |

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-21) und dem Addendum (A20-58) sofern nicht anders indiziert.

| Endpunkt | Ribociclib + Fulvestrant | | Fulvestrant | | Intervention vs. Kontrolle |
|--|--------------------------|--|-------------|--|--|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i> | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i> | Hazard Ratio [95 %-KI] ^c p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^a |
| Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie^e | | | | | |
| | 374 | 36,1 [29,11; n.e.] 180 (48,1) | 198 | 23,9 [19,91; 28,19] 127 (64,1) | 0,68 [0,54; 0,86] <0,001 AD: +12,2 Monate |
| Symptomatik – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung^{f,g} | | | | | |
| Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 | | | | | |
| Fatigue | 374 | 38,8 [35,81; n. b.] 108 (28,9) | 198 | 36,0 [28,42; n. b.] 57 (28,8) | 0,89 [0,64; 1,22] 0,467 |
| Übelkeit / Erbrechen | 374 | n. e. 12 (3,2) | 198 | n. e. 4 (2,0) | 1,34 [0,43; 4,18] 0,610 |
| Schmerzen | 374 | 41,9 [39,82; n. b.] 79 (21,1) | 198 | n. e. 31 (15,7) | 1,19 [0,79; 1,81] 0,409 |
| Dyspnoe | 374 | n. e. 20 (5,3) | 198 | 41,4 [38,90; n. b.] 13 (6,6) | 0,70 [0,35; 1,41] 0,313 |
| Schlaflosigkeit | 374 | n. e. 32 (8,6) | 198 | n. e. [38,90; n. b.] 14 (7,1) | 1,02 [0,55; 1,92] 0,940 |
| Appetitverlust | 374 | n. e. 23 (6,1) | 198 | n. e. 5 (2,5) | 2,20 [0,83; 5,79] 0,103 |
| Obstipation | 374 | n. e. 17 (4,5) | 198 | n. e. 6 (3,0) | 1,40 [0,55; 3,56] 0,479 |
| Diarrhö | 374 | n. e. 6 (1,6) | 198 | n. e. 0 (0) | - ^h ; 0,082 |

| Endpunkt | Ribociclib + Fulvestrant | | Fulvestrant | | Intervention vs. Kontrolle | | |
|---|--------------------------|--|--|--|--|--|---------------------------------|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i> | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i> | Hazard Ratio [95 %-KI] ^c p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^a | | |
| Gesundheitszustand | | | | | | | |
| EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 7 Punkte)^k | | | | | | | |
| | 374 | 35,8 [30,39; 41,43] 127 (34) | 198 | 34,9 [27,60; 38,90] 62 (31,3) | 0,94 [0,69; 1,27] 0,683 | | |
| EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)^k | | | | | | | |
| | 374 | 35,9 [31,05; 41,43] 121 (32,4) | 198 | 34,9 [27,63; 38,90] 60 (30,3) | 0,91 [0,67; 1,25] 0,574 | | |
| EQ-5D VAS (Mittlere Änderung im Studienverlauf) | | | | | | | |
| | | Werte Studienbeginn MW (SD) | Mittlere Änderung im Studienverlauf [95 %-KI] | | Werte Studienbeginn MW (SD) | Mittlere Änderung im Studienverlauf [95 %-KI] | MD [95 %-KI] p-Wert |
| | 330 | k. A. | k. A. | 174 | k. A. | k. A. | -1,44 [-4,15; 1,28] 0,299 |
| Schmerz (BPI-SF)^m | | | | | | | |
| Stärkster Schmerz (Item 3) | 329 | 3,3 (2,9) | k. A. | 172 | 2,7 (2,8) | k. A. | -0,16 [-0,53; 0,22] 0,405 |
| Beeinträchtigung durch Schmerz (Items 9 a-g) | 329 | 2,2 (2,4) | k. A. | 172 | 1,8 (2,4) | k. A. | 0,01 [-0,30; 0,33] 0,936 |
| ergänzend dargestellt: Schmerzintensität (Item 3-6) | 329 | 2,5 (2,2) | k. A. | 172 | 2,1 (2,1) | k. A. | -0,09 [-0,39; 0,20] 0,526 |

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

| Endpunkt | Ribociclib + Fulvestrant | | Fulvestrant | | Intervention vs. Kontrolle |
|---|--------------------------|--|-------------|--|--|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i> | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i> | Hazard Ratio [95 %-KI] ^c p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^a |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung^{g,i} | | | | | |
| Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 | | | | | |
| Globaler Gesundheitszustand | 374 | 35,9 [30,42; 42,35] 124 (33,2) | 198 | 33,4 [24,87; 35,98] 63 (31,8) | 0,90 [0,67; 1,23] 0,509 |
| Körperliche Funktion | 374 | 38,7 [34,60; n. b.] 107 (28,6) | 198 | 35,9 [27,63; n. b.] 57 (28,8) | 0,84 [0,61; 1,17] 0,305 |
| Rollenfunktion | 374 | 37,7 [33,08; 41,43] 122 (32,6) | 198 | 35,9 [30,62; n. b.] 48 (24,2) | 1,18 [0,84; 1,65] 0,334 |
| Emotionale Funktion | 374 | 38,2 [35,91; 41,86] 109 (29,1) | 198 | 33,1 [27,66; 41,72] 58 (29,3) | 0,81 [0,59; 1,12] 0,197 |
| Kognitive Funktion | 374 | 39,6 [33,91; n. b.] 114 (30,5) | 198 | 36,1 [34,89; n. b.] 51 (25,8) | 1,10 [0,79; 1,54] 0,571 |
| Soziale Funktion | 374 | 41,4 [35,91; n. b.] 99 (26,5) | 198 | 38,8 [34,89; n. b.] 40 (20,2) | 1,15 [0,80; 1,66] 0,457 |

Nebenwirkungen

| Endpunkt | Ribociclib + Fulvestrant | | Fulvestrant | | Intervention vs. Kontrolle |
|--|--------------------------|--|-------------|--|--|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i> | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i> | Hazard Ratio [95 %-KI] ^c p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^a |
| Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt) | | | | | |
| | 374 | 0,3 [0,16; 0,30] 369 (98,9) | 198 | 0,4 [0,33; 0,49] 190 (96,0) | - |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) | | | | | |
| | 374 | 44,2 [36,24; n. b.] 122 (32,7) | 198 | n. e. 41 (20,7) | 1,50 [1,05; 2,14] 0,024 |
| Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4) | | | | | |
| | 374 | 1,9 [1,12; 1,97] 305 (81,8) | 198 | 28,1 [21,85; n. b.] 72 (36,4) | 3,90 [3,01; 5,05] <0,001 AD: - 26,2 Monate |
| Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissenⁱ | | | | | |
| | 374 | n. e. 58 (15,5) | 198 | n. e. 13 (6,6) | 2,39 [1,31; 4,36] 0,003 |
| Spezifische unerwünschte Ereignisse | | | | | |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, CTCAE-Grad 3-4) | 373 | 15,7 [10,15; 34,07] 180 (48,3) | 198 | n. e. 6 (3,0) | 21,28 [9,43; 48,02] < 0,001 |
| Darin enthalten: Neutropenie (PT, CTCAE-Grad 3-4) | 373 | 20,1 [11,99; n. b.] 171 (45,8) | 198 | n. e. 2 (1,0) | 59,73 [14,82; 240,85] <0,001 |
| Untersuchungen (SOC, CTCAE-Grad 3-4) | 373 | n. e. [34,04; n. b.] 136 (36,5) | 198 | n. e. 13 (6,6) | 6,36 [3,60; 11,23] <0,001 |
| Augenerkrankungen (SOC, UEs) | 373 | n. e. 86 (23,1) | 198 | n. e. 20 (10,1) | 2,29 [1,41; 3,73] <0,001 |

| Endpunkt | Ribociclib + Fulvestrant | | Fulvestrant | | Intervention vs. Kontrolle |
|---|--------------------------|--|-------------|--|--|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i> | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i> | Hazard Ratio [95 %-KI] ^c p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^a |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs) | 373 | 5,1 [3,91; 8,25] 223 (59,8) | 198 | n. e. [31,61; n. b.] 58 (28,3) | 2,81 [2,09; 3,77] <0,001 |

^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

^b Mediane Zeit bis zum Ereignis und zugehöriges 95 %-KI wurden über die Kaplan-Meier-Methode geschätzt

^c Effekt und KI: Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und / oder Lungenmetastasen gemäß IRT

^d p-Wert: Log-Rank-Test, stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und / oder Lungenmetastasen gemäß IRT

^e Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

^f Eine Zunahme des jeweiligen Scores um mindestens 10 Punkte wurde als klinisch relevante Verschlechterung angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt oder sich die Verschlechterung zum letzten Erhebungszeitpunkt der Patientin ereignete.

^g Todesfälle wurden nicht als Verschlechterung gezählt.

^h Effektschätzung nicht sinnvoll interpretierbar

ⁱ Eine Verminderung des jeweiligen Scores um mindestens 10 Punkte wurde als klinisch relevante Verschlechterung angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt oder sich die Verschlechterung zum letzten Erhebungszeitpunkt der Patientin ereignete.

^j Beendigung der Therapie mit Ribociclib beziehungsweise Placebo; eine alleinige Beendigung der Fulvestrant-Behandlung war im Rahmen der Studie nicht gestattet.

^k Eine Verminderung des Scores um 7 Punkte bzw. um 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen

^l Eine positive Effektschätzung zeigt einen Vorteil für Ribociclib an.

^m Höhere Werte sind mit einem schlechteren Zustand bzw. einem schlechteren Befinden der Patientin gleichzusetzen; eine negative Effektschätzung zeigt einen Vorteil für Ribociclib an.

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; BPI_SF: Brief Pain Inventory – Short Form; 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 Cancer-30; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire-5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; MD = Mittelwertdifferenz; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = bevorzugter Begriff; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SD = Standardabweichung; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

| Endpunktkategorie | Effektrichtung/ Verzerrungspotential | Zusammenfassung |
|---|---|---|
| Mortalität | ↑↑ | Vorteil im Gesamtüberleben |
| Morbidität | ↔ | Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | ↔ | Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede |
| Nebenwirkungen | ↓↓ | Nachteile in den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad 3-4), Therapieabbrüche aufgrund von UE sowie im Detail bei spezifischen UE |
| <p>Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅ : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor. n.b.: nicht bewertbar</p> | | |

Beschluss bezieht sich auf mehrere Nutzenbewertungsverfahren:
 Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage X zu beachten.

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

Studiendesign: randomisiert, doppelblind, zweiarmig

Relevante Teilpopulation: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (19,5 % der Studienpopulation)

Mortalität

| Endpunkt | Ribociclib + Fulvestrant | | Fulvestrant | | Intervention vs. Kontrolle |
|--------------------------------|--------------------------|--|-------------|--|--|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i> | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i> | Hazard Ratio [95 %-KI] ^c p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^a |
| Gesamtüberleben | | | | | |
| Teilpopulation b1 | 100 | n. e. [32,89; n. b.] 42 (42,0) | 39 | 35,4 [20,50; n. b.] 18 (46,2) | 0,70 [0,40; 1,24] 0,226 |
| Gesamt-population ² | 484 | n. e. [42,5; n. e.] 167 (34,5) | 242 | 40 [37,0; n. e.] 108 (44,6) | 0,72 [0,57; 0,92] 0,009 |

Morbidität

| Endpunkt | Ribociclib + Fulvestrant | | Fulvestrant | | Intervention vs. Kontrolle |
|---|--------------------------|--|-------------|--|--|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i> | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i> | Hazard Ratio [95 %-KI] ^c p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^a |
| Progressionsfreies Überleben (PFS)^e | | | | | |
| | 100 | 18,8 [12,5; 23,4] 65 (65) | 39 | 9,5 [3,76; 14,7] 32 (82,1) | 0,49 [0,31; 0,75] 0,001 AD: + 9,3 Monate |

² Das Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation wird für die Bewertung des Gesamtüberlebens in der Teilpopulation b1 herangezogen.

| Endpunkt | Ribociclib + Fulvestrant | | Fulvestrant | | Intervention vs. Kontrolle |
|--|--------------------------|--|-------------|--|--|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i> | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i> | Hazard Ratio [95 %-KI] ^c p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^a |
| Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie^e | | | | | |
| | 100 | 23,3 [16,23; 32,39] 60 (60) | 39 | 16,6 [7,82; 24,31] 29 (74,4) | 0,60 [0,38; 0,95] 0,028 AD: + 6,7 Monate |
| Symptomatik – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung^{f,g} | | | | | |
| Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 | | | | | |
| Fatigue | 100 | 38,7 [19,68; n. b.] 30 (30,0) | 39 | 28,0 [9,20; n. b.] 9 (23,1) | 0,90 [0,42; 1,93] 0,779 |
| Übelkeit / Erbrechen | 100 | n. e. 1 (1,0) | 39 | n. e. 2 (5,1) | 0,21 [0,02; 2,38] 0,165 |
| Schmerzen | 100 | n. e. [31,90; n. b.] 20 (20,0) | 39 | n. e. [12,98; n. b.] 9 (23,1) | 0,61 [0,27; 1,36] 0,227 |
| Dyspnoe | 100 | n. e. 3 (3,0) | 39 | 35,9 [19,32; 35,91] 3 (7,7) | 0,29 [0,06; 1,50] 0,120 |
| Schlaflosigkeit | 100 | n. e. 10 (10,0) | 39 | n. e. 4 (10,3) | 0,80 [0,25; 2,62] 0,714 |
| Appetitverlust | 100 | n. e. 3 (3,0) | 39 | n. e. 0 (0) | -; 0,357 |
| Obstipation | 100 | n. e. 3 (3,0) | 39 | n. e. 2 (5,1) | 0,36 [0,05; 2,61] 0,291 |
| Diarrhö | 100 | n. e. 0 (0) | 39 | n. e. 0 (0) | - |
| Gesundheitszustand | | | | | |
| EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 7 Punkte)^k | | | | | |
| | 100 | 32,5 [14,75; n. e.] 34 (34) | 39 | 22,9 [11,07; 38,67] 14 (35,9) | 0,70 [0,37; 1,34] 0,282 |

| Endpunkt | Ribociclib + Fulvestrant | | Fulvestrant | | Intervention vs. Kontrolle | | |
|---|--------------------------|--|--|--|--|--|---------------------------------|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i> | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i> | Hazard Ratio [95 %-KI] ^c p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^a | | |
| EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)^k | | | | | | | |
| | 100 | 33,1 [16,59; n. e.] 32 (32) | 39 | 28 [11,07; 38,67] 13 (33,3) | 0,69 [0,36; 1,35] | 0,278 | |
| EQ-5D VAS (Mittlere Änderung im Studienverlauf)^l | | | | | | | |
| | | Werte Studienbeginn MW (SD) | Mittlere Änderung im Studienverlauf [95 %-KI] | | Werte Studienbeginn MW (SD) | Mittlere Änderung im Studienverlauf [95 %-KI] | MD [95 %-KI] p-Wert |
| Keine Daten vorhanden | | | | | | | |
| Schmerz (BPI-SF)^m | | | | | | | |
| Stärkster Schmerz (Item 3) | 82 | 2,2 (2,4) | k. A. | 30 | 3,8 (2,7) | k. A. | -0,77 [-1,62; 0,09] 0,080 |
| Beeinträchtigung durch Schmerz (Items 9 a-g) | 82 | 1,4 (2,0) | k. A. | 30 | 2,5 (2,1) | k. A. | -0,58 [-1,24; 0,08] 0,086 |
| <i>ergänzend dargestellt: Schmerzintensität (Item 3-6)</i> | 82 | 1,8 (1,8) | k. A. | 30 | 3,1 (2,0) | k. A. | -0,35 [-1,04; 0,33] 0,310 |

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

| Endpunkt | Ribociclib + Fulvestrant | | Fulvestrant | | Intervention vs. Kontrolle |
|---|--------------------------|--|-------------|--|--|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i> | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i> | Hazard Ratio [95 %-KI] ^c p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^a |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung^{g,i} | | | | | |
| Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 | | | | | |
| Globaler Gesundheitsstatus | 100 | n. e. [19,35; n. b.] 26 (26,0) | 39 | 16,7 [11,83; 35,91] 15 (38,5) | 0,53 [0,28; 1,02] 0,056 |
| Körperliche Funktion | 100 | 38,7 [35,81; n. b.] 26 (26,0) | 39 | 16,7 [13,90; n. b.] 12 (30,8) | 0,52 [0,26; 1,07] 0,072 |
| Rollenfunktion | 100 | 30,5 [22,01; 38,74] 31 (31,0) | 39 | 24,9 [14,95; n. b.] 9 (23,1) | 0,93 [0,43; 1,99] 0,873 |
| Emotionale Funktion | 100 | n. e. [24,94; n. b.] 24 (24,0) | 39 | 22,6 [9,23; 27,96] 15 (38,5) | 0,46 [0,24; 0,88] 0,017 |
| Kognitive Funktion | 100 | 35,9 [22,11; n. b.] 29 (29,0) | 39 | 30,4 [14,78; n. b.] 7 (17,9) | 1,15 [0,49; 2,65] 0,760 |
| Soziale Funktion | 100 | 38,7 [30,92; n. b.] 26 (26,0) | 39 | 16,7 [11,20; 27,96] 13 (33,3) | 0,51 [0,26; 1,02] 0,054 |

Nebenwirkungen

| Endpunkt | Ribociclib + Fulvestrant | | Fulvestrant | | Intervention vs. Kontrolle |
|--|--------------------------|--|-------------|--|--|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i> | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i> | Hazard Ratio [95 %-KI] ^c p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^a |
| Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt) | | | | | |
| | 100 | 0,3 [0,13; 0,49] 100 (100) | 39 | 0,2 [0,07; 0,82] 37 (94,9) | - |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) | | | | | |
| | 100 | 38,5 [22,28; n. b.] 36 (36,0) | 39 | n. e. 6 (15,4) | 2,06 [0,86; 4,95] 0,099 |
| Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4) | | | | | |
| | 100 | 1,7 [0,95; 3,84] 81 (81,0) | 39 | n. e. [9,63; n. b.] 11 (28,2) | 3,94 [2,08; 7,46] <0,001 |
| Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen^l | | | | | |
| | 100 | n. e. 24 (24,0) | 39 | n. e. 2 (5,1) | 4,73 [1,11; 20,12] <0,021 |
| Spezifische unerwünschte Ereignisse | | | | | |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 100 | 15,7 [7,36; n. b.] 48 (48,0) | 39 | n. e. 2 (5,1) | 11,74 [2,84; 48,47] <0,001 |
| Darin enthalten: Neutropenie (PT, CTCAE-Grad 3-4) | 100 | n. e. [15,70; n. b.] 39 (39,0) | 39 | n. e. 0 (0) | - ^h ; <0,001 |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs) | 100 | 7,2 [4,44; 11,76] 56 (56,0) | 39 | n. e. [21,82; n. b.] 8 (20,5) | 2,91 [1,38; 6,13] 0,003 |
| ^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung ^b Mediane Zeit bis zum Ereignis und zugehöriges 95 %-KI wurden über die Kaplan-Meier-Methode geschätzt ^c Effekt und KI: Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und / oder Lungenmetastasen gemäß IRT ^d p-Wert: Log-Rank-Test, stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und / oder Lungenmetastasen gemäß IRT ^e Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers | | | | | |

- ^f Eine Zunahme des jeweiligen Scores um mindestens 10 Punkte wurde als klinisch relevante Verschlechterung angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt oder sich die Verschlechterung zum letzten Erhebungszeitpunkt der Patientin ereignete.
- ^g Todesfälle wurden nicht als Verschlechterung gezählt.
- ^h Effektschätzung nicht sinnvoll interpretierbar
- ⁱ Eine Verminderung des jeweiligen Scores um mindestens 10 Punkte wurde als klinisch relevante Verschlechterung angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt oder sich die Verschlechterung zum letzten Erhebungszeitpunkt der Patientin ereignete.
- ^j Beendigung der Therapie mit Ribociclib beziehungsweise Placebo; eine alleinige Beendigung der Fulvestrant-Behandlung war im Rahmen der Studie nicht gestattet.
- ^k Eine Verminderung des Scores um 7 Punkte bzw. um 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen
- ^l Eine positive Effektschätzung zeigt einen Vorteil für Ribociclib an.
- ^m Höhere Werte sind mit einem schlechteren Zustand bzw. einem schlechteren Befinden der Patientin gleichzusetzen; eine negative Effektschätzung zeigt einen Vorteil für Ribociclib an.

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; BPI_SF: Brief Pain Inventory – Short Form; 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 Cancer-30; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire-5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; MD = Mittelwertdifferenz; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = bevorzugter Begriff; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SD = Standardabweichung; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

| Endpunktkategorie | Effektrichtung/ Verzerrungspotential | Zusammenfassung |
|------------------------------------|---|---|
| Mortalität | ↑ | Vorteil im Gesamtüberleben |
| Morbidität | ↔ | Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | ↑ | Vorteil in der Funktionsskala emotionale Funktion |
| Nebenwirkungen | ↓↓ | Nachteile in den Endpunkten schwere UE (CTCAE-Grad 3-4), Therapieabbrüche aufgrund von UE sowie im Detail bei spezifischen UE |

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor.
- n.b.: nicht bewertbar

”

4. Die Feststellungen unter „2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen“ zu den Patientenpopulationen „a1)“ und „b1)“ werden wie folgt gefasst:

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

- ca. 7 400 - 34 790 Patientinnen

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

- ca. 5 470 - 24 900 Patientinnen“

5. Die Feststellungen unter „3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ werden wie folgt gefasst:

„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: 2. Juni 2020):

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 Patienten 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.“

6. Unter „4. Therapiekosten“ werden die Feststellungen zu den Jahrestherapiekosten zu den Patientenpopulationen „a1)“ und „b1)“ wie folgt gefasst:

„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/Patient |
|---------------------------------|------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel: | |
| Ribociclib | 28.917,11 € |
| plus Fulvestrant | |
| Fulvestrant | 8.980,21 € |
| Gesamt: | 37.897,32 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: | |
| Anastrozol | 183,96 € |
| Letrozol | 164,58 € |
| Exemestan | 412,78 € |
| Tamoxifen | 69,28 € |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. August 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Beschluss bezieht sich auf mehrere Nutzenbewertungsverfahren. Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII beachten.

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

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten/Patient |
|---------------------------------|------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel: | |
| Ribociclib | 28.917,11 € |
| plus Fulvestrant | |
| Fulvestrant | 8.980,21 € |
| Gesamt: | 37.897,32 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: | |
| Tamoxifen | 69,28 € |
| Anastrozol | 183,96 € |
| Fulvestrant | 8.990,75 € |
| Letrozol | 164,58 € |
| Exemestan | 412,78 € |
| Everolimus + Exemestan | |
| Everolimus | 17.145,06 € |
| Exemestan | 412,78 € |
| Gesamt: | 17.557,84 € |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. August 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt“

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 20. August 2020 in Kraft.

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

Berlin, den 20. August 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Beschluss bezieht sich auf mehrere Nutzenbewertungsverfahren.
Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII beachten.