



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Ribociclib (Neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom,
HR+, HER2-, früh mit hohem Rezidivrisiko, adjuvante
Therapie, Kombination mit Aromatasehemmer)

Vom 5. Juni 2025

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	33
4.	Verfahrensablauf	33
5.	Beschluss	35
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	59
B.	Bewertungsverfahren.....	60
1.	Bewertungsgrundlagen	60
2.	Bewertungsentscheidung	60
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	60
2.2	Nutzenbewertung	60
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	61
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	62
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	67
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	68
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	68
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	70

5.1	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH	70
5.2	Stellungnahme BeiGene Germany GmbH	90
5.3	Stellungnahme MSD Sharp & Dohme GmbH.....	95
5.4	Stellungnahme Daiichi Sankyo Deutschland GmbH.....	99
5.5	Stellungnahme Roche Pharma AG.....	105
5.6	Stellungnahme DGGG	125
5.7	Stellungnahme vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	152
5.8	Stellungnahme DGHO.....	156
5.9	Stellungnahme Lilly Deutschland GmbH	180
D.	Anlagen	184
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	184
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	193

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Ribociclib (Kisqali) wurde am 15. September 2017 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 25. November 2024 hat Ribociclib die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 16. Dezember 2024, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8

Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Ribociclib mit dem neuen Anwendungsgebiet

„Kisqali wird in Kombination mit einem Aromatasehemmer als adjuvante Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko angewendet.

Bei prä- oder perimenopausalen Frauen und bei Männern sollte der Aromatasehemmer mit einem Luteinisierendes-Hormon-Release Hormon (LHRH = Luteinising Hormone-Releasing Hormone)-Agonisten kombiniert werden.“

eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 17. März 2025 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Ribociclib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Ribociclib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ribociclib (Kisqali) gemäß Fachinformation

Kisqali wird in Kombination mit einem Aromatasehemmer als adjuvante Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko angewendet.

Bei prä- oder perimenopausalen Frauen und bei Männern sollte der Aromatasehemmer mit einem Luteinisierendes-Hormon-Release Hormon (LHRH = Luteinising Hormone-Releasing Hormone)-Agonisten kombiniert werden.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 5. Juni 2025):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

a1) Prämenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko; adjuvante Behandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer:

- 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-BRCA1/2-Mutationen)
- oder
- ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol oder Exemestan) in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion (Exemestan nur in Kombination mit Triptorelin)

a2) Postmenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko; adjuvante Behandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer:

- ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol) allein, ggf. Tamoxifen falls Aromataseinhibitoren nicht geeignet sind
- oder
- ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Exemestan) in Sequenz nach Tamoxifen
- oder
- Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patientinnen mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen)

a3) Männer mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko; adjuvante Behandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer:

- Tamoxifen
- oder
- Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patienten mit nodal-positivem Brustkrebs)
- oder
- Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patienten mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen)

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Ribociclib Arzneimittel mit den Wirkstoffen Tamoxifen, Anastrozol, Exemestan, Letrozol, Leuprorelin, Goserelin, Triptorelin, Cyclophosphamid, Docetaxel, Doxorubicin, Epirubicin, Fluorouracil, Methotrexat, Paclitaxel, Vincristin, Abemaciclib und Olaparib zugelassen.

Nicht berücksichtigt werden Arzneimittel mit expliziter Zulassung für das Hormonrezeptor (HR)-negative Mammakarzinom, das HER2-positive Mammakarzinom und das fortgeschrittene, metastasierte Mammakarzinom.

- zu 2. Grundsätzlich kommen im Anwendungsgebiet Strahlentherapie, Radiomenolyse und Ovarektomie als nicht-medikamentöse Behandlungen in Betracht.

Die adjuvante Strahlentherapie hat im vorliegenden Anwendungsgebiet einen hohen Stellenwert, insbesondere bei einem hohen Rezidivrisiko. Die adjuvante Strahlentherapie kann sequentiell oder parallel zur endokrinen Therapie durchgeführt werden. Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten bereits vorab eine Strahlentherapie erhalten haben. Eine adjuvante Strahlentherapie ist daher nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

- zu 3. Im Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:

- Abemaciclib (in Kombination mit endokriner Therapie): Beschluss vom 20. Oktober 2022
- Olaparib (als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie): Beschluss vom 16. Februar 2023

Im Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse oder Richtlinien des G-BA für Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen vor:

Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) – Methoden, welche von der Erbringung zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen ausgeschlossen sind:

- Protonentherapie beim Mammakarzinom

Richtlinie zur Regelung von Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Abs. 2 SGB V (DMP-Anforderungen-Richtlinie), Anlage 3 Anforderungen an die Ausgestaltung von strukturierten Behandlungsprogrammen für Patientinnen mit Brustkrebs

Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom

- Arzneimittel Richtlinie, Anlage VI (Off-Label-Use)

- Teil A: XXXVII. Bisphosphonate bei Patientinnen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, postmenopausalem Mammakarzinom: Adjuvante Bisphosphonat-Therapie bei Patientinnen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, postmenopausalem Mammakarzinom

- Teil B: IV. Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt. Entsprechende schriftliche Rückmeldungen wurden nicht abgegeben.

Unter den unter Ziffer 1.) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinien-

empfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannten Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine adjuvante Chemotherapie - sofern angezeigt - abgeschlossen ist.

Für die adjuvante endokrine Therapie liegen unterschiedliche Empfehlungen für prä- und postmenopausale Frauen sowie für Männer vor.

Prämenopausale Frauen

In der adjuvanten Behandlung des Hormonrezeptor (HR)-positiven Brustkrebs bei prämenopausalen Frauen wird in Leitlinien Tamoxifen empfohlen, wobei eine zusätzliche Ausschaltung der Ovarialfunktion erwogen werden soll. Vor dem Hintergrund, dass das vorliegende Anwendungsgebiet explizit Patientinnen mit einem hohen Rezidivrisiko umfasst, wird festgestellt, dass zusätzlich zu Tamoxifen gegebenenfalls eine Ausschaltung der Ovarialfunktion von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst ist.

Daneben wird auch der Wirkstoff Abemaciclib in Leitlinien empfohlen. Abemaciclib ist für die adjuvante Behandlung des HR-positiven, HER-2 negativen, nodal-positiven Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko zugelassen. In der Nutzenbewertung wurde mit Beschluss vom 22. Oktober 2022 festgestellt, dass ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für prämenopausale Frauen vorliegt. Die Geltungsdauer dieser Feststellung ist bis zum 1 Juli 2026 befristet. Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie ist entsprechend der Zulassung für Patientinnen mit nodal-positivem Brustkrebs ebenfalls von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst.

Zudem ist der Wirkstoff Olaparib für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen, die ein HER2-negatives Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko haben, zugelassen. Mit Beschluss vom 16. Februar 2023 wurde ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt. Entsprechend der Zulassung ist auch Olaparib von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst.

Des Weiteren ist der Wirkstoff Triptorelin – ein GnRH-Analogen – neben der Kombination mit Tamoxifen auch in Kombination mit einem Aromataseinhibitor bei prämenopausalen Frauen mit hohem Rezidivrisiko zugelassen. Von dieser Zulassung ist auch die Kombination mit Exemestan umfasst. Daneben sind die Aromataseinhibitoren Anastrozol und Letrozol für initiale endokrine Therapie bei postmenopausalen Frauen zugelassen. In Bezug auf prämenopausale Frauen schließen die Zulassungen von Anastrozol und Letrozol laut Auskunft des Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) jene Patientinnen formal nicht aus, deren Menopause operativ oder medikamentös (mittels LHRH-Agonisten) induziert wurde. In den Stellungnahmen klinischer Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren wird Aromataseinhibitoren in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion neben den weiteren, zuvor genannten Optionen ein hoher Stellenwert in der adjuvanten Behandlung prämenopausaler Patientinnen beigemessen. Vor diesem Hintergrund werden Aromataseinhibitoren (Anastrozol oder Letrozol oder Exemestan) in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion ebenfalls als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt, wobei Exemestan nur in Kombination mit Triptorelin zugelassen ist.

Postmenopausale Frauen

In der adjuvanten Behandlung des HR-positiven Brustkrebs bei postmenopausalen Frauen haben Aromataseinhibitoren einen hohen Stellenwert. Eine Zulassung zur

Behandlung postmenopausaler Frauen liegt für die beiden nicht-steroidalen Aromataseinhibitoren Anastrozol und Letrozol vor. Der steroidale Aromataseinhibitor Exemestan ist nur nach Progression unter Antiöstrogenbehandlung zugelassen und kommt daher nicht zur initialen adjuvanten Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht. Bei Intoleranz gegenüber einem Aromataseinhibitor stellt Tamoxifen die empfohlene Alternative für die (weitere) adjuvante Behandlung dar.

Neben der alleinigen Behandlung mit einem Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol) oder ggf. mit Tamoxifen, falls Aromataseinhibitoren nicht geeignet sind, stellt die sequenzielle Behandlung mit initial Tamoxifen und anschließend einem Aromataseinhibitor („Switchtherapie“) eine weitere Option dar. Hierfür sind die Aromataseinhibitoren Anastrozol und Exemestan nach 2-3 Jahren initialer adjuvanter Therapie mit Tamoxifen zugelassen. Der Aromataseinhibitor Letrozol ist zugelassen nach vorheriger abgeschlossener Tamoxifenbehandlung nach 5 Jahren („erweiterte adjuvante Therapie“). Diese Option mit Letrozol weist, insbesondere unter Beachtung des Berichts des IQWiG², zudem eine relativ schwache Evidenz zum Nutzen auf und wird zudem in Leitlinien weniger stark empfohlen. Daher ist die sequentielle Behandlung mit Tamoxifen und anschließend Letrozol nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst.

Daneben wird auch der Wirkstoff Abemaciclib in Leitlinien empfohlen. In der Nutzenbewertung wurde mit Beschluss vom 22. Oktober 2022 festgestellt, dass für postmenopausale Frauen ein Zusatznutzen nicht belegt ist. Die Geltungsdauer dieser Feststellung ist bis zum 1 Juli 2026 befristet. Vor diesem Hintergrund wird Abemaciclib nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie für postmenopausale Frauen bestimmt.

Zudem ist der Wirkstoff Olaparib für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen, die ein HER2-negatives Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko haben, zugelassen. Mit Beschluss vom 16. Februar 2023 wurde ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen festgestellt. Entsprechend der Zulassung ist auch Olaparib von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst.

Gemäß Leitlinien wird zudem eine adjuvante Bisphosphonat-Therapie bei postmenopausalen Frauen empfohlen. Bisphosphonate sind diesbezüglich nicht zugelassen, allerdings gemäß Anlage VI der Arzneimittelrichtlinie verordnungsfähig. Als eine weitere Therapie soll postmenopausalen Patientinnen nach Auffassung des G-BA eine adjuvante Bisphosphonat-Therapie angeboten werden.

Männer

Das Mammakarzinom des Mannes ist eine sehr seltene Erkrankung. Die Evidenz zu Behandlungsoptionen für Männer mit einem Mammakarzinom ist entsprechend 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. Die Leitlinien empfehlen für Männer primär eine Therapie mit Tamoxifen.

² Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Aromatasehemmer beim Mammakarzinom der Frau; Abschlussbericht; Auftrag A10-03. [online]. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 22. April 2025]. (IQWiG-Berichte; Band 437). URL: https://www.iqwig.de/download/A10-03_Abschlussbericht_Aromatasehemmer-beim-Mammakarzinom.pdf

Zudem ist der Wirkstoff Olaparib für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen, die ein HER2-negatives Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko haben, zugelassen. Mit Beschluss vom 16. Februar 2023 wurde ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen festgestellt. Entsprechend der Zulassung ist auch Olaparib von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst.

Daneben ist auch der Wirkstoff Abemaciclib für Männer zugelassen. In der Nutzenbewertung wurde mit Beschluss vom 22. Oktober 2022 festgestellt, dass für Männer ein Zusatznutzen nicht belegt ist. Vor dem Hintergrund der äußerst limitierten Evidenz wird Abemaciclib als eine zweckmäßige Vergleichstherapie für Männer bestimmt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Ursprünglich wurde die zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientengruppe a1) wie folgt bestimmt:

- „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-BRCA1/2-Mutationen)“.

Mit der Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich einer Aufnahme der Aromataseinhibitoren in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion wird insbesondere den im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren eingebrachten Stellungnahmen klinischer Experten zum Stellenwert der Aromataseinhibitoren bei der adjuvanten Behandlung prämenopausaler Frauen Rechnung getragen.

Die Änderung hat zur Folge, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Ergebnisse der Studie NATALEE zur Patientengruppe a1) herangezogen werden können. Die entsprechenden Ergebnisse der Studie NATALEE wurden vom IQWiG im Addendum zur Dossierbewertung ausgewertet. Zudem waren diese Ergebnisse der Studie NATALEE Gegenstand der Stellungnahmen, weshalb die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine erneute Durchführung des Nutzenbewertungsverfahrens nicht erforderlich macht.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ribociclib wie folgt bewertet:

a1) Prämenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko; adjuvante Behandlung

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

a2) Postmenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko; adjuvante Behandlung

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

a3) Männer mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko; adjuvante Behandlung

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier Ergebnisse der noch laufenden, offenen, randomisierten, kontrollierten Studie NATALEE vorgelegt, in der Ribociclib in Kombination mit Anastrozol oder Letrozol gegenüber Anastrozol oder Letrozol verglichen wird.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im frühen Stadium mit hohem Rezidivrisiko eingeschlossen, deren Tumor vollständig reseziert wurde.

Insgesamt wurden 5101 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Ribociclib in Kombination mit Anastrozol oder Letrozol (Interventionsarm; N = 2549) oder Anastrozol oder Letrozol (Kontrollarm; N = 2552) zugeteilt. Prämenopausale Frauen und Männer beider Studienarme erhielten zusätzlich eine Therapie mit dem GnRH-Analogen Goserelin. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Menopausenstatus (prämenopausale Frauen und Männer vs. postmenopausale Frauen), Tumorstadium (II vs. III), vorheriger neoadjuvanter/adjuvanter Chemotherapie (ja vs. nein) und geographischer Region (Nordamerika/Westeuropa/Ozeanien vs. Rest der Welt).

Die Behandlung mit Ribociclib erfolgte für bis zu 36 Monate (ca. 39 Zyklen) oder bis zum Auftreten eines Rezidivs, inakzeptabler Toxizität, Widerruf der Einwilligung bzw. bis zum Tod. Die endokrine Therapie mit Aromatasehemmern wurde in beiden Studienarmen bis maximal 60 Monate nach der Randomisierung verabreicht oder bis eines der zuvor genannten Ereignisse eintrat. Hinsichtlich der Folgetherapien bestanden keine Einschränkungen.

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

Derzeit liegen zur Studie NATALEE fünf Datenschnitte vor, wovon vier Datenschnitte präspezifiziert waren (Datenschnitte vom 03.09.2021, 15.08.2022, 11.01.2023 und 21.07.2023). Ein weiterer Datenschnitt vom 29.04.2024, der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier berichtet wird, wurde auf Anforderung einer Zulassungsbehörde durchgeführt. Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen des Datenschnitts vom 29.04.2024.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

a1) Prämenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko; adjuvante Behandlung

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich nach einer medianen Beobachtungsdauer von ca. 44 Monaten auf Basis geringer Ereigniszahlen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer im Vergleich zum Kontrollarm.

Das Ausmaß der erzielten Verlängerung des Gesamtüberlebens wird als eine relevante, jedoch nicht über ein geringes Ausmaß hinausgehende Verbesserung bewertet.

Morbidität

Rezidive (Rezidivrate und invasiv-krankheitsfreies Überleben (iDFS))

Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes ist grundsätzlich patientenrelevant. In Bezug darauf ist die Aussagekraft von Endpunkten zu Rezidiven davon abhängig, inwieweit die gewählten Einzelkomponenten dazu geeignet sind, das Scheitern der potenziellen Heilung durch den vorliegenden kurativen Therapieansatz hinreichend abzubilden.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden zu Rezidiven sowohl die Rezidivrate als auch die Auswertung als iDFS betrachtet. Beide Auswertungen umfassen jeweils die folgenden Ereignisse:

- Tod aufgrund jeglicher Ursache,
- lokales Brustkrebsrezidiv,
- regionäres invasives Brustkrebsrezidiv,
- kontralateraler invasiver Brustkrebs,
- Fernrezidiv und
- sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs).

Diese Operationalisierung wird als geeignet angesehen, um ein Scheitern der potenziellen Heilung durch den kurativen Therapieansatz abzubilden.

Sowohl in der Ereignisrate als auch in der Ereigniszeitanalyse (iDFS) zeigt sich bei einer medianen Beobachtungsdauer von ca. 44 Monaten ein statistisch signifikanter Unterschied Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer im Vergleich zum Kontrollarm. Das Ausmaß des erzielten Vorteils bei Rezidiven wird als eine relevante, jedoch nicht über ein geringes Ausmaß hinausgehende Verbesserung bewertet.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23)

In der Studie NATALEE wurde die patientenberichtete Symptomatik mittels des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23 erhoben.

In den Skalen Fatigue, Übelkeit und Erbrechen sowie Verstopfung des QLQ-C30 und den Skalen Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Brustsymptome und Armsymptome des QLQ-BR23 zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) liegt jedoch in keiner Skala vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass die beobachteten Effekte relevant sind. In den übrigen Skalen liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede bzw. zur Skala Belastung durch Haarausfall des QLQ-BR23, mangels eines ausreichend hohen Anteils auswertbarer Patientinnen, keine geeigneten Daten vor.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Daten zum patientenberichteten Gesundheitszustand wurden in der Studie NATALEE mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D erhoben.

In den Ergebnissen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Zusammenfassend liegt in der Endpunktkategorie Morbidität ein Vorteil von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer bei der Vermeidung von Rezidiven vor. Hinsichtlich der patientenberichteten Symptomatik bzw. des Gesundheitszustands liegen keine statistisch signifikanten bzw. keine relevanten Unterschiede vor.

Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23

In der Skala zum globalen Gesundheitsstatus sowie den Funktionsskalen körperliche Funktion, Rollenfunktion, und soziale Funktion des QLQ-C30 zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) liegt jedoch in keiner Skala vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass die beobachteten Effekte relevant sind.

In den übrigen Skalen des QLQ-C30 bzw. des QLQ-BR23 liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede bzw. zur Skala sexueller Genuss des QLQ-BR23, mangels eines ausreichend hohen Anteils auswertbarer Patientinnen, keinen geeigneten Daten vor.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE)

In der Studie NATALEE trat im Interventionsarm bei 99 % und im Kontrollarm bei 90 % der Patientinnen ein unerwünschtes Ereignis auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte SUE, schwere UE und Abbruch wegen UE zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil für Ribociclib in Kombination einem Aromatasehemmer gegenüber dem Kontrollarm.

Spezifische unerwünschte Ereignisse

Im Detail zeigt sich bei den spezifischen UE Neutropenie (PT, schwere UE), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (SOC, UE), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UE), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UE), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UE) und hepatobiliäre Toxizität (SMQ, schwere UE) jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer.

Zusammenfassend lässt sich aufgrund der Nachteile bei den Endpunkten SUE, schwere UE und Abbruch wegen UE insgesamt ein bedeutsamer Nachteil bei den Nebenwirkungen für die Behandlung mit Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer feststellen.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer zur adjuvanten Behandlung bei prämenopausalen Patientinnen mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko, liegen Ergebnisse aus der offenen, randomisierten, kontrollierten und derzeit noch laufenden Studie NATALEE Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich auf Basis geringer Ereigniszahlen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer im Vergleich zum Kontrollarm. Das Ausmaß der erzielten Verlängerung des Gesamtüberlebens wird als eine relevante, jedoch nicht über ein geringes Ausmaß hinausgehende Verbesserung bewertet.

In der Kategorie Morbidität liegt ein Vorteil von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer bei der Vermeidung von Rezidiven vor. In der vorliegenden kurativen Therapiesituation stellt die Vermeidung von Rezidiven ein essenzielles Therapieziel dar. Hinsichtlich der patientenberichteten Symptomatik bzw. des Gesundheitszustands liegen keine statistisch signifikanten bzw. keine relevanten Unterschiede vor.

Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich ebenfalls keine statistisch signifikanten bzw. keine relevanten Unterschiede.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigen sich für Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer statistisch signifikante Nachteile bei den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere unerwünschte Ereignisse (UE), Abbruch wegen UE und im Detail auch bei spezifischen UE.

In der Gesamtbetrachtung stehen den Vorteilen im Gesamtüberleben und bei Rezidiven bedeutsame Nachteile bei den Nebenwirkungen gegenüber. In einer Abwägungsentscheidung kommt der G-BA, vor dem Hintergrund der beobachteten Effektstärke beim Gesamtüberleben und bei den Rezidiven, zu dem Ergebnis, dass die bedeutsamen Nachteile bei den Nebenwirkungen die Vorteile beim Gesamtüberleben und bei Rezidiven infrage stellen. Dabei wird berücksichtigt, dass die Aussagekraft der vorliegenden Ergebnisse zum Gesamtüberleben und zu Rezidiven limitiert ist, insbesondere da Zensierungen bereits früh und dann kontinuierlich über den gesamten Verlauf sowie in relevantem Umfang auftraten. Somit wird festgestellt, dass ein Zusatznutzen für Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer bei Patientengruppe a1) nicht belegt ist.

a2) Postmenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko; adjuvante Behandlung

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich bei einer medianen Beobachtungsdauer von ca. 44 Monaten auf Basis geringer Ereigniszahlen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Morbidität

Rezidive (Rezidivrate und invasiv-krankheitsfreies Überleben (iDFS))

Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes ist grundsätzlich patientenrelevant. In Bezug darauf ist die Aussagekraft von Endpunkten zu Rezidiven davon abhängig, inwieweit die gewählten Einzelkomponenten dazu geeignet sind, das Scheitern der potenziellen Heilung durch den vorliegenden kurativen Therapieansatz hinreichend abzubilden.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden zu Rezidiven sowohl die Rezidivrate als auch die Auswertung als iDFS betrachtet. Beide Auswertungen umfassen jeweils die folgenden Ereignisse:

- Tod aufgrund jeglicher Ursache,

- lokales Brustkrebsrezidiv,
- regionäres invasives Brustkrebsrezidiv,
- kontralateraler invasiver Brustkrebs,
- Fernrezidiv und
- sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs).

Diese Operationalisierung wird als geeignet angesehen, um ein Scheitern der potenziellen Heilung durch den kurativen Therapieansatz abzubilden.

Sowohl in der Ereignisrate als auch in der Ereigniszeitanalyse zeigt sich bei einer medianen Beobachtungsdauer von ca. 44 Monaten ein statistisch signifikanter Unterschied Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer im Vergleich zum Kontrollarm. Das Ausmaß des erzielten Vorteils bei Rezidiven wird als eine relevante, jedoch nicht über ein geringes Ausmaß hinausgehende Verbesserung bewertet.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23)

In der Studie NATALEE wurde die patientenberichtete Symptomatik mittels des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23 erhoben.

In den Skalen Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen sowie Verstopfung des QLQ-C30 und der Skala Nebenwirkungen der systemischen Therapie des QLQ-BR23 zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) liegt jedoch in keiner Skala vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass die beobachteten Effekte relevant sind. In den übrigen Skalen liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede bzw. zur Skala Belastung durch Haarausfall des QLQ-BR23, mangels eines ausreichend hohen Anteils auswertbarer Patientinnen, keinen geeigneten Daten vor.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Daten zum patientenberichteten Gesundheitszustand wurden in der Studie NATALEE mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D erhoben.

In den Ergebnissen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Zusammenfassend liegt in der Endpunktkategorie Morbidität ein Vorteil von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer bei der Vermeidung von Rezidiven vor. Hinsichtlich der patientenberichteten Symptomatik bzw. des Gesundheitszustands liegen keine statistisch signifikanten bzw. keine relevanten Unterschiede vor.

Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23

In den Skalen des QLQ-C30 bzw. des QLQ-BR23 liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor. Zur Skala sexueller Genuss des QLQ-BR23, liegen mangels eines ausreichend hohen Anteils auswertbarer Patientinnen keine geeigneten Daten vor.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE)

In der Studie NATALEE trat im Interventionsarm bei 98 % und im Kontrollarm bei 87 % der Patientinnen ein unerwünschtes Ereignis auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte SUE, schwere UE und Abbruch wegen UE zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil für Ribociclib in Kombination einem Aromatasehemmer gegenüber dem Kontrollarm.

Spezifische unerwünschte Ereignisse

Im Detail zeigt sich bei den spezifischen UE Neutropenie (PT, schwere UE), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (SOC, UE), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UE), Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UE), Ermüdung (PT, schwere UE), hepatobiliäre Toxizität (SMQ, schwere UE) und Nierentoxizität (SMQ, schwere UE) jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer.

Zusammenfassend lässt sich aufgrund der Nachteile bei den Endpunkten SUE, schwere UE und Abbruch wegen UE insgesamt ein bedeutsamer Nachteil bei den Nebenwirkungen für die Behandlung mit Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer feststellen.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer zur adjuvanten Behandlung bei postmenopausalen Patientinnen mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko, liegen Ergebnisse aus der offenen, randomisierten, kontrollierten und derzeit noch laufenden Studie NATALEE Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich auf Basis geringer Ereigniszahlen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Kategorie Morbidität liegt ein Vorteil von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer bei der Vermeidung von Rezidiven vor. In der vorliegenden kurativen Therapiesituation stellt die Vermeidung von Rezidiven ein essenzielles Therapieziel dar. Hinsichtlich der patientenberichteten Symptomatik bzw. des Gesundheitszustands liegen keine statistisch signifikanten bzw. keine relevanten Unterschiede vor.

Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigen sich für Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer statistisch signifikante Nachteile bei den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse, Abbruch wegen UE und im Detail auch bei spezifischen UE.

In der Gesamtbetrachtung stehen dem geringen Vorteil bei Rezidiven bedeutsame Nachteile bei den Nebenwirkungen gegenüber. In einer Abwägungsentscheidung kommt der G-BA, vor dem Hintergrund der beobachteten Effektstärke bei den Rezidiven, zu dem Ergebnis, dass die bedeutsamen Nachteile bei den Nebenwirkungen den Vorteil bei Rezidiven infrage stellen. Dabei wird berücksichtigt, dass die Aussagekraft der vorliegenden Ergebnisse zu Rezidiven limitiert ist, insbesondere da Zensierungen bereits früh und dann kontinuierlich über den gesamten Verlauf sowie in relevantem Umfang auftraten. Der Nachteil bei den Nebenwirkungen erreicht unter Berücksichtigung der klinischen Relevanz allerdings auch kein Ausmaß, das in der Gesamtbewertung die Ableitung eines geringeren Nutzens rechtfertigen würde. Somit wird festgestellt, dass ein Zusatznutzen für Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer bei Patientengruppe a2) nicht belegt ist.

a3) Männer mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko; adjuvante Behandlung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit einem Aromataseinhibitor in Patientengruppe a3) hat der pharmazeutische Unternehmer keine Daten vorgelegt. Ein Zusatznutzen ist somit belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für das Arzneimittel Kisqali mit dem Wirkstoff Ribociclib.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

„Kisqali wird in Kombination mit einem Aromatasehemmer als adjuvante Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko angewendet.

Bei prä- oder perimenopausalen Frauen und bei Männern sollte der Aromatasehemmer mit einem Luteinisierendes-Hormon-Release Hormon (LHRH = Luteinising Hormone-Releasing Hormone)-Agonisten kombiniert werden.“

In diesem Anwendungsgebiet wurden folgende drei Patientengruppen unterschieden:

a1) Prämenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko; adjuvante Behandlung,

a2) Postmenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko; adjuvante Behandlung sowie

a3) Männer mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko; adjuvante Behandlung.

Zu Patientengruppe a1)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde 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-BRCA1/2-Mutationen) oder ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol oder Exemestan) in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion (Exemestan nur in Kombination mit Triptorelin) bestimmt.

Für den Nachweis eines Zusatznutzens hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier Ergebnisse zu einer Teilpopulation der noch laufenden, offenen, randomisierten, kontrollierten Studie NATALEE vorgelegt, in der Ribociclib in Kombination mit Anastrozol oder Letrozol gegenüber Anastrozol oder Letrozol verglichen wird.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich eine relevante, jedoch nicht über ein geringes Ausmaß hinausgehende Verbesserung.

In der Kategorie Morbidität liegt ein Vorteil von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer bei der Vermeidung von Rezidiven vor. Hinsichtlich der patientenberichteten Symptomatik bzw. des Gesundheitszustands liegen, ebenso wie bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, keine statistisch signifikanten bzw. keine relevanten Unterschiede vor.

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Nachteile bei den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse, Abbruch wegen UE und im Detail auch bei spezifischen UE.

In einer Abwägungsentscheidung kommt der G-BA insbesondere vor dem Hintergrund der beobachteten Effektstärke beim Gesamtüberleben und bei den Rezidiven zu dem Ergebnis, dass die bedeutsamen Nachteile bei den Nebenwirkungen die Vorteile beim Gesamtüberleben und bei Rezidiven infrage stellen. Somit wird für Patientengruppe a1) festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Zu Patientengruppe a2)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol) allein, ggf. Tamoxifen falls Aromataseinhibitoren nicht geeignet sind oder ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Exemestan) in Sequenz nach Tamoxifen oder Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patientinnen mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen) bestimmt.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich auf Basis geringer Ereigniszahlen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Kategorie Morbidität liegt ein Vorteil von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer bei der Vermeidung von Rezidiven vor. Hinsichtlich der patientenberichteten Symptomatik bzw. des Gesundheitszustands sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine statistisch signifikanten bzw. keine relevanten Unterschiede vor.

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Nachteile bei den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse, Abbruch wegen UE und im Detail auch bei spezifischen UE.

In einer Abwägungsentscheidung kommt der G-BA insbesondere vor dem Hintergrund der beobachteten Effektstärke bei den Rezidiven, zu dem Ergebnis, dass die bedeutsamen Nachteile bei den Nebenwirkungen den Vorteil bei Rezidiven infrage stellen. Somit wird für Patientengruppe a2) festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Zu Patientengruppe a3)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Tamoxifen oder Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patienten mit nodal-positivem Brustkrebs) oder Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patienten mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen) bestimmt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit einem Aromataseinhibitor in Patientengruppe a3) hat der pharmazeutische Unternehmer keine Daten vorgelegt. Ein Zusatznutzen ist somit belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers ist rechnerisch nachvollziehbar, jedoch mit Unsicherheiten behaftet. Die ergeben sich insbesondere aus Unsicherheiten bezüglich der verwendeten Aufgreifkriterien und unklaren Übertragbarkeiten von Anteilswerten auf die Patientengruppen in den einzelnen Herleitungsschritten.

2.3 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: 22. April 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/kisqali-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ribociclib soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Mammakarzinom erfahrene Fachärztinnen und erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und weitere, an der Onkologie- Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Mai 2025).

Laut Fachinformation von Ribociclib sollte bei prä- oder perimenopausalen Frauen und bei Männern der Aromatasehemmer mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden. Leuprorelin, Triptorelin und Goserelin sind gemäß den jeweiligen Fachinformationen explizit zur Anwendung bei Frauen zugelassen. Vor diesem Hintergrund wird in der Patientengruppe a3) auf die Abbildung von LHRH-Agonisten in der Kostendarstellung verzichtet.

Behandlungsdauer:

Gemäß Fachinformation sollte Ribociclib bis zum Abschluss einer 3-jährigen Behandlung eingenommen werden.

Die Einnahme von Abemaciclib sollte laut Fachinformation ohne Unterbrechung für 2 Jahre erfolgen.

Laut Fachinformation von Olaparib wird empfohlen, dass Patientinnen und Patienten bis zu einem Jahr lang mit Olaparib behandelt werden.

Für postmenopausale Frauen mit hormonrezeptor-positivem frühem invasivem Brustkrebs beträgt die empfohlene Dauer einer adjuvanten endokrinen Therapie gemäß der Fachinformation von Anastrozol 5 Jahre.

In der adjuvanten Behandlung des frühen hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms wird für Tamoxifen laut Fachinformation eine Behandlungsdauer von mindestens 5 Jahren empfohlen.

Bei Patientinnen mit frühem Mammakarzinom sollte die Behandlung mit Exemestan gemäß Fachinformation bis zum Abschluss der 5-jährigen, kombinierten, sequenziellen, adjuvanten Hormontherapie durchgeführt werden.

In der adjuvanten Therapie sollte die Behandlung mit Letrozol laut Fachinformation über 5 Jahre fortgeführt werden.

a1) Prämenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko; adjuvante Behandlung

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ribociclib in Kombination mit einem Aromataseinhibitor				
Ribociclib	an Tag 1 - 21 eines 28-tage-Zyklus	13,0	21	273,0
Anastrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Letrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Exemestan	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Goserelin	1 x alle 28 Tage	13,0	1	13,0
Triptorelin	1 x alle 28 Tage	13,0	1	13,0
Leuprorelin	1 x alle 3 Monate	4,0	1	4,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Tamoxifen (ggf. zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion)				
Tamoxifen	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
ggf. LHRH-Agonist				
Goserelin	1 x alle 28 Tage	13,0	1	13,0
Triptorelin	1 x alle 28 Tage	13,0	1	13,0
Leuprorelin	1 x alle 3 Monate	4,0	1	4,0
Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patientinnen mit nodal-positivem Brustkrebs)				
Abemaciclib	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
Anastrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Letrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin/ Jahr
Exemestan	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Tamoxifen	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Goserelin	1 x alle 28 Tage	13,0	1	13,0
Triptorelin	1 x alle 28 Tage	13,0	1	13,0
Leuprorelin	1 x alle 3 Monate	4,0	1	4,0
Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patientinnen mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen)				
Olaparib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Anastrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Letrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Exemestan	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Tamoxifen	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Goserelin	1 x alle 28 Tage	13,0	1	13,0
Triptorelin	1 x alle 28 Tage	13,0	1	13,0
Leuprorelin	1 x alle 3 Monate	4,0	1	4,0
ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol oder Exemestan) in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion (Exemestan nur in Kombination mit Triptorelin)				
Anastrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Letrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Exemestan	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Goserelin	1 x alle 28 Tage	13,0	1	13,0
Triptorelin	1 x alle 28 Tage	13,0	1	13,0
Leuprorelin	1 x alle 3 Monate	4,0	1	4,0

a2) Postmenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko; adjuvante Behandlung

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ribociclib in Kombination mit einem Aromataseinhibitor				
Ribociclib	an Tag 1 - 21 eines 28-tage-Zyklus	13,0	21	273,0
Anastrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Letrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Exemestan	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol) allein, ggf. Tamoxifen falls Aromataseinhibitoren nicht geeignet sind				
Anastrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Letrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Tamoxifen	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Exemestan) in Sequenz nach Tamoxifen				
Anastrozol in Sequenz nach Tamoxifen				
Tamoxifen	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Anastrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen				
Tamoxifen	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Exemestan	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patientinnen mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen)				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin/ Jahr
Olaparib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Anastrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Letrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Exemestan	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Tamoxifen	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0

a3) Männer mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko; adjuvante Behandlung

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ribociclib in Kombination mit einem Aromataseinhibitor				
Ribociclib	an Tag 1 - 21 eines 28-tage- Zyklus	13,0	21	273,0
Anastrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Letrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Exemestan	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Tamoxifen				
Tamoxifen	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patienten mit nodal-positivem Brustkrebs)				
Abemaciclib	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Anastrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Letrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Exemestan	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Tamoxifen	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patienten mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen)				
Olaparib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Anastrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Letrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Exemestan	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Tamoxifen	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

a1) Prämenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko; adjuvante Behandlung

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ribociclib in Kombination mit einem Aromataseinhibitor					
Ribociclib	400 mg	400 mg	2 x 200 mg	273,0	546 x 200 mg
Anastrozol	1 mg	1 mg	1 x 1mg	365,0	365 x 1 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Letrozol	2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	365,0	365 x 2,5 mg
Exemestan	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	365,0	365 x 25 mg
Goserelin	3,6 mg	3,6 mg	1 x 3,6 mg	13,0	13 x 3,6 mg
Triptorelin	3,75 mg	3,75 mg	1 x 3,75 mg	13,0	13 x 3,75 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4,0	4 x 11,25 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Tamoxifen (ggf. zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion)					
Tamoxifen	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	365,0	365 x 20 mg
ggf. LHRH-Agonist					
Goserelin	3,6 mg	3,6 mg	1 x 3,6 mg	13,0	13 x 3,6 mg
Triptorelin	3,75 mg	3,75 mg	1 x 3,75 mg	13,0	13 x 3,75 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4,0	4 x 11,25 mg
Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patientinnen mit nodal-positivem Brustkrebs)					
Abemaciclib	150 mg	300 mg	2 x 150 mg	365,0	730 x 150 mg
Anastrozol	1 mg	1 mg	1 x 1mg	365,0	365 x 1 mg
Letrozol	2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	365,0	365 x 2,5 mg
Exemestan	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	365,0	365 x 25 mg
Tamoxifen	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	365,0	365 x 20 mg
Goserelin	3,6 mg	3,6 mg	1 x 3,6 mg	13,0	13 x 3,6 mg
Triptorelin	3,75 mg	3,75 mg	1 x 3,75 mg	13,0	13 x 3,75 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4,0	4 x 11,25 mg
Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patientinnen mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen)					
Olaparib	300 mg	600 mg	6 x 100 mg	365,0	2 190 x 100 mg
Anastrozol	1 mg	1 mg	1 x 1mg	365,0	365 x 1 mg
Letrozol	2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	365,0	365 x 2,5 mg
Exemestan	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	365,0	365 x 25 mg
Tamoxifen	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	365,0	365 x 20 mg
Goserelin	3,6 mg	3,6 mg	1 x 3,6 mg	13,0	13 x 3,6 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Triptorelin	3,75 mg	3,75 mg	1 x 3,75 mg	13,0	13 x 3,75 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4,0	4 x 11,25 mg
ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol oder Exemestan) in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion (Exemestan nur in Kombination mit Triptorelin)					
Anastrozol	1 mg	1 mg	1 x 1mg	365,0	365 x 1 mg
Letrozol	2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	365,0	365 x 2,5 mg
Exemestan	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	365,0	365 x 25 mg
Goserelin	3,6 mg	3,6 mg	1 x 3,6 mg	13,0	13 x 3,6 mg
Triptorelin	3,75 mg	3,75 mg	1 x 3,75 mg	13,0	13 x 3,75 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4,0	4 x 11,25 mg

a2) Postmenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko; adjuvante Behandlung

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ribociclib in Kombination mit einem Aromataseinhibitor					
Ribociclib	400 mg	400 mg	2 x 200 mg	273,0	546 x 200 mg
Anastrozol	1 mg	1 mg	1 x 1mg	365,0	365 x 1 mg
Letrozol	2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	365,0	365 x 2,5 mg
Exemestan	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	365,0	365 x 25 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol) allein, ggf. Tamoxifen falls Aromataseinhibitoren nicht geeignet sind					
Tamoxifen	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	365,0	365 x 20 mg
Anastrozol	1 mg	1 mg	1 x 1mg	365,0	365 x 1 mg
Letrozol	2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	365,0	365 x 2,5 mg
Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Exemestan) in Sequenz nach Tamoxifen					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Anastrozol in Sequenz nach Tamoxifen					
Tamoxifen	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	365,0	365 x 20 mg
Anastrozol	1 mg	1 mg	1 x 1mg	365,0	365 x 1 mg
Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen					
Tamoxifen	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	365,0	365 x 20 mg
Exemestan	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	365,0	365 x 25 mg
Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patientinnen mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen)					
Olaparib	300 mg	600 mg	6 x 100 mg	365,0	2 190 x 100 mg
Anastrozol	1 mg	1 mg	1 x 1mg	365,0	365 x 1 mg
Letrozol	2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	365,0	365 x 2,5 mg
Exemestan	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	365,0	365 x 25 mg
Tamoxifen	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	365,0	365 x 20 mg

a3) Männer mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko; adjuvante Behandlung

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ribociclib in Kombination mit einem Aromataseinhibitor					
Ribociclib	400 mg	400 mg	2 x 200 mg	273,0	546 x 200 mg
Anastrozol	1 mg	1 mg	1 x 1mg	365,0	365 x 1 mg
Letrozol	2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	365,0	365 x 2,5 mg
Exemestan	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	365,0	365 x 25 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Tamoxifen					
Tamoxifen	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	365,0	365 x 20 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patienten mit nodal-positivem Brustkrebs)					
Abemaciclib	150 mg	300 mg	2 x 150 mg	365,0	730 x 150 mg
Anastrozol	1 mg	1 mg	1 x 1mg	365,0	365 x 1 mg
Letrozol	2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	365,0	365 x 2,5 mg
Exemestan	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	365,0	365 x 25 mg
Tamoxifen	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	365,0	365 x 20 mg
Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patientinnen mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen)					
Olaparib	300 mg	600 mg	6 x 100 mg	365,0	2 190 x 100 mg
Anastrozol	1 mg	1 mg	1 x 1mg	365,0	365 x 1 mg
Letrozol	2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	365,0	365 x 2,5 mg
Exemestan	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	365,0	365 x 25 mg
Tamoxifen	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	365,0	365 x 20 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenaufpreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ribociclib 400 mg	42 FTA	2 320,48 €	1,77 €	0,00 €	2 318,71 €
Anastrozol 1 mg ³	100 FTA	43,68 €	1,77 €	2,56 €	39,35 €

³ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenaufgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Letrozol 2,5 mg ³	100 FTA	53,48 €	1,77 €	3,33 €	48,38 €
Exemestan 25 mg ³	100 FTA	127,53 €	1,77 €	9,19 €	116,57 €
Goserelin 3,6 mg	3 IMP	632,16 €	1,77 €	34,37 €	596,02 €
Triptorelin 3,75 mg	1 TRS	231,94 €	1,77 €	27,92 €	202,25 €
Leuprorelin 11,25 mg	2 RMS	1010,55 €	1,77 €	55,32 €	953,46 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Anastrozol 1 mg ³	100 FTA	43,68 €	1,77 €	2,56 €	39,35 €
Letrozol 2,5 mg ³	100 FTA	53,48 €	1,77 €	3,33 €	48,38 €
Exemestan 25 mg ³	100 FTA	127,53 €	1,77 €	9,19 €	116,57 €
Goserelin 3,6 mg	3 IMP	632,16 €	1,77 €	34,37 €	596,02 €
Triptorelin 3,75 mg	1 TRS	231,94 €	1,77 €	27,92 €	202,25 €
Leuprorelin 11,25 mg	2 RMS	1010,55 €	1,77 €	55,32 €	953,46 €
Tamoxifen 20 mg ³	100 TAB	28,05 €	1,77 €	1,32 €	24,96 €
Abemaciclib 150 mg	168 FTA	6 338,77 €	1,77 €	358,72 €	5 978,28 €
Olaparib 300 mg	112 FTA	3 194,79 €	1,77 €	179,16 €	3 013,86 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; IMP = Implantat; RMS = Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel; TAB = Tabletten; TRS = Trockensubstanz mit Lösungsmittel					

Stand Lauer-Steuer: 1. Mai 2025

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelmäßige Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem

bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem

Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

a1) Prämenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko; adjuvante Behandlung

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Ribociclib (Kisqali); Kisqali® 200 mg Filmtabletten; Stand: November 2024

a2) Postmenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko; adjuvante Behandlung

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Ribociclib (Kisqali); Kisqali® 200 mg Filmtabletten; Stand: November 2024

a3) Männer mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko; adjuvante Behandlung

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Ribociclib (Kisqali); Kisqali® 200 mg Filmtabletten; Stand: November 2024

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. Juni 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. November 2024 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 16. Dezember 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerFO Nummer 2 fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ribociclib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 17. Dezember 2024 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Ribociclib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. März 2025 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 17. März 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 17. April 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 22. April 2025 statt.

Mit Schreiben vom 23. April 2025 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 12. Mai 2025 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 27. Mai 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 5. Juni 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. Juni 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	26. November 2024	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	15. April 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	22. April 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	29. April 2025 13. Mai 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	27. Mai 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	5. Juni 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 5. Juni 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Ribociclib (Neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HR+, HER2-, früh mit hohem Rezidivrisiko, adjuvante Therapie, Kombination mit Aromatasehemmer)

Vom 5. Juni 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 5. Juni 2025 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 15. Mai 2025 (BAnz AT 14.08.2025 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Ribociclib gemäß den Beschlüssen vom 20. August 2020 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Ribociclib

Beschluss vom: 5. Juni 2025

In Kraft getreten am: 5. Juni 2025

BAnz AT 26.08.2025 B3

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 25. November 2024):

Kisqali wird in Kombination mit einem Aromatasehemmer als adjuvante Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko angewendet.

Bei prä- oder perimenopausalen Frauen und bei Männern sollte der Aromatasehemmer mit einem Luteinisierendes-Hormon-Release Hormon (LHRH = Luteinising Hormone-Releasing Hormone)-Agonisten kombiniert werden.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 5. Juni 2025):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a1) Prämenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko; adjuvante Behandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- 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-BRCA1/2-Mutationen)

oder

- ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol oder Exemestan) in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion (Exemestan nur in Kombination mit Triptorelin)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer gegenüber Anastrozol oder Letrozol:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

a2) Postmenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko; adjuvante Behandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol) allein, ggf. Tamoxifen falls Aromataseinhibitoren nicht geeignet sind
- oder
- ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Exemestan) in Sequenz nach Tamoxifen
- oder
- Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patientinnen mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer gegenüber Anastrozol oder Letrozol:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

a3) Männer mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko; adjuvante Behandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Tamoxifen
- oder
- Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patienten mit nodal-positivem Brustkrebs)
- oder
- Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patienten mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

a1) Prämenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko; adjuvante Behandlung

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
-------------------	---	-----------------

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A24-124) und dem Addendum (A25-51), sofern nicht anders indiziert.

Mortalität	↑	Vorteil im Gesamtüberleben.
Morbidität	↑	Vorteil bei Rezidiven (Rezidivrate, invasiv-krankheitsfreies Überleben).
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Nebenwirkungen	↓	Nachteile in den Endpunkten SUE, schwere UE und Therapieabbrüche aufgrund von UE. Im Detail Nachteile bei spezifischen UE.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

Studie NATALEE:

offene, randomisierte, kontrollierte Studie
 Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol
 Teilpopulation: prämenopausale Frauen

Mortalität

Endpunkt	Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol		Anastrozol oder Letrozol		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	
Gesamtüberleben					
	1115	n. e. 31 (2,8)	1123	n. e. 46 (4,1)	0,63 [0,40; 1,00] 0,049 AD = 1,3 %

Morbidität

Endpunkt	Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol		Anastrozol oder Letrozol		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Rezidive					
Rezidivrate	1115	99 (8,9)	1123	136 (12,1)	0,73 [0,57; 0,93] 0,012 AD = 3,2 %
Tod aufgrund jeglicher Ursache	1115	4 (0,4)	1123	3 (0,3)	-
lokales Brustkrebsrezidiv	1115	4 (0,4)	1123	3 (0,3)	-
regionäres invasives Brustkrebsrezidiv	1115	12 (1,1)	1123	18 (1,6)	-
kontralateraler invasiver Brustkrebs	1115	3 (0,3)	1123	6 (0,5)	-
Fernrezidiv	1115	66 (5,9)	1123	103 (9,2)	-
sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs)	1115	15 (1,3)	1123	13 (1,2)	-
invasiv-krankheits-freies Überleben (iDFS)	1115	99 (8,9) mediane Zeit bis zum Ereignis: n. e.	1123	136 (12,1) mediane Zeit bis zum Ereignis: n. e.	HR: 0,67 [0,52; 0,87] 0,002

Endpunkt	Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol			Anastrozol oder Letrozol			Intervention vs. Kontrolle
	N	Wert Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE)	N	Wert Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE)	MD [95 %-KI] p-Wert ggf. SMD [95 %-KI]
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)							
Fatigue	1059	29,0 (21,5)	4,1 (0,5)	1004	28,1 (20,7)	1,3 (0,5)	2,81 [1,40; 4,21] < 0,001 0,17 [0,09; 0,26]

Endpunkt	Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol			Anastrozol oder Letrozol			Intervention vs. Kontrolle
	N	Wert Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE)	N	Wert Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE)	MD [95 %-KI] p-Wert ggf. SMD [95 %-KI]
Übelkeit und Erbrechen	1059	3,3 (9,3)	2,3 (0,2)	1005	3,5 (9,3)	1,3 (0,2)	1,02 [0,39; 1,66] 0,002 0,14 [0,05; 0,23]
Schmerzen	1060	23,1 (22,3)	3,3 (0,5)	1004	21,5 (21,7)	2,5 (0,5)	0,78 [-0,66; 2,23] 0,288
Dyspnoe	1057	10,7 (19,6)	3,5 (0,5)	1004	10,6 (18,6)	2,6 (0,5)	0,93 [-0,34; 2,20] 0,150
Schlaflosigkeit	1060	33,6 (29,7)	2,7 (0,7)	1005	33,3 (29,9)	2,6 (0,7)	0,09 [-1,74; 1,91] 0,927
Appetitverlust	1059	7,8 (18,3)	2,2 (0,4)	1005	7,6 (17,5)	1,7 (0,4)	0,53 [-0,56; 1,63] 0,339
Verstopfung	1055	10,6 (21,0)	4,6 (0,5)	1004	11,6 (21,7)	3,1 (0,5)	1,54 [0,16; 2,93] 0,029 0,10 [0,01; 0,18]
Diarrhö	1055	4,6 (13,2)	2,1 (0,3)	1003	4,5 (12,8)	1,7 (0,3)	0,37 [-0,54; 1,27] 0,427
Symptomatik (EORTC QLQ-BR23)							
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	1060	17,9 (13,1)	5,8 (0,4)	1003	17,8 (13,7)	3,3 (0,4)	2,52 [1,53; 3,52] < 0,001 0,22 [0,13; 0,31]
Brustsymptome	1052	21,0 (18,8)	-4,8 (0,4)	1001	20,1 (18,4)	-5,8 (0,4)	1,01 [0,04; 1,99] 0,041 0,09 [0,00; 0,18]

Endpunkt	Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol			Anastrozol oder Letrozol			Intervention vs. Kontrolle
	N	Wert Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE)	N	Wert Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE)	MD [95 %-KI] p-Wert ggf. SMD [95 %-KI]
Armsymptome	1054	24,9 (21,6)	-0,3 (0,4)	1000	24,8 (20,8)	-2,1 (0,5)	1,78 [0,54; 3,03] 0,005 0,12 [0,04; 0,21]
Belastung durch Haarausfall	Keine geeigneten Daten ^b						
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)							
	1051	78,2 (14,7)	-1,2 (0,4)	999	77,6 (15,1)	-0,5 (0,4)	-0,64 [-1,70; 0,41] 0,232

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol			Anastrozol oder Letrozol			Intervention vs. Kontrolle
	N	Wert Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE)	N	Wert Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE)	MD [95 %-KI] p-Wert ggf. SMD [95 %-KI]
EORTC QLQ-C30							
globaler Gesundheitsstatus	1056	73,7 (17,3)	-3,5 (0,4)	1003	74,4 (16,8)	-2,4 (0,4)	-1,16 [-2,31; -0,02] 0,047 - 0,09 [-0,17; -0,00]
körperliche Funktion	1060	85,9 (14,3)	-1,5 (0,3)	1003	86,3 (13,8)	-0,3 (0,3)	-1,22 [-2,15; -0,30] 0,010 -0,11 [-0,20; -0,03]

Endpunkt	Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol			Anastrozol oder Letrozol			Intervention vs. Kontrolle
	N	Wert Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE)	N	Wert Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE)	MD [95 %-KI] p-Wert ggf. SMD [95 %-KI]
Rollenfunktion	1059	83,0 (21,8)	-2,9 (0,5)	1004	83,6 (20,6)	-1,3 (0,5)	-1,64 [-3,06; -0,22] 0,023 -0,10 [-0,19; -0,01]
emotionale Funktion	1056	77,6 (20,3)	-5,8 (0,5)	1003	78,5 (19,1)	-5,4 (0,5)	-0,48 [-1,85; 0,89] 0,494
kognitive Funktion	1056	81,4 (20,7)	-6,2 (0,5)	1003	81,6 (20,2)	-5,2 (0,5)	-1,05 [-2,49; 0,38] 0,150
soziale Funktion	1056	80,4 (24,3)	-0,2 (0,5)	1002	81,7 (22,0)	1,9 (0,5)	-2,08 [-3,52; -0,64] 0,005 -0,12 [-0,21; -0,04]
EORTC QLQ-BR23							
Körperbild	1060	69,3 (28,1)	2,1 (0,6)	1000	69,6 (27,4)	3,5 (0,6)	-1,35 [-2,98; 0,29] 0,106
sexuelle Funktion	1047	25,6 (23,1)	-5,0 (0,4)	994	25,1 (22,4)	-4,42 (0,46)	-0,57 [-1,82; 0,68] 0,372
sexueller Genuss	Keine geeigneten Daten ^c						
Zukunftsperspektive	1058	45,3 (31,6)	10,0 (0,7)	997	46,0 (31,5)	11,3 (0,7)	-1,32 [-3,21; 0,58] 0,174

Nebenwirkungen

Endpunkt	Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol		Anastrozol oder Letrozol		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	1108	1093 (98,6)	1070	964 (90,1)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	1108	145 (13,1)	1070	105 (9,8)	1,33 [1,05; 1,69] 0,017 AD = 3,3 %
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	1108	734 (66,2)	1070	200 (18,7)	3,54 [3,11; 4,04] < 0,001 AD = 47,5 %
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen^d					
	1108	190 (17,1)	1070	60 (5,6)	3,06 [2,32; 4,04] < 0,001 AD = 11,5 %
Spezifische unerwünschte Ereignisse^e					
Neutropenie (PT, schwere UE)	1108	335 (30,2)	1070	9 (0,8)	35,95 [18,64; 69,32] < 0,001 AD = 29,4 %
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE)	1108	416 (37,5)	1070	227 (21,2)	1,77 [1,54; 2,03] < 0,001 AD = 16,3 %
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (SOC, UE)	1108	339 (30,6)	1070	186 (17,4)	1,76 [1,50; 2,06] < 0,001 AD = 13,2 %
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UE)	1108	57 (5,1)	1070	29 (2,7)	1,90 [1,22; 2,94] 0,004 AD = 2,4 %

Endpunkt	Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol		Anastrozol oder Letrozol		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UE)	1108	24 (2,2)	1070	9 (0,8)	2,58 [1,20; 5,51] 0,012 AD = 1,4 %
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UE)	1108	24 (2,2)	1070	9 (0,8)	2,58 [1,20; 5,51] 0,012 AD = 1,4 %
hepatobiliäre Toxizität (SMQ, schwere UE)	1108	75 (6,8)	1070	21 (2,0)	3,45 [2,14; 5,55] < 0,001 AD = 4,8 %

^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung.
^b In die Auswertung gingen nur 299 (27 %) Patientinnen im Interventionsarm vs. 256 (23 %) Patientinnen im Kontrollarm ein.
^c In die Auswertung gingen nur 630 (57 %) Patientinnen im Interventionsarm vs. 598 (53 %) Patientinnen im Kontrollarm ein.
^d Abbruch einer Therapiekomponente
^e Auswahl nach der Methodik des IQWiG; Auswahl anhand der in der Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz.

Verwendete Abkürzungen:
AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; 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; SD = Standardabweichung; SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz; SMQ = standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC = Systemorganklasse; vs. = versus

a2) Postmenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko; adjuvante Behandlung

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↑	Vorteil bei Rezidiven (Rezidivrate, invasiv-krankheitsfreies Überleben).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Nebenwirkungen	↓	Nachteile in den Endpunkten SUE, schwere UE und Therapieabbrüche aufgrund von UE. Im Detail Nachteile bei spezifischen UE.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

Studie NATALEE:

offene, randomisierte, kontrollierte Studie
 Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol
 Teilpopulation: postmenopausale Frauen

Mortalität

Endpunkt	Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol		Anastrozol oder Letrozol		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	
Gesamtüberleben					
	1424	n. e. 74 (5,2)	1420	n. e. 75 (5,3)	0,94 [0,68; 1,30] 0,724

Morbidität

Endpunkt	Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol		Anastrozol oder Letrozol		Intervention vs. Kontrolle
	N	<i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	<i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	
Rezidive					
Rezidivrate	1424	164 (11,5)	1420	203 (14,3)	0,81

Endpunkt	Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol		Anastrozol oder Letrozol		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
					[0,67; 0,98] 0,027 AD = 2,8 %
Tod aufgrund jeglicher Ursache	1424	13 (0,9)	1420	8 (0,6)	-
lokales Brustkrebsrezidiv	1424	4 (0,3)	1420	6 (0,4)	-
regionäres invasives Brustkrebsrezidiv	1424	13 (0,9)	1420	31 (2,2)	-
kontralateraler invasiver Brustkrebs	1424	8 (0,6)	1420	4 (0,3)	-
Fernrezidiv	1424	110 (7,7)	1420	142 (10,0)	-
sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs)	1424	24 (1,7)	1420	27 (1,9)	-
invasiv-krankheitsfreies Überleben (iDFS)	1424	164 (11,5) mediane Zeit bis zum Ereignis: n. e.	1420	203 (14,3) mediane Zeit bis zum Ereignis: n. e.	HR: 0,75 [0,61; 0,92] 0,005

Endpunkt	Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol			Anastrozol oder Letrozol			Intervention vs. Kontrolle
	N	Wert Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE)	N	Wert Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE)	MD [95 %-KI] p-Wert ggf. SMD [95 %-KI]
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)							
Fatigue	1325	26,6 (20,3)	2,8 (0,4)	1263	27,4 (20,9)	2,7 (0,4)	0,05 [-1,13; 1,22] 0,939
Übelkeit und Erbrechen	1325	3,1 (9,2)	2,0 (0,2)	1263	3,2 (9,0)	1,1 (0,2)	0,88 [0,33; 1,44] 0,002

Endpunkt	Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol			Anastrozol oder Letrozol			Intervention vs. Kontrolle
	N	Wert Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE)	N	Wert Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE)	MD [95 %-KI] p-Wert ggf. SMD [95 %-KI]
							0,12 [0,05; 0,20]
Schmerzen	1328	21,3 (21,8)	3,0 (0,5)	1263	21,3 (22,2)	4,5 (0,5)	-1,52 [-2,82; -0,21] 0,022 -0,09 [-0,17; -0,01]
Dyspnoe	1322	11,1 (19,0)	3,5 (0,4)	1260	12,5 (20,9)	3,4 (0,4)	0,11 [-1,08; 1,30] 0,853
Schlaflosigkeit	1322	30,2 (29,6)	2,2 (0,5)	1261	29,3 (28,5)	3,4 (0,6)	-1,22 [-2,75; 0,30] 0,116
Appetitverlust	1325	8,1 (18,5)	1,1 (0,4)	1261	8,9 (19,2)	0,6 (0,4)	0,47 [-0,51; 1,44] 0,349
Verstopfung	1323	10,9 (20,8)	4,1 (0,4)	1263	11,3 (21,5)	1,3 (0,4)	2,78 [1,57; 3,98] < 0,001 0,18 [0,10; 0,26]
Diarrhö	1322	5,8 (14,4)	1,2 (0,3)	1259	5,4 (14,2)	1,8 (0,3)	-0,58 [-1,36; 0,20] 0,144
Symptomatik (EORTC QLQ-BR23)							
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	1329	16,0 (13,5)	4,2 (0,3)	1257	16,2 (13,7)	3,0 (0,3)	1,22 [0,37; 2,07] 0,005 0,11 [0,03; 0,19]
Brustsymptome	1322	18,9 (17,8)	-5,5 (0,3)	1259	19,8 (18,7)	-5,5 (0,3)	0,01 [-0,87; 0,89] 0,981
Armsymptome	1323	22,2 (20,6)	0,3 (0,4)	1261	24,0 (21,7)	-0,3 (0,4)	0,58 [-0,58; 1,74] 0,329

Endpunkt	Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol			Anastrozol oder Letrozol			Intervention vs. Kontrolle
	N	Wert Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE)	N	Wert Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE)	MD [95 %-KI] p-Wert ggf. SMD [95 %-KI]
Belastung durch Haarausfall	Keine geeigneten Daten ^b						
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)							
	1323	78,6 (14,9)	-1,6 (0,3)	1259	78,2 (14,8)	-1,3 (0,3)	-0,27 [-1,13; 0,59] 0,540

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol			Anastrozol oder Letrozol			Intervention vs. Kontrolle
	N	Wert Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE)	N	Wert Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE)	MD [95 %-KI] p-Wert ggf. SMD [95 %-KI]
EORTC QLQ-C30							
globaler Gesundheitsstatus	1322	74,0 (17,7)	-2,8 (0,4)	1258	73,2 (18,4)	-2,4 (0,4)	-0,43 [-1,40; 0,54] 0,388
körperliche Funktion	1326	84,5 (15,2)	-2,2 (0,3)	1264	83,5 (15,5)	-2,8 (0,3)	0,64 [-0,27; 1,56] 0,168
Rollenfunktion	1325	84,8 (21,0)	-3,0 (0,4)	1264	84,3 (21,5)	-3,5 (0,4)	0,57 [-0,63; 1,78] 0,353
emotionale Funktion	1323	80,4 (19,6)	-2,8 (0,4)	1259	80,6 (19,5)	-3,8 (0,4)	0,98 [-0,14; 2,10] 0,088

Endpunkt	Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol			Anastrozol oder Letrozol			Intervention vs. Kontrolle
	N	Wert Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE)	N	Wert Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW (SE)	MD [95 %-KI] p-Wert ggf. SMD [95 %-KI]
kognitive Funktion	1322	85,2 (18,7)	-4,5 (0,4)	1260	84,0 (19,4)	-5,1 (0,4)	0,62 [-0,50; 1,75] 0,278
soziale Funktion	1323	85,9 (20,4)	0,4 (0,3)	1259	84,6 (22,2)	0,5 (0,3)	-0,05 [-0,90; 0,80] 0,911
EORTC QLQ-BR23							
Körperbild	1327	74,3 (25,9)	2,7 (0,5)	1254	74,3 (26,4)	2,1 (0,5)	0,57 [-0,76; 1,90] 0,401
sexuelle Funktion	1297	18,3 (21,7)	-1,9 (0,4)	1221	16,8 (21,2)	-2,1 (0,4)	0,12 [-0,88; 1,13] 0,808
sexueller Genuss	Keine geeigneten Daten ^c						
Zukunfts-perspektive	1327	52,2 (31,2)	9,1 (0,5)	1252	51,3 (31,7)	8,1 (0,5)	0,94 [-0,55; 2,43] 0,215

Nebenwirkungen

Endpunkt	Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol		Anastrozol oder Letrozol		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	1409	1376 (97,7)	1362	1183 (86,9)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	1409	229 (16,3)	1362	162 (11,9)	1,37 [1,13; 1,65] < 0,001 AD = 4,4 %

Endpunkt	Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol		Anastrozol oder Letrozol		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	1409	883 (62,7)	1362	280 (20,6)	3,05 [2,73; 3,41] < 0,001 AD = 42,1 %
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen^d					
	1409	340 (24,1)	1362	68 (5,0)	4,83 [3,77; 6,20] < 0,001 AD = 19,1 %
Spezifische unerwünschte Ereignisse^e					
Neutropenie (PT, schwere UE)	1409	374 (26,5)	1362	4 (0,3)	90,38 [33,84; 241,39] < 0,001 AD = 26,2 %
Erkrankungen des Gastrointestinaltra kts (SOC, UEs)	1409	760 (53,9)	1362	384 (28,2)	1,91 [1,74; 2,11] < 0,001 AD = 25,7 %
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE)	1409	536 (38,0)	1362	274 (20,1)	1,89 [1,67; 2,14] < 0,001 AD = 17,9 %
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (SOC, UE)	1409	34 (2,4)	1362	16 (1,2)	2,05 [1,14; 3,70] 0,015 AD = 1,2 %
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UE)	1409	89 (6,3)	1362	51 (3,7)	1,69 [1,21; 2,36] 0,002 AD = 2,6 %
Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UE)	1409	40 (2,8)	1362	16 (1,2)	2,42 [1,36; 4,29] 0,002 AD = 1,6 %
Ermüdung	1409	15 (1,1)	1362	3 (0,2)	4,83

Endpunkt	Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol		Anastrozol oder Letrozol		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
(PT, schwere UE)					[1,40; 16,66] 0,006 AD = 0,9 %
hepatobiliäre Toxizität (SMQ, schwere UE)	1409	142 (10,1)	1362	21 (1,5)	6,54 [4,16; 10,27] < 0,001 AD = 8,6 %
Nierentoxizität (SMQ, schwere UE)	1409	7 (0,5)	1362	0 (0)	14,50 [0,83; 253,63] 0,009 AD = 0,5 %

^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung.
^b In die Auswertung gingen nur 356 (25 %) Patientinnen im Interventionsarm vs. 351 (25 %) Patientinnen im Kontrollarm ein.
^c In die Auswertung gingen nur 583 (41 %) Patientinnen im Interventionsarm vs. 513 (36 %) Patientinnen im Kontrollarm ein.
^d Abbruch einer Therapiekomponente
^e Auswahl nach der Methodik des IQWiG; Auswahl anhand der in der Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz.

Verwendete Abkürzungen:
AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; 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; SD = Standardabweichung; SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz; SMQ = standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC = Systemorganklasse; vs. = versus

a3) Männer mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko; adjuvante Behandlung

Es liegen keine Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.

Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

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

a1) Prämenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko; adjuvante Behandlung

circa 940 - 4020 Patientinnen

a2) Postmenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko; adjuvante Behandlung

circa 2770 - 11860 Patientinnen

a3) Männer mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko; adjuvante Behandlung

circa 20 - 80 Patienten

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: 22. April 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/kisqali-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ribociclib soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Mammakarzinom erfahrene Fachärztinnen und erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

a1) Prämenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko; adjuvante Behandlung

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ribociclib in Kombination mit einem Aromataseinhibitor	
1. bis 3. Behandlungsjahr	
Ribociclib	30 143,23 €
Anastrozol	143,63 €
Letrozol	176,59 €
Exemestan	425,48 €
Gesamt	30 286,86 € - 30 568,71 €
LHRH-Agonist ²	1 851,93 € - 2 629,25 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Tamoxifen (ggf. zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion)	
1. bis mindestens 5. Behandlungsjahr	
Tamoxifen	91,10 €
ggf. LHRH-Agonist ²	1 906,92 € - 2 629,25 €
Gesamt	72,34 € - 2 701,59 €
Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patientinnen mit nodal-positivem Brustkrebs)	
1. bis 2. Behandlungsjahr	
Abemaciclib	25 977,05 €
Tamoxifen	91,10 €
Anastrozol	143,63 €
Letrozol	176,59 €
Exemestan	425,48 €
Gesamt	26 049,39 € - 26 402,53 €
LHRH-Agonist ²	1 906,92 € - 2 629,25 €
Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patientinnen mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen)	
1. Behandlungsjahr	
Olaparib als Monotherapie	
Olaparib	60 277,20 €

² Goserelin, Leuprorelin oder Triptorelin

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin
Olaparib in Kombination mit einer endokrinen Therapie	
Olaparib	60 277,20 €
Tamoxifen	91,10 €
Anastrozol	143,63 €
Letrozol	176,59 €
Exemestan	425,48 €
Gesamt	60 349,54 € - 60 702,68 €
LHRH-Agonist ²	1 906,92 € - 2 629,25 €
ein Aromataseinhibitor (Anastrozol, Letrozol oder Exemestan) in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion (Exemestan nur in Kombination mit Triptorelin)	
1. bis 5. Behandlungsjahr	
Anastrozol	143,63 €
LHRH-Agonist ²	1 906,92 € - 2 629,25 €
Gesamt	2 050,55 € - 2 772,88 €
1. bis 5. Behandlungsjahr	
Letrozol	176,59 €
LHRH-Agonist ²	1 906,92 € - 2 629,25 €
Gesamt	2 083,51 € - 2 805,84 €
1. bis 5. Behandlungsjahr	
Exemestan	425,48 €
Triptorelin	2 629,25 €
Gesamt	3 054,73 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2025)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

a2) Postmenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko; adjuvante Behandlung

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ribociclib in Kombination mit einem Aromataseinhibitor	
1. bis 3. Behandlungsjahr	
Ribociclib	30 143,23 €
Anastrozol	143,63 €
Letrozol	176,59 €
Exemestan	425,48 €
Gesamt	30 286,86 € - 30 568,71 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol) allein, ggf. Tamoxifen falls Aromataseinhibitoren nicht geeignet sind	
1. bis 5. Behandlungsjahr	
Anastrozol	143,63 €
1. bis 5. Behandlungsjahr	
Letrozol	176,59 €
1. bis mindestens 5. Behandlungsjahr	
Tamoxifen ³	91,10 €
Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Exemestan) in Sequenz nach Tamoxifen	
Anastrozol in Sequenz nach Tamoxifen	
bis zum 2. oder 3. Behandlungsjahr	
Tamoxifen	91,10 €
ab dem 3. oder 4. bis zum 5. Behandlungsjahr	
Anastrozol	143,63 €
Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen	
bis zum 2. oder 3. Behandlungsjahr	
Tamoxifen	72,34 €
ab dem 3. oder 4. bis zum 5. Behandlungsjahr	
Exemestan	425,48 €
Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patientinnen mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen)	
1. Behandlungsjahr	
Olaparib als Monotherapie	
Olaparib	60 277,20 €
Olaparib in Kombination mit einer endokrinen Therapie	
Olaparib	60 277,20 €
Tamoxifen	91,10 €
Anastrozol	143,63 €
Letrozol	176,59 €
Exemestan	425,48 €
Gesamt	60 349,54 € - 60 702,68 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2025)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

³ Falls Aromataseinhibitoren nicht geeignet sind.

a3) Männer mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko; adjuvante Behandlung

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ribociclib in Kombination mit einem Aromataseinhibitor	
1. bis 3. Behandlungsjahr	
Ribociclib	30 143,23 €
Anastrozol	143,63 €
Letrozol	176,59 €
Exemestan	425,48 €
Gesamt	30 286,86 € - 30 568,71 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Tamoxifen	
1. bis mindestens 5. Behandlungsjahr	
Tamoxifen	91,10 €
Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patienten mit nodal-positivem Brustkrebs)	
1. bis 2. Behandlungsjahr	
Abemaciclib	25 977,05 €
Tamoxifen	91,10 €
Anastrozol	143,63 €
Letrozol	176,59 €
Exemestan	425,48 €
Gesamt	26 049,39 € - 26 402,53 €
Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patienten mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen)	
1. Behandlungsjahr	
Olaparib als Monotherapie	
Olaparib	60 277,20 €
Olaparib in Kombination mit einer endokrinen Therapie	
Olaparib	60 277,20 €
Tamoxifen	91,10 €
Anastrozol	143,63 €
Letrozol	176,59 €
Exemestan	425,48 €
Gesamt	60 349,54 € - 60 702,68 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tabax: 1. Mai 2025)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

a1) Prämenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko; adjuvante Behandlung

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

a2) Postmenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko; adjuvante Behandlung

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

a3) Männer mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko; adjuvante Behandlung

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 5. Juni 2025 in Kraft.

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

Berlin, den 5. Juni 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 26.08.2025 B3

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0&year=2025&edition=BAnz+AT+26.08.2025>

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 16. Dezember 2024 ein Dossier zum Wirkstoff Ribociclib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 17. März 2025 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 12. Mai 2025 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ribociclib (Neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HR+, HER2-, früh mit hohem Rezi



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ribociclib (Neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HR+, HER2-, früh mit hohem Rezidivrisiko, adjuvante Therapie, Kombination mit Aromatasehemmer)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Ribociclib
- **Handelsname:** Kisqali
- **Therapeutisches Gebiet:** Mammakarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Novartis Pharma GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.12.2024
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 17.03.2025
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 07.04.2025
- **Beschlussfassung:** Anfang Juni 2025
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2024-12-15-D-1137)

Modul 1

(PDF 489,47 kB)

Modul 2

(PDF 473,81 kB)

Modul 3

(PDF 1,39 MB)

Modul 4

(PDF 26,00 MB)

Anhang 1 zu Modul 4

(PDF 31,07 MB)

Anhang 2 zu Modul 4

(PDF 35,36 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1157/>

17.03.2025 - Seite 1 von 5

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 3,24 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Ribociclib (Kisqali)

Kisqali wird in Kombination mit einem Aromatasehemmer als adjuvante Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko angewendet.

Bei prä- oder perimenopausalen Frauen und bei Männern sollte der Aromatasehemmer mit einem Luteinisierendes-Hormon-Release Hormon (LHRH = Luteinising Hormone-Releasing Hormone)-Agonisten kombiniert werden.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

a1) Prämenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko; adjuvante Behandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ribociclib in Kombination mit einem Aromataseinhibitor:

- 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-BRCA1/2-Mutationen)

a2) Postmenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko; adjuvante Behandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ribociclib in Kombination mit einem Aromataseinhibitor:

- ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol) allein, ggf. Tamoxifen falls Aromataseinhibitoren nicht geeignet sind, oder
- ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Exemestan) in Sequenz nach Tamoxifen oder
- Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patientinnen mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen)

a3) Männer mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko; adjuvante Behandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ribociclib in Kombination mit einem Aromataseinhibitor:

- Tamoxifen oder
- Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patienten mit nodal-positivem Brustkrebs) oder
- Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patienten mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen)

Stand der Information: November 2024

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie
<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1157/> 17.03.2025 - Seite 2 von 5

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ribociclib (Neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HR+, HER2-, früh mit hohem Rezidivrisiko)
spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 17.03.2025 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 678,57 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 247,36 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 07.04.2025
 - Mündliche Anhörung: 22.04.2025
- Bitte melden Sie sich bis zum 14.04.2025 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V **Word**

(Word 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **07.04.2025** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Ribociclib - 2024-12-15-D-1137*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerFO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 22.04.2025 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 14.04.2025 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Juni 2025). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ribociclib (Neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HR+, HER2-, früh mit hohem Rezi

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.09.2017 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)

[Verfahren vom 15.01.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.03.2020 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.03.2020 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#) ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 22. April 2025 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Ribociclib**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Novartis Pharma GmbH	07.04.2025
BeiGene Germany GmbH	25.03.2025
MSD Sharp & Dohme GmbH	31.03.2025
Daiichi Sankyo Deutschland GmbH	04.04.2025
Roche Pharma AG	04.04.2025
Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) e.V. in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG)	07.04.2025
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	07.04.2025
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)*	08.04.2025
Lilly Deutschland GmbH*	08.04.2025

* verfristet

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Novartis Pharma GmbH						
Hr. Dr. Wasmuth	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Marx	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Dr. Roos	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Wohlgemuth	ja	nein	nein	nein	nein	ja
BeiGene Germany GmbH						
Fr. Rohr	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Dr. Rakebrandt	ja	nein	nein	nein	nein	ja
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Fr. Dr. Gerstner	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Gau	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Daiichi Sankyo Deutschland GmbH						
Hr. Maaske	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Badke	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Roche Pharma AG						
Fr. Dr. Mißbach	ja	nein	nein	nein	nein	nein

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Fr. Dr. Sobel	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) e.V. in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG)						
Hr. Prof. Dr. Schmidt	nein	ja	ja	ja	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)						
Fr. Prof. Dr. Lüftner	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Hr. Prof. Dr. Tesch	ja	ja	ja	nein	ja	ja
Lilly Deutschland GmbH						
Fr. Dr. Schuller	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Fröhner	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	07.04.2025
Stellungnahme zu	Ribociclib/Kisqali
Stellungnahme von	<i>Novartis Pharma GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Seit dem 25. November 2024 ist Ribociclib mit dem Handelsnamen Kisqali® in Kombination mit einem Aromatasehemmer als adjuvante Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko zugelassen. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen und bei Männern sollte der Aromatasehemmer mit einem Luteinisierendes-Hormon-Release Hormon (LHRH = Luteinising Hormone-Releasing Hormone)-Agonisten kombiniert werden [1].

Die Novartis Pharma GmbH (im Folgenden Novartis) hat am 16. Dezember 2024 ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ribociclib für die oben genannte Indikation eingereicht. Am 15. Dezember 2024 hat das Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V begonnen. Am 17. März 2025 hat das IQWiG die Nutzenbewertung zum Projekt A24-124 als Bericht Nr. 1953 veröffentlicht.

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung gibt der G-BA gemäß § 92 Abs. 3a SGB V auch dem betroffenen pharmazeutischen Unternehmer Gelegenheit zur Stellungnahme. Novartis nimmt als der für Kisqali® verantwortliche pharmazeutische Unternehmer in Deutschland zu folgenden Punkten Stellung:

- Zweckmäßige Vergleichstherapie bei prämenopausalen Frauen und Eignung der Studie NATALEE zur Nutzenbewertung für diese Teilpopulation
- Eignung des post hoc durchgeführten Datenschnitts vom 29.04.2024 zur Nutzenbewertung
- Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation, Bewertung des Vorgehens des pU

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie bei prämenopausalen Frauen und Eignung der Studie NATALEE zur Nutzenbewertung für diese Teilpopulation</u></p> <p>Das IQWiG legt für seine Dossierbewertung die vom G-BA am 26.11.2024 benannte zweckmäßige Vergleichstherapie zugrunde. Für prämenopausale Frauen ist diese wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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-BRCA1/2-Mutationen) <p>Entsprechend kommt das IQWiG zu der Einschätzung, dass die Studie NATALEE nicht für die Bewertung des Zusatznutzens geeignet sei, da für prämenopausale Patientinnen im Vergleichsarm eine endokrine Therapie mit Anastrozol oder Letrozol in Kombination mit Goserelin vorgesehen war. Somit lägen keine geeigneten Daten zum Vergleich mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie vor.</p> <p>Aus Sicht von Novartis ist es sachgerecht, auf Basis der Kriterien des G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie für prämenopausale Frauen um</p>	<p>In der adjuvanten Behandlung des Hormonrezeptor (HR)-positiven Brustkrebs bei prämenopausalen Frauen wird in Leitlinien Tamoxifen empfohlen, wobei eine zusätzliche Ausschaltung der Ovarialfunktion erwogen werden soll. Vor dem Hintergrund, dass das vorliegende Anwendungsgebiet explizit Patientinnen mit einem hohen Rezidivrisiko umfasst, wird festgestellt, dass zusätzlich zu Tamoxifen gegebenenfalls eine Ausschaltung der Ovarialfunktion von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst ist.</p> <p>Daneben wird auch der Wirkstoff Abemaciclib in Leitlinien empfohlen. Abemaciclib ist für die adjuvante Behandlung des HR-positiven, HER-2 negativen, nodal-positiven Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko zugelassen. In der Nutzenbewertung wurde mit Beschluss vom 22. Oktober 2022 festgestellt, dass ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für prämenopausale Frauen vorliegt. Die Geltungsdauer dieser Feststellung ist bis zum 1 Juli 2026 befristet. Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie ist entsprechend der Zulassung für Patientinnen mit nodal-positivem Brustkrebs ebenfalls von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst.</p> <p>Zudem ist der Wirkstoff Olaparib für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen, die ein HER2-negatives Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko haben, zugelassen. Mit Beschluss vom 16. Februar 2023</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die Aromatasehemmer Anastrozol, Letrozol und Exemestan, jeweils in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion, zu ergänzen. Die wichtigsten Gründe werden nachfolgend zusammengefasst dargelegt, dabei wird auch auf kürzlich erschienene Publikationen bzw. Behandlungsempfehlungen eingegangen, die zum Zeitpunkt der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie noch nicht vorlagen:</p> <p>1. Anerkannter Stand der medizinischen Erkenntnisse</p> <p>Bei prämenopausalen Patientinnen mit einem HR-positiven, HER2-negativen frühen Brustkrebs und erhöhtem Rezidivrisiko wird basierend auf dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse die adjuvante Therapie mit einem Aromatasehemmer in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion gleichwertig neben einer Therapie mit Tamoxifen (ggf. mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion) empfohlen. Dies geht aus den folgenden, für die Versorgung in Deutschland maßgeblichen Leitlinien und Therapieempfehlungen hervor:</p> <p>Die European Society for Medicinal Oncology (ESMO)-Leitlinie empfiehlt für prämenopausale Patientinnen mit HR-positivem, frühen Brustkrebs und erhöhtem Rezidivrisiko eine Ausschaltung der Ovarialfunktion in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Tamoxifen [2]. Die Leitlinie hebt dabei die bessere Wirksamkeit der Kombination mit Aromatasehemmern im Vergleich zu Tamoxifen bezogen auf das Rezidivrisiko hervor [2]. Die Grundlage dieser Empfehlungen bildet hierbei die Meta-Analyse der Early Breast Cancer</p>	<p>wurde ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt. Entsprechend der Zulassung ist auch Olaparib von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst.</p> <p>Des Weiteren ist der Wirkstoff Triptorelin – ein GnRH-Analogon – neben der Kombination mit Tamoxifen auch in Kombination mit einem Aromataseinhibitor bei prämenopausalen Frauen mit hohem Rezidivrisiko zugelassen. Von dieser Zulassung ist auch die Kombination mit Exemestan umfasst. Daneben sind die Aromataseinhibitoren Anastrozol und Letrozol für initiale endokrine Therapie bei postmenopausalen Frauen zugelassen. In Bezug auf prämenopausale Frauen schließen die Zulassungen von Anastrozol und Letrozol laut Auskunft des Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) jene Patientinnen formal nicht aus, deren Menopause operativ oder medikamentös (mittels LHRH-Agonisten) induziert wurde. In den Stellungnahmen klinischer Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren wird Aromataseinhibitoren in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion neben den weiteren, zuvor genannten Optionen ein hoher Stellenwert in der adjuvanten Behandlung prämenopausaler Patientinnen beigemessen. Vor diesem Hintergrund werden Aromataseinhibitoren (Anastrozol oder Letrozol oder Exemestan) in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion ebenfalls als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt, wobei Exemestan nur in Kombination mit Triptorelin zugelassen ist.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) [3], die unter Punkt 3 noch detaillierter dargelegt wird.</p> <p>Auch die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) bestätigt in einem kürzlich durchgeführten Update von 2025 erneut die Therapieempfehlungen für prämenopausale Patientinnen bei frühem Brustkrebs mit erhöhtem Rezidivrisiko [4]:</p> <ul style="list-style-type: none">• entweder Tamoxifen (über 5 Jahre) mit zusätzlicher Ausschaltung der Ovarialfunktion (über 2 – 5 Jahre)- ODER• ein Aromatasehemmer in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion (beides über 5 Jahre) <p>Diese Empfehlungen sind gleichwertig (beide AGO ++), jedoch empfehlen die Experten prinzipiell den Beginn mit Aromatasehemmern bei Patientinnen mit erhöhtem Rückfall-Risiko [4]. Die Grundlage der Empfehlungen bildet, wie schon bei der ESMO-Leitlinie, die Meta-Analyse der EBCTCG [3].</p> <p>Die aktuelle National Comprehensive Cancer Network (NCCN)-Leitlinie empfiehlt ebenfalls als adjuvante endokrine Therapie sowohl Tamoxifen (ggf. mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion) als auch Aromatasehemmer in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion bei prämenopausalen Patientinnen [5].</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2. Versorgungsrealität</p> <p>Die einschlägigen Therapieempfehlungen spiegeln sich in der Versorgungsrealität für prämenopausale Patientinnen wider. In der Studie CLEAR-B (AGO-B-059; NCT05870813) wurden Daten von einer breiten Basis an zertifizierten Brustkrebszentren in Deutschland erhoben, die die Anwendung der adjuvanten endokrinen Therapie bei prämenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem frühen Brustkrebs mit erhöhtem Rezidivrisiko untersuchten [6]. Diese Daten wurden erst 2025 publiziert und lagen zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch nicht vor. Die Analysen zeigen, dass im Zeitraum von Januar 2022 bis Dezember 2023 42,1 % der prämenopausalen Patientinnen eine Empfehlung für einen Aromatasehemmer in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion erhielten [6]. In der Teilpopulation der prämenopausalen Patientinnen mit hohem Rezidivrisiko wurden Aromatasehemmer in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion im genannten Zeitraum sogar 49,0 % der Patientinnen empfohlen [7].</p> <p>Bei der CLEAR-B handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie mit prospektiv erhobenen Daten, die im Rahmen des Zertifizierungsprozesses von 56 zertifizierten Brustkrebszentren in Deutschland im Zeitraum von Januar 2016 bis Juni 2019 und von Januar 2022 bis Dezember 2023 ermittelt wurden. Insgesamt wurden 3.137 Patientinnen in der CLEAR-B erfasst, wovon 2.875 Patientinnen die Ein-/Ausschlusskriterien erfüllt haben. Für 2.789 Patientinnen (entspricht</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Gesamtpopulation) lagen Informationen bezüglich der endokrinen Therapieempfehlung der multidisziplinären Tumorboards der Brustkrebszentren vor. Ein hohes Rezidivrisiko wurde anhand nachfolgender Kriterien definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nodal-positiv <ul style="list-style-type: none"> - <u>oder</u> • nodal-negativ <ul style="list-style-type: none"> ○ mit einem Tumor ≥ 5 cm <ul style="list-style-type: none"> - <u>oder</u> ○ Tumor von 2-5 cm und einem Tumorstadium 3 <ul style="list-style-type: none"> - <u>oder</u> ○ Ki-67-Färbung von $\geq 20\%$ oder einem hohen genomischen Risikoprofil gemäß dem Multigen-Prognosetest <p>Die durch diese Kriterien definierte Teilpopulation mit hohem Rezidivrisiko umfasste 2.175 Patientinnen [6].</p> <p>Während im Zeitraum von 2016 bis 2019 eine deutliche Mehrheit der Patientinnen der Gesamtpopulation eine Empfehlung und in der Folge auch eine Therapie mit Tamoxifen (ggf. mit Ausschaltung der Ovarialfunktion) erhielten, veränderte sich aufgrund der angepassten Therapieempfehlungen und Leitlinien die Versorgungsrealität. Im Zeitraum von 2022 bis 2023 stellten Aromatasehemmer mit Ausschaltung der Ovarialfunktion die häufigste endokrine Therapieempfehlung in der Gesamtpopulation dar (42,1 %) [6]. Tamoxifen mit Ausschaltung der Ovarialfunktion wurde demgegenüber nur 16,5 % der Patientinnen empfohlen. Die Monotherapie mit</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Tamoxifen wurde im selben Zeitraum lediglich 39,6 % der Patientinnen empfohlen und ist somit im Vergleich zum Zeitraum von 2016 bis 2019 (80,8 %) deutlich rückläufig [6].</p> <p>Bei nahezu der Hälfte der prämenopausalen Patientinnen mit hohem Rezidivrisiko wurden im Zeitraum von 2022 bis 2023 Aromatasehemmer in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion empfohlen (49,0 %) [7]. Diese Patientinnen entsprechen dem Anwendungsgebiet im vorliegenden Verfahren.</p> <p>Zusätzlich wurden die Therapieempfehlungen der Gesamtpopulation anhand der Tumorstadien der prämenopausalen Patientinnen aufgeschlüsselt. Im Zeitraum von 2022 bis 2023 wurden Patientinnen mit einem höheren Tumorstadium mehrheitlich Aromatasehemmer in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion empfohlen. So waren es im Stadium IIA mit hohem Risiko 35,7 % und im Stadium IIB 48,4 %. Diese Tendenz wird noch deutlicher bei Patientinnen mit Stadium III: Bei 69,5 % der Patientinnen mit Stadium IIIA, 72,4 % der Patientinnen mit Stadium IIIB und 78,6 % der Patientinnen mit Stadium IIIC wurde eine Therapie mit Aromatasehemmern in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion empfohlen [6]. Die Analysen der CLEAR-B zeigen deutlich, dass die Therapieempfehlungen Risikoadaptiert erfolgen.</p> <p>Zusammengefasst zeigt die aktuelle Publikation der Studie CLEAR-B, dass Aromatasehemmer in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion in der deutschen Versorgungsrealität die derzeitig überwiegend empfohlene adjuvante endokrine Standardtherapie bei</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>prämenopausalen Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko darstellt.</p> <p>3. Überlegene Wirksamkeit der Aromatasehemmer gegenüber Tamoxifen</p> <p>Der vermehrte Einsatz von Aromatasehemmern bei prämenopausalen Frauen, insbesondere bei denjenigen mit hohem Rezidivrisiko, ist unter anderem auf umfassende medizinische Erkenntnisse zurückzuführen. Mehrere randomisierte kontrollierte Einzelstudien zeigen die überlegene Wirksamkeit von Aromatasehemmern in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion gegenüber Tamoxifen (ggf. zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion) bei prämenopausalen Patientinnen mit frühem Brustkrebs (Modul 3 Tabelle 3-4).</p> <p>Die Meta-Analyse der Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) basiert auf den Studiendaten der vier Einzelstudien ABCSG XII, SOFT, TEXT sowie HOBOE und umfasst insgesamt 7.030 prämenopausale Patientinnen mit frühem Brustkrebs [3]. Diese Meta-Analyse zeigt, dass Aromatasehemmer in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion bei prämenopausalen Patientinnen mit frühem Brustkrebs das Risiko für ein Brustkrebs-Rezidiv signifikant reduzieren gegenüber Tamoxifen mit oder ohne Ausschaltung der Ovarialfunktion (Rezidiv-Rate: Rate Ratio (RR) = 0,79; 95%-Konfidenzintervall (KI) [0,69 – 0,90]; p = 0,0005; Fernrezidiv-Rate: RR = 0,83; 95%-KI [0,71 – 0,97]; p = 0,018).</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Insgesamt bestätigt diese Meta-Analyse der Evidenzklasse 1a die überlegene Wirksamkeit von Aromatasehemmern in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion gegenüber Tamoxifen (ggf. zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion) hinsichtlich des Auftretens von Rezidiven bei prämenopausalen Patientinnen mit frühem Brustkrebs. Anastrozol, Letrozol und Exemestan haben in den randomisierten Studien in der adjuvanten Behandlung eine untereinander vergleichbare Wirksamkeit gezeigt [3], weshalb alle drei gleichermaßen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion als zweckmäßige Vergleichstherapie für Ribociclib bei prämenopausalen Frauen in Frage kommen.</p> <p>4. Zulassungskonformer Einsatz der Aromatasehemmer bei prämenopausalen Frauen</p> <p>Der leitliniengerechte, evidenz-basierte Einsatz von Aromatasehemmern in Kombination mit Goserelin steht auch im Einklang mit der Zulassung. Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) bestätigt, dass die Zulassungen von Aromatasehemmern und Goserelin formal gesehen Patientinnen nicht ausschließen, deren Menopause operativ oder medikamentös (z.B. durch Goserelin) induziert wurde [8]. Aromatasehemmer können folglich bei prämenopausalen Patientinnen mit frühem Brustkrebs unter Ausschaltung der Ovarialfunktion zulassungskonform eingesetzt werden.</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der Gesamtschau entsprechen Aromatasehemmer in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion den aktuellen Experten- und Leitlinienempfehlungen zur Behandlung prämenopausaler Frauen mit einem HR-positiven, HER2-negativen frühen Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko. Dies spiegelt sich auch deutlich in der Versorgungsrealität in Deutschland wider. Aromatasehemmer haben eine überlegene Wirksamkeit hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven und sind im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet zugelassen.</p> <p>Aus Sicht von Novartis sind deshalb die Aromatasehemmer Anastrozol, Letrozol und Exemestan in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion als weitere zweckmäßige Vergleichstherapie bei prämenopausalen Frauen zu ergänzen.</p> <p>Die für diese Teilpopulation vorgelegten Daten der Studie NATALEE sind daher bewertungsrelevant.</p>	
<p><u>Eignung des post hoc durchgeführten Datenschnitts vom 29.04.2024 zur Nutzenbewertung</u></p> <p>Das IQWiG merkt in der Dossierbewertung an, dass die Auswertungen zum vorgelegten Datenschnitt vom 29.04.2024 nicht für die Nutzenbewertung geeignet seien, da gemäß der Modulvorlage für Modul 4 des Dossiers in der Regel nur a priori geplante Datenschnitte oder von Zulassungsbehörden geforderte Datenschnitte dargestellt werden sollen. Für die Nutzenbewertung seien aus Sicht des IQWiG die Ergebnisse des letzten präspezifizierten Datenschnitts vom 21.07.2023 relevant, die ausschließlich in Modul 5 vorliegen.</p>	<p>Derzeit liegen zur Studie NATALEE fünf Datenschnitte vor, wovon vier Datenschnitte präspezifiziert waren (Datenschnitte vom 03.09.2021, 15.08.2022, 11.01.2023 und 21.07.2023). Ein weiterer Datenschnitt vom 29.04.2024, der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier berichtet wird, wurde auf Anforderung einer Zulassungsbehörde durchgeführt. Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen des Datenschnitts vom 29.04.2024.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aus Sicht von Novartis sind die Daten des in Modul 4 vorgelegten Datenschnitts aus zwei Gründen bewertungsrelevant:</p> <p>1. Notwendigkeit längerer Nachbeobachtungszeiten</p> <p>Beim Östrogenrezeptor-positiven frühen Brustkrebs treten Rezidive noch etliche Jahre nach Erstdiagnose und operativer Entfernung des Primärtumors auf [9, 10]. Dies bedingt folglich längere Nachbeobachtungszeiten, um die Mehrzahl der Rezidive zu erfassen. Diese Notwendigkeit wurde bereits in mehreren Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet des frühen Brustkrebses thematisiert. Speziell in der mündlichen Anhörung zur Nutzenbewertung des selektiven Inhibitors der Cyclin-abhängigen Kinasen 4 und 6 (CDK4/6) Abemaciclib im Anwendungsgebiet des frühen Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko wurde eine Nachbeobachtungszeit von vier bis fünf Jahren als geeignet erachtet, um robuste Daten zu erhalten und die Langfristigkeit des beobachteten Effekts auf die Verringerung der Rezidive sicherzustellen [11]. Diese Einschätzung wird unterstützt durch die Beobachtungen in der Studie PENELOPE-B mit dem CDK4/6-Inhibitor Palbociclib bei frühem Brustkrebs. Mit längerem Follow-up wurde deutlich, dass der initial erzielte Vorteil beim Endpunkt invasiv-krankheitsfreies Überleben nach Absetzen der Therapie mit Palbociclib sich nicht weiter vergrößerte und in den Jahren darauf verloren ging. Dies unterstreicht die Notwendigkeit längerer</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nachbeobachtungszeiten, um die langfristigen Therapieeffekte dieser Wirkstoffklasse auch nach dem Absetzen des CDK4/6-Inhibitors nachzuweisen [12].</p> <p>Mit dem im Modul 4 eingereichten Datenschnitt vom 29.04.2024 wurde eine mediane Beobachtungszeit von 44,2 Monaten in Bezug auf den Endpunkt invasiv-krankheitsfreies Überleben in der Studie NATALEE erreicht (Modul 4 Tabellen 4-27 und 4-28) und im Mittel waren vier Jahre ab dem Zeitpunkt der Randomisierung vergangen. Mit dem Datenschnitt vom 29.04.2024 steht somit Evidenz für eine längere Nachbeobachtungsdauer zur Verfügung. Nachhaltige Therapieeffekte auch nach Beendigung der Therapie mit Ribociclib lassen sich auf dieser Basis besser einschätzen. Dies wird gleichermaßen von Zulassungsbehörden, HTA-Behörden und Klinikern gefordert.</p> <p>Der ausschlaggebende Grund für die Festlegung des Datenschnitts auf dieses Datum war, dass alle Patientinnen die Behandlungsphase mit Ribociclib zum 29.04.2024 abgeschlossen hatten. Demgegenüber befanden sich zum Zeitpunkt des letzten präspezifizierten Datenschnitts vom 21.07.2023 noch mehr als 20 % der Ribociclib-Patientinnen unter Therapie.</p> <p>2. Der Datenschnitt wurde von Zulassungsbehörden angefordert</p> <p>Der Datenschnitt vom 29.04.2024 wurde bei mehreren Zulassungs- und HTA-Behörden eingereicht. So forderte die Schweizerische Gesundheitsbehörde Swissmedic während des Prüfverfahrens für die</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Indikationserweiterung von Ribociclib im frühen Brustkrebs, zusätzlich zum präspezifizierten Datenschnitt vom 21.07.2023, weitergehende Daten mit längerer Nachbeobachtungszeit an. Swissmedic hatte zudem kritisch angemerkt, dass ein zu geringer Teil der Patientinnen die dreijährige Behandlung mit Ribociclib vollständig abgeschlossen hatte (List of Questions 3, Major Objections 1, S. 53 [13]). In der Antwort auf die Anforderungen von Swissmedic reichte Novartis den Datenschnitt vom 29.04.2024 nach. Der Datenschnitt vom 29.04.2024 wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens von Swissmedic geprüft und akzeptiert. Die Daten werden zudem in die Schweizerische Produktinformation aufgenommen und unter dem Abschnitt Klinische Wirksamkeit ergänzt.</p> <p>Die behördlichen Zulassungsdokumente von Swissmedic lagen zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch nicht vor und konnten erst im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens nachgereicht werden.</p> <p>Zusammengefasst ermöglicht der Datenschnitt vom 29.04.2024 eine robuste Einschätzung der Langfristigkeit der beobachteten Effekte hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven. Weiterhin hatten alle Patientinnen zum Zeitpunkt dieses Datenschnitts die Behandlung mit Ribociclib abgeschlossen. Im Rahmen des Schweizerischen Zulassungsverfahrens zur Indikationserweiterung wurde ein Datenschnitt mit längeren Nachbeobachtungszeiten und</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>abgeschlossener Ribociclib-Therapie im Interventionsarm von der Zulassungsbehörde Swissmedic angefordert und akzeptiert.</p> <p>Aus Sicht von Novartis stellt der Datenschnitt vom 29.04.2024 daher die medizinisch relevanteren Ergebnisse dar und entspricht den Kriterien des G-BA, weshalb er gemäß den Vorgaben der Modulvorlage einzureichen war. Der Datenschnitt ist somit für die Nutzenbewertung bewertungsrelevant.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
II.13	<p>Anmerkung: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation, Bewertung des Vorgehens des pU, Schritt 3</p> <p>Das IQWiG führt als Kommentar zu Schritt 3 aus, dass dieser nicht vorzunehmen sei, weil entsprechende Angaben der Fachinformation nicht zu entnehmen seien.</p> <p>Novartis stimmt zwar grundsätzlich zu, dass die Fachinformation keine Patientinnen und Patienten ausschließt, bei denen zusätzlich zum Mammakarzinom noch eine weitere bösartige Neubildung vorliegt. Bei Schritt 3 geht es jedoch primär um die Identifikation von Patientinnen und Patienten mit frühem Brustkrebs. Die Codierung einer weiteren bösartigen Neubildung kann hingegen bedeuten, dass eine adjuvante Therapiesituation, wie sie für dieses Verfahren relevant ist, nicht mehr vorliegt.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Aus Sicht von Novartis ist Schritt 3 weiterhin vorzunehmen.</p>	<p>Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers ist rechnerisch nachvollziehbar, jedoch mit Unsicherheiten behaftet. Die ergeben sich insbesondere aus Unsicherheiten bezüglich der verwendeten Aufgreifkriterien und unklaren Übertragbarkeiten von Anteilswerten auf die Patientengruppen in den einzelnen Herleitungsschritten.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
II.14	<p>Anmerkung: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation, Bewertung des Vorgehens des pU, Schritt 6</p> <p>Zu Schritt 6 führt das IQWiG aus, dass auch Olaparib eine Zulassung für die adjuvante Behandlung von Patientinnen und Patienten mit einem HER2-negativen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko besitzt.</p> <p>Dies ist grundsätzlich korrekt. Schritt 6 dient jedoch dazu, nur Patientinnen und Patienten mit einem HR-positiven Mammakarzinom einzuschließen. Dafür wurden Patientinnen und Patienten selektiert, die eine endokrine Therapie erhalten haben. Olaparib ist hingegen nicht ausschließlich für das HR-positive Mammakarzinom zugelassen [14].</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Aus Sicht von Novartis ist Schritt 6 in der aktuellen Form beizubehalten.</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
II.15	<p>Anmerkung: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation, Bewertung des Vorgehens des pU, Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren</p> <p>Das IQWiG bemerkt korrekt, dass die Patientenzahlen für Ribociclib höher liegen müssten als die für Abemaciclib aufgrund des breiteren Anwendungsgebiets.</p> <p>Das ist in der Summe aller Patientinnen und Patienten über alle Subpopulationen hinweg der Fall (Obergrenze von 15.959 bei Ribociclib im Vergleich zur Obergrenze von 9.430 bei Abemaciclib). Allerdings unterscheiden sich die Herleitungsmethoden grundsätzlich, sodass ein direkter Vergleich nicht sachgerecht wäre: Novartis hat für die Herleitung der Zielpopulation von Ribociclib die jährliche Inzidenzrate herangezogen, während im Verfahren von Abemaciclib u.a. die 5-Jahres-Prävalenz zugrunde gelegt wurde [15].</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Aus Sicht von Novartis ist die Herleitung der GKV-Zielpopulation von Ribociclib valide.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Novartis Europharm Limited. Fachinformation für Kisqali® Filmtabletten (Stand 11/2024). 2024.
2. Loibl S, Andre F, Bachelot T, Barrios CH, Bergh J, Burstein HJ, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2024;35(2):159-182. Epub 20231213.
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in premenopausal women with oestrogen receptor-positive early-stage breast cancer treated with ovarian suppression: a patient-level meta-analysis of 7030 women from four randomised trials. *Lancet Oncol.* 2022;23(3):382-392. Epub 2022/02/07.
4. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO), Park-Simon TW, Schmidt M. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome: Systemische Therapie des primären, frühen Mammakarzinoms – HR-positiv / HER2-negativ. 2025.
5. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - Breast Cancer - Version 5. 2024.
6. Müller V, Hörner M, Thill M, Banys-Paluchowski M, Schmatloch S, Fasching PA, et al. Real-World Utilization of Aromatase Inhibitors, Tamoxifen, and Ovarian Function Suppression in Premenopausal Patients with Early Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Breast Cancer with Increased Recurrence Risk. *The Breast.* 2025;81:104458.
7. Müller V, Hörner M, Thill M, Banys-Paluchowski M, Schmatloch S, Fasching PA, et al. Real-World Utilization of Aromatase Inhibitors, Tamoxifen, and Ovarian Function Suppression in Premenopausal Patients with Early Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Breast Cancer with Increased Recurrence Risk - Appendix A. Supplementary data. *The Breast.* 2025.
8. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Schriftliche Stellungnahme. 2024.
9. Gomis RR, Gawrzak S. Tumor cell dormancy. *Mol Oncol.* 2017;11(1):62-78. Epub 20161007.
10. Pedersen RN, Esen BO, Mellemkjaer L, Christiansen P, Ejlersen B, Lash TL, et al. The Incidence of Breast Cancer Recurrence 10-32 Years After Primary Diagnosis. *J Natl Cancer Inst.* 2022;114(3):391-399.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Abemaciclib Vom 20. Oktober 2022. 2022.
12. Loibl S, Marme F, Martin M, Untch M, Bonnefoi H, Kim SB, et al. Palbociclib for Residual High-Risk Invasive HR-Positive and HER2-Negative Early Breast Cancer-The Penelope-B Trial. *J Clin Oncol.* 2021;39(14):1518-1530. Epub 20210401.
13. Swissmedic. Clinical Assessment Report - Kisqali (Ribociclib) Authorisation Number: 66377 Application ID: 102714020. 2025.

14. AstraZeneca AB. Fachinformation für Lynparza® 100 mg Filmtabletten Lynparza® 150 mg Filmtabletten (Stand 08/2024). 2024.
15. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Abemaciclib (Verzenio®) Modul 3 A: Adjuvante Behandlung von Hormonrezeptor-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor Rezeptor-2-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit hohem Rezidivrisiko in Kombination mit einer endokrinen Therapie. 2022.

5.2 Stellungnahme BeiGene Germany GmbH

Datum	25.03.2025
Stellungnahme zu	Ribociclib / Kisqali® Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Version: 1.0 Veröffentlichung: 17.03.2025
Stellungnahme von	<i>BeiGene Germany GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die BeiGene Germany GmbH möchte im Folgenden Stellung zur Nutzenbewertung von Ribociclib nach § 35a SGB V (2024-12-15-D-1137) für die adjuvante Kombinationstherapie mit einem Aromatasehemmer bei Patientinnen und Patienten mit einem HR-positiven, HER2-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko nehmen. Hierzu wird auf den folgenden Aspekt der Nutzenbewertung näher eingegangen:</p> <ul style="list-style-type: none">- Therapeutischer Bedarf	
<p>Therapeutischer Bedarf</p> <p>Mit einer jährlichen Inzidenz von 70.550 Fällen ist das Mammakarzinom der häufigste bösartige Tumor bei Frauen, wobei das mittlere Erkrankungsalter bei 65 Jahren liegt (1). Die Prognose für Patientinnen wird hauptsächlich durch das Stadium und die biologische Beschaffenheit der Erkrankung bestimmt. So weisen etwa 30 % aller Patientinnen in Deutschland eine familiäre Belastung für Brustkrebs auf (2, 3).</p> <p>Eine frühzeitige Diagnose und konsekutive Therapieinitiierung ist essentiell, um die Überlebensrate und Lebensqualität der Patientinnen zu verbessern. Dabei nimmt eine Operation insbesondere in den frühen Erkrankungsstadien eine zentrale Rolle ein, da die vollständige Tumoresektion, d. h. durch eine brusterhaltende Operation oder einer Mastektomie, das Verfahren der Wahl für eine Kuration darstellt (2, 3). Die perioperative Behandlung ist für dieses Patientenkollektiv entsprechend ein bedeutender Baustein im Therapiealgorithmus. Einerseits, um präoperativ (neoadjuvant) die Ausgangsposition für die</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Tumorresektion zu verbessern und andererseits, um postoperativ (adjuvant) etwaig verbliebene Krankheitsherde zu kontrollieren und das Rezidivrisiko zu minimieren.</p> <p>Für das adjuvante Setting werden als systemische Therapie gegenwärtig versorgungsrelevante Aromataseinhibitoren und Inhibitoren für die Cyclin-abhängige Kinase 4 und 6 bzw. für die Poly(ADP-ribose)-Polymerase eingesetzt. Trotz verbesserter Therapien treten allerdings bei bis zu 20% der Patientinnen Rezidive auf und je nach Lokalisation des Rezidivs werden 5-Jahres-Überlebensraten von teilweise nur 18 % beobachtet (3). Entsprechend bedarf es an weiteren wirksamen und gut verträglichen Therapieoptionen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg), Zentrum für Krebsregisterdaten (Hrsg) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg). 2023.
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Mammakarzinom der Frau. 2018.
3. Deutsche Krebsgesellschaft e. V. (DKG) DKD, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF). Interdisziplinäre S3 Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. 2021.

5.3 Stellungnahme MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	31.03.2025
Stellungnahme zu	Ribociclib
Stellungnahme von	<i>MSD Sharp & Dohme GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Etwa jede achte Frau in Deutschland erkrankt im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs, das Lebenszeitrisiko für Frauen beträgt 13,2 %. Brustkrebserkrankungen gehören trotz der verbesserten Frühdiagnostik und den Fortschritten in den Therapieoptionen zu den häufigsten Krebssterbefällen bei Frauen in Deutschland.</p> <p>Dies zeigt den großen Therapeutischen Bedarf in der Indikation. Dies gilt ganz besonders für die kurative Therapiesituation, in der die erste eingesetzte Therapie darüber entscheidet, ob ein:e Patient:in dauerhaft geheilt werden kann.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite I.21 Zeile 14ff	<p>Anmerkung:</p> <p>„Auswertungen zum vorgelegten Datenschnitt vom 29.04.2024 nicht geeignet</p> <p>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.“</p> <p>MSD Position:</p> <p>Prinzipiell ist eine längere Beobachtungsdauer zu begrüßen. Gerade in der adjuvanten Therapiesituation zeigen sich patientenrelevante</p>	<p>Derzeit liegen zur Studie NATALEE fünf Datenschnitte vor, wovon vier Datenschnitte präspezifiziert waren (Datenschnitte vom 03.09.2021, 15.08.2022, 11.01.2023 und 21.07.2023). Ein weiterer Datenschnitt vom 29.04.2024, der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier berichtet wird, wurde auf Anforderung einer Zulassungsbehörde durchgeführt. Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen des Datenschnitts vom 29.04.2024.</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Effekte, insbesondere Todesfälle, erst nach einigen Jahren. Daher ist nachvollziehbar, dass der pU den längstmöglichen Beobachtungszeitraum darstellt und hiervon den Zusatznutzen ableitet.</p> <p>Zudem lagen die Analysen zum präspezifizierten Datenschnitt laut IQWiG in Modul 5 vor. Daher ist es nicht nachvollziehbar, warum das IQWiG die Bewertung nicht an Hand dieser vorliegenden Evidenz zum vom IQWiG als bewertungsrelevant erachteten Datenschnitt vornimmt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Eine Nutzenbewertung aufgrund des letzten verfügbaren Datenschnitts oder alternativ der in Modul 5 vorliegenden letzten präspezifizierten Datenschnitts ist möglich und sollte daher durchgeführt werden.</p>	

5.4 Stellungnahme Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Datum	04. April 2025
Stellungnahme zu	Ribociclib (Kisqali®)
Stellungnahme von	Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Daiichi Sankyo Deutschland GmbH (im Folgenden: Daiichi Sankyo) vertreibt in Deutschland u. a. das Arzneimittel Enhertu® mit dem Wirkstoff Trastuzumab deruxtecán (T-DXd), das derzeit zur Behandlung von Patient*innen mit HER2-positivem und HER2-low Brustkrebs, HER2-positivem Magenkrebs und nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung carcinoma, NSCLC) zugelassen ist (Details zu den Anwendungsgebieten finden sich in der Fachinformation (1)). Für den HER2-positiven frühen Brustkrebs strebt Daiichi Sankyo mit T-DXd ebenfalls eine Zulassung an.</p> <p>Daiichi Sankyo nimmt daher als betroffener pharmazeutischer Unternehmer nach Kapitel 5 § 19 Absatz 1 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA Stellung zur Nutzenbewertung von Kisqali® (Ribociclib) (IQWiG Bericht-Nr. 1953): Ribociclib wird in Kombination mit einem Aromatasehemmer als adjuvante Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko angewendet.</p> <p>Bei prä- oder perimenopausalen Frauen und bei Männern sollte der Aromatasehemmer mit einem Luteinisierendes-Hormon-Release Hormon-Agonisten kombiniert werden.</p>	
Einleitung	

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der pU erläutert im Dossier, dass der Endpunkt invasives krankheitsfreies Überleben (invasive disease-free survival, iDFS) ein patientenrelevanter Endpunkt ist.</p> <p>Laut pU umfasst der Endpunkt iDFS verschiedene Ereignisse, die in der adjuvanten Therapiephase auftreten können:</p> <p>Ein lokoregionäres oder distantes Rezidiv stellt einen erheblichen Einschnitt für die betroffenen Patient*innen dar, da es das Scheitern des kurativen Therapieansatzes bedeutet und in der Regel eine palliative Therapie erfordert. Das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes ist grundsätzlich patientenrelevant. Ebenfalls umfasst der Endpunkt das Auftreten eines kontralateralen invasiven Mammakarzinoms oder eines sekundären Primärtumors, was auch hier in der Regel eine palliative therapeutische Intervention notwendig macht (2) und die Belastung der Patient*innen deutlich erhöht. Zudem fließt das Einzelereignis Tod in den Endpunkt iDFS ein, was unzweifelhaft eine patientenrelevante Komponente darstellt.</p> <p>Jedes der genannten Ereignisse löst unmittelbar eine nächste Therapieentscheidung aus, die mit umfangreichen therapeutischen Maßnahmen für die Patient*innen verbunden ist (3-6).</p> <p>Anmerkung</p>	

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Daiichi Sankyo teilt das Verständnis des pUs, dass der Endpunkt iDFS als patientenrelevant einzustufen ist.</p> <p>Das iDFS beschreibt den Zeitraum, in dem Patient*innen nach einer adjuvanten Behandlung frei von invasiver Krankheitsprogression bleiben, und stellt somit einen entscheidenden Faktor für die Beurteilung des kurativen Therapieerfolgs dar. Das Auftreten der unter iDFS genannten Ereignissen führt nicht nur zu einer Beeinträchtigung durch die Erkrankung selbst, sondern auch zu zusätzlichen langwierigen Therapien für die Patient*innen. Somit bedeutet eine verlängerte krankheitsfreie Zeit für die Patient*innen eine geringere psychische und physische Belastung. Die Notwendigkeit einer weiteren Behandlung oder der Übergang in ein metastasiertes Krankheitsstadium sind mit einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität verbunden (5).</p> <p>Daher sollte iDFS, wie vorliegend, als patientenrelevanter Endpunkt für die Nutzenbewertung herangezogen werden (2).</p>	<p>Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes ist grundsätzlich patientenrelevant. In Bezug darauf ist die Aussagekraft von Endpunkten zu Rezidiven davon abhängig, inwieweit die gewählten Einzelkomponenten dazu geeignet sind, das Scheitern der potenziellen Heilung durch den vorliegenden kurativen Therapieansatz hinreichend abzubilden.</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung werden zu Rezidiven sowohl die Rezidivrate als auch die Auswertung als iDFS betrachtet. Beide Auswertungen umfassen jeweils die folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none">• Tod aufgrund jeglicher Ursache,• lokales Brustkrebsrezidiv,• regionäres invasives Brustkrebsrezidiv,• kontralateraler invasiver Brustkrebs,• Fernrezidiv und• sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs). <p>Diese Operationalisierung wird als geeignet angesehen, um ein Scheitern der potenziellen Heilung durch den kurativen Therapieansatz abzubilden.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Enhertu®, Fachinformation. Enhertu 100 mg, Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober 2024. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/023770/enhertu-100-mg-pulver-fuer-ein-konzentrat-zur-herstellung-einer-infusionsloesung> [Zugriff am: 28.03.2025].
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Leitlinie Mammakarzinom der Frau: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: Januar 2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@guideline/html/index.html> [Zugriff am: 28.03.2025].
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pertuzumab/Trastuzumab (Mammakarzinom, HER2+, früh mit hohem Rezidivrisiko, Adjuvanz). 2021.
4. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome - Adjuvante endokrine Therapie bei prä- und postmenopausalen Patientinnen. Guidelines Breast, Version 2024.1D. 2024. Verfügbar unter: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2024/Einzeldateien/AGO_2024D_10_Adjuvante_Endokrine_Therapie.pdf [Zugriff am: 28.03.2025].
5. Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 4.4 – Juni 2021. AWMF-Registernummer: 032-045OL. 2021. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.4/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.4.pdf [Zugriff am: 28.03.2025].
6. Park-Simon TW, Müller V, Albert US, Banys Paluchowski M, Bauerfeind I, Blohmer JU, et al. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2024. Breast Care (Basel). 2024;19(3):165-82.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Abemaciclib (Neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HR+, HER2-, früh mit hohem Rezidivrisiko, Adjuvanz, Kombination mit endokriner Therapie). Vom 20. Oktober 2022.

5.5 Stellungnahme Roche Pharma AG

Datum	04. April 2025
Stellungnahme zu	Ribociclib/ Kisqali® Vorgangsnummer 2024-12-15-D-1137 Novartis Pharma GmbH (Neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HR+, HER2-, früh mit hohem Rezidivrisiko, adjuvante Therapie, Kombination mit Aromatasehemmer)
Stellungnahme von	<i>Roche Pharma AG</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 17. März 2025 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung für den Wirkstoff Ribociclib (Kisqali®) gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) veröffentlicht (1).</p> <p>Das hier bewertete Arzneimittel Ribociclib (Kisqali®) des pharmazeutischen Unternehmers (pU) Novartis Pharma GmbH wurde in der Europäischen Union am 25. November 2024 mit folgendem Anwendungsgebiet (AWG) zugelassen:</p> <p><i>Kisqali wird in Kombination mit einem Aromatasehemmer als adjuvante Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko angewendet (siehe Abschnitt 5.1 für die Kriterien zur Therapieeignung).</i></p> <p><i>Bei prä- oder perimenopausalen Frauen und bei Männern sollte der Aromatasehemmer mit einem Luteinisierendes-Hormon-Release Hormon (LHRH = Luteinising Hormone-Releasing Hormone)-Agonisten kombiniert werden.</i></p> <p>Die Roche Pharma AG (im Weiteren Roche) entwickelt Arzneimittel im Bereich des Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativen Mammakarzinoms und nimmt im Rahmen der Nutzenbewertung von Ribociclib Stellung zur Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) hinsichtlich der Unterteilung nach Menopausenstatus und hinsichtlich des Stellenwertes der Aromataseinhibitoren bei prä-/perimenopausalen Patientinnen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.6	<p>Anmerkung:</p> <p>Im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zu dem Wirkstoff Capivasertib des pharmazeutischen Unternehmers AstraZeneca erfolgte am 3. April dieses Jahres die Beschlussfassung und damit einhergehend die Veröffentlichung der Aktualisierung der zVT in der Behandlung des HR-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms vom 26. November 2024. Infolgedessen wurde erstmals darauf verzichtet, die Teilpopulation der Frauen in prä-/perimenopausale und postmenopausale Patientinnen beim HR-positiven, HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs zu unterteilen. Dabei berief sich der G-BA auf eine Auskunft des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), nach der "von den vorliegend bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapien Anastrozol, Fulvestrant und Everolimus Patientinnen umfasst [sind], die sich physiologisch in der Menopause befinden oder bei denen operativ oder medikamentös der medizinische Status einer Menopause induziert worden ist." Demnach seien die Vergleichstherapien Anastrozol, Fulvestrant und Everolimus für prä-/perimenopausale Patientinnen nicht</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ausgeschlossen, obwohl sich deren Zulassung auf postmenopausale Patientinnen bezieht, sofern der medizinische Status einer Postmenopause vorliegt (2). Eine Differenzierung zwischen prä-/perimenopausalen und postmenopausalen Patientinnen in der Bewertung endokriner Therapien beim HR-positiven, HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom ist demnach medizinisch nicht begründbar.</p> <p>Die Behandlung von HR-positivem, HER2-negativem frühem Brustkrebs orientiert sich primär am hormonellen Rezeptorstatus und dem individuellen Rückfallrisiko, unabhängig vom Geschlecht. Im AWG der vorliegenden Nutzenbewertung sind prä-/perimenopausale Patientinnen von der Zulassung (ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol) allein, oder ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Exemestan) in Sequenz nach Tamoxifen) nicht abgedeckt, werden allerdings in den aktuellen Leitlinien (nachfolgend aufgeführt) explizit als äquivalente Therapieoption zu Tamoxifen genannt. In beiden Fällen erhalten prä-/perimenopausale Patientinnen zusätzlich zur endokrinen Therapie eine ovarielle Suppression, um ein therapeutisches Niveau zu</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>erreichen, das dem postmenopausaler Patientinnen entspricht. Auf Basis dieser medizinischen Rationale ist eine weitere Differenzierung nach Menopausenstatus analog zum lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting auch für die adjuvante Therapie des frühen Mammakarzinoms nicht begründbar. Daher sollte im vorliegenden Verfahren sowie auch in zukünftigen Verfahren beim frühen Mammakarzinom keine Differenzierung nach Menopausenstatus mehr erfolgen.</p> <p>Die für die Indikation "HR-positives, HER2-negatives frühes Mammakarzinom" besonders für den deutschen Versorgungskontext und für den deutschen Therapiealltag als relevant erachteten Leitlinien wurden zur Erörterung der hier bestehenden Fragestellung herangezogen. Diese repräsentieren den aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand im betreffenden Anwendungsgebiet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Therapieempfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO): Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome (3) 	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, herausgegeben von der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), AWMF-Registernummer: 032-045OL (4) • Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) (5) <p>Die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) weist mit der kürzlichen Aktualisierung der Leitlinien im März 2025 in den generellen Prinzipien der adjuvanten endokrinen Therapie darauf hin, dass Patientinnen, die medikamentös oder operativ eine Hormonablation erfahren, postmenopausalen Patientinnen gleichzusetzen sind (3). Dies deckt sich somit mit der vom G-BA herangezogenen, oben genannten Begründung des BfArM für die Aufhebung des Slicings nach Menopausenstatus im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting, die nach Ansicht von Roche analog für das frühe Mammakarzinom gilt.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Hinsichtlich der Therapie wird in den Strategien zur differenzierten Systemtherapie in der kurativen Situation bei HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs grundsätzlich nach dem Rückfallrisiko unterschieden. Bei niedrigem Rückfallrisiko wird die endokrine Therapie ohne Chemotherapie (AGO++) empfohlen. Bei erhöhtem Rückfallrisiko kann eine endokrine Therapie (AGO++), eine endokrinbasierte Therapie mit Ribociclib oder Abemaciclib (AGO+) oder bei Patientinnen mit der Indikation zur chemo-endokrinen Therapie entweder die konventionell dosierte Anthrazyklin/Taxanbasierte Chemotherapie (AGO+) oder die dosisdichte Chemotherapie erwogen werden (AGO++). Bei nachgewiesener Keimbahnmutation von <i>BRCA1/2</i> (<i>gBRCA1/2</i>) ist eine Therapie mit Olaparib (+/- endokrine Therapie) empfohlen (AGO++).</p> <p>Im Folgenden wird die Therapie differenziert nach dem Rückfallrisiko für die prämenopausalen und postmenopausalen Patientinnen beschrieben. Für prämenopausale Patientinnen mit einem niedrigen Rückfallrisiko ist eine Therapie mit Tamoxifen über fünf Jahre empfohlen (AGO++, GR A, Evidenzlevel 1a). Bei einem erhöhten Rückfallrisiko, wie es in der vorliegenden Nutzenbewertung gegeben ist, ist neben Tamoxifen (AGO++, GR A, Evidenzlevel 1a)</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gleichermaßen auch der Einsatz eines Aromataseinhibitors (AI) für jeweils fünf Jahre empfohlen (AGO++, GR A, Evidenzlevel 1a). In beiden Fällen ist zusätzlich eine Ovarialfunktion-Suppression (OFS) erforderlich, bei Tamoxifen für zwei bis fünf Jahre und bei AI für die gesamte Dauer der Therapie. Anschließend kann die Therapie bei hohem Rückfallrisiko für weitere fünf Jahre mit Tamoxifen fortgesetzt werden (AGO++, GR A, Evidenzlevel 1a). Alternativ können 2,5 bis fünf Jahre AI nach fünf Jahren Tamoxifen (prämenopausal) eingesetzt werden, wenn im Verlauf eindeutig eine postmenopausale Situation nachgewiesen wird (AGO+, GR B, Evidenzlevel 1b), oder fünf Jahre Tamoxifen nach fünf Jahren endokriner Therapie + OFS (AGO+, GR D, Evidenzlevel 5).</p> <p>Für postmenopausale Patientinnen richtet sich die Therapie ebenfalls nach dem individuellen Rückfallrisiko. Hierbei wird im Therapiealgorithmus der AGO bei einem sehr niedrigen Risiko eine Therapie mit Tamoxifen für fünf Jahre empfohlen (AGO+). Falls kein erhöhtes Rückfallrisiko besteht, wird eine Tamoxifen-Therapie für zwei bis drei Jahre empfohlen, gefolgt von einem AI über einen Zeitraum von insgesamt fünf Jahren (AGO++). Im Anschluss ist eine erweiterte adjuvante Therapie zu diskutieren (AGO+/-). Bei</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patientinnen mit einem erhöhten Rückfallrisiko, wie es in der vorliegenden Nutzenbewertung gegeben ist, wird entweder eine sequenzielle Therapie mit einem AI für zwei bis drei Jahre, gefolgt von Tamoxifen bis zur Gesamtdauer von fünf Jahren oder die alleinige Therapie mit AI über fünf Jahre empfohlen (AGO++). Für Hochrisikopatientinnen wird eine verlängerte endokrine Therapie über sieben bis acht Jahre empfohlen (AGO+).</p> <p>Zusätzlich zu den klassischen endokrinen Therapien haben sich CDK4/6-Inhibitoren als bedeutende Ergänzung der adjuvanten Behandlung etabliert, sowohl für prämenopausale als auch postmenopausale Patientinnen. Insbesondere bei Hochrisikopatientinnen wird eine Kombination aus Abemaciclib für zwei Jahre (AGO+, Evidenzlevel 1b) oder Ribociclib für drei Jahre (AGO+, Evidenzlevel 1b) mit einer endokrinen Therapie entsprechend der Zulassungsstudien empfohlen. Bei Patientinnen mit <i>gBRCA1/2</i>-Mutation sollte zusätzlich eine einjährige Therapie mit Olaparib erfolgen (AGO++, Evidenzlevel 1b) (3).</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die interdisziplinäre S3-Leitlinie der AWMF zur Therapie, Diagnostik und Nachsorge des Mammakarzinoms mit Stand Juni 2021 empfiehlt für Patientinnen mit Östrogenrezeptor- und/oder Progesteronrezeptor-positiven invasiven Tumoren grundsätzlich eine endokrine Therapie (Empfehlungsgrad A, LoE 1a). Diese soll erst nach Abschluss der Chemotherapie begonnen werden (Empfehlungsgrad A, LoE 1a).</p> <p>Für prämenopausale Patientinnen im frühen Mammakarzinom gilt Tamoxifen grundsätzlich als Standardtherapie über einen Zeitraum von mindestens fünf Jahren (Empfehlungsgrad A, LoE 1a). Für Patientinnen mit ER-positiven Mammakarzinom und erhöhtem Risiko, die nach abgeschlossener Chemotherapie noch prämenopausal sind, kann unter Ausschaltung der Ovarfunktion auch ein Aromatasehemmer eingesetzt werden (Expertenkonsens). Die Ovarialsuppression (GnRHa oder bilaterale Ovarektomie) zusätzlich zu Tamoxifen oder einem AI soll nur bei hohem Rezidivrisiko und prämenopausaler Situation nach adjuvanter Chemotherapie erwogen werden, bei Einsatz eines AI jedoch obligat erfolgen (Empfehlungsgrad A, LoE 1b).</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bei postmenopausalen Patientinnen ist der Einsatz eines AI die bevorzugte Therapieoption zur adjuvanten endokrinen Therapie, ebenfalls über einen Zeitraum von fünf Jahren (Empfehlungsgrad B, LoE 1b). Die alleinige Gabe eines AI über fünf Jahre reduziert die Rezidivrate besonders wirksam bei High-risk Mammakarzinomen und/oder lobulären invasiven Mammakarzinomen. Die Leitlinie erkennt weiterhin die Möglichkeit einer Kombination von Tamoxifen und AI als Sequenztherapie an. Hierbei kann beispielsweise ein AI im Anschluss an eine verkürzte Tamoxifen-Therapie von zwei bis drei Jahren eingesetzt werden, um die Gesamttherapiedauer auf fünf Jahre zu verlängern (4).</p> <p>Die ESMO-Leitlinie "Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up" mit Stand Februar 2024 empfiehlt grundsätzlich die endokrine Therapie für alle Patientinnen mit HR-positivem Brustkrebs, es sei denn, es besteht eine Kontraindikation. Für prämenopausale Patientinnen mit niedrigem Rezidivrisiko wird eine adjuvante endokrine Therapie mit Tamoxifen für mindestens fünf Jahre empfohlen [I, A]. Falls ein</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>hohes Rezidivrisiko besteht, sollte eine Kombination aus Tamoxifen und OFS [I, A] oder aus einem AI und OFS in Betracht gezogen werden [I, A].</p> <p>Für postmenopausale Patientinnen besteht die empfohlene Therapie entweder aus einem AI oder aus einer sequenziellen Strategie mit entweder Tamoxifen gefolgt von einem AI oder AI gefolgt von Tamoxifen [I, A]. Die alleinige Therapie mit Tamoxifen wird nur für Patientinnen mit einem niedrigen Rezidivrisiko oder bei Kontraindikation für AI empfohlen [I, A]. Bei Patientinnen mit hohem Rezidivrisiko und positivem Lymphknotenstatus wird eine Kombination aus Abemaciclib für zwei Jahre zusätzlich zur endokrinen Standardtherapie empfohlen [I, A; MCBS A]. Bei Vorliegen einer <i>gBRCA1/2</i>-Mutation ist Olaparib für ein Jahr zusätzlich zur endokrinen Therapie angezeigt [I, A; MCBS A; ESCAT I-A] (5).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Zur Unterteilung nach Menopausenstatus:</p>	<p>Für die adjuvante endokrine Therapie liegen unterschiedliche Empfehlungen für prä- und postmenopausale Frauen sowie für Männer vor.</p> <p>Prämenopausale Frauen</p> <p>In der adjuvanten Behandlung des Hormonrezeptor (HR)-positiven Brustkrebs bei prämenopausalen Frauen wird in Leitlinien Tamoxifen empfohlen, wobei eine zusätzliche Ausschaltung der Ovarialfunktion erwogen werden soll. Vor dem Hintergrund, dass das vorliegende Anwendungsgebiet explizit Patientinnen mit einem hohen Rezidivrisiko umfasst, wird festgestellt, dass zusätzlich zu Tamoxifen</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die bisherige Praxis der Differenzierung in prä-/perimenopausale und postmenopausale Subpopulationen in der Nutzenbewertung endokriner Therapien beim HR-positiven, HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom ist medizinisch nicht begründbar, da neben Patientinnen, die sich physiologisch in der Menopause befinden, auch solche als postmenopausal einzustufen sind, bei denen operativ oder medikamentös der medizinische Status einer Menopause induziert wurde. Dies wird explizit auch für das frühe Mammakarzinom in der kürzlich aktualisierten Leitlinie der AGO bestätigt (3). Die Unterteilung nach Menopausenstatus entfällt bereits seit Anpassung der zVT vom 26. November 2024 im lokal fortgeschrittenen und metastasierten Setting. Der Verzicht auf diese Differenzierung sollte aus Sicht von Roche konsequenterweise auch in der vorliegenden sowie zukünftigen Nutzenbewertungen des frühen Mammakarzinoms Anwendung finden.</p> <p>Zur Berücksichtigung der Aromataseinhibitoren als ZVT bei prä-/perimenopausalen Patientinnen:</p>	<p>gegebenenfalls eine Ausschaltung der Ovarialfunktion von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst ist.</p> <p>Daneben wird auch der Wirkstoff Abemaciclib in Leitlinien empfohlen. Abemaciclib ist für die adjuvante Behandlung des HR-positiven, HER-2 negativen, nodal-positiven Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko zugelassen. In der Nutzenbewertung wurde mit Beschluss vom 22. Oktober 2022 festgestellt, dass ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für prämenopausale Frauen vorliegt. Die Geltungsdauer dieser Feststellung ist bis zum 1 Juli 2026 befristet. Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie ist entsprechend der Zulassung für Patientinnen mit nodal-positivem Brustkrebs ebenfalls von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst.</p> <p>Zudem ist der Wirkstoff Olaparib für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen, die ein HER2-negatives Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko haben, zugelassen. Mit Beschluss vom 16. Februar 2023 wurde ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen gegenüber</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im Speziellen vertritt Roche die Ansicht, dass die Therapieoption der Aromataseinhibitoren für prä-/perimenopausale Patientinnen in der aktuellen Festlegung der zVT für das betreffende AWG berücksichtigt sein sollte. Prä-/perimenopausale Patientinnen sind von der Zulassung (ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol) allein, oder ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Exemestan) in Sequenz nach Tamoxifen) nicht abgedeckt, werden allerdings in den aktuellen Leitlinien explizit als äquivalente Therapieoption zu Tamoxifen genannt. So ist die Kombination aus AI mit OFS für fünf Jahre laut Therapiealgorithmus der AGO bei hohem Rezidivrisiko in der Prä-/Perimenopause als äquivalente Therapieoption zur Kombination aus Tamoxifen mit OFS für fünf Jahre bewertet (beide Optionen LoE 1a, GR A, AGO++) (3). Auch die S3 Leitlinie der AWMF sowie die Leitlinie der ESMO erkennen die Relevanz der AI in Kombination mit OFS als Therapieoption bei prä-/perimenopausalen Patientinnen im frühen Mammakarzinom mit erhöhtem Rezidivrisiko an (4, 5). Roche sieht daher die Hinzunahme der Therapie mit einem Aromataseinhibitor in Kombination mit OFS zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei prä-</p>	<p>beobachtendem Abwarten festgestellt. Entsprechend der Zulassung ist auch Olaparib von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst. Des Weiteren ist der Wirkstoff Triptorelin – ein GnRH-Analogon – neben der Kombination mit Tamoxifen auch in Kombination mit einem Aromataseinhibitor bei prämenopausalen Frauen mit hohem Rezidivrisiko zugelassen. Von dieser Zulassung ist auch die Kombination mit Exemestan umfasst. Daneben sind die Aromataseinhibitoren Anastrozol und Letrozol für initiale endokrine Therapie bei postmenopausalen Frauen zugelassen. In Bezug auf prämenopausale Frauen schließen die Zulassungen von Anastrozol und Letrozol laut Auskunft des Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) jene Patientinnen formal nicht aus, deren Menopause operativ oder medikamentös (mittels LHRH-Agonisten) induziert wurde. In den Stellungnahmen klinischer Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren wird Aromataseinhibitoren in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion neben den weiteren, zuvor genannten Optionen ein hoher Stellenwert in der adjuvanten Behandlung prämenopausaler Patientinnen beigelegt. Vor diesem Hintergrund werden Aromataseinhibitoren (Anastrozol oder Letrozol oder Exemestan)</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	/perimenopausalen Patientinnen mit hohem Rezidivrisiko als adäquat an.	<p>in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion ebenfalls als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt, wobei Exemestan nur in Kombination mit Triptorelin zugelassen ist.</p> <p>Postmenopausale Frauen</p> <p>In der adjuvanten Behandlung des HR-positiven Brustkrebs bei postmenopausalen Frauen haben Aromataseinhibitoren einen hohen Stellenwert. Eine Zulassung zur Behandlung postmenopausaler Frauen liegt für die beiden nicht-steroidalen Aromataseinhibitoren Anastrozol und Letrozol vor. Der steroidale Aromataseinhibitor Exemestan ist nur nach Progression unter Antiöstrogenbehandlung zugelassen und kommt daher nicht zur initialen adjuvanten Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht. Bei Intoleranz gegenüber einem Aromataseinhibitor stellt Tamoxifen die empfohlene Alternative für die (weitere) adjuvante Behandlung dar.</p> <p>Neben der alleinigen Behandlung mit einem Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol) oder ggf. mit Tamoxifen, falls Aromataseinhibitoren nicht geeignet sind, stellt die sequenzielle Behandlung mit initial Tamoxifen und anschließend einem</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Aromataseinhibitor („Switchtherapie“) eine weitere Option dar. Hierfür sind die Aromataseinhibitoren Anastrozol und Exemestan nach 2-3 Jahren initialer adjuvanter Therapie mit Tamoxifen zugelassen. Der Aromataseinhibitor Letrozol ist zugelassen nach vorheriger abgeschlossener Tamoxifenbehandlung nach 5 Jahren („erweiterte adjuvante Therapie“). Diese Option mit Letrozol weist, insbesondere unter Beachtung des Berichts des IQWiG¹, zudem eine relativ schwache Evidenz zum Nutzen auf und wird zudem in Leitlinien weniger stark empfohlen. Daher ist die sequentielle Behandlung mit Tamoxifen und anschließend Letrozol nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst.</p> <p>Daneben wird auch der Wirkstoff Abemaciclib in Leitlinien empfohlen. In der Nutzenbewertung wurde mit Beschluss vom 22. Oktober 2022 festgestellt, dass für postmenopausale Frauen ein Zusatznutzen nicht belegt ist. Die Geltungsdauer dieser Feststellung ist bis zum 1 Juli 2026 befristet. Vor diesem Hintergrund wird Abemaciclib nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie für</p>

¹ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Aromatasehemmer beim Mammakarzinom der Frau; Abschlussbericht; Auftrag A10-03. [online]. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 22. April 2025]. (IQWiG-Berichte; Band 437). URL: https://www.iqwig.de/download/A10-03_Abschlussbericht_Aromatasehemmer-beim-Mammakarzinom.pdf

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>postmenopausale Frauen bestimmt. Zudem ist der Wirkstoff Olaparib für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen, die ein HER2-negatives Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko haben, zugelassen. Mit Beschluss vom 16. Februar 2023 wurde ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen festgestellt. Entsprechend der Zulassung ist auch Olaparib von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst. Gemäß Leitlinien wird zudem eine adjuvante Bisphosphonat-Therapie bei postmenopausalen Frauen empfohlen. Bisphosphonate sind diesbezüglich nicht zugelassen, allerdings gemäß Anlage VI der Arzneimittelrichtlinie verordnungsfähig. Als eine weitere Therapie soll postmenopausalen Patientinnen nach Auffassung des G-BA eine adjuvante Bisphosphonat-Therapie angeboten werden.</p> <p>Männer</p> <p>Das Mammakarzinom des Mannes ist eine sehr seltene Erkrankung. Die Evidenz zu Behandlungsoptionen für Männer mit einem Mammakarzinom ist entsprechend äußerst limitiert.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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. Die Leitlinien empfehlen für Männer primär eine Therapie mit Tamoxifen.</p> <p>Zudem ist der Wirkstoff Olaparib für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen, die ein HER2-negatives Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko haben, zugelassen. Mit Beschluss vom 16. Februar 2023 wurde ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen festgestellt. Entsprechend der Zulassung ist auch Olaparib von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst.</p> <p>Daneben ist auch der Wirkstoff Abemaciclib für Männer zugelassen. In der Nutzenbewertung wurde mit Beschluss vom 22. Oktober 2022 festgestellt, dass für Männer ein Zusatznutzen nicht belegt ist. Vor dem Hintergrund der äußerst limitierten Evidenz wird Abemaciclib als eine zweckmäßige Vergleichstherapie für Männer bestimmt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ribociclib (Mammakarzinom, adjuvante Therapie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]; 2025. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8203/2024-12-15_Nutzenbewertung_IQWiG_Ribociclib_D-1137.pdf [aufgerufen am: 01.04.2025].
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Capivasertib (Mammakarzinom, ER+, HER2-, PIK3CA/AKT1/PTEN-Alteration(en), nach Vortherapie, Kombination mit Fulvestrant); 3.4.2025.
3. AGO. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome: Systemische Therapie des primären, frühen Mammakarzinoms – HR-positiv / HER2-negativ; Version 2025.1D: präsentiert auf AGO Mamma - State of the Art Meeting; 2025.
4. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie). S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.4, 2021, AWMF Registernummer: 032-045OL. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OLI_S3_Mammakarzinom_2021-07.pdf [aufgerufen am: 01.04.2025].
5. Loibl S, André F, Bachelot T, Barrios CH, Bergh J, Burstein HJ et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*; 35(2):159–82, 2024. doi: 10.1016/j.annonc.2023.11.016.

5.6 Stellungnahme DGGG

Datum	02.04.2025
Stellungnahme zu	Ribociclib (Mammakarzinom, adjuvante Therapie)
Stellungnahme von	<i>Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) e.V. in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGGG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Stellungnahme zu Ribociclib (Mammakarzinom, adjuvante Therapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V</p> <p>Im Namen der Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) e.V. in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. geben wir zur Dossierbewertung A24-124 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) nach kritischer Diskussion folgende Stellungnahme ab:</p> <p>Standardtherapie des frühen Hormonrezeptor (HR) -positiven, Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2 (HER2) - negativen Mammakarzinoms ist eine endokrine adjuvante Therapie mit Aromatashemmern (AI), die bei prämenopausalen Patientinnen mit einer ovariellen Funktionssuppression (OFS) kombiniert wird [1, 2]. Bei postmenopausalen HR-positiven Patientinnen (n=31.920) zeigte eine Metaanalyse, dass Aromatasehemmer die Rezidivrate im Vergleich zu Tamoxifen um etwa 30 % senken. Eine fünfjährige Behandlung mit einem Aromatasehemmer senkt die 10-Jahres-Brustkrebssterblichkeitsrate um etwa 15 % im Vergleich zu einer fünfjährigen Behandlung mit Tamoxifen [3].</p> <p>Bei prämenopausalen HR-positiven Patientinnen (n=7030) wurde in einer weiteren Metaanalyse von 4 randomisierten Studien (ABCSG XII, SOFT, TEXT, HOBOE) gezeigt, dass in Kombination mit OFS die Therapie mit AI im Vergleich zur Therapie mit Tamoxifen zu einer signifikant geringeren Rate an Rückfällen (Rate Ratio [RR] 0,79; 95% Konfidenzintervall [KI] 0,69-0,90; P=0,0005) und Fernmetastasen (RR</p>	<p>Die allgemeinen Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGGG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>0,83; 95% KI 0,71-0,97; P=0,018) führt [4]. Dies spiegelt sich auch in der deutlich angestiegenen Rate einer adjuvanten Therapie mit AI + OFS in zertifizierten deutschen Brustzentren [5].</p> <p>Bei Patientinnen mit einem höheren Risikoprofil (≥ 4 positive axilläre Lymphknoten oder 1-3 positive axilläre Lymphknoten und entweder Grad 3, Tumorgröße ≥ 5 cm oder Ki-67-Index $\geq 20\%$) sollte diese Therapie mit Abemaciclib, einem Inhibitor der Zyklin abhängigen Kinasen 4/6 (CDK4/6i), kombiniert werden [6–9]. Die Einschlusskriterien der NATALEE-Studie, die den adjuvanten Einsatz des CDK4/6i Ribociclib über 3 Jahre untersuchte, waren weiter gefasst und umfassten alle Patientinnen mit axillären Lymphknotenmetastasen und eine Gruppe von Patientinnen ohne Lymphknotenbefall. Es wurden patienten eingeschlossen mit T3-4N0, T2N0G3 oder T2N0G2 und einem Ki-67-Index von ≥ 20 % oder einem hohen genomischen Risiko [10]. In einer aktualisierten Analyse der NATALEE-Studie zeigte die Zugabe von Ribociclib zur endokrinen Therapie einen signifikanten iDFS-Vorteil [HR 0,715; 95 % KI 0,609–0,840; P<0,0001] mit absoluten Verbesserungen von 2,7 % nach 3 Jahren und 4,9 % nach 4 Jahren [11, 12]. Der Nutzen wurde unabhängig von Lymphknotenbefall (absoluter 4-Jahres-Nutzen: NO 5,1 %; N+ 5,0 %) und Tumorstadium (absoluter 4-Jahres-Nutzen: Stadium II 4,3 %; Stadium III 5,9 %) beobachtet. Die statistische Signifikanz des Gesamtüberlebens wurde bislang in der Zwischenanalyse nicht erreicht. Das Nebenwirkungsprofil von Ribociclib entsprach den vorherigen Berichten. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) wurde durch die Gabe von Ribociclib nicht negativ beeinflusst [13].</p> <p>Der adjuvante Einsatz dieser CDK4/6 Inhibitoren bei erhöhtem Risiko wird mittlerweile auch in Leitlinien empfohlen [14].</p>	

Stellungnehmer: DGGG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das begrüßenswerte Ziel des vorliegenden Berichts des IQWiG 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 HR-positiven, HER2-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko.</p> <p>So wichtig und nachvollziehbar dieses grundsätzliche Ziel ist, so problematisch ist aus unserer Sicht die in der Nutzenbewertung dargelegte Interpretation der Ergebnisse durch das IQWiG:</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: 1) Fragestellung</p> <p><i>Das IQWiG nennt als Ziel 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. (s. Tabelle 2 Dossierbewertung A24-124):</i></p> <p>Fragestellung</p> <p>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</p>	

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>hohem Rezidivrisiko. Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.</p> <p>Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ribociclib in Kombination mit einem Aromataseinhibitor Fragestellung Indikation Zweckmäßige Vergleichstherapie als adjuvante Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit einem HR-positiven, HER2-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko</p> <p>1 prämenopausale Frauen^{b, c, d} - 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-BRCA1/2-Mutationen)</p> <p>2 postmenopausale Frauen^{c, d, e} - ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol) allein, ggf. Tamoxifen falls Aromataseinhibitoren nicht geeignet sind, oder - ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Exemestan) in Sequenz nach Tamoxifen oder - Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patientinnen mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen)</p> <p>3 Männer^{b, c, d, f} - Tamoxifen oder - Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patienten mit nodal-positivem Brustkrebs) oder - Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patienten mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen)</p> <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,</p>	

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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. BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; LHRH: Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon</p> <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</p>	

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p>	
	<p>Anmerkung: Fragestellung 1: prämenopausale Frauen <i>Das IQWiG sieht für die Fragestellung 1 keinen Anhalt für einen Zusatznutzen 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 und argumentiert, dass die in der NATALEE-Studie gewählte Vergleichstherapie nicht der vom G-BA genannten entspricht.</i></p>	<p>Prämenopausale Frauen In der adjuvanten Behandlung des Hormonrezeptor (HR)-positiven Brustkrebs bei prämenopausalen Frauen wird in Leitlinien Tamoxifen empfohlen, wobei eine zusätzliche Ausschaltung der Ovarialfunktion erwogen werden soll. Vor dem Hintergrund, dass das vorliegende Anwendungsgebiet explizit Patientinnen mit einem hohen Rezidivrisiko umfasst, wird festgestellt, dass zusätzlich zu Tamoxifen gegebenenfalls eine Ausschaltung der Ovarialfunktion von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst ist. Daneben wird auch der Wirkstoff Abemaciclib in Leitlinien empfohlen. Abemaciclib ist für die adjuvante Behandlung des HR-positiven, HER-2 negativen, nodal-positiven Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko zugelassen. In der Nutzenbewertung wurde mit Beschluss vom 22. Oktober 2022 festgestellt, dass ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen</p>

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p><i>Keine Daten zum Vergleich von Ribociclib mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie</i></p> <p>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.</p>	<p>für prämenopausale Frauen vorliegt. Die Geltungsdauer dieser Feststellung ist bis zum 1 Juli 2026 befristet. Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie ist entsprechend der Zulassung für Patientinnen mit nodal-positivem Brustkrebs ebenfalls von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst.</p> <p>Zudem ist der Wirkstoff Olaparib für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen, die ein HER2-negatives Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko haben, zugelassen. Mit Beschluss vom 16. Februar 2023 wurde ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt. Entsprechend der Zulassung ist auch Olaparib von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst.</p> <p>Des Weiteren ist der Wirkstoff Triptorelin – ein GnRH-Analogon – neben der Kombination mit Tamoxifen auch in Kombination mit einem Aromataseinhibitor bei prämenopausalen Frauen mit hohem Rezidivrisiko zugelassen. Von dieser Zulassung ist auch die Kombination mit Exemestan umfasst. Daneben sind die Aromataseinhibitoren Anastrozol und Letrozol für initiale endokrine Therapie bei postmenopausalen Frauen zugelassen. In Bezug auf prämenopausale Frauen schließen die Zulassungen von Anastrozol und Letrozol laut Auskunft des Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) jene Patientinnen formal nicht aus, deren</p>

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ergebnisse zum Zusatznutzen</p> <p>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.</p> <p>Prämenopausalen HR-positive Patientinnen sollten bei höherem Rückfallrisiko mit einer ovariellen Suppression behandelt werden [1, 2, 15, 16]. Bei prämenopausalen HR-positiven Patientinnen (n=7030) wurde in einer Metaanalyse von 4 randomisierten Studien (ABCSC XII, SOFT, TEXT, HOBOE) gezeigt, dass in Kombination mit OFS die Therapie mit AI zu einer signifikant geringeren Rate an Rückfällen (Rate Ratio [RR] 0,79; 95% Konfidenzintervall [KI] 0,69-0,90; P=0,0005) und Fernmetastasen (RR 0,83; 95% KI 0,71-0,97; P=0,018) führt als Tamoxifen (Aromatase inhibitors versus</p>	<p>Menopause operativ oder medikamentös (mittels LHRH-Agonisten) induziert wurde. In den Stellungnahmen klinischer Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren wird Aromataseinhibitoren in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion neben den weiteren, zuvor genannten Optionen ein hoher Stellenwert in der adjuvanten Behandlung prämenopausaler Patientinnen beigemessen. Vor diesem Hintergrund werden Aromataseinhibitoren (Anastrozol oder Letrozol oder Exemestan) in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion ebenfalls als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt, wobei Exemestan nur in Kombination mit Triptorelin zugelassen ist.</p>

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>tamoxifen in premenopausal women with oestrogen receptor-positive early-stage breast cancer treated with ovarian suppression: a patient-level meta-analysis of 7030 women from four randomised trials 2022). Dies spiegelt sich auch in der deutlich angestiegenen Rate einer adjuvanten Therapie mit AI + OFS in zertifizierten deutschen Brustzentren wider (Müller et al. 2025). Aus diesen Gründen können wir nicht nachvollziehen, warum die national und international etablierte und effektive Therapie aus AI + OFS bei prämenopausalen Patientinnen mit HR-positivem Mammakarzinom nicht berücksichtigt wird.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: AI + OFS sollte als adäquate Vergleichstherapie berücksichtigt werden.</p>	

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Fragestellung 2: postmenopausale Frauen</p> <p><i>Das IQWiG sieht für die Fragestellung 2 keinen Anhalt für einen 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 und argumentiert, dass die Studie NATALEE zwar als relevant eingestuft wird, der eingereichte Datenschnitt vom 29.04.2024 allerdings nicht geeignet sei.</i></p> <p>Fragestellung 2: postmenopausale Frauen Studienpool und Studiendesign</p> <p>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</p>	

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p><i>Auswertungen zum vorgelegten Datenschnitt vom 29.04.2024 nicht geeignet</i></p> <p>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</p>	

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>Ergebnisse zum Zusatznutzen</p> <p>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.</p> <p>In der internationalen, offenen, randomisierten Phase-3-Studie NATALEE wurden 5101 Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium zwischen Ribociclib (in einer Dosis von 400 mg pro Tag über 3 Wochen, gefolgt von einer einwöchigen Pause, über 3 Jahre) plus einen nichtsteroidalen</p>	

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aromatasehemmer (NSAI; Letrozol in einer Dosis von 2, 5 mg pro Tag oder Anastrozol in einer Dosis von 1 mg pro Tag für ≥ 5 Jahre) oder einem nichtsteroidalen Aromatasehemmer allein randomisiert [10]. Prämenopausale Frauen und Männer erhielten außerdem alle 28 Tage Goserelin. Die infrage kommenden Patientinnen hatten ein Mammakarzinom Stadium II oder III. Nach drei Jahren betrug das Überleben ohne invasive Erkrankung 90,4 % mit Ribociclib plus einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer und 87,1 % mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer allein (HR 0,75; 95 % KI 0,62-0,91; P=0,003). Sekundäre Endpunkte – krankheitsfreies Überleben und rezidivfreies Überleben – sprachen ebenfalls für Ribociclib plus NSAI. Die 3-Jahres-Therapie mit Ribociclib in einer Anfangsdosis von 400 mg plus NSAI war nicht mit neuen Sicherheitssignalen verbunden. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden bei</p>	

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>336 Patienten (13,3 %) in der Ribociclib-NSAI-Gruppe und bei 242 Patienten (9,9 %) in der NSAI-Gruppe gemeldet. Das häufigste Ereignis Grad 3 oder höher war eine Neutropenie, die bei 43,8 % der Patienten in der Ribociclib-NSAI-Gruppe und bei 0,8 % der Patienten in der NSAI-Gruppe auftrat. Leberbedingte unerwünschte Ereignisse des Schweregrads 3 oder 4 wurden bei 209 Patienten (8,3 %) in der Ribociclib-NSAI-Gruppe und bei 37 (1,5 %) Patienten in der NSAI-Gruppe gemeldet. Eine Verlängerung des QT-Intervalls jeglichen Grades wurde bei 5,2 % der Patienten in der Ribociclib-NSAI-Gruppe und bei 1,2 % der Patienten in der NSAI-Gruppe beobachtet. Unerwünschte Ereignisse, die zu einem vorzeitigen Abbruch von Ribociclib führten, lagen bei 477 Patienten (18,9 %) vor. Die meisten Ribociclib-Abbrüche erfolgten früh während der Behandlung, mit einer medianen Zeit bis zum Ribociclib-Abbruch von 4 Monaten. In</p>	

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>einer weiteren Analyse der NATALEE Studie wurde ein konsistenter Nutzen in allen vorab festgelegten Untergruppen beobachtet, einschließlich des Stadiums (II/III) und des Lymphknotenstatus (positiv/negativ). Das distante DFS und RFS sprachen für Ribociclib plus NSAI. Die Daten zum Gesamtüberleben waren noch nicht ausgereift. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet (Hortobagyi et al. 2025).</p> <p>In einer aktualisierten Analyse der NATALEE-Studie zeigte die Zugabe von Ribociclib zur endokrinen Therapie einen signifikanten iDFS-Vorteil [HR 0,715; 95 % KI 0,609–0,840; P<0,0001] mit absoluten Verbesserungen von 2,7 % nach 3 Jahren und 4,9 % nach 4 Jahren [11, 12]). Der Nutzen wurde unabhängig von Lymphknotenbefall (absoluter 4-Jahres-Nutzen: NO 5,1 %; N+ 5,0 %) und Tumorstadium (absoluter 4-Jahres-Nutzen: Stadium II 4,3 %;</p>	

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Stadium III 5,9 %) beobachtet. Die statistische Signifikanz des Gesamtüberlebens wurde bislang in der Zwischenanalyse nicht erreicht. Das Nebenwirkungsprofil von Ribociclib entsprach den vorherigen Berichten. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) wurde durch die Gabe von Ribociclib nicht negativ beeinflusst [13].</p> <p>Wir können es nicht nachvollziehen, dass das IQWiG den vorgelegten und bereits als Kongressbeitrag publizierten 4-Jahres Datenschnitt nicht akzeptiert. Auch wenn dieser nicht prädefiniert war, besteht gerade bei HR-positiven Mammakarzinomen ein erhöhtes Rückfallrisiko auch viele Jahre nach der Diagnosestellung und Behandlung [17, 18]. Daher ist gerade bei frühen HR-positiven Mammakarzinomen eine möglichst lange Nachbeobachtungszeit anzustreben, so dass wir die Nichtberücksichtigung der 4-Jahres</p>	<p>Derzeit liegen zur Studie NATALEE fünf Datenschnitte vor, wovon vier Datenschnitte präspezifiziert waren (Datenschnitte vom 03.09.2021, 15.08.2022, 11.01.2023 und 21.07.2023). Ein weiterer Datenschnitt vom 29.04.2024, der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier berichtet wird, wurde auf Anforderung einer Zulassungsbehörde durchgeführt. Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen des Datenschnitts vom 29.04.2024.</p>

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Daten mit einer absoluten Verbesserung des iDFS durch das IQWiG als nicht zielführend sehen. Die unter Ribociclib berichteten unerwünschten Wirkungen wie Neutropenie, erhöhte Leberwerte oder verlängertes QTc-Intervall sind aus der Therapie mit Ribociclib beim fortgeschrittenen Mammakarzinom hinlänglich bekannt und gut mit adäquater Supportivtherapie oder Therapieunterbrechung sowie Dosisreduktion zu behandeln.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Der 4-Jahres Datenschnitt sollte berücksichtigt werden.</p>	
	<p>Anmerkung: Fragestellung 3: Männer</p>	<p>Das Mammakarzinom des Mannes ist eine sehr seltene Erkrankung. Die Evidenz zu Behandlungsoptionen für Männer mit einem Mammakarzinom ist entsprechend äußerst limitiert.</p> <p>Nach den Leitlinien richten sich die Empfehlungen zur Behandlung von Männern mit Brustkrebs überwiegend nach den Empfehlungen</p>

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Das IQWiG sieht für die Fragestellung 3 keine geeigneten Daten und daher auch keinen Zusatznutzen.</i></p> <p>Fragestellung 3: Männer</p> <p>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.</p> <p>Ergebnisse zum Zusatznutzen</p> <p>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.</p> <p>In der NATALEE-Studie waren nur 40 (0,4%) Männer randomisiert worden, so dass bei dieser geringen Fallzahl keine direkten Rückschlüsse gezogen werden können. Allerdings ist es üblich und akzeptiert, dass auch das virile Mammakarzinom analog der</p>	<p>zur Behandlung von Frauen. Dabei werden Aromataseinhibitoren bei Männern nur bei Kontraindikationen empfohlen. Die Leitlinien empfehlen für Männer primär eine Therapie mit Tamoxifen.</p> <p>Zudem ist der Wirkstoff Olaparib für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen, die ein HER2-negatives Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko haben, zugelassen. Mit Beschluss vom 16. Februar 2023 wurde ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen festgestellt. Entsprechend der Zulassung ist auch Olaparib von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst.</p> <p>Daneben ist auch der Wirkstoff Abemaciclib für Männer zugelassen. In der Nutzenbewertung wurde mit Beschluss vom 22. Oktober 2022 festgestellt, dass für Männer ein Zusatznutzen nicht belegt ist. Vor dem Hintergrund der äußerst limitierten Evidenz wird Abemaciclib als eine zweckmäßige Vergleichstherapie für Männer bestimmt.</p>

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapieempfehlungen bei Patientinnen mit Mammakarzinom behandelt wird.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Therapie analog Mammakarzinom bei Frauen.</p>	
	<p>Anmerkung: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p><i>Das IQWiG stellt für die Fragestellungen 1-3 fest, dass ein Zusatznutzen nicht belegt sei.</i></p> <p>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen</p> <p>Tabelle 3: Ribociclib in Kombination mit einem Aromataseinhibitor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Fragestellung Indikation Zweckmäßige Vergleichstherapie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens als adjuvante Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit einem HR-positiven, HER2-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko</p> <p>1 prämenopausale Frauen^{b, c, d} - 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</p>	<p>Für die Nutzenbewertung von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer zur adjuvanten Behandlung bei prämenopausalen Patientinnen mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko, liegen Ergebnisse aus der offenen, randomisierten, kontrollierten und derzeit noch laufenden Studie NATALEE Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich auf Basis geringer Ereigniszahlen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer im Vergleich zum Kontrollarm. Das Ausmaß der erzielten Verlängerung des Gesamtüberlebens wird als eine relevante, jedoch nicht über ein geringes Ausmaß hinausgehende Verbesserung bewertet.</p>

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patientinnen mit KeimbahnBRCA1/2-Mutationen) Zusatznutzen nicht belegt</p> <p>2 postmenopausale Frauen^{c, d, e} - ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol) allein, ggf. Tamoxifen falls Aromataseinhibitoren nicht geeignet sind, oder - ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Exemestan) in Sequenz nach Tamoxifen oder - Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patientinnen mit KeimbahnBRCA1/2-Mutationen) Zusatznutzen nicht belegt</p> <p>3 Männer^{b, c, d, f} - Tamoxifen oder - Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patienten mit nodal-positivem Brustkrebs). Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patienten mit KeimbahnBRCA1/2-Mutationen) Zusatznutzen nicht belegt</p> <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. BRCA:</p>	<p>In der Kategorie Morbidität liegt ein Vorteil von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer bei der Vermeidung von Rezidiven vor. In der vorliegenden kurativen Therapiesituation stellt die Vermeidung von Rezidiven ein essenzielles Therapieziel dar.</p> <p>Hinsichtlich der patientenberichteten Symptomatik bzw. des Gesundheitszustands liegen keine statistisch signifikanten bzw. keine relevanten Unterschiede vor.</p> <p>Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich ebenfalls keine statistisch signifikanten bzw. keine relevanten Unterschiede.</p> <p>Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigen sich für Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer statistisch signifikante Nachteile bei den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere unerwünschte Ereignisse (UE), Abbruch wegen UE und im Detail auch bei spezifischen UE.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung stehen den Vorteilen im Gesamtüberleben und bei Rezidiven bedeutsame Nachteile bei den Nebenwirkungen gegenüber. In einer Abwägungsentscheidung kommt der G-BA, vor dem Hintergrund der beobachteten Effektstärke beim Gesamtüberleben und bei den Rezidiven, zu dem Ergebnis, dass die bedeutsamen Nachteile bei den Nebenwirkungen die Vorteile beim Gesamtüberleben und bei Rezidiven infrage stellen. Dabei wird berücksichtigt, dass die Aussagekraft der</p>

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; LHRH: Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon</p> <p>Wir können nicht nachvollziehen, dass das IQWiG keinen Zusatznutzen für die Behandlung mit Ribociclib in Kombination mit einem Aromataseinhibitor im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als adjuvante Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit einem HR-positiven, HER2-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko sieht. Die angegebenen Gründe sind aus unserer Sicht vor allem formalistisch und entsprechen wie oben angegeben nicht der aktuellen Evidenz. Dies umso mehr, als mit dem aktuellen 4-Jahres Datenschnitt ein absoluter Vorteil durch die zusätzliche adjuvante Therapie mit Ribociclib von 4,9% bei behandelbarem Nebenwirkungsprofil vorliegt. Insbesondere muss berücksichtigt werden, dass wir es hier</p>	<p>vorliegenden Ergebnisse zum Gesamtüberleben und zu Rezidiven limitiert ist, insbesondere da Zensierungen bereits früh und dann kontinuierlich über den gesamten Verlauf sowie in relevantem Umfang auftraten. Somit wird festgestellt, dass ein Zusatznutzen für Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer bei Patientengruppe a1) nicht belegt ist.</p> <p>Für die Nutzenbewertung von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer zur adjuvanten Behandlung bei postmenopausalen Patientinnen mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko, liegen Ergebnisse aus der offenen, randomisierten, kontrollierten und derzeit noch laufenden Studie NATALEE Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich auf Basis geringer Ereigniszahlen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>In der Kategorie Morbidität liegt ein Vorteil von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer bei der Vermeidung von</p>

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mit einer kurativen Behandlungssituation zu tun haben, in der die Verhinderung eines Rückfalls von entscheidender Bedeutung für die an frühem Brustkrebs erkrankten Frauen ist. Eine Frau mit frühem Mammakarzinom, die keinen Rückfall erleidet, wird nicht an Brustkrebs versterben.</p> <p>Wir haben die Befürchtung, dass durch die insgesamt negative IQWiG- Nutzenbewertung die Versorgung von Patientinnen mit einem HR-positiven, HER2-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko in Deutschland verschlechtert wird.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Nach kritischer Diskussion und Abwägen von Nutzen und Risiken sehen wir Anhaltspunkte für einen klinisch relevanten geringen Zusatznutzen für Ribociclib in Kombination mit einem</p>	<p>Rezidiven vor. In der vorliegenden kurativen Therapiesituation stellt die Vermeidung von Rezidiven ein essenzielles Therapieziel dar.</p> <p>Hinsichtlich der patientenberichteten Symptomatik bzw. des Gesundheitszustands liegen keine statistisch signifikanten bzw. keine relevanten Unterschiede vor.</p> <p>Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede.</p> <p>Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigen sich für Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer statistisch signifikante Nachteile bei den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse, Abbruch wegen UE und im Detail auch bei spezifischen UE.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung stehen dem geringen Vorteil bei Rezidiven bedeutsame Nachteile bei den Nebenwirkungen gegenüber. In einer Abwägungsentscheidung kommt der G-BA, vor dem Hintergrund der beobachteten Effektstärke bei den Rezidiven, zu dem Ergebnis, dass die bedeutsamen Nachteile bei den Nebenwirkungen den Vorteil bei Rezidiven infrage stellen.</p> <p>Dabei wird berücksichtigt, dass die Aussagekraft der vorliegenden Ergebnisse zu Rezidiven limitiert ist, insbesondere da Zensierungen bereits früh und dann kontinuierlich über den gesamten Verlauf sowie in relevantem Umfang auftraten. Der Nachteil bei den</p>

Stellungnehmer: DGGG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Aromataseinhibitor im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als adjuvante Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit einem HR-positiven, HER2-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko.	Nebenwirkungen erreicht unter Berücksichtigung der klinischen Relevanz allerdings auch kein Ausmaß, das in der Gesamtbewertung die Ableitung eines geringeren Nutzens rechtfertigen würde. Somit wird festgestellt, dass ein Zusatznutzen für Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer bei Patientengruppe a2) nicht belegt ist. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit einem Aromataseinhibitor in der Patientengruppe der Männer hat der pharmazeutische Unternehmer keine Daten vorgelegt. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Literatur

1. Curigliano G, Burstein HJ, Gnant M, Loibl S, Cameron D, Regan MM, Denkert C, Poortmans P, Weber WP, Thürlimann B (2023) Understanding breast cancer complexity to improve patient outcomes: The St Gallen International Consensus Conference for the Primary Therapy of Individuals with Early Breast Cancer 2023. *Ann Oncol* 34(11):970–986. doi:10.1016/j.annonc.2023.08.017
2. Park-Simon T-W, Müller V, Albert U-S et al (2024) Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2024. *Breast Care (Basel)* 19(3):165–182. doi:10.1159/000538596
3. (2015) Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet* 386(10001):1341–1352. doi:10.1016/S0140-6736(15)61074-1
4. (2022) Aromatase inhibitors versus tamoxifen in premenopausal women with oestrogen receptor-positive early-stage breast cancer treated with ovarian suppression: a patient-level meta-analysis of 7030 women from four randomised trials. *Lancet Oncol* 23(3):382–392. doi:10.1016/S1470-2045(21)00758-0
5. Müller V, Hörner M, Thill M et al (2025) Real-world utilization of aromatase inhibitors, tamoxifen, and ovarian function suppression in premenopausal patients with early hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer with increased recurrence risk. *Breast* 81:104458. doi:10.1016/j.breast.2025.104458
6. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, Toi M, Martin M, Shao ZM, Zhang QY, Martinez Rodriguez JL, Campone M, Hamilton E, Sohn J, Guarneri V, Okada M, Boyle F, Neven P, Cortés J, Huober J, Wardley A, Tolaney SM, Cicin I, Smith IC, Frenzel M, Headley D, Wei R, San Antonio B, Hulstijn M, Cox J, O'Shaughnessy J, Rastogi P (2020) Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). *J Clin Oncol* 38(34):3987–3998. doi:10.1200/JCO.20.02514
7. Harbeck N, Rastogi P, Martin M et al (2021) Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: updated efficacy and Ki-67 analysis from the monarchE study. *Ann Oncol* 32(12):1571–1581. doi:10.1016/j.annonc.2021.09.015
8. Johnston SRD, Toi M, O'Shaughnessy J, Rastogi P, Campone M, Neven P, Huang C-S, Huober J, Jaliffe GG, Cicin I, Tolaney SM, Goetz MP, Rugo HS, Senkus E, Testa L, Del Mastro L, Shimizu C, Wei R, Shahir A, Munoz M, San Antonio B, André V, Harbeck N, Martin M (2023) Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 24(1):77–90. doi:10.1016/S1470-2045(22)00694-5
9. Rastogi P, O'Shaughnessy J, Martin M, Boyle F, Cortes J, Rugo HS, Goetz MP, Hamilton EP, Huang C-S, Senkus E, Tryakin A, Cicin I, Testa L, Neven P, Huober J, Shao Z, Wei R, André V, Munoz M, San Antonio B, Shahir A, Harbeck N, Johnston S (2024) Adjuvant Abemaciclib Plus Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative, High-Risk Early Breast Cancer: Results From a Preplanned monarchE Overall Survival Interim Analysis, Including 5-Year Efficacy Outcomes. *J Clin Oncol* 42(9):987–993. doi:10.1200/JCO.23.01994
10. Slamon D, Lipatov O, Nowecki Z et al (2024) Ribociclib plus Endocrine Therapy in Early Breast Cancer. *N Engl J Med* 390(12):1080–1091. doi:10.1056/NEJMoa2305488
11. Fasching PA, Stroyakovskiy D, Yardley D, Huang C-S, Crown JP, Bardia A, Chia S, Im S-A, Martin Jimenez M, Xu B, Loi S, Barrios C, Untch M, Moroosse R, Visco F, Hortobagyi GN, Slamon D, Oviedo Y, Waters S, Hurvitz SA (2024) LBA13 Adjuvant ribociclib (RIB) plus nonsteroidal

aromatase inhibitor (NSAI) in patients (Pts) with HR+/HER2- early breast cancer (EBC): 4-year outcomes from the NATALEE trial. *Annals of Oncology* 35:S1207.
doi:10.1016/j.annonc.2024.08.2251

12. Hortobagyi GN, Lacko A, Sohn J, Cruz F, Ruiz Borrego M, Manikhas A, Hee Park Y, Stroyakovskiy D, Yardley DA, Huang C-S, Fasching PA, Crown J, Bardia A, Chia S, Im S-A, Martin M, Loi S, Xu B, Hurvitz S, Barrios C, Untch M, Moroosse R, Visco F, Parnizari F, Zarate JP, Li Z, Waters S, Chakravartty A, Slamon D (2025) A phase III trial of adjuvant ribociclib plus endocrine therapy versus endocrine therapy alone in patients with HR-positive/HER2-negative early breast cancer: final invasive disease-free survival results from the NATALEE trial. *Ann Oncol* 36(2):149–157.
doi:10.1016/j.annonc.2024.10.015
13. Fasching PA, Slamon D, Nowecki Z, Kukielka-Budny B, Stroyakovskiy D, Yardley DA, Huang C-S, Chan A, Chia S, Martín M, Rugo HS, Loi S, Hurvitz S, Untch M, Afenjar K, Fresco R, Danyliv A, Ferrusi I, Li Z, Hortobagyi G (2025) Health-related quality of life in patients with HR+/HER2- early breast cancer treated with ribociclib plus a nonsteroidal aromatase inhibitor: results from the NATALEE trial. *Clin Cancer Res*. doi:10.1158/1078-0432.CCR-24-1724
14. Freedman RA, Caswell-Jin JL, Hassett M, Somerfield MR, Giordano SH (2024) Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer-Cyclin-Dependent Kinase 4 and 6 Inhibitors: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. *J Clin Oncol* 42(18):2233–2235.
doi:10.1200/JCO.24.00886
15. Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KE, Giordano SH, Hudis CA, Solky AJ, Stearns V, Winer EP, Griggs JJ (2016) Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Ovarian Suppression. *J Clin Oncol* 34(14):1689–1701.
doi:10.1200/JCO.2015.65.9573
16. Loibl S, André F, Bachelot T et al (2024) Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 35(2):159–182.
doi:10.1016/j.annonc.2023.11.016
17. Saphner T, Tormey DC, Gray R (1996) Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy. *J Clin Oncol* 14(10):2738–2746. doi:10.1200/JCO.1996.14.10.2738
18. Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, Peto R, Pritchard KI, Bergh J, Dowsett M, Hayes DF (2017) 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *N Engl J Med* 377(19):1836–1846. doi:10.1056/NEJMoa1701830

5.7 Stellungnahme vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	07.04.2025
Stellungnahme zu	Ribociclib (Kisqali)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 17. März 2025 eine Nutzenbewertung zu Ribociclib (Kisqali) von Novartis Pharma GmbH veröffentlicht.</p> <p>Ribociclib ist zugelassen als adjuvante Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit einem HR-positiven, HER2-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko. Der G-BA unterteilt in die Patientengruppen A) prämenopausale Frauen, B) postmenopausale Frauen und C) Männer. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA 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-BRCA1/2-Mutationen) für Patientengruppe A), ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol) allein, ggf. Tamoxifen falls Aromataseinhibitoren nicht geeignet sind, oder ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Exemestan) in Sequenz nach Tamoxifen oder Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patientinnen mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen) für Patientengruppe B), und Tamoxifen oder Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patienten mit nodal-positivem Brustkrebs) oder Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patienten mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen) für Patientengruppe C) fest. Für alle drei Patientengruppen sieht das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt an. Für eine Bewertung der Patientengruppen A) und C) liegen laut IQWiG keine geeigneten Daten vor. Dies entspricht nicht der</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einschätzung des Herstellers, welcher für die Patientengruppe A) einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet. Für die Patientengruppe B) wurde eine vom Hersteller eingereichte offene, randomisierte kontrollierte Studie nicht für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Hier beansprucht der Hersteller einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.</p>	
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.8 Stellungnahme DGHO

Datum	7. April 2025
Stellungnahme zu	Ribociclib
Stellungnahme von	<i>DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																															
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Diese frühe Nutzenbewertung ist das zweite Verfahren zu einem CDK4/6-Inhibitor in dieser Indikation. Ribociclib wird in Kombination mit einem Aromatasehemmer zur adjuvanten Therapie bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit HR/HER2 nicht überexprimierendem Mammakarzinom und hohem Rezidivrisiko eingesetzt. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p><i>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Subpopulationen</th> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Frauen, prämenopausal</td> <td>Tamoxifen Abemaciclib + endokrine Therapie bei N+ Patientinnen Olaparib + endokrine Therapie bei gBRCA1/2-Mutationen</td> <td>Beträchtlich</td> <td>Hinweis</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Frauen, postmenopausal</td> <td>Aromatasehemmer ggf. Tamoxifen Olaparib + endokrine Therapie bei gBRCA1/2-Mutationen</td> <td>gering</td> <td>Hinweis</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Männer</td> <td>Tamoxifen Abemaciclib + endokrine Therapie bei N+ Patientinnen</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>				G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Frauen, prämenopausal	Tamoxifen Abemaciclib + endokrine Therapie bei N+ Patientinnen Olaparib + endokrine Therapie bei gBRCA1/2-Mutationen	Beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-	Frauen, postmenopausal	Aromatasehemmer ggf. Tamoxifen Olaparib + endokrine Therapie bei gBRCA1/2-Mutationen	gering	Hinweis	nicht belegt	-	Männer	Tamoxifen Abemaciclib + endokrine Therapie bei N+ Patientinnen	nicht belegt	-	nicht belegt	-	<p>Die allgemeinen Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen. Zu spezifischen Aspekten siehe unten.</p>	
G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																															
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit																														
Frauen, prämenopausal	Tamoxifen Abemaciclib + endokrine Therapie bei N+ Patientinnen Olaparib + endokrine Therapie bei gBRCA1/2-Mutationen	Beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-																														
Frauen, postmenopausal	Aromatasehemmer ggf. Tamoxifen Olaparib + endokrine Therapie bei gBRCA1/2-Mutationen	gering	Hinweis	nicht belegt	-																														
Männer	Tamoxifen Abemaciclib + endokrine Therapie bei N+ Patientinnen	nicht belegt	-	nicht belegt	-																														

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Olaparib + endokrine Therapie bei gBRCA1/2-Mutationen					
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die vom G-BA festgelegte ZVT entspricht nicht vollständig dem Stand des Wissens und der Versorgung. Zum Standard bei prämenopausalen Patientinnen gehört der Einsatz von Aromatase-Hemmern in Kombination mit ovarieller Suppression, bei postmenopausalen Patientinnen der Einsatz von Aromatase-Hemmern in Sequenz mit Tamoxifen. • Basis der frühen Nutzenbewertung zum Vergleich von Ribociclib + Aromatase-Hemmer vs Aromatase-Hemmer bei Pat. mit hohem Rezidivrisiko ist die NATALEE Studie, eine multizentrische, offene, randomisierte Phase-III-Studie. • Die Kombination von Ribociclib + endokrine Therapie führte gegenüber endokriner Therapie zur Verlängerung des invasiven krankheitsfreien Überlebens. Der Unterschied war bei prä- und bei postmenopausalen Patientinnen signifikant. Die Gesamtüberlebenszeit wurde bei prämenopausalen Patientinnen verlängert, allerdings ist die Zahl der bisher eingetretenen Ereignisse zu niedrig für eine reife Auswertung. • Die Lebensqualität wurde durch Ribociclib weder im interindividuellen noch im intraindividuellen Vergleich verschlechtert. • Die Rate schwerer, Therapie-assoziiertes Nebenwirkungen war im Ribociclib-Arm höher als im Kontroll-Arm. Die häufigste Nebenwirkung unter Ribociclib ist Neutropenie. • In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Ribociclib in Kombination mit endokriner Therapie den Grad A (Skala A (hoch) – C (niedrig)). 						

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Der Bericht des IQWiG fokussiert auf formale Aspekte, die durch Differenzen bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstanden sind. Eine umfassende Auswertung der Daten fehlt. • Die Subgruppenbildung bei Männern mit Brustkrebs ist angesichts der sehr niedrigen Patientenzahl für die Nutzenbewertung nicht sinnvoll. Daten zur Wirksamkeit von Ribociclib bei Pat. mit <i>gBRCA1/2</i>-Mutationen im Vergleich zu Olaparib liegen nicht vor. <p>Mit Ribociclib steht jetzt ein weiterer CDK4/6-Inhibitor für die erweiterte, adjuvante endokrine Therapie bei Pat. mit frühem HR+/HER2- Mammakarzinom und hohem Rezidivrisiko zur Verfügung. Die Definition der Hochrisiko-Gruppe ist breiter als in der Zulassungsstudie zu Abemaciclib und schließt u. a. auch Pat. im Stadium T2 N0 mit Risikofaktoren ein.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Brustkrebs ist der mit Abstand häufigste maligne Tumor der Frauen. In Deutschland wurde die Zahl der Neuerkrankungen für das Jahr 2020 mit 70.550/Jahr angegeben [1]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 65 Jahren. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten liegen bei 88%. Sie steigen in den meisten industrialisierten Staaten seit etwa 1990. In Deutschland wurde die Senkung der krebspezifischen Mortalität seit etwa 10 Jahren dokumentiert [1]. Bei Männern ist Brustkrebs selten, im Jahr 2020 erkrankten 740 Patienten.</p> <p>Entscheidend für Prognose und Therapie sind Ausbreitung der Erkrankung und Biologie des Karzinoms. Diese ermöglicht die Differenzierung in molekulare Subtypen.</p>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Eine Erweiterung der Therapieoptionen in der endokrinen Therapie des HR+ Mammakarzinoms erfolgte in den letzten Jahren durch die Kombination von antihormonell wirksamen Arzneimitteln mit Substanzen, die gezielt Signalübertragungswege in den Tumorzellen hemmen und die Resistenz gegen endokrine Therapie überwinden können. Dazu gehört die Substanzklasse der CDK4/6-Inhibitoren [2].</p>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																														
<p>In der adjuvanten Therapie des frühen Mammakarzinoms wurde Abemaciclib beim HR+/HER2 nicht überexprimierenden Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko zuerst zugelassen [3, 4]..</p> <p>Daten zu Ribociclib in der adjuvanten Therapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 2: Ribociclib in der adjuvanten Therapie des HR+ Mammakarzinoms bei Pat. mit hohem Rezidivrisiko</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Pat.</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>Invasives KFÜ² HR³</th> <th>ÜLZ⁴ HR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">NATALEE [5, 6], Dossier</td> <td>Frauen, prämenopausal</td> <td>Endokrine Therapie</td> <td>Endokrine Therapie + Ribociclib</td> <td>2.238</td> <td>n.b. vs n.b.^{5,6} 0,67⁷ p = 0,0003</td> <td>n.b. vs n.b. 0,63 p = 0,049</td> </tr> <tr> <td>Frauen, postmenopausal</td> <td>Endokrine Therapie</td> <td>Endokrine Therapie + Ribociclib</td> <td>2.843</td> <td>n.b. vs n.b. 0,75 p = 0,005</td> <td>n.b. vs n.b. 0,94 p = 0,724</td> </tr> <tr> <td>Männer</td> <td>Endokrine Therapie</td> <td>Endokrine Therapie + Ribociclib</td> <td>20</td> <td>n.b. vs n.b.</td> <td>n.b. vs n.b.</td> </tr> </tbody> </table>		Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	Invasives KFÜ ² HR ³	ÜLZ ⁴ HR	NATALEE [5, 6], Dossier	Frauen, prämenopausal	Endokrine Therapie	Endokrine Therapie + Ribociclib	2.238	n.b. vs n.b. ^{5,6} 0,67 ⁷ p = 0,0003	n.b. vs n.b. 0,63 p = 0,049	Frauen, postmenopausal	Endokrine Therapie	Endokrine Therapie + Ribociclib	2.843	n.b. vs n.b. 0,75 p = 0,005	n.b. vs n.b. 0,94 p = 0,724	Männer	Endokrine Therapie	Endokrine Therapie + Ribociclib	20	n.b. vs n.b.	n.b. vs n.b.					
Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	Invasives KFÜ ² HR ³	ÜLZ ⁴ HR																										
NATALEE [5, 6], Dossier	Frauen, prämenopausal	Endokrine Therapie	Endokrine Therapie + Ribociclib	2.238	n.b. vs n.b. ^{5,6} 0,67 ⁷ p = 0,0003	n.b. vs n.b. 0,63 p = 0,049																										
	Frauen, postmenopausal	Endokrine Therapie	Endokrine Therapie + Ribociclib	2.843	n.b. vs n.b. 0,75 p = 0,005	n.b. vs n.b. 0,94 p = 0,724																										
	Männer	Endokrine Therapie	Endokrine Therapie + Ribociclib	20	n.b. vs n.b.	n.b. vs n.b.																										
<p>¹ N - Anzahl Pat.; ² invasives KFÜ – Zeit vom Tag der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse: lokales Brustkrebsrezidiv, regionäres invasives Brustkrebsrezidiv, Fernrezidiv, kontralateraler invasiver Brustkrebs, sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs) oder Tod jeglicher Ursache; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ ÜLZ - Gesamtüberleben, in Monaten; ⁵ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁶ n. b. - nicht berechenbar; ⁷ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie;</p>																																

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ribociclib wurde von der FDA im September 2024 und von der EMA im November 2024 zur adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms mit hohem Rezidivrisiko in Kombination mit endokriner Therapie zugelassen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Ribociclib</p> <p>4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</p> <p>Die Festlegungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen nicht mehr vollständig den aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften [2].</p> <p>Bei hohem Rezidivrisiko wird empfohlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Prämenopausal: Aromatase-Inhibitor oder Tamoxifen, in Kombination mit ovarieller Suppression Postmenopausal: Aromatase-Inhibitor als Monotherapie oder als sequenzielle Therapie mit Tamoxifen Additive Therapie mit Abemaciclib über 24 Monate Additive Therapie mit Olaparib bei <i>gBRCA1/2</i> Mutation 	<p>Für die adjuvante endokrine Therapie liegen unterschiedliche Empfehlungen für prä- und postmenopausale Frauen sowie für Männer vor.</p> <p>Prämenopausale Frauen</p> <p>In der adjuvanten Behandlung des Hormonrezeptor (HR)-positiven Brustkrebs bei prämenopausalen Frauen wird in Leitlinien Tamoxifen empfohlen, wobei eine zusätzliche Ausschaltung der Ovarialfunktion erwogen werden soll. Vor dem Hintergrund, dass das vorliegende Anwendungsgebiet explizit Patientinnen mit einem hohen Rezidivrisiko umfasst, wird festgestellt, dass zusätzlich zu Tamoxifen</p> <p>gegebenenfalls eine Ausschaltung der Ovarialfunktion von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst ist.</p> <p>Daneben wird auch der Wirkstoff Abemaciclib in Leitlinien empfohlen. Abemaciclib ist für die adjuvante Behandlung des HR-positiven, HER-2 negativen, nodal-positiven Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko zugelassen. In der Nutzenbewertung wurde mit Beschluss vom 22.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Oktober 2022 festgestellt, dass ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für prämenopausale Frauen vorliegt. Die Geltungsdauer dieser Feststellung ist bis zum 1 Juli 2026 befristet. Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie ist entsprechend der Zulassung für Patientinnen mit nodal-positivem Brustkrebs ebenfalls von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst.</p> <p>Zudem ist der Wirkstoff Olaparib für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen, die ein HER2-negatives Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko haben, zugelassen. Mit Beschluss vom 16. Februar 2023 wurde ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt. Entsprechend der Zulassung ist auch Olaparib von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst.</p> <p>Des Weiteren ist der Wirkstoff Triptorelin – ein GnRH-Analagon – neben der Kombination mit Tamoxifen auch in Kombination mit einem Aromataseinhibitor bei prämenopausalen Frauen mit hohem Rezidivrisiko</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>zugelassen. Von dieser Zulassung ist auch die Kombination mit Exemestan umfasst. Daneben sind die Aromataseinhibitoren Anastrozol und Letrozol für initiale endokrine Therapie bei postmenopausalen Frauen zugelassen. In Bezug auf prämenopausale Frauen schließen die Zulassungen von Anastrozol und Letrozol laut Auskunft des Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) jene Patientinnen formal nicht aus, deren Menopause operativ oder medikamentös (mittels LHRH-Agonisten) induziert wurde. In den Stellungnahmen klinischer Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren wird Aromataseinhibitoren in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion neben den weiteren, zuvor genannten Optionen ein hoher Stellenwert in der adjuvanten Behandlung prämenopausaler Patientinnen beigemessen. Vor diesem Hintergrund werden Aromataseinhibitoren (Anastrozol oder Letrozol oder Exemestan) in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion ebenfalls als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt, wobei Exemestan nur in Kombination mit Triptorelin zugelassen ist.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Postmenopausale Frauen</p> <p>In der adjuvanten Behandlung des HR-positiven Brustkrebs bei postmenopausalen Frauen haben Aromataseinhibitoren einen hohen Stellenwert. Eine Zulassung zur Behandlung postmenopausaler Frauen liegt für die beiden nicht-steroidalen Aromataseinhibitoren Anastrozol und Letrozol vor. Der steroidale Aromataseinhibitor Exemestan ist nur nach Progression unter Antiöstrogenbehandlung zugelassen und kommt daher nicht zur initialen adjuvanten Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht. Bei Intoleranz gegenüber einem Aromataseinhibitor stellt Tamoxifen die empfohlene Alternative für die (weitere) adjuvante Behandlung dar.</p> <p>Neben der alleinigen Behandlung mit einem Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol) oder ggf. mit Tamoxifen, falls Aromataseinhibitoren nicht geeignet sind, stellt die sequenzielle Behandlung mit initial Tamoxifen und anschließend einem Aromataseinhibitor („Switchtherapie“) eine weitere Option dar. Hierfür sind die Aromataseinhibitoren Anastrozol und Exemestan nach 2-3 Jahren initialer</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>adjuvanter Therapie mit Tamoxifen zugelassen. Der Aromataseinhibitor Letrozol ist zugelassen nach vorheriger abgeschlossener Tamoxifenbehandlung nach 5 Jahren („erweiterte adjuvante Therapie“). Diese Option mit Letrozol weist, insbesondere unter Beachtung des Berichts des IQWiG¹, zudem eine relativ schwache Evidenz zum Nutzen auf und wird zudem in Leitlinien weniger stark empfohlen. Daher ist die sequentielle Behandlung mit Tamoxifen und anschließend Letrozol nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst.</p> <p>Daneben wird auch der Wirkstoff Abemaciclib in Leitlinien empfohlen. In der Nutzenbewertung wurde mit Beschluss vom 22. Oktober 2022 festgestellt, dass für postmenopausale Frauen ein Zusatznutzen nicht belegt ist. Die Geltungsdauer dieser Feststellung ist bis zum 1 Juli 2026 befristet. Vor diesem Hintergrund wird Abemaciclib nicht als einen zweckmäßige Vergleichstherapie für postmenopausale Frauen bestimmt. Zudem ist der Wirkstoff Olaparib für die</p>

¹ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Aromatasehemmer beim Mammakarzinom der Frau; Abschlussbericht; Auftrag A10-03. [online]. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 22. April 2025]. (IQWiG-Berichte; Band 437). URL: https://www.iqwig.de/download/A10-03_Abschlussbericht_Aromatasehemmer-beim-Mammakarzinom.pdf

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen, die ein HER2-negatives Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko haben, zugelassen. Mit Beschluss vom 16. Februar 2023 wurde ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen festgestellt. Entsprechend der Zulassung ist auch Olaparib von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst. Gemäß Leitlinien wird zudem eine adjuvante Bisphosphonat-Therapie bei postmenopausalen Frauen empfohlen. Bisphosphonate sind diesbezüglich nicht zugelassen, allerdings gemäß Anlage VI der Arzneimittelrichtlinie verordnungsfähig. Als eine weitere Therapie soll postmenopausalen Patientinnen nach Auffassung des G-BA eine adjuvante Bisphosphonat-Therapie angeboten werden.</p> <p>Männer</p> <p>Das Mammakarzinom des Mannes ist eine sehr seltene Erkrankung. Die Evidenz zu Behandlungsoptionen für Männer mit einem Mammakarzinom ist entsprechend äußerst limitiert.</p> <p>Nach den Leitlinien richten sich die Empfehlungen zur Behandlung von Männern mit Brustkrebs</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>überwiegend nach den Empfehlungen zur Behandlung von Frauen. Dabei werden Aromataseinhibitoren bei Männern nur bei Kontraindikationen empfohlen. Die Leitlinien empfehlen für Männer primär eine Therapie mit Tamoxifen.</p> <p>Zudem ist der Wirkstoff Olaparib für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen, die ein HER2-negatives Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko haben, zugelassen. Mit Beschluss vom 16. Februar 2023 wurde ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen festgestellt. Entsprechend der Zulassung ist auch Olaparib von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst.</p> <p>Daneben ist auch der Wirkstoff Abemaciclib für Männer zugelassen. In der Nutzenbewertung wurde mit Beschluss vom 22. Oktober 2022 festgestellt, dass für Männer ein Zusatznutzen nicht belegt ist. Vor dem Hintergrund der äußerst limitierten Evidenz wird Abemaciclib als eine zweckmäßige Vergleichstherapie für Männer bestimmt.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung und der Zulassung ist NATALEE, eine internationale, multizentrische, doppelblind-randomisierte Studie bei Pat. mit erhöhtem Rezidivrisiko. 88,1% der eingeschlossenen Pat. hatten neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie erhalten. Die endokrine Therapie erfolgte nach Randomisierung für 60 Monate, die Therapie mit Ribociclib für 36 Monate.</p> <p>Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Die Randomisierung erfolgte 1:1. Die beteiligten Zentren konnten sich für einen der beiden zugelassenen, nicht-steroidalen Aromatasehemmer entscheiden.</p> <p>Crossover war im Design nicht vorgesehen, der Einsatz wurde aber in der Postprogressionstherapie dokumentiert, siehe Tabelle 3.</p> <p><i>Tabelle 3: Postprogressionstherapie mit Einsatz von CDK-Inhibitoren in NATALEE</i></p> <table border="1" data-bbox="566 1090 1084 1262"> <thead> <tr> <th>Therapie</th> <th>Kontrollarm</th> <th>Ribociclib-Arm</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>prämenopausal</td> <td>8,1%</td> <td>2,2%</td> </tr> <tr> <td>postmenopausal</td> <td>6,9%</td> <td>2,2%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Basis dieses Verfahren ist der Datenschnitt vom 29. April 2024.</p>	Therapie	Kontrollarm	Ribociclib-Arm	prämenopausal	8,1%	2,2%	postmenopausal	6,9%	2,2%	<p>Für die Nutzenbewertung von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer zur adjuvanten Behandlung bei prämenopausalen Patientinnen mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko, liegen Ergebnisse aus der offenen, randomisierten, kontrollierten und derzeit noch laufenden Studie NATALEE Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich auf Basis geringer Ereigniszahlen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer im Vergleich zum Kontrollarm. Das Ausmaß der erzielten Verlängerung des Gesamtüberlebens wird als eine relevante, jedoch nicht über ein geringes Ausmaß hinausgehende Verbesserung bewertet.</p> <p>In der Kategorie Morbidität liegt ein Vorteil von Ribociclib in Kombination mit einem</p>
Therapie	Kontrollarm	Ribociclib-Arm									
prämenopausal	8,1%	2,2%									
postmenopausal	6,9%	2,2%									

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [5-7].	Aromatasehemmer bei der Vermeidung von Rezidiven vor. In der vorliegenden kurativen Therapiesituation stellt die Vermeidung von Rezidiven ein essenzielles Therapieziel dar. Hinsichtlich der patientenberichteten Symptomatik bzw. des Gesundheitszustands liegen keine statistisch signifikanten bzw. keine relevanten Unterschiede vor.
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms. Er war sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Bei prämenopausalen Patientinnen zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Ribociclib, allerdings ist die Gesamtzahl der Ereignisse mit 77 von 2.238 Patientinnen (erfreulicherweise) niedrig. Die absolute Differenz zwischen den Studienarmen liegt bei 15 Ereignissen. Bei postmenopausalen Patientinnen zeigte sich kein Unterschied in der Gesamtüberlebenszeit.</p> <p>Die Zahl der eingeschlossenen Patienten mit virilem Mammakarzinom ist zu klein für eine separate Auswertung.</p>	<p>Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich ebenfalls keine statistisch signifikanten bzw. keine relevanten Unterschiede.</p> <p>Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigen sich für Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer statistisch signifikante Nachteile bei den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere unerwünschte Ereignisse (UE), Abbruch wegen UE und im Detail auch bei spezifischen UE.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Invasiv-krankheitsfreies Überleben</p> <p>Das invasiv-krankheitsfreie Überleben ist der maßgebliche Endpunkt in der kurativen Therapie des Mammakarzinoms. Er war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. In NATALEE wurde das invasiv-krankheitsfreie Überleben bei den prämenopausalen Patientinnen signifikant verlängert mit einer HR von 0,67 und bei postmenopausalen Patientinnen mit einer HR von 0,75.</p>	<p>In der Gesamtbetrachtung stehen den Vorteilen im Gesamtüberleben und bei Rezidiven bedeutsame Nachteile bei den Nebenwirkungen gegenüber. In einer Abwägungsentscheidung kommt der G-BA, vor dem Hintergrund der beobachteten Effektstärke beim Gesamtüberleben und bei den Rezidiven, zu dem Ergebnis, dass die bedeutsamen Nachteile bei den Nebenwirkungen die Vorteile beim Gesamtüberleben und bei Rezidiven infrage stellen. Dabei wird berücksichtigt, dass die Aussagekraft der vorliegenden Ergebnisse zum Gesamtüberleben und zu Rezidiven limitiert ist, insbesondere da Zensierungen bereits früh und dann kontinuierlich über den gesamten Verlauf sowie in relevantem Umfang auftraten. Somit wird festgestellt, dass ein Zusatznutzen für Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer bei Patientengruppe a1) nicht belegt ist.</p>
	<p>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Daten zur patientenbezogenen Lebensqualität wurden in NATALEE mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30, des spezifischen Brustkrebs-Moduls QLQ-BR23, des generischen 5-Stufen-Instruments EQ-5D-%I und der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede, weder im intraindividuellen Vergleich von der Baseline, noch zwischen den beiden Studienarmen [7].</p>	<p>Für die Nutzenbewertung von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer zur</p>
	<p>4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten viel häufiger im Ribociclib- als im Kontroll-Arm auf 62,7 vs 20,6%. Eine Übersicht über die häufigsten Nebenwirkungen findet sich in Tabelle 3.</p> <p><i>Tabelle 3: Häufige unerwünschte Ereignisse [6]</i></p>	<p>Für die Nutzenbewertung von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer zur</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>									
		Ribociclib + NSAI (n = 2525)				NSAI only (n = 2442)				<p>adjuvanten Behandlung bei postmenopausalen Patientinnen mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko, liegen Ergebnisse aus der offenen, randomisierten, kontrollierten und derzeit noch laufenden Studie NATALEE Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich auf Basis geringer Ereigniszahlen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>In der Kategorie Morbidität liegt ein Vorteil von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer bei der Vermeidung von Rezidiven vor. In der vorliegenden kurativen Therapiesituation stellt die Vermeidung von Rezidiven ein essenzielles Therapieziel dar.</p>
	≥15% In either arm, n (%)	All grades	Grade 3	Grade 4	Grade 5	All grades	Grade 3	Grade 4	Grade 5	
	No. of patients with ≥1 TEAE	2474 (98.0)	1463 (57.9)	133 (5.3)	11 (0.4)	2145 (87.8)	425 (17.4)	40 (1.6)	4 (0.2)	
	Neutropenia ^a	1579 (62.5)	1065 (42.2)	53 (2.1)	0	113 (4.6)	19 (0.8)	3 (0.1)	0	
	Arthralgia	942 (37.3)	25 (1.0)	0	0	1058 (43.3)	31 (1.3)	0	0	
	Nausea	588 (23.3)	6 (0.2)	0	0	190 (7.8)	1 (<0.1)	0	0	
	Headache	575 (22.8)	11 (0.4)	0	0	415 (17.0)	4 (0.2)	0	0	
	Fatigue	564 (22.3)	19 (0.8)	0	0	322 (13.2)	4 (0.2)	0	0	
	SARS-CoV-2 test positive	532 (21.1)	0	0	0	332 (13.6)	0	0	0	
	COVID-19	537 (21.3)	18 (0.7)	0	3 (0.1)	345 (14.1)	11 (0.5)	0	1 (<0.1)	
	ALT increased	492 (19.5)	159 (6.3)	33 (1.3)	0	136 (5.6)	16 (0.7)	1 (<0.1)	0	
	Hot flush	486 (19.2)	6 (0.2)	0	0	489 (20.0)	3 (0.1)	0	0	

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																											
	<table border="1" data-bbox="291 526 1357 730"> <tr> <td>Asthenia</td> <td>428 (17.0)</td> <td>14 (0.6)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>291 (11.9)</td> <td>3 (0.1)</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>AST increased</td> <td>426 (16.9)</td> <td>100 (4.0)</td> <td>18 (0.7)</td> <td>0</td> <td>139 (5.7)</td> <td>13 (0.5)</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Alopecia</td> <td>380 (15.0)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>109 (4.5)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </table> <p data-bbox="291 805 1357 906">Die mit Abstand häufigste schwere Nebenwirkung unter Ribociclib war Neutropenie mit 57,9%. Weitere, häufiger im Ribociclib auftretende Nebenwirkungen waren Übelkeit, Fatigue und Anstieg der Transaminasen.</p> <p data-bbox="291 933 1357 1002">Ebenfalls erhöht war die Rate von Infektionen im CTCAE Grad ≥ 3/ mit 6,4 vs 23,7% bei postmenopausalen und mit 5,1 vs 2,7% bei prämenopausalen Patientinnen.</p> <p data-bbox="291 1029 1357 1098">In der Gesamtstudie brachen 24,1% der Patientinnen im Ribociclib-Arm die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab, verglichen mit 5,0% im Kontrollarm.</p>								Asthenia	428 (17.0)	14 (0.6)	0	0	291 (11.9)	3 (0.1)	0	0	AST increased	426 (16.9)	100 (4.0)	18 (0.7)	0	139 (5.7)	13 (0.5)	0	0	Alopecia	380 (15.0)	0	0	0	109 (4.5)	0	0	0	<p data-bbox="1384 542 2083 646">Hinsichtlich der patientenberichteten Symptomatik bzw. des Gesundheitszustands liegen keine statistisch signifikanten bzw. keine relevanten Unterschiede vor.</p> <p data-bbox="1384 662 2083 766">Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede.</p> <p data-bbox="1384 782 2083 1029">Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigen sich für Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer statistisch signifikante Nachteile bei den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse, Abbruch wegen UE und im Detail auch bei spezifischen UE.</p> <p data-bbox="1384 1045 2083 1324">In der Gesamtbetrachtung stehen dem geringen Vorteil bei Rezidiven bedeutsame Nachteile bei den Nebenwirkungen gegenüber. In einer Abwägungsentscheidung kommt der G-BA, vor dem Hintergrund der beobachteten Effektstärke bei den Rezidiven, zu dem Ergebnis, dass die bedeutsamen Nachteile bei den Nebenwirkungen den Vorteil bei Rezidiven infrage stellen.</p>
Asthenia	428 (17.0)	14 (0.6)	0	0	291 (11.9)	3 (0.1)	0	0																												
AST increased	426 (16.9)	100 (4.0)	18 (0.7)	0	139 (5.7)	13 (0.5)	0	0																												
Alopecia	380 (15.0)	0	0	0	109 (4.5)	0	0	0																												

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Dabei wird berücksichtigt, dass die Aussagekraft der vorliegenden Ergebnisse zu Rezidiven limitiert ist, insbesondere da Zensurierungen bereits früh und dann kontinuierlich über den gesamten Verlauf sowie in relevantem Umfang auftraten. Der Nachteil bei den Nebenwirkungen erreicht unter Berücksichtigung der klinischen Relevanz allerdings auch kein Ausmaß, das in der Gesamtbewertung die Ableitung eines geringeren Nutzens rechtfertigen würde. Somit wird festgestellt, dass ein Zusatznutzen für Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer bei Patientengruppe a2) nicht belegt ist.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit einem Aromataseinhibitor in der Patientengruppe der Männer hat der pharmazeutische Unternehmer keine Daten vorgelegt. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG fokussiert auf die Diskussion mit dem G-BA über die Differenzen und Details der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Eine umfassende Auswertung der Zulassungsstudie auf der Basis einer eigenen Datenanalyse fehlt.</p> <p>Der Bericht des IQWiG wurde ohne Patientenbeteiligung erstellt.</p>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.
	<p>5. Klinische Bewertung des Nutzens</p> <p>Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patientenorientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Ribociclib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die kurative Therapie eine Einteilung von A (hoch) bis C (hoch) vor [8].</p> <p>ESMO-MCBS v1.1 Ribociclib: A</p>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.
	<p>6. Kombinationstherapie</p> <p>Ribociclib wird regelhaft nicht in Kombination mit ‚neuen‘ Arzneimitteln eingesetzt.</p>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>7. Diskussion</p> <p>Ribociclib ist nach Abemaciclib der zweite, von der EMA zugelassene CDK4/6 Inhibitor, der in Kombination mit endokriner Therapie bei Pat. mit frühem Mammakarzinom und hohem Rezidivrisiko eingesetzt wird. In der Zulassungsstudie NATALEE führte die Kombination eines Aromatase-Hemmers mit Ribociclib zu einer signifikanten Senkung des Rezidivrisikos, spezifiziert als invasives krankheitsfreies Überleben. Bei der Gesamtüberlebenszeit zeigen die Auswertungen bei insgesamt kurzer Nachbeobachtungszeit einen signifikanten Unterschied in der Subgruppe der prämenopausalen, nicht der postmenopausalen Patientinnen. Durch den Einschluss auch früherer Erkrankungsstadien im Vergleich zur MONARCH E Studie erweitert die Zulassung von Ribociclib in der adjuvanten Therapiesituation den Kreis der potentiell zu behandelnden Pat. deutlich.</p> <p>Im Kontext der frühen Nutzenbewertung ist zu diskutieren:</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Die vom G-BA festgelegte ZVT bildet nicht mehr den aktuellen Therapiestandard ab. Hier ist eine neue Bewertung im Vergleich mit Aromatasehemmern erforderlich, bei prämenopausalen Patientinnen in Kombination mit ovarieller Suppression.</p> <p>Der vom G-BA geforderte und vom IQWiG aufgegriffene Vorschlag eines indirekten Vergleichs gegenüber Tamoxifen würde in Anbetracht der zur Verfügung stehenden Daten zu einer Überschätzung des Effektes von Ribociclib gegenüber der derzeitigen Versorgung in Deutschland führen.</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Sinnvoll wäre ein Vergleich der CDK4/6-Inhibitoren. Daten von Metaanalysen deuten eine ähnlich hohe Wirksamkeit von Abemaciclib und Ribociclib an, während der dritte verfügbare CDK4/6-Inhibitor Palbociclib möglicherweise weniger wirksam ist [9].</p> <p><u>Endpunkte</u></p> <p>Sinnvoller Endpunkt in dieser kurativen Situation ist das invasive krankheitsfreie Überleben. Eine Auswertung der Gesamtüberlebenszeit erscheint aufgrund der (erfreulicherweise) niedrigen Anzahl von Ereignissen zu früh. Auch der im Dossier dargestellte, positive Effekt bei den prämenopausalen Patientinnen wird im Kontext durch sehr wenige Ereignisse im Ribociclib-Arm beeinflusst.</p> <p><u>Weitere Subpopulationen – gBRCA1/2-Mutationen</u></p> <p>Die Zulassung von Ribociclib überlappt bei Patientinnen mit gBRCA-Mutationen mit der Zulassung von Olaparib. Hier liegen keine vergleichenden Daten vor.</p> <p><u>Weitere Subpopulationen - Männer</u></p> <p>Etwa 1% der Pat. mit Mammakarzinom sind Männer, in NATALEE machen Sie etwas weniger als 0,5% der Studienpopulation aus. Wir halten diese Subpopulation für zu klein für eine eigene Nutzenbewertung.</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Die hoch signifikant erhöhte Rate unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 ist vor allem durch Neutropenien bedingt. Diese führten auch zu einer erhöhten Rate von Infektionen im CTCAE Grad 3/4. Allerdings führte die Mehrzahl der Neutropenien nicht zu schweren Infektionen, ist also als labortechnischer Effekt zu werten.</p> <p><u>Therapiedauer</u></p> <p>Die Therapie in NATALEE wurde über 36 Monate durchgeführt, wobei im Vergleich zur metastasierten Situation eine reduzierte Dosierung von 400 mg für 3 Wochen, gefolgt von einer Woche Therapiepause (gegenüber 600 mg für 3 Wochen, gefolgt von einer Woche Therapiepause) zum Einsatz kam. Die Therapiedauer in MONARCH-E für Abemaciclib erstreckte sich über 24 Monate. Die optimale Therapiedauer für die adjuvante Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren ist offen.</p> <p>Auch Ribociclib gehört jetzt zum Standard der erweiterten, adjuvanten endokrinen Therapie bei Pat. mit invasivem Mammakarzinom und hohem Rezidivrisiko. Die Abwägung des individuellen, erhofften Nutzens durch Senkung der Rezidivwahrscheinlichkeit gegenüber den Nebenwirkungen mit erhöhtem Infektionsrisiko während der dreijährigen Behandlungsdauer erfolgt individuell.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Kommission Mamma, Status 2024. [Kommission Mamma | Leitlinien & Empfehlungen | Leitlinien & Stellungnahmen | AGO - Die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie \(ago-online.de\)](#)
3. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R et al.: Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). J Clin Oncol 38:3987-3998, 2020. DOI: [10.1200/JCO.20.02514](https://doi.org/10.1200/JCO.20.02514)
4. Harbeck N, Rastogi P, Martin M et al.: Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: updated efficacy and Ki-67 analysis from the monarchE study. Ann Oncol 32:1571-1581, 2021. DOI: [10.1016/j.annonc.2021.09.015](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.015)
5. [Salmon D, Lipatov O, Nowecki Z et al.:](#) Ribociclib plus Endocrine Therapy in Early Breast Cancer. [N Engl J Med 390:1080-1091, 2024. DOI: 10.1056/NEJMoa2305488](#)
6. [Hortobagyi GN, Lacko A, Sohn J et al.:](#) A phase III trial of adjuvant ribociclib plus endocrine therapy versus endocrine therapy alone in patients with HR-positive/HER2-negative early breast cancer: final invasive disease-free survival results from the NATALEE trial. [Ann Oncol 36:149-157, 2025. DOI: 10.1016/j.annonc.2024.10.015](#)
7. [Fasching PA, Slamon D, Nowecki Z et al.:](#) Health-related quality of life in patients with HR+/HER2- early breast cancer treated with ribociclib plus a nonsteroidal aromatase inhibitor: results from the NATALEE trial. [Clin Cancer Res Feb 28, 2025. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-24-1724](#)
8. www.esmo.org
9. [Keskinkilic M, Arayici ME, Basbinar Y et al.:](#) The efficacy and safety of CDK4/6 inhibitors combined with endocrine therapy versus endocrine therapy alone in the adjuvant treatment of patients with high-risk invasive HR+/HER2-early breast cancer: A comprehensive updated meta-analysis of randomized clinical trials. [Breast 78:103815, 2024. DOI: 10.1016/j.breast.2024.103815](#)

5.9 Stellungnahme Lilly Deutschland GmbH

Datum	23.Januar 2025
Stellungnahme zu	Ribociclib/Kisqali, Mammakarzinom, HR+, HER2-, früh mit hohem Rezidivrisiko, adjuvante Therapie, Kombination mit Aromatasehemmer IQWiG-Berichte – Nr. 1953 (Auftrag A24-124; Version: 1.0; Stand: 13.03.2025)
Stellungnahme von	Lilly Deutschland GmbH Werner-Reimers-Straße 2-4 <i>61352 Bad Homburg</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 17.03.2025 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für Ribociclib(Kisqali®) in Kombination mit Aromatasehemmern zur Behandlung von Patientinnen mit Östrogenrezeptor (ER)-positivem, HER2-negativem, frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko .</p> <p>Das IQWiG kommt zusammenfassend zu dem Ergebnis, dass der pharmazeutische Unternehmer (pU) keine geeigneten Daten vorgelegt hat, um einen Zusatznutzen von Ribociclib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) für die genannten Patientenpopulationen ableiten zu können. Der Grund hierfür liegt laut IQWiG unter anderem darin, dass der durch den pU Verwendete Datenschnitt vom IQWiG als nicht geeignet erachtet wurde, da er nicht präspezifiziert war (1).</p> <p>Lilly nimmt als Zulassungsinhaber von Abemaciclib (Verzenio®) (2) nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Ribociclib (Kisqali®) (1).</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. II.19	<p>Anmerkung: Verbrauch – Verwurf</p> <p>Das IQWIG merkt an, dass der PU jeglichen Verbrauch ohne Verwurf berechnet. Jedoch, kann laut IQWIG für die meisten Präparate am Ende der jeweiligen empfohlenen Behandlungsdauer Verwurf entstehen (2).</p> <p>Vorschlag:</p> <p>Von Verwurf ist im großen stil nicht auszugehen und in der berechnung des Verbrauchs ist dieser aus diesem Grunde eher zu vernachlässigen.</p>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Capivasertib (Mammakarzinom) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB 2025 [updated 04.04.2025. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8203/2024-12-15_Nutzenbewertung_IQWiG_Ribociclib_D-1137.pdf.
2. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Verzenios® 50 mg / 100 mg / 150 mg Filmtabletten. Juli 2024.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Ribociclib

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 22. April 2025

von 11:00 Uhr bis 11:31 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novartis Pharma GmbH**:

Herr Dr. Wasmuth

Frau Dr. Marx

Herr Dr. Roos

Herr Wohlgemuth

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG)**:

Herr Prof. Dr. Schmidt

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)**:

Frau Prof. Dr. Lüftner

Herr Prof. Dr. Tesch

Angemeldete Teilnehmende der Firma **BeiGene Germany GmbH**:

Frau Rohr

Herr Dr. Rakebrandt

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH**:

Frau Dr. Gerstner

Frau Gau

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Daiichi Sankyo Deutschland GmbH**:

Herr Maaske

Frau Badke

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Roche Pharma AG**:

Frau Dr. Missbach

Frau Dr. Sobel

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Lilly Deutschland GmbH**:

Frau Dr. Schuller

Herr Fröhner

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir fahren in den Anhörungen fort und beschäftigen uns jetzt mit Ribociclib, neues Anwendungsgebiet.

Basis der heutigen Anhörung sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. März dieses Jahres. Wir haben Stellungnahmen bekommen, zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer Novartis Pharma, von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, der Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, MSD Sharp & Dohme, Roche Pharma, BeiGene Germany, Daiichi Sankyo Deutschland, Lilly Deutschland und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst wie gehabt die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Novartis Pharma müssten anwesend sein Herr Dr. Wasmuth, Frau Dr. Marx, Herr Dr. Roos und Herr Wohlgemuth, für die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe Herr Professor Dr. Schmidt – er ist noch nicht anwesend –, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Frau Professor Dr. Lüftner und Herr Professor Dr. Tesch, für BeiGene Germany Frau Rohr und Herr Dr. Rakebrandt, für MSD Sharp & Dohme Frau Dr. Gerstner und Frau Gau, für Daiichi Sankyo Deutschland Herr Maaske und Frau Badke, für Roche Pharma Frau Dr. Missbach und Frau Dr. Sobel, für Lilly Deutschland Frau Dr. Schuller und Herr Fröhner sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Ich nehme an, Sie machen das, Herr Wasmuth?

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Das mache ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Sehr geehrte Damen und Herren! Herzlichen Dank für die Einladung zur heutigen Anhörung. Ich möchte zu Beginn zunächst unser Team vorstellen: Sie sehen zu meiner Rechten Frau Marx für die Statistik, Herrn Christian Roos für die medizinischen Fragen und Herrn Wohlgemuth, der für das Dossier verantwortlich ist. Mein Name ist Timo Wasmuth. Ich bin bei Novartis für alle AMNOG-Dossiers zuständig.

Worüber reden wir heute? Es geht heute um den Wirkstoff Ribociclib. Das ist ein Wirkstoff, mit dem wir schon acht Jahre Erfahrung im metastasierten Mammakarzinom haben. Heute geht es aber um die adjuvante Behandlung von Patientinnen und Patienten mit einem Hormonrezeptor positivem, HER2-negativen, frühem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko. Wie ist die Situation für diese Patientinnen? Sie haben gerade ihre Tumor-OP hinter sich und sind voller Hoffnung, dass sie dauerhaft frei von Krebs sind und Aussicht auf Heilung haben. Aber diese Patientinnen haben auch ein hohes Rezidivrisiko. 20 bis 60 Prozent erleiden ein Rezidiv, je nach Stadium. Das sind oftmals Fernrezidive, die zu einer palliativen Situation führen. Die Sterblichkeit ist hoch.

Vor diesem Hintergrund brauchen gerade Patientinnen mit einem hohen Risiko eine hocheffektive Therapie mit bestmöglicher Wirksamkeit. Das oberste Therapieziel ist daher, Rezidive und Metastasen zu verhindern. Zur Bewertung der eingereichten Daten möchte ich

heute drei Punkte ansprechen: zunächst die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die prämenopausalen Frauen, dann zur Relevanz des eingereichten Datenschnitts und schließlich zum Zusatznutzen von Ribociclib.

Zunächst zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für prämenopausale Frauen: Aromatasehemmer sind hier aus unserer Sicht ein weiterer zweckmäßiger Therapieansatz für diese prämenopausalen Frauen – neben den vom G-BA bereits als Vergleichstherapie benannten Optionen. Das ergibt sich aus den folgenden drei Gründen: Zunächst einmal sind Aromatasehemmer für prämenopausale Frauen zugelassen, eine entsprechende Bestätigung des BfArM liegt vor. Die Aromatasehemmer wirken. Das zeigen Daten aus Metaanalysen und Einzelstudien.

Die Aromatasehemmer werden immer mehr zum Standard. Wenn wir uns 2019 anschauen, dann betrug der Anteil von Aromatasehemmern bei den prämenopausalen Frauen nur circa 8 Prozent. 2023 erhielten schon mehr als 40 Prozent der prämenopausalen Frauen Aromatasehemmer als adjuvante Therapie. Schauen wir uns prämenopausale Patientinnen mit einem hohen Rezidivrisiko an, also genau das Anwendungsgebiet von Ribociclib, dann liegt der Anteil sogar bei knapp 50 Prozent.

Mein zweiter Punkt betrifft den eingereichten Datenschnitt. Der eingereichte Datenschnitt wurde von der schweizerischen Zulassungsbehörde, der Swissmedic, angefordert. Wie kam es dazu? Bereits im Juni 2023 erhielten wir eine erste schriftliche Anforderung von Swissmedic zu den notwendigen Daten für den Zulassungsprozess. Was war der Kern dieser Anforderung? Nun, die Mehrheit der Patientinnen sollte aus Sicht der Swissmedic die dreijährige Therapie mit Ribociclib abgeschlossen haben, und entsprechend sollte auf ein Follow-up gewartet werden.

Mit dem älteren Datenschnitt, der vom Juli 2023 ist, konnte diese Anforderung nicht erfüllt werden, deshalb wollten wir für den Zulassungsprozess in der Schweiz auf Nummer sicher gehen. Es sollte ein neuer Datenschnitt durchgeführt werden, bei dem alle Patientinnen die Ribociclib-Therapie bereits beendet haben. Intern haben wir den Beschluss hierfür bereits Anfang 2024 getroffen. Daraufhin wurde der neue Datenschnitt am 29. April 2024 durchgeführt. Er liegt auch hier vor, im Rahmen unseres Dossiers haben wir ihn eingereicht. Die Anforderungen der Swissmedic wurden dadurch erfüllt. Die Swissmedic hat den Datenschnitt geprüft, und er ist so in die schweizer Fachinformation aufgenommen worden.

Mein dritter und letzter Punkt zielt auf den Zusatznutzen von Ribociclib. Ribociclib verlängert signifikant das invasiv krankheitsfreie Überleben bei prämenopausalen und bei postmenopausalen Frauen. Für prämenopausale Frauen zeigt Ribociclib bereits jetzt einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil. Andererseits treten durch die Hinzunahme eines zusätzlichen Wirkstoffs auch mehr Nebenwirkungen auf.

Was sind das für Nebenwirkungen? Es sind vor allem Laborparameter. Sie sind in der Regel transient. Außerdem hören wir von den Expertinnen und Experten, dass diese gut handhabbar sind. Es liegen bereits acht Jahre Erfahrung mit dem Wirkstoff vor. In der Gesamtbetrachtung ist das gegen die Vorteile abzuwägen: das Gesamtüberleben für prämenopausale Frauen und die Verringerung von Rezidiven und Metastasen für beide Subpopulationen.

Lassen Sie mich zusammenfassen: Aus unserer Sicht gehören Aromatasehemmer auch bei prämenopausalen Frauen zur zweckmäßigen Vergleichstherapien. Der eingereichte neue Datenschnitt wurde von der schweizer Zulassungsbehörde angefordert. Ribociclib bietet einen Zusatznutzen, konkret einen geringen Zusatznutzen, für postmenopausale Patientinnen und einen beträchtlichen Zusatznutzen für prämenopausale Patienten. – Vielen Dank, und jetzt freuen wir uns auf Ihre Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wasmuth, für diese Einführung. – Ich beginne mit dem Datenschnitt. Sie sagten gerade am Schluss, er wurde von Swissmedic angefordert. Sie haben aber in Ihrem Einleitungsstatement am Anfang gesagt, die Schweizer

haben irgendwie signalisiert, sie hätten gerne, dass die Masse der Patientinnen den dreijährigen Behandlungszyklus abgeschlossen hätte oder nicht. Jetzt konkret die Frage: War das eine Opportunitätsentscheidung, die Sie nach dem Motto getroffen haben, es wird für die schweizer Zulassung besser sein, wenn wir diesen Datenschnitt durchführen, oder haben die Schweizer gesagt, er ist in welcher Form auch immer *conditio sine qua non* für den Zulassungsprozess? Es ist wichtig, ob er in irgendeiner Form willkürlich gemacht worden ist. Prädefiniert war er nicht, aber ist er aufgrund obrigkeitsstaatlicher Verfügung in dieser Form von Ihnen angefertigt worden. Das müssen Sie noch einmal präzisieren. Das ist für uns ganz wichtig. Herr Wohlgemut, bitte.

Herr Wohlgemuth (Novartis): Vielen Dank Fall für die Frage. Ich kann das nur bestätigen. Wir haben diesen Datenschnitt für Swissmedic und für weitere HTA-Behörden aufgrund der Anforderungen, die uns im Rahmen des Zulassungsverfahrens mitgeteilt wurden, angefordert. Ich kann das kurz anhand von Zahlen veranschaulichen: Zum ersten Datenschnitt, den wir bei Swissmedic eingereicht haben, hatten lediglich 20 Prozent der Patientinnen die Therapie abgeschlossen, zum nächsten Datenschnitt, den wir daraufhin eingereicht haben, waren es 43 Prozent. Jedes Mal haben wir die Rückmeldung bekommen, dass das nicht ausreichend ist und dass es die Mehrheit sein sollte. Deshalb, wie gesagt, die Anfertigung des Datenschnitts, den wir in Modul 5 eingereicht und für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen haben, da sind es 63 Prozent. Das ist genau der Punkt, den Swissmedic von uns sehen wollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frage an Frau Lüftner und Herrn Tesch: Wir haben gerade von Herrn Wasmuth gehört, welchen Stellenwert Aromataseinhibitoren im Augenblick in der zweckmäßigen Vergleichstherapie haben. Dazu habe ich die Frage und hätte gerne etwas von Ihnen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die prämenopausalen Frauen gehört. Wird von Ihnen auch in der Stellungnahme die Auffassung vertreten, dass Aromataseinhibitoren in Kombination mit der ovariellen Suppression zu berücksichtigen sind? Mich interessiert, welchen Stellenwert diese Therapieoption in der Versorgung hat. Herr Wasmuth hat gesagt, es sind über 60 Prozent der in Betracht kommenden Frauen, die damit behandelt werden. Welche Kriterien sind konkret bei der Therapieauswahl ausschlaggebend? Das wären erste Fragestellungen. – Ich habe gesehen, Herr Professor Schmidt ist auch da. Hallo Herr Schmidt. Sie waren noch nicht anwesend, als wir begrüßt haben. Sie haben sich auch sofort gemeldet, dann Frau Lüftner und der Herr Tesch. Herr Schmidt, bitte.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Es tut mir leid, dass ich mich verspätet eingewählt habe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Kein Problem.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Das ist eine entscheidend wichtige Frage. In den Daten, die deutschlandweit relativ aktuell erhoben worden sind, das war schon angeklungen, werden mindestens 60 Prozent eingesetzt. Wenn man sich die Evidenz anschaut und Patienten heutzutage optimal behandeln möchte, dann ist bei prämenopausalen Patienten die optimale Therapie GnRH-Analogen und ein Aromatasehemmer. Von daher denke ich, ist das das Beste, was man als Vergleichstherapie, wenn man so will, einsetzen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schmidt. – Frau Lüftner, bitte.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): ... (akustisch unverständlich)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich höre Sie nicht, Frau Lüftner. Eben waren Sie noch so gut bei der anderen Anhörung. Ich nehme Herrn Professor Tesch als erstes und vielleicht wählen Sie sich noch einmal ein.

Herr Prof. Dr. Tesch (DGHO): Ich kann das bestätigen, was Herr Schmidt sagt. Es ist eigentlich ein Standard für die prämenopausale Patientin mit erhöhtem Risiko, da die Daten Aromatasehemmer plus GnRH besser sind als die Vergleichsdaten. Es wurde auch GnRH plus Tamoxifen und Tamoxifen alleine verglichen. Eindeutig sind die Daten und mittlerweile auch neuere Untersuchungen, die gezeigt haben, dass die Mehrzahl der Patienten, prämenopausal, mit einer Chemotherapie, eine solche antiendokrine Kombinationstherapie erhalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Tesch. – Frau Professor Lüftner, bitte.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich bin geradezu froh, dass man Ribociclib mit einem AI kombinieren muss, weil wir damit endlich einen wichtigen Schritt in der Optimierung der Therapie bei den prämenopausalen Patientinnen machen. Wir haben, das muss man ehrlicherweise sagen, in Deutschland über Jahre hinweg zu wenig Aromatasehemmer und GnRH-Analogen eingesetzt. Da waren wir weltweit ziemlich schlecht – aus gutem Grund, weil es auch für die Patientinnen auch schwerer zu wuppen ist. Aber es ist die bestmögliche Therapie. So sind wir jetzt gezwungen, die bestmögliche Therapie noch breiter in den Versorgungsalltag einzubringen. Man kann fast froh sein, dass man hier das Tamoxifen nicht einsetzen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Lüftner. – Ich schaue in die Runde. Gibt es Fragen der Patientenvertretung, der Bänke oder des IQWiG? – Ich habe Herrn Marx vom GKV-SV und Herrn Jantschak von der KBV. Herr Marx, bitte.

Herr Dr. Marx: Ich habe eine Frage an die klinischen Stellungnehmer. Ihre Meinung war sehr eindeutig pro dem Einsatz von Aromataseinhibitoren in Verbindung mit dem GnRH-Analogen. Das war jetzt klar. Meine Frage ist: Können Sie kurz ableiten, woher dieser Paradigmenwechsel kommt und was die Evidenzgrundlage dafür ist?

Die andere Frage ist: Wenn man schaut, die Leitlinienempfehlungen sind noch ein wenig anders. Die DGHO-Leitlinie empfiehlt in der Situation immer noch Tamoxifen, ebenso die S3-Leitlinie. Es wundert mich ein wenig, dass Sie sich hier so eindeutig positionieren. Deshalb möchte ich gerne fragen, ob Sie dazu ausführen können, weil mich diese sehr unterschiedlichen Positionierungen wundern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Schmidt, bitte.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Das ist ein wichtiges Thema, keine Frage. Die Datengrundlage sind vor allen Dingen diese großen endokrinen Studien bei prämenopausalen TEXT und SOFT, die klar gezeigt haben, dass Tamoxifen allenfalls einen Stellenwert bei den absoluten, prämenopausalen Niedrigrisikopatienten hat. Zwischenzeitlich gibt es eine große Metaanalyse, die eindeutig bestätigt hat, dass GnRH-Analogen plus einen Aromatasehemmer die derzeit optimale Therapie endokrin darstellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Schmidt. – Frau Professor Lüftner, bitte.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich kann mich dem nur anschließen. Aber Ihre Beobachtung ist absolut richtig, weil die Daten aus SFOT und TEXT erst in den letzten Jahren zunehmend reifer geworden sind. Wir haben jetzt unglaublich häufig Updates gehört. Sie beziehen sich auf „Onkopedia“ und auf die S3-Leitlinie, die da extrem hinterherhinken. Ich darf an dieser Stelle sagen, sowohl Herr Schmidt als auch ich sind in der S3-Leitlinie mit drin, die Konsensus-Version kommt jetzt im Mai ins Netz. Darin werden Sie es anders sehen, da ist die Bewertung eine andere. Leider Gottes – Gott sei Dank ist Herr Wörmann nicht da, er würde mich gleich verhauen – ist „Onkopedia“ zu alt, als dass das schon entsprechend upgedatet werden konnte. Kurzum, die beiden Leitlinien hängen zurück.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Lüftner. Ich werde es an Herrn Wörmann weiterleiten. – Herr Professor Tesch, bitte.

Herr Prof. Dr. Tesch (DGHO): Nur kurz ergänzend: Die aktuellen Richtlinien, AGO-Leitlinien, wenn man sie nennen kann, spiegeln das deutlich wider, und die werden jährlich upgedatet. Da ist es sehr eindeutig, dass das vorwiegend bei Risikopatienten oder ausschließlich AI plus GnRH empfohlen wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Tesch. – Herr Marx, ist Ihre Frage beantwortet?

Herr Dr. Marx: Ja, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Frage zu diesem Themenkomplex. Das heißt, in den Updates der S3-Leitlinie, die sich in Arbeit befinden und vielleicht auch in einem zukünftigen Update der DGHO-Leitlinie, werden die Aromatasehemmer plus Hormonblockade durch GnRH-Analoga Tamoxifen ersetzt in dieser Risikopopulation?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schmidt, bitte.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Absolut richtig. In der Risikopopulation wird das so sein. Die Datenlage gibt das her. Allenfalls Niedrigrisikopatienten, bei denen man sich vor 25 Jahren noch unterhalten hätte, ob man die überhaupt medikamentös behandelt, werden dann noch evidenzgetreu mit Tamoxifen behandelt werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Lüftner, bitte.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Genauso ist es. Wie gesagt, es ist gerade unglücklich, dass die Konsensusversion der jetzt so mühsam erstellten S3-Leitlinie für das Mammakarzinom noch nicht online ist. Aber genauso würden Sie es dann finden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Jantschak, Frage beantwortet oder Nachfrage? – Keine. Frau Nink vom IQWiG, bitte.

Frau Nink: Ich habe eine kurze Frage zu dem Thema Datenschnitte. Ich war eingangs zu langsam. Sie haben erläutert, dass der Datenschnitt von Swissmedic angefordert wurde. Im Dossier selbst haben Sie dazu nichts beschrieben, was der Anlass des Datenschnitts war. Warum haben Sie im Dossier dazu keine Angaben gemacht? Es ist eigentlich eine Anforderung aus den Modulvorlagen, den Anlass des Datenschnitts zu beschreiben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wohlgemuth, bitte.

Herr Wohlgemuth (Novartis): Vielen Dank für die Frage, Frau Nink. Sie haben recht, wir haben die Begründung nicht ausführlich beschrieben. Das lag daran, dass wir uns zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch mitten in dem Zulassungsverfahren von Swissmedic befanden. Wir hatten zu dem Zeitpunkt noch keine finalen Dokumente, um das entsprechend nachweisen zu können. Wir haben im Dossier geschrieben, dass wir diesen Datenschnitt für HTA-Behörden angefertigt haben. Wir haben auch geschrieben, dass dieser Datenschnitt genau zu dem Zeitpunkt durchgeführt wurde, als alle Patientinnen die Therapie abgeschlossen hatten. Wir hatten nur noch nicht, wie gesagt, zu dem Zeitpunkt den Nachweis, dass Swissmedic ihn explizit eingefordert hatte. Das haben wir im Rahmen der Stellungnahme nachgereicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Nink.

Frau Nink: Ich muss das jetzt so hinnehmen. So richtig nachvollziehen kann ich das nicht, weil die Anforderung durch Swissmedic vor April 2024 erfolgt sein muss. Das ist jetzt über ein Jahr her. Deshalb war für uns – das ist immer eine unschöne Situation in so einer Dossierbewertung – nicht nachvollziehbar, warum noch keine Infos dazu vorliegen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wohlgemuth, bitte.

Herr Wohlgemuth (Novartis): Ich kann das verstehen, und wir können das auf jeden Fall für künftige Verfahren mitnehmen, in denen wir solche Konstellationen haben. Wie gesagt, im Rahmen der Dossiererstellung lagen uns keine finalen Dokumente vor. Wir haben die Rückmeldung von Swissmedic peu à peu bekommen, sodass wir solche vorläufigen Unterlagen nicht einreichen wollten. Wie gesagt, wir können das für das nächste Mal mitnehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist eine völlig neue Erkenntnis, dass es immer wichtig ist, zu definieren, ob ein Datenschnitt prädefiniert ist, ob er von einer regulatorischen oder sonstigen Behörde angefordert wurde. Das haben wir jetzt das erste Mal, Herr Wohlgemuth.

Insofern toll, dass Sie es in Ihr Buch schreiben. Das nur als Kommentierung. Frau Nink, das wollten Sie auch sagen. Sie haben wieder das Wort.

Frau Nink: Ich glaube, dem ist nichts mehr hinzuzufügen. Ich habe noch eine Frage zu Folgetherapien. Das wäre ein anderes Thema.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Frau Nink: Ich habe folgende Frage: Sie haben im Dossier Angaben zu Folgetherapien vorgelegt. Nach erster Sichtung ist die Situation so, dass deutlich mehr Patientinnen und Patienten eine Folgetherapie bekommen haben, als Patientinnen und Patienten Rezidive hatten. Daher wäre für uns die Frage, ob Sie erläutern können, warum das so ist, welche Therapien Sie erfasst haben, weil es offensichtlich mehr Therapien sind als nur Folgetherapien nach Rezidiv.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Roos, bitte.

Herr Dr. Roos (Novartis): Es ist so, dass zwei Drittel der Patienten die Ribociclib-Therapie über den gesamten Zeitraum genommen haben. Dementsprechend hat ein Teil der Patienten die Therapie früher abgebrochen. Das heißt, wir haben eine Mischung aus Patienten, die ein Rezidiv hatten oder die zum Beispiel aufgrund von Nebenwirkungen die Therapie abgebrochen haben. Daraus ergibt sich, dass Patienten, das stand so auch im Protokoll definiert und war letztlich im Ermessen des Prüfarztes, unter der Evaluierung unterschiedlicher Therapieoptionen im Folgenden eine weitere endokrinbasierte antineoplastische Therapie einsetzen konnten. Das war letztlich bei der Vielzahl der Patienten eine weitere Antiöstrogentherapie, zum Beispiel Letrozol als Monotherapie oder CDK4/6-Inhibitoren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Nink, ist das zufriedenstellend?

Frau Nink: Ja, es ist nicht einfach zu interpretieren, aber das bedeutet letztlich, dass die vielen Angaben zu Aromatasehemmern dann Therapiewechsel wegen Unverträglichkeit waren. So nehme ich das primär mit, weil eigentlich alle Patientinnen und Patienten in der Studie Aromatasehemmer bekommen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Roos.

Herr Dr. Roos (Novartis): Ja, genau. Es ist eine Mischung aus Rezidiven, Patienten, die vorzeitig die Therapie abgebrochen haben und dementsprechend werden die Zahlen nicht ganz deckungsgleich sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Haben Sie weitere Fragen, Frau Nink?

Frau Nink: Nein, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? – Herr Marx vom GKV-SV noch einmal. Herr Marx, bitte.

Herr Dr. Marx: Ich habe noch eine Interessensfrage an den pU. Sie haben mehrfach betont, dass Sie diesen Datenschnitt, über den wir gesprochen haben, noch bei anderen HTA-Behörden eingereicht hätten. Sie haben das aber undefiniert gelassen. Können Sie erläutern, wo Sie den noch eingereicht haben?

Herr Wohlgemuth (Novartis): Wir hatten ihn auch beim NICE eingereicht, bei der französischen Nutzenbewertungsbehörde und in anderen europäischen Ländern. Die habe ich allerdings gerade nicht parat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Marx, ist das okay?

Herr Dr. Marx: Ja, soweit, vielen Dank. Wie sind die anderen Behörden mit dem Datenschnitt verfahren?

Herr Wohlgemuth (Novartis): Auch die befinden sich noch mitten im Bewertungsverfahren. Uns liegen hierzu keine finalen Abschlussberichte vor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Marx, das führt nicht weiter. Danke. – Gibt es weitere Fragen? – Ich sehe niemanden mehr. Dann gebe ich Ihnen, Herr Wasmuth, das Wort, ich vermute, Sie machen das, um abschließend die letzte halbe Stunde zusammenzufassen.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Die kurze Zusammenfassung der Diskussion mache ich gerne. Worüber haben wir heute geredet? Wir haben ein ganzes Stück über die Aromatasehemmer geredet, die zunehmend Standard of Care geworden sind. Wir haben auch gehört, dass sie bald in der Leitlinie stehen werden. Wir haben zuletzt über den Datenschnitt geredet, der die Bedingung war, damit wir auch in der Schweiz eine Zulassung bekommen haben, damit wir hier die Mehrheit der Patientinnen haben, die die Ribociclib-Therapie abgeschlossen haben. Wenn man diesen Datenschnitt näher betrachtet, zeigt sich der Zusatznutzen von Ribociclib in den beiden Subpopulationen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Wasmuth, an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank auch an Frau Lüftner, Herrn Schmidt und Herrn Tesch dafür, dass Sie uns als Experten zur Verfügung standen. Wir werden das zu diskutieren haben. Damit beende ich diese Anhörung. Denjenigen, die uns verlassen, wünsche ich einen schönen Osterdienstag. Bis zum nächsten Mal.

Schluss der Anhörung: 11:31 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2024-B-269-z Ribociclib

Stand: November 2024

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Ribociclib

[Zur adjuvanten Behandlung des HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinoms]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

<p>Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</p>	<p>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.</p> <p>Nicht berücksichtigt wurden Arzneimittel mit expliziter Zulassung für das</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hormonrezeptor (HR)-negative Mammakarzinom - für das HER2/neu-positive Mammakarzinom - für das fortgeschrittene, metastasierte Mammakarzinom
<p>Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Strahlentherapie - Radiomenolyse - Ovariectomie
<p>Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen</p>	<p>Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Abemaciclib (in Kombination mit einer endokrinen Therapie): Beschluss vom 20. Oktober 2022 - Olaparib: Beschluss vom 16.02.2023 <p>Richtlinien</p> <ul style="list-style-type: none"> - Arzneimittel Richtlinie, Anlage VI (Off-Label-Use); in Kraft getreten am 17.07.2024 <ul style="list-style-type: none"> - Teil A - Arzneimittel, die unter Beachtung der dazu gegebenen Hinweise in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use) ordnungsfähig sind; XXXVII. Bisphosphonate bei Patientinnen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, postmenopausalem Mammakarzinom: Adjuvante Bisphosphonat-Therapie bei Patientinnen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, postmenopausalem Mammakarzinom - Teil B - Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) nicht Verordnungsfähig sind: IV. Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau - Richtlinie zur Regelung von Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Abs. 2 SGB V (DMP-Anforderungen-Richtlinie), Anlage 3 Anforderungen an die Ausgestaltung von strukturierten Behandlungsprogrammen für Patientinnen mit Brustkrebs; in Kraft getreten am 01.07.2024

	<ul style="list-style-type: none">- Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung), § 4 ausgeschlossene Methoden: Protonentherapie beim Mammakarzinom; in Kraft getreten am 21.06.2024- Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom; in Kraft getreten am 20.01.2021
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ribociclib L01EF02 Kisqali	<p>Anwendungsgebiet laut Zulassung: Kisqali wird in Kombination mit einem Aromatasehemmer als adjuvante Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko angewendet (siehe Abschnitt 5.1 für die Kriterien zur Therapieeignung).</p> <p>Bei prä- oder perimenopausalen Frauen und bei Männern sollte der Aromatasehemmer mit einem Luteinisierendes-Hormon- Release Hormon (LHRH = Luteinising Hormone- Releasing Hormone)-Agonisten kombiniert werden.</p>
Antiestrogene	
Tamoxifen L02BA01 generisch	- Adjuvante Therapie nach Primärbehandlung des Mammakarzinoms
Aromataseinhibitoren	
Anastrozol L02BG03 generisch	<ul style="list-style-type: none"> - Behandlung des hormonrezeptor-positiven fortgeschrittenen Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen. - Adjuvante Behandlung des hormonrezeptor-positiven frühen invasiven Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen - Adjuvante Behandlung des hormonrezeptor-positiven frühen invasiven Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen, die bereits 2 bis 3 Jahre adjuvant Tamoxifen erhalten haben.
Exemestan L02BG06 generisch	<ul style="list-style-type: none"> - Behandlung des hormonrezeptor-positiven fortgeschrittenen Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen. - Adjuvante Behandlung des hormonrezeptor-positiven frühen invasiven Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen - Adjuvante Behandlung des hormonrezeptor-positiven frühen invasiven Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen, die bereits 2 bis 3 Jahre adjuvant Tamoxifen erhalten haben.
Letrozol L02BG04 generisch	<ul style="list-style-type: none"> - Adjuvante Therapie postmenopausaler Frauen mit hormonrezeptor-positivem primärem Mammakarzinom. - Erweiterte adjuvante Therapie des hormonabhängigen primären Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen nach vorheriger adjuvanter Standardtherapie mit Tamoxifen über 5 Jahre.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
	<ul style="list-style-type: none"> - First-Line-Therapie des hormonabhängigen fortgeschrittenen Stadiums nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung bei Frauen, die sich physiologisch oder nach einem künstlichen Eingriff in der Postmenopause befinden und die zuvor mit Antiöstrogenen behandelt wurden. - Neoadjuvante Behandlung postmenopausaler Frauen mit hormonrezeptor-positivem, HER-2-negativem Mammakarzinom, bei denen eine Chemotherapie nicht in Betracht kommt und ein sofortiger chirurgischer Eingriff nicht indiziert ist. <p>Bei Patientinnen mit hormonrezeptor-negativem Mammakarzinom ist die Wirksamkeit nicht belegt.</p>
Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga	
Leuprorelin L02AE02 z.B. Enantone-Gyn	<ul style="list-style-type: none"> - Mammakarzinom prä- und perimenopausaler Frauen, sofern eine endokrine Behandlung angezeigt ist.
Goserelin L02AE03 z.B. Zoladex-Gyn	<ul style="list-style-type: none"> - Behandlung von Patientinnen mit Mammakarzinom (prä- und perimenopausale Frauen), bei denen eine endokrine Behandlung angezeigt ist.
Zytotoxische Chemotherapien	
Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan	<p>Endoxan ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Adjuvante Therapie des Mammakarzinoms nach Resektion des Tumors beziehungsweise Mastektomie - [...]
Docetaxel L01CD02 generisch	<p>Brustkrebs</p> <p>Docetaxel ist in Kombination mit Doxorubicin und Cyclophosphamid angezeigt für die adjuvante Therapie von Patientinnen mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> - operablem, nodal positivem Brustkrebs, - operablem, nodal negativem Brustkrebs. <p>Bei Patientinnen mit operablem, nodal negativem Brustkrebs sollte die adjuvante Therapie auf solche Patientinnen beschränkt werden, die für eine Chemotherapie gemäß den international festgelegten Kriterien zur Primärtherapie von Brustkrebs in frühen Stadien infrage kommen.</p>
Doxorubicin L01DB01 generisch	<p>Doxorubicin ist ein Zytostatikum, das bei folgenden neoplastischen Erkrankungen angezeigt ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mammakarzinom. <p>Doxorubicin wird in Kombinationschemotherapieschemata häufig zusammen mit anderen Zytostatika angewendet.</p>
Epirubicin L01DB03	<p>Epirubicin wird zur Behandlung verschiedener Neoplasien eingesetzt, einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mammakarzinom

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
generisch	
Methotrexat L01BA01 generisch	Mammakarzinome: - in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln zur adjuvanten Therapie nach Resektion des Tumors oder Mastektomie sowie zur palliativen Therapie im fortgeschrittenen Stadium.
Paclitaxel L01CD01 generisch	<u>Mammakarzinom</u> Im Rahmen einer adjuvanten Therapie ist Paclitaxel zur Behandlung von Patientinnen mit Lymphknoten-positivem Mammakarzinom nach vorangegangener Therapie mit Anthracyclinen und Cyclophosphamid (AC) angezeigt. Die adjuvante Behandlung mit Paclitaxel kann als Alternative zu einer verlängerten AC-Therapie betrachtet werden.
Vincristin L01CA02 Vincristinsulfat Teva	Vincristinsulfat-Teva 1 mg/ml Injektionslösung wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: - Soliden Tumoren, einschließlich (metastasierendem) Mammakarzinom.
CDK4/6-Inhibitoren	
Abemaciclib L01EF03 Verzenio	<u>Brustkrebs im frühen Stadium</u> Verzenio ist in Kombination mit einer endokrinen Therapie angezeigt für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko (siehe Abschnitt 5.1). Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Aromatasehemmer-Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH = Luteinising Hormone Releasing Hormone) kombiniert werden.
Olaparib L01XK01 Lynparza	<u>Mammakarzinom</u> Lynparza wird angewendet als: Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen, die ein HER2-negatives Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko haben und zuvor mit neo-adjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie behandelt wurden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	2
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	5
3.3 Leitlinien.....	19
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	32
Referenzen	35

Abkürzungsverzeichnis

ABC	Advanced breast cancer
AE	Adverse event
AI	Aromatase-Inhibitor
ANA	Anastrozol
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CDK	Cyclin-dependent kinase
CTX	Chemotherapy
dRFS	Distant relapse-free survival
EBC	Early breast cancer
ECRI	ECRI Guidelines Trust
ER	Estrogen receptor
ESBC	Early-stage breast cancer
ET	Endocrine therapy
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GnRH	Gonadotropin-releasing hormone
GoR	Grade of Recommendations
HER 2	Human epidermal growth factor 2
HR+	Hormone Receptor positive
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LK	Lymphknoten
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
ORR	Objective response rate
OS	Overall survival
pCR	Pathologisch komplette Remission
PFS	Progression-free survival
PR	Progesterone receptor
RCT	Randomized controlled trials
RR	Relatives Risiko

SAE	Serious adverse events
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TAM	Tamoxifen
TC	docetaxel and cyclophosphamide
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Zur adjuvanten Behandlung von Patientinnen und Patienten mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko.

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Mammakarzinom* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (*Suchmaschine*) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 13.03.2024 durchgeführt, die folgenden am 30.10.2024. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 5747 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 13 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es konnten keine CR identifiziert werden.

3.2 Systematische Reviews

Keskinkilic M et al., 2024 [8].

The efficacy and safety of CDK4/6 inhibitors combined with endocrine therapy versus endocrine therapy alone in the adjuvant treatment of patients with high-risk invasive HR+/HER2-early breast cancer: A comprehensive updated meta-analysis of randomized clinical trials

Fragestellung

This paper aimed to evaluate the effectiveness of incorporating CDK 4/6 inhibitors (CDK4/6i) into ET for the adjuvant treatment of HR + HER2-resected early-stage breast cancer (ESBC) patients, employing metaanalysis.

Methodik

Population:

- patients with high-risk invasive HR-positive and HER2-negative early-stage breast cancer.

Intervention:

- Endocrine therapy (ET) + CDK4/6i

Komparator:

- ET alone

Endpunkte:

The primary endpoint of interest for the study was identified as iDFS. This study also assessed secondary outcomes, which included distant relapse-free survival (dRFS), overall survival (OS) and any adverse events (aAEs) (all grades and grade 3-4-5).

Recherche/Suchzeitraum:

- The researchers executed an extensive search for published papers by utilizing databases involving PubMed/Medline, Web of Science, and Scopus. The search period was developed until March 23, 2024,

Qualitätsbewertung der Studien:

In the quality evaluation of all clinical trials included in our study, we considered various important factors. These factors include allocation concealment, random sequence generation, blinding, missing information, reporting bias, and other biases. We conducted the evaluation of the clinical trials according to the guidelines provided in the Cochrane Handbook of Systematic Reviews of interventions.

Ergebnisse

Hinweise: Lediglich Abemaciclib ist zugelassen im AWG (monarchE trial).

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 4 trials
- These four clinical trials were published between 2020 and 2024

Charakteristika der Population/Studien:

- These trials involved a combined sample size of 17,749 patients diagnosed with breast cancer. Among these patients, 8872 were assigned to the endocrine therapy +CDK4/6 inhibitor group, while 8877 were assigned to the endocrine therapy alone group.

Table 1
Baseline characteristics of the clinical trials incorporated into the meta-analysis.

First author/ study name	Study design	Year	Sample size (n) (ET + CDK4/6i/ ET alone)	CDK4/6 inhibitors	Prior chemotherapy (Neoadjuvant) (n %) (ET + CDK4/6i/ET alone)	Prior chemotherapy (Adjuvant) (n %) (ET + CDK4/6i/ET alone)	Follow-up time (median)	Primary and secondary endpoint(s)
Johnston et al./ monarchE trial	Open-label, randomized, phase III	2020–2022	2808/2829	Abemaciclib, 150 mg twice daily	1039 (37.0)/1048 (37.0)	1642 (58.5)/1647 (58.2)	15,5 months	iDFS, DRFS, aAEs, OS
Mayer et al., Gnant et al./ PALLAS trial	Open-label, randomized, phase III	2021	2884/2877	Palbociclib, 125 mg orally once daily on days 1–21 of a 28-day cycle	965 (33.5)/974 (33.9)	1448 (50.2)/1427 (49.6)	31 months	iDFS, DRFS, LCFS, iBCFS, OS aAEs
Loibl et al./ PENELOPE-B trial	Double-blind, placebo- controlled, phase III	2021	631/619	Palbociclib, 125 mg once daily vs placebo	N/A	N/A	42 months	iDFS, DRFS, LRRFI, OS, aAEs
Slamon et al./ NATALEE trial	Open-label, randomized, phase III	2024	2549/2552	Ribociclib, dose of 400 mg per day for 3 weeks, followed by week off, for 3 years	1085 (42.6)/1095 (42.9)	1223 (48.0)/1220 (47.8)	34 months	iDFS, DRFS, DDFS, OS, aAEs

ET: endocrine therapy, CDK4/6i: CDK4/6 inhibitor, iDFS: invasive disease-free survival, DRFS: distant relapse-free survival, LCFS: locoregional cancer-free survival, iBCFS: invasive breast cancer-free survival, DDFS: distant disease-free survival, OS: overall survival, LRRFI: locoregional relapse-free interval, N/A: not available, aAEs: any adverse events, SD: standard deviation, IQR: interquartile range.

Table 2
Baseline characteristics of the patients that were included in the clinical trials.

First author/ study name	Age, (median (range or min- max)) (ET + CDK4/ 6i/ET alone)	Sex, female, (n %) (ET + CDK4/6i/ET alone)	Menopausal status (premenopausal; postmenopausal) (n %) (ET + CDK4/6i/ET alone)	Histopathological grade at diagnosis (grade 1; grade 2; grade 3) (n %) (ET + CDK4/ 6i/ET alone)	Prior radiotherapy (Neoadjuvant; Adjuvant) (n %) (ET + CDK4/6i/ET alone)	Initial adjuvant endocrine therapy (Aromatase inhibitors; tamoxifen; toremifene or other(s)) (n) (ET + CDK4/6i/ET alone)
Johnston et al./ monarchE	51 (23–89)/51 (22–86)	2787 (99.3)/ 2814 (99.5)	1221 (43.5)/1232 (43.5); 1587 (56.5)/1597 (56.5)	209 (7.4)/215 (7.6); 1373 (48.9)/1395 (49.3); 1090 (38.8)/1066 (37.7)	71 (2.5)/82 (2.9); 2620 (93.3)/2628 (92.9)	1928 (69.1)/1891 (67.5); 857 (30.7)/898 (32.1); 6 (0.2)/11 (0.4)
Mayer et al., Gnant et al./ PALLAS trial	52.0 (25–90)/52.0 (22–85)	2867 (99.4)/ 2858 (99.3)	1303 (45.2)/1323 (46.0); 1562 (54.2)/1534 (53.3)	300 (10.4)/313 (10.9); 1622 (56.3)/1658 (57.6); 836 (29.0)/767 (26.7)	N/A; 2558 (88.7)/2560 (89.0)	1955 (67.8)/1917 (66.6); 922 (32.0)/950 (33.0); N/A
Loibl et al./ PENELOPE-B trial	49.0 (22.0–76.0)/ 48.0 (19.0–79.0)	631 (100)/ 619 (100)	300 (47.5)/316 (51.1); 331 (52.5)/303 (48.9)	31 (5.0)/36 (5.9); 355 (57.0)/330 (54.0); 237 (38.0)/245 (40.1)	N/A	317 (50.2)/311 (50.2); 314 (49.8)/308 (49.8); 108 (17.1)/113 (18.3)
Slamon et al./ NATALEE trial	52.0 (24.0–90.0)/ 52.0 (24.0–89.0)	2538 (96)/ 2453 (96)	1115 (43.7)/1123(44.0); 1423 (55.8)/1420 (55.6)	218 (8.6)/240 (9.4); 1458 (57.2)/1451 (56.9); 521 (20.4)/549 (21.5)	1085 (42.6)/1095 (42.9); 1223 (48.0)/ 1220 (47.8)	1601 (62.8)/1592 (62.4); N/A; 4 (0.2)/13 (0.5)

ET: endocrine therapy, CDK4/6i: CDK4/6 inhibitor, iDFS: invasive disease-free survival, DRFS: distant relapse-free survival, N/A: not available, SAE: serious adverse events, SD: standard deviation, IQR = interquartile range.

Qualität der Studien:

According to the Cochrane risk of bias tool, in general, the clinical trials included in the meta-analysis were observed to be of high quality. Three of the included studies, PALLAS, monarchE, and NATALEE were deemed to have the risk of bias in some concerns. This was primarily because these studies had an open-label design, which means that the participants and investigators were aware of the treatment assignment. This lack of blinding could potentially influence the outcome assessment and introduce bias into the results. However, without further information or clarification, it is uncertain how much this potential bias may have affected the study out-comes. The other trial, PENELOPE-B, was evaluated and determined to have a low risk of bias.

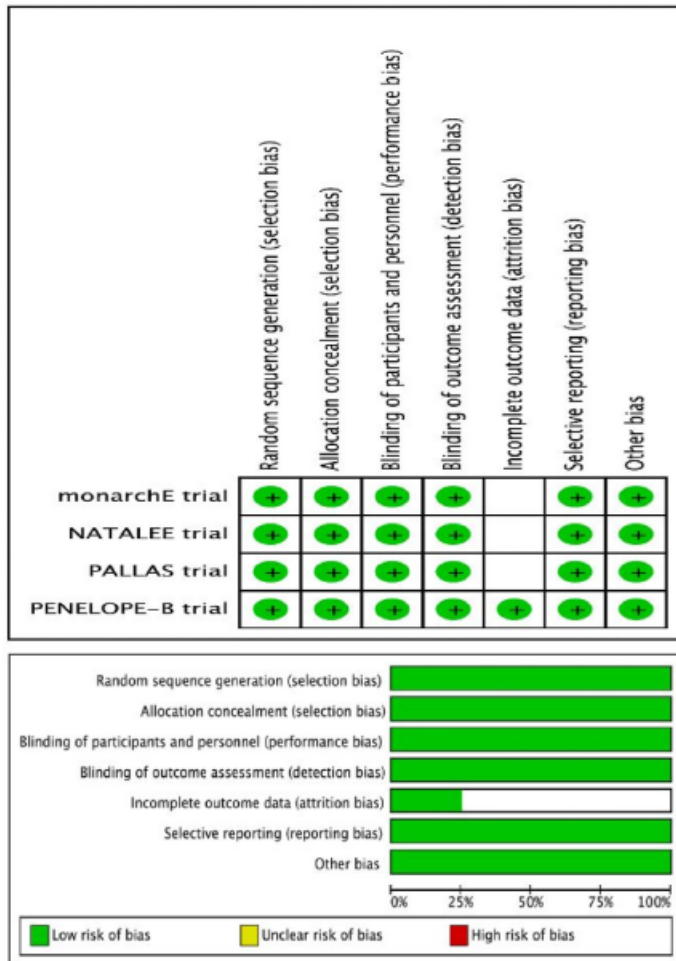


Fig. 2. The summary and methodological quality assessment of the included clinical trials.

Studienergebnisse:

Hinweise: Lediglich Abemaciclib ist zugelassen im AWG, weshalb im Folgenden lediglich diese Ergebnisse dargestellt werden.

iDSF:

Study or Subgroup	log[Hazard Ratio]	SE	ET + CDK4/6 inhibitors		ET alone		Weight	Hazard Ratio IV, Random, 95% CI	Hazard Ratio IV, Random, 95% CI
			Total	Total	Total	Total			
1.1.1 Abemaciclib									
monarchE trial	-0.4096	0.069	2808	2829	27.9%	0.66 [0.58, 0.76]			
Subtotal (95% CI)			2808	2829	27.9%	0.66 [0.58, 0.76]			
Heterogeneity: Not applicable Test for overall effect: Z = 5.94 (P < 0.00001)									



The forest plot of the impact of CDK4/6 inhibitors with endocrine therapy compared to endocrine therapy alone on invasive disease-free survival. CI = confidence interval.

DRFS:

Study or Subgroup	log[Hazard Ratio]	SE	ET + CDK4/6 inhibitors		ET alone		Weight	Hazard Ratio IV, Random, 95% CI	Hazard Ratio IV, Random, 95% CI
			Total	Total	Total	Total			
2.1.1 Abemaciclib									
monarchE trial	-0.4271	0.0779	2808	2829	26.8%	0.65 [0.56, 0.76]			
Subtotal (95% CI)			2808	2829	26.8%	0.65 [0.56, 0.76]			
Heterogeneity: Not applicable Test for overall effect: Z = 5.48 (P < 0.00001)									

The forest plot of the impact of CDK4/6 inhibitors with endocrine therapy compared to endocrine therapy alone on distant relapse-free survival. CI = confidence interval.



OS:

Study or Subgroup	log[Hazard Ratio]	SE	ET + CDK4/6 inhibitors		ET alone		Hazard Ratio		Hazard Ratio IV, Random, 95% CI
			Total	Events	Total	Events	Weight	IV, Random, 95% CI	
4.1.1 Abemaciclib									
monarchE trial	-0.074	0.1104	2808	2829	2829	32.0%	0.93	[0.75, 1.15]	
Subtotal (95% CI)			2808	2829	2829	32.0%	0.93	[0.75, 1.15]	

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.67 (P = 0.50)



The forest plot of the impact of CDK4/6 inhibitors with endocrine therapy compared to endocrine therapy alone on overall survival. CI = confidence interval.

A

Study or Subgroup	ET + CDK4/6 inhibitors		ET alone		Weight	Odds Ratio		Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI	
8.1.1 Abemaciclib								
monarchE trial	2746	2791	2488	2800	33.4%	7.65	[5.57, 10.51]	
Subtotal (95% CI)		2791		2800	33.4%	7.65	[5.57, 10.51]	
Total events	2746		2488					

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 12.57 (P < 0.00001)

B

Study or Subgroup	ET + CDK4/6 inhibitors		ET alone		Weight	Odds Ratio		Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI	
3.1.1 Abemaciclib								
monarchE trial	1393	2791	472	2800	25.3%	4.91	[4.34, 5.56]	
Subtotal (95% CI)		2791		2800	25.3%	4.91	[4.34, 5.56]	
Total events	1393		472					

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 25.23 (P < 0.00001)

The forest plot of the impact of CDK4/6 inhibitors with endocrine therapy compared to endocrine therapy alone on adverse event for all grade (A) and grade 3-4-5 (B). CI = confidence interval.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, current findings revealed that the application of CDK 4/6 inhibitors in combination with ET in the adjuvant treatment of HR + HER2-resected early stage breast cancer patients provided a significant improvement in iDFS, while specifically abemaciclib and ribociclib also provided a significant increase in dRFS. These results are consistent with previous meta-analysis results and strongly support the role of CDK 4/6 inhibitors in adjuvant therapy. In the future, the results of studies investigating molecular profile-based approaches as well as clinicopathological factors will better illuminate our path in this field.

Kommentare zum Review

Es liegen weitere SRs zu dieser Fragestellung mit derselben Schlussfolgerung vor:

- Zhang Z. et al. 2024 [13]
- Moraes et al. 2024 [10]
- Ergun et al. 2023 [3]
- Zhang M. et al. 2023 [12]
- Gao et al. 2012 [5]

Giffoni de Mello Morais Mata, D et al., 2024 [6].

The Omission of Anthracycline Chemotherapy in Women with Early HER2-Negative Breast Cancer—A Systematic Review and Meta-Analysis

Fragestellung

We reviewed the existing literature comparing the combination of docetaxel and cyclophosphamide (TC) and anthracycline-taxane-containing chemotherapy regimens in patients with stages I–III HER2-negative breast cancer to investigate and compare their impact on DFS, OS and cardiotoxicity.

Methodik

Population:

- adult patients with histologically confirmed HER2-negative, stages I–III breast cancer.

Intervention:

- combination of docetaxel and cyclophosphamide (TC)

Komparator:

- anthracycline-taxane-based chemotherapy

Endpunkte:

- DFS is defined as the time from randomization to the development of breast cancer recurrence or death
- OS was defined as the time from randomization until death from any cause
- Cardiotoxicity was defined as participants who developed signs and symptoms of heart failure (HF) or left ventricular systolic dysfunction (LVSD) in the context of recent or remote chemotherapy administration. Only grade 3 or above cardiotoxic adverse events were extracted, as measured by the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 standardized grading system

Recherche/Suchzeitraum:

- We searched Ovid Medline (1946–2024), EMBASE (1974–2024) and Evidence-Based Medicine Reviews: Cochrane Central Register of Controlled Trials (1991–2024) and ClinicalTrials.gov for RCTs.
- We searched trial websites and databases, such as ClinicalTrials.gov, the World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform, as well as International Standard Randomised Controlled Trial Number (ISRCTN) for additional publication information.
- The literature search included trials published until 11 March 2024

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane RoB 2.0 tool for RCTs

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 RCTs were included in the qualitative analysis and 7 RCTs in the quantitative (meta) analysis

Charakteristika der Population/Studien:

Table 1. Summary of key clinical trials, systematic reviews and meta-analyses that investigated the role of TC versus anthracycline-taxane in HER2-negative breast cancer.

Randomized Controlled Trial	Eligibility Criteria	Study Population	Median Follow up	DFS (95% CI)	OS (95% CI)
Geyer Jr. et al., 2024 [55]/J. Blum et al., 2017 [46] Analysis of 3 RCTs* (n = 4242) · TC (6 cycles): docetaxel 75 mg/m ² , cyclophosphamide 600 mg/m ² , q3 weeks · TaxAC: doxorubicin 50 mg/m ² , cyclophosphamide 500 mg/m ² , q2-3 weeks, for four cycles, followed by paclitaxel (80 mg/m ² weekly (×12) or 175 mg/m ² q2 weeks for four cycles	<ul style="list-style-type: none"> • If pN⁺: pT_{any} • If pN₀: > pT₂ or TNBC. • If pT_{1c}, pN₀ and ER+: grade 3 or high-risk score on Oncotype DX 	ER+: 69% ER/PR-: 31% LN 0: 41% LN ₁₋₃ : 44% LN _{≥4} : 16%	3.3 years and 6.9 years (updated analysis)	5-year DFS TC: 85.1% TaxAC: 86.7% HR 1.14 (0.99-1.32), p = 0.08	5-year OS TC: 234 deaths TaxAC: 221 deaths HR 1.05 (0.87-1.26), p = 0.64
De Gregorio et al., 2022 [54] (n = 3643) · TC (6 cycles): docetaxel 75 mg/m ² , cyclophosphamide 600 mg/m ² q3 weeks · FEC-D: 5-fluorouracil 500 mg/m ² , epirubicin 100 mg/m ² , cyclophosphamide 500 mg/m ² , q3 weeks for three cycles, followed by docetaxel 100 mg/m ² q3 weeks for three cycles	Stages I-III high risk (pN ⁺) or if pN ₀ : ≥ pT ₂ , grade 3, age ≤ 35 years, ER- PLAN B trial: All patients were offered OncotypeDX	ER +: 76.4% Luminal A: 53.4% Luminal B: 23% TNBC: 23.6%	5 years	5-year DFS rate: TC: 89.3% FEC-D: 90% TC vs. FEC-D: HR 1.05 (0.89-1.23), p = 0.565	5-year OS rate: TC: 94.9% FEC-D: 95% TC vs. FEC-D: HR 1.0 (0.79-1.25), p = 0.997
Yu et al., 2021 [33] (n = 1571) · TC (6 cycles): docetaxel 75 mg/m ² , cyclophosphamide 600 mg/m ² q3 weeks · FEC-D: fluorouracil 500 mg/m ² , epirubicin 100 mg/m ² and cyclophosphamide 500 mg/m ² , q3 weeks for three cycles, followed by docetaxel 100 mg/m ² every 3 weeks, for three cycles · EC-P: epirubicin 90 mg/m ² , cyclophosphamide 600 mg/m ² , q3 weeks for 3 cycles, followed by weekly (×12) paclitaxel 80 mg/m ²	pT ₁₋₄ , pN ⁺ or pT ₂₋₃ , pN ₀ but high-risk (grade 2-3, age ≤ 35 years, or ER-)	Luminal A: TC: 22.9% CEF-T: 19.1% EC-P: 22.3% Luminal B: TC: 69.5% CEF-T: 73.4% EC-P: 69.9%	5.5 years	5-year DFS rate: TC: 85.0% CEF-T: 85.1% EC-P: 85.9 TC vs. EC-P: HR 1.05 (0.79-1.39), p = 0.771	5-year OS rate: TC: 96.5% CEF-T: 94.9% EC-P: 95.4%
H. Ishiguro et al., 2020 [53] (n = 195) · TC (6 cycles): docetaxel 75 mg/m ² , cyclophosphamide 600 mg/m ² · FEC-TC: 5-fluorouracil (500 mg/m ²), epirubicin (100 mg/m ²), cyclophosphamide (500 mg/m ²), q3 weeks for three cycles, followed by TC q3 weeks, for three cycles	Stages I-III (except pT _{1a} or pT _{1b})	ER+: 100% LN-: 49.2% LN+: 50.8%	5.8 years	No differences in IDFS (p = 0.854) between the treatment groups	No differences in OS (p = 0.911) between the treatment groups

Randomized Controlled Trial	Eligibility Criteria	Study Population	Median Follow up	DFS (95% CI)	OS (95% CI)
U. Nitz et al., 2019 [52] (n = 3198) · TC (6 cycles): docetaxel 75 mg/m ² , cyclophosphamide 600 mg/m ² , q3 weeks · EC-T: Epirubicin 90 mg/m ² , cyclophosphamide 600 mg/m ² q3 weeks, for four cycles, followed by docetaxel 100 mg/m ² , q3 weeks for four cycles	ER+: pT _{1-4c} , any pN ⁺ or • If pN ₀ : grade II-III, TNBC or age < 35	ER+: 81.8% ER-: 18.2% pN ₀ : 58.8% pN ₁ : 34% pN ₂₋₃ : 7.2%	5 years	5-year DFS TC: 89.6% EC-T: 89.8% HR 1.00 (0.77-1.3)	5-year OS TC: 94.7% EC-T: 94.5% HR 0.94 (0.65-1.34)
D. Mavroudis et al., 2016 [51] (n = 650) · FEC-D: 5-fluorouracil 500 mg/m ² , epirubicin 75 mg/m ² , cyclophosphamide 500 mg/m ² , q2 weeks for four cycles, followed by docetaxel 75 mg/m ² , q2 weeks for four cycles · TC (6 cycles): docetaxel 75 mg/m ² , cyclophosphamide 600 mg/m ² , q3 weeks	pT ₁₋₄ , any pN ⁺	ER+: 88% ER-: 11.4% Unknown: 0.6% LN ₁₋₃ : 63.7% LN _{≥4} : 33.7%	3.8 years	Median not reached HR 1.15 (0.71-1.84), p = 0.568 3-year DFS rate: FEC-D: 89.5% TC: 91.1%	Median not reached HR 1.16 (0.49-2.72), p = 0.738

RCT: randomized controlled trial; ER: endocrine receptor; TNBC: triple-negative breast cancer; LN: lymph node; * USOR 06090; NSABP B-46-1/07132; NSABP B-49.

Qualität der Studien:

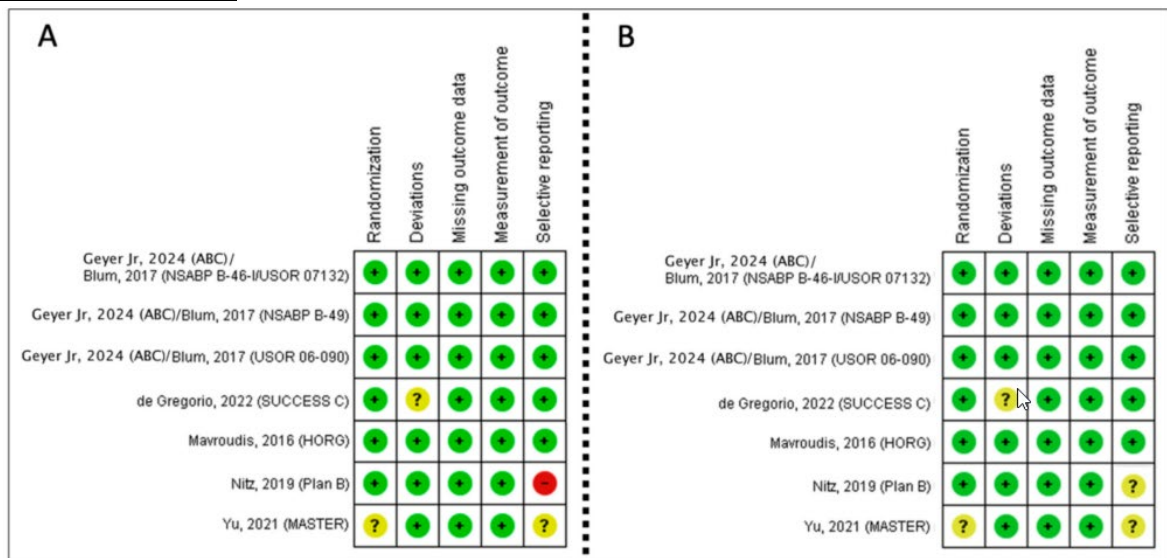


Figure 2. (A) Risk of bias summary by domain for disease-free survival. (B) Risk of bias summary by domain for overall survival [33,46,51,52,54,55] (color should be used in print version of these figures).

- Funnel plots were not generated to assess for reporting bias as there were fewer than 10 studies.

Studienergebnisse:

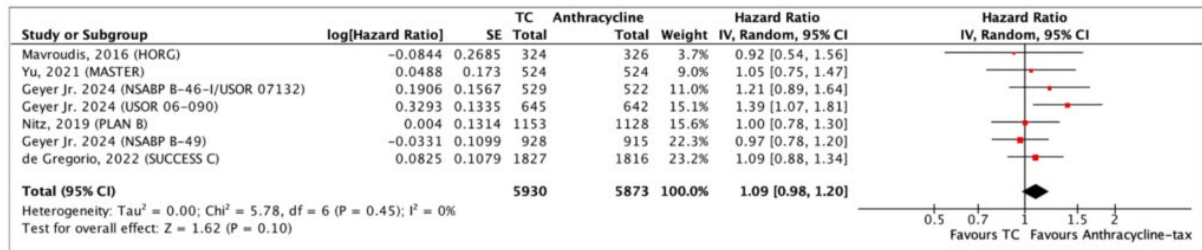
Summary of findings. GRADE Evidence Profile:

Table A1. Summary of findings. GRADE Evidence Profile.

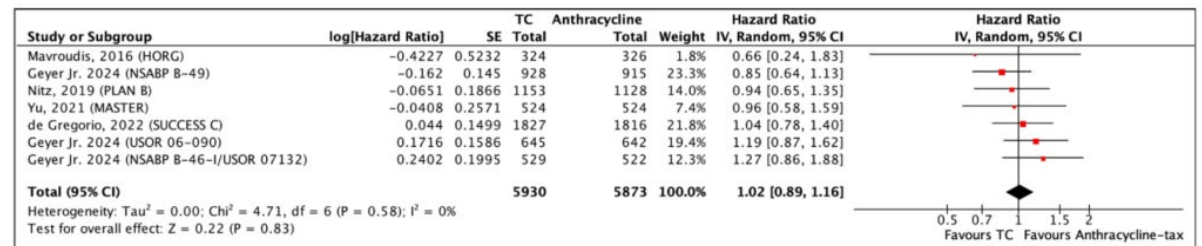
No of Studies	Study Design	Certainty Assessment					Other Considerations	No of Patients		Effect		Certainty	Importance
		Risk of Bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	TC		Anthracycline-Taxane	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)			
Disease-free survival (DFS) (follow-up: median 60 months)													
7	Randomized trials	Not serious	Not serious	Not serious	Serious ^a	None	785/5930 (13.2%)	725/5873 (12.3%)	HR 1.09 (0.98 to 1.20)	10 more per 1000 (from 2 fewer to 23 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL	
Overall survival (OS) (follow-up: median 60 months)													
7	Randomized trials	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	None	411/5930 (6.9%)	400/5873 (6.8%)	HR 1.02 (0.89 to 1.16)	1 more per 1000 (from 7 fewer to 10 more)	⊕⊕⊕⊕ High	CRITICAL	
Cardiotoxicity													
5	Randomized trials	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	None	3/4115 (0.1%)	10/4601 (0.2%)	RR 0.54 (0.16 to 1.76)	1 fewer per 1000 (from 2 fewer to 2 more)	⊕⊕⊕⊕ High	CRITICAL	

CI: confidence interval; HR: hazard ratio; Explanation: ^a. The 95% CI crosses decision-making thresholds by including the possibility of no meaningful benefit and a meaningful benefit in DFS.

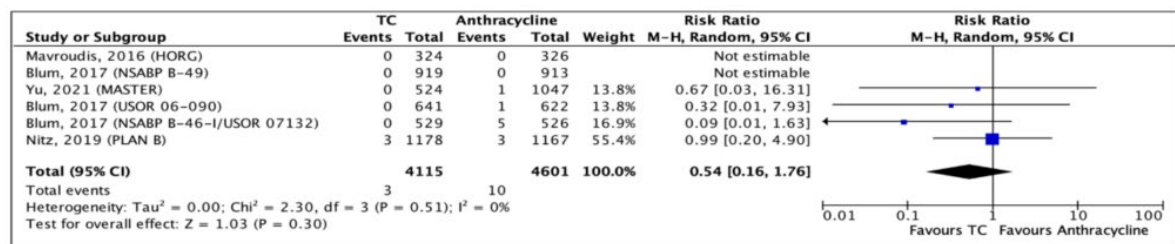
DFS:



OS:



Cardiotoxicity:



Subgruppen:

DFS

ER Status

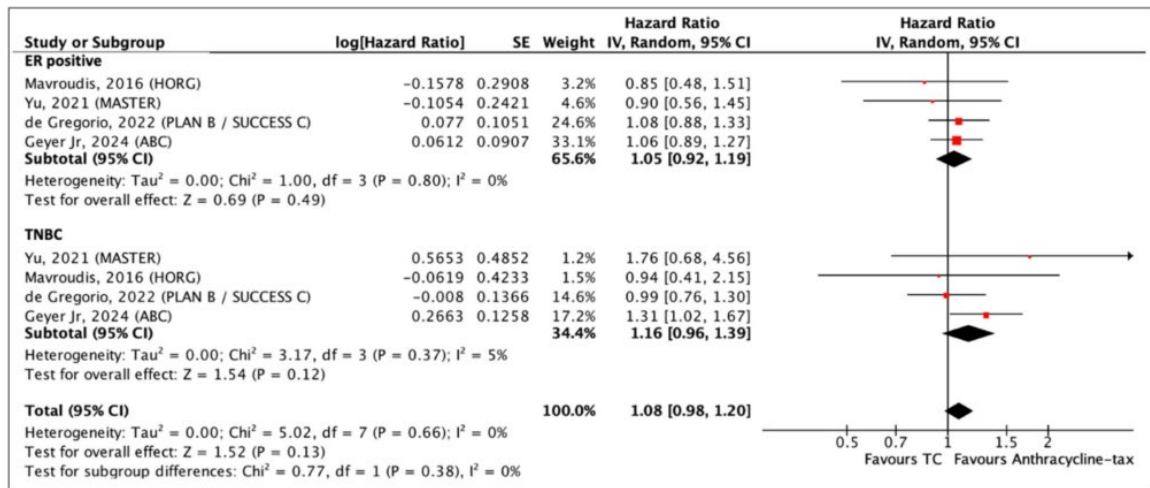


Figure 6. Forest plot of DFS comparing TC and anthracycline-taxane chemotherapy in a subgroup analysis of ER status [33,46,51,54].

Lymph-Node status

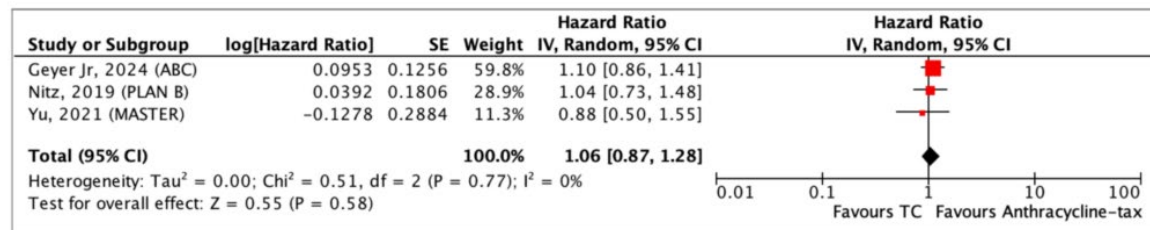


Figure A4. Forest plot of DFS comparing TC and anthracycline-taxane chemotherapy in a subgroup analysis of lymph node-negative [33,52,55].

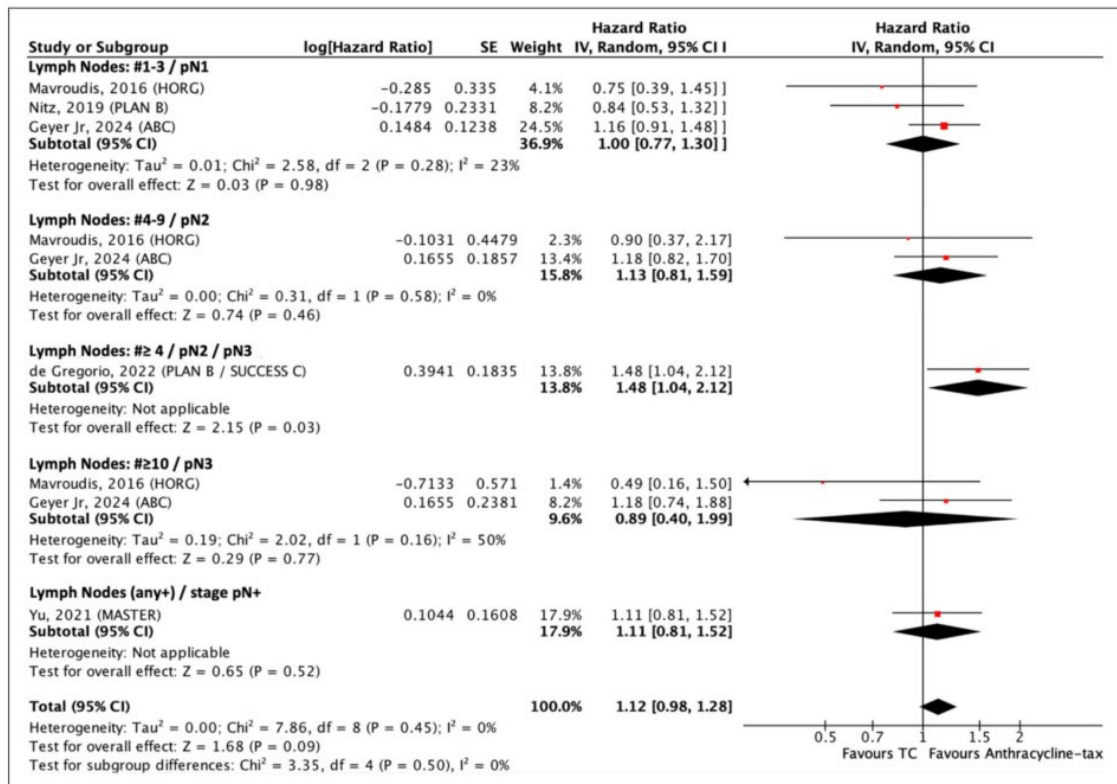


Figure 7. Forest plot of DFS comparing TC and anthracycline-taxane chemotherapy in a subgroup analysis of lymph node-positive [33,51,52,54,55].

OS

Lymph-Node status

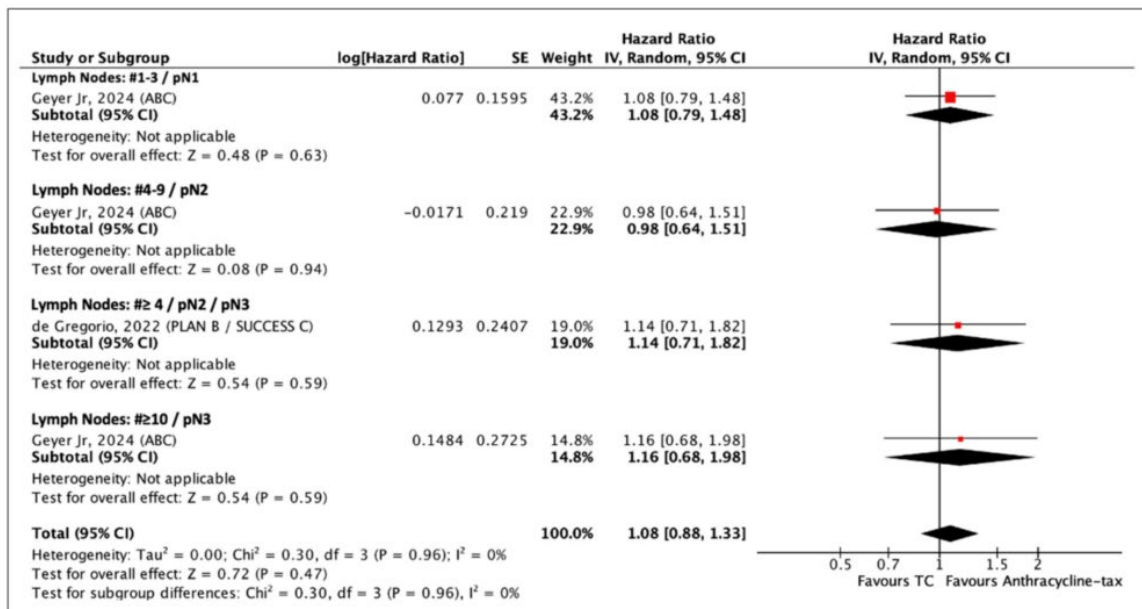


Figure A5. Forest plot of OS comparing TC and anthracycline-taxane chemotherapy in a subgroup analysis of lymph node-positive [54,55].

Anmerkung/Fazit der Autoren

This review indicates that TC is a reasonable alternative to anthracycline-taxane chemotherapy for stages I–III, high-risk, HER2-negative breast cancer, with no meaningful difference in DFS or OS. However, in women with four or more positive lymph nodes (pN2/pN3), anthracycline-taxane was associated with a substantial reduction in relapse events compared with TC. Further studies of breast cancer patients treated with chemotherapy after having undergone a gene signature diagnostic assay are needed to better determine the lenses of genomic expressions, of which breast cancer populations would benefit the most from de-escalating anthracycline chemotherapy

Liao H et al., 2022 [9].

Efficacy and Safety of Initial 5 Years of Adjuvant Endocrine Therapy in Postmenopausal Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis

Fragestellung

To identify the optimal initial 5 years of adjuvant endocrine therapy for hormone receptor-positive postmenopausal early breast cancer (EBC) patients

Methodik

Population:

- postmenopausal adult female patients (≥ 18 years old) with histologically confirmed invasive breast cancer
- positive for estrogen receptors and/or progesterone receptors ($\geq 1\%$ of tumor nuclei positive in immunohistochemistry)
- local treatment with curative intent including surgery and radiation has been completed;

Intervention/Komparator:

- initial endocrine therapy with 5 years of regimens of TAM, AIs, or sequential TAM and an AI

Endpunkte:

- DFS, OS, and SAEs

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Web of Science, and EMBASE to obtain relevant studies published between January 2000 and January 2022

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias tool

Ergebnisse

Hinweis: Aus methodischen Gründen werden lediglich die Ergebnisse der Metaanalyse nicht jedoch der NMA dargestellt

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Eleven studies with 49,987 subjects were included



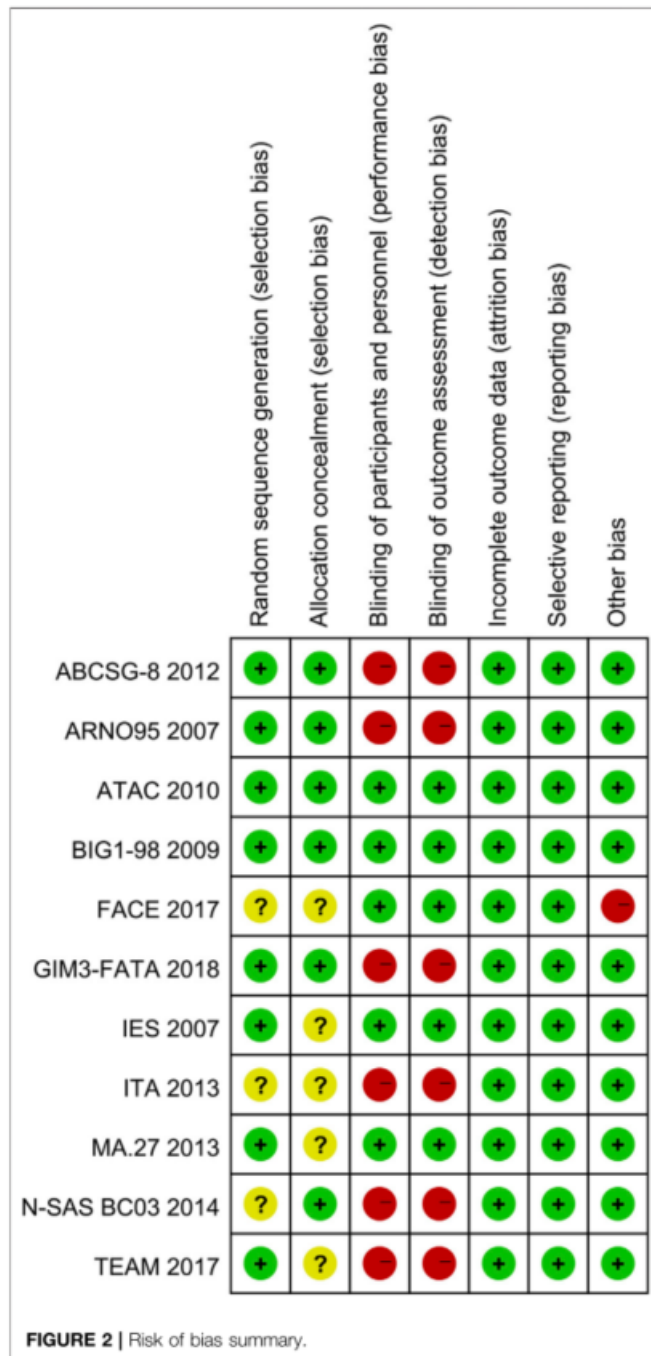
Charakteristika der Population/Studien:

TABLE 1 | Basic characteristics of included studies.

Study	Publication year	Design	Patient population	Treatment arms	Population(n) arm 1:arm 2	Median follow-up	Main outcomes
GIM3-FATA (De Placido et al., 2018)	2018	Phase III, open-label	Postmenopausal women with HR+ EBC	(Sung et al., 2021) 5 years of Als (DeSantis et al., 2019) 2 years of TAM followed by 3 years of Als (ANA, EXE, LET)	1850:1847	5 years	1, 2, 3
FACE (Smith et al., 2017)	2017	Phase III, open-label	Postmenopausal women with HR+ and node-positive stage IIA-IIIC EBC	(Sung et al., 2021) 5 years of LET (DeSantis et al., 2019) 5 years of ANA	2061:2075	5.4 years	1, 2, 3, 4, 8
TEAM (Derks et al., 2017)	2017	Phase III, open-label	Postmenopausal women with HR+ EBC	(Sung et al., 2021) 2.5–3.0 years of TAM followed by EXE for a total of 5 years (DeSantis et al., 2019) 5 years of EXE	4868:4898	9.8 years	1, 2, 3, 5
N-SAS BC03 (Mouridsen et al., 2009)	2014	Phase III, open-label	Postmenopausal women with HR+ EBC	(Sung et al., 2021) 1–4 years of TAM followed by ANA for a total of 5 years (DeSantis et al., 2019) 5 years of TAM	345:351	8.1 years	1, 3, 5
ITA (Coombes et al., 2007)	2013	Phase III, open-label	Postmenopausal women with HR+ and node-positive EBC	(Sung et al., 2021) TAM followed by ANA for 5 years (DeSantis et al., 2019) 5 years of TAM	223:225	10.7 years	1, 2, 3, 6
MA27 (Goss et al., 2013)	2013	Phase III, open-label	Postmenopausal women with HR+ EBC	(Sung et al., 2021) 5 years of EXE (DeSantis et al., 2019) 5 years of ANA	3789:3787	4.1 years	1, 2, 3, 4, 6, 7
ABCSG-8 (Dubsky et al., 2012)	2012	Phase III, open-label	Postmenopausal women with HR+ EBC	(Sung et al., 2021) 2 years of TAM followed by 3 years of ANA (DeSantis et al., 2019) 5 years of TAM	1865:1849	5 years	1, 2, 3, 5, 10
ATAC (Cuzick et al., 2010)	2010	Phase III, double-blind	Postmenopausal women with EBC	(Sung et al., 2021) 5 years of ANA (DeSantis et al., 2019) 5 years of TAM	3125:3116 (2618:2598 for HR+ patients)	10 years	1, 2, 3, 7, 8, 9, 11
BIG1-98 (Aihara et al., 2014)	2009	Phase III, double-blind	Postmenopausal women with HR+ EBC	(Sung et al., 2021) 5 years of LET (DeSantis et al., 2019) 5 years of TAM	4003:4007	6.3 years	1, 2, 3, 4
IES (Boccardo et al., 2013)	2007	Phase III, double-blind	Postmenopausal women with EBC	(Sung et al., 2021) 2–3 years of TAM followed by 2–3 years of EXE (DeSantis et al., 2019) 5 years of TAM	2352:2372	4.6 years	1, 2, 3, 7
ARNO95 (Kaufmann et al., 2007)	2007	Phase III, open-label	Postmenopausal women with HR+ EBC	(Sung et al., 2021) 2 years of TAM followed by 3 years of ANA (DeSantis et al., 2019) 5 years of TAM	489:490	2.5 years	1, 2, 3

Notes: *Main outcomes: 1, DFS; 2, OS; 3, safety; 4, distant DFS; 5, RFS; 6, EFS; 7, contralateral breast cancer; 8, time to distant recurrence; 9, time to recurrence; 10, distant RFS; 11, death with or without recurrence. Abbreviations: HR+, hormone receptor-positive; EBC, early breast cancer; Als, aromatase inhibitors; TAM, tamoxifen; LET, letrozole; ANA, anastrozole; EXE, exemestane.

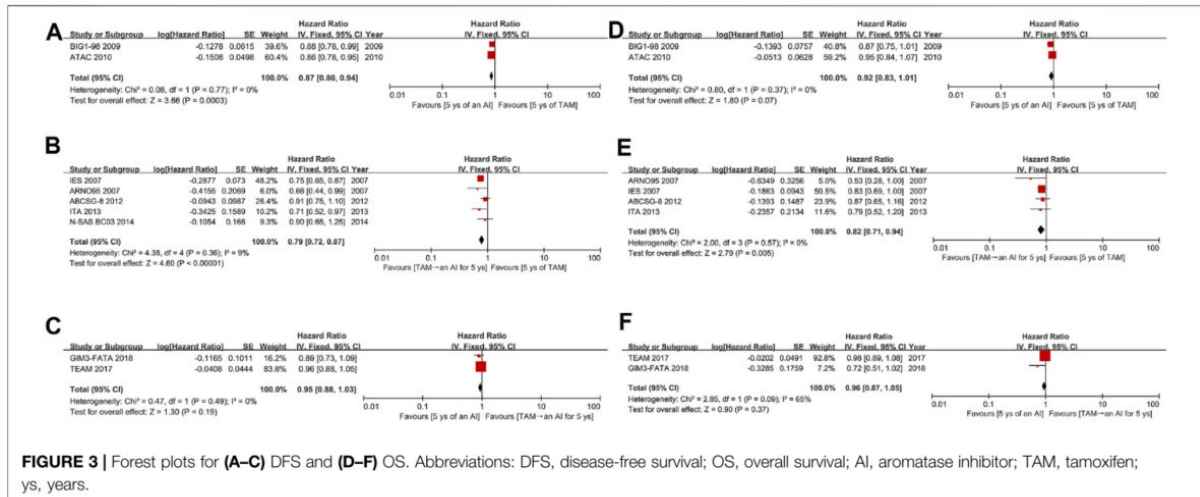
Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

11 studies reported survival outcomes in postmenopausal patients with HR+ EBC treated with initial 5 years of adjuvant endocrine therapy. Among them, nine (Coombes et al., 2007; Kaufmann et al., 2007; Mouridsen et al., 2009; Cuzick et al., 2010; Dubsy et al., 2012; Boccardo et al., 2013; Aihara et al., 2014; Derks et al., 2017; De Placido et al., 2018) and eight (Coombes et al., 2007; Kaufmann et al., 2007; Cuzick et al., 2010; Dubsy et al., 2012; Boccardo et al., 2013; Aihara et al., 2014; Derks et al., 2017; De Placido et al., 2018) studies could be used for the direct meta-analysis of DFS and OS, respectively. For DFS, both AIs (HR 0.87, 95%CI 0.80–0.94, p = 0.0003) and TAM followed by an AI (0.79, 0.72–0.87, p < 0.00001) were significantly better than TAM (Figures 3A,B), with low heterogeneity (I² = 0

and 9%, respectively). However, AIs did not significantly improve DFS than TAM followed by an AI (HR 0.95, 95%CI 0.88–1.03, $p = 0.19$) (Figure 3C). For OS, TAM followed by an AI was superior than TAM (HR 0.82, 95%CI 0.71–0.94, $p = 0.005$), with a low heterogeneity of $I^2 = 0\%$ (Figure 3E). Nevertheless, there was no significance between AIs and TAM (HR 0.92, 95%CI 0.83–1.01, $p = 0.07$), and AIs and TAM followed by an AI (0.96, 0.87–1.05, $p = 0.37$) (Figures 3D,F).



Anmerkung/Fazit der Autoren

In summary, any regimens involving AIs improved the DFS of postmenopausal hormone receptor-positive EBC patients compared with TAM alone. Only the sequential use of AIs especially ANA was superior than TAM alone in OS. No significant difference of survival was found in the direct comparison between the upfront use and the sequential use of AIs, or in the indirect comparisons among different AIs. In terms of safety, the sequential use of AIs was generally associated with less SAEs than the upfront use of AIs, with the categories of SAEs varying among different regimens. From a longterm perspective, the sequential use of AIs may be the best treatment mode for postmenopausal hormone receptor-positive EBC patients. Therefore, when making clinical decisions, physicians need to balance short-term and long-term benefits, and select suitable agents according to patients' clinical characteristics and potential risk of side effects.

3.3 Leitlinien

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2018 (Update: Januar 2024) [11].
Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment

Zielsetzung/Fragestellung

This guideline covers diagnosing and managing early and locally advanced breast cancer. It aims to help healthcare professionals offer the right treatments to people, taking into account the person's individual preferences.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium – trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt– trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz– trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt– trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – trifft zu.

Recherche/Suchzeitraum:

- Systematic literature searches were undertaken to identify all published clinical evidence relevant to the review questions. [...] All searches were conducted in MEDLINE, Embase and The Cochrane Library, with some additional database searching in AMED, PsycINFO and CINAHL for certain topic areas.

LoE

Tabelle 5: Levels of overall quality of outcome evidence in GRADE

Overall quality of outcome evidence in GRADE	Description
High	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low	Any estimate of effect is very uncertain.

GoR

- NICE reflects the strength of the recommendation in the wording. NICE uses 'offer' (or words such as 'measure', 'advise', or 'refer') to reflect a strong recommendation usually where there is clear evidence of benefit. [...] uses 'consider' to reflect a recommendation for which the evidence of benefit is less certain.

Sonstige methodische Hinweise

- This guideline updates and replaces NICE guideline CG80 (February 2009), and NICE technology appraisal guidance 107, 108, 109 and 112 (published 2006).
- Anmerkung: Breast cancer affects women and men, and can affect those who have undergone a gender reassignment or who are non-binary. [...] used the term 'women' in this guideline for recommendations that usually only relate to women (such as breast-conserving surgery) and 'people' in all other cases.

Recommendations

Adjuvant therapy planning

1.6.6 Consider adjuvant therapy after surgery for people with invasive breast cancer, and ensure that recommendations are recorded at the multidisciplinary team meeting. [2009]

1.6.7 Base recommendations about adjuvant therapy on multidisciplinary team assessment of the prognostic and predictive factors, and the possible risks and benefits of the treatment. Make decisions with the person after discussing these factors. [2009, amended 2018]

Endocrine therapy

1.7.1 Treat all people with invasive breast cancer with surgery and appropriate systemic therapy, rather than endocrine therapy alone, unless a significant comorbidity means surgery is not suitable for them. [2009]

Adjuvant endocrine therapy for invasive breast cancer

1.7.2 Offer tamoxifen as the initial adjuvant endocrine therapy for men and premenopausal women with ER-positive invasive breast cancer. [2009, amended 2018]

1.7.3 Offer an aromatase inhibitor as the initial adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with ER-positive invasive breast cancer who are at medium or high risk of disease recurrence. Offer tamoxifen to women who are at low risk of disease recurrence, or if aromatase inhibitors are not tolerated or are contraindicated. [2009, amended 2018]

Ovarian function suppression

1.7.4 Consider ovarian function suppression in addition to endocrine therapy for premenopausal women with ER-positive invasive breast cancer. [2018]

1.7.5 Discuss the benefits and risks of ovarian function suppression in addition to endocrine therapy with premenopausal women with ER-positive invasive breast cancer. Explain to women that ovarian function suppression may be most beneficial for those women who are at sufficient risk of disease recurrence to have been offered chemotherapy. [2018]

Extended endocrine therapy

1.7.6 Discuss the benefits and risks of extended endocrine therapy with people who this treatment may be suitable for (see table 2). [2018, amended 2023]

1.7.7 Offer extended endocrine therapy (past the 5-year point) with an aromatase inhibitor for postmenopausal women with ER-positive invasive breast cancer who are at medium or high risk of disease recurrence and who have been taking tamoxifen for 2 to 5 years. Medium or high risk may include people who have lymph node-positive breast cancer, with tumours that are T2 or greater and higher grade. [2018]

1.7.8 Consider extended endocrine therapy (past the 5-year point) with an aromatase inhibitor for postmenopausal women with ER-positive invasive breast cancer who are at low risk of disease recurrence and who have been taking tamoxifen for 2 to 5 years. Low

risk may include people with lymph node-negative breast cancer, with smaller or lower-grade tumours. [2018]

1.7.9 Consider extending the duration of tamoxifen therapy for longer than 5 years for people with ER-positive invasive breast cancer. [2018]

Table 2 Effects of extended endocrine therapy

Category	Extended tamoxifen therapy (after an initial 5 years of tamoxifen therapy)	Extended endocrine therapy with an aromatase inhibitor (after 5 years of tamoxifen therapy)
Definition	Continuing to take tamoxifen after 5 years of tamoxifen therapy	Switching to an aromatase inhibitor after 5 years of tamoxifen therapy
Who can take this therapy	People with ER-positive invasive breast cancer	Postmenopausal women with ER-positive invasive breast cancer
Effect on breast cancer recurrence: The benefit for an individual person will depend on the risk of their cancer returning. For people with a low risk of recurrence, the benefits may not outweigh the risks or side effects Medium or high risk may include people who have lymph node-positive breast cancer, with tumours that are T2 or greater and higher grade. Low risk may include people with lymph node-negative breast cancer, with smaller or lower-grade tumours	Evidence shows lower rates of breast cancer recurrence compared with 5 years of tamoxifen therapy in women	Lower rates of breast cancer recurrence compared with 5 years of tamoxifen therapy In postmenopausal women, switching to an aromatase inhibitor may be more effective at reducing recurrence than continuing with tamoxifen

Endocrine therapy for ductal carcinoma in situ

1.7.11 Offer endocrine therapy after breast-conserving surgery for women with ERpositive DCIS if radiotherapy is recommended but not received. [2018]

1.7.12 Consider endocrine therapy after breast-conserving surgery for women with ERpositive DCIS if radiotherapy is not recommended. [2018]

Adjuvant chemotherapy for invasive breast cancer

1.8.1 For people with breast cancer of sufficient risk that chemotherapy is indicated, offer a regimen that contains both a taxane and an anthracycline. Please refer to the summaries of product characteristics for individual taxanes and anthracyclines because there are differences in their licensed indications. [2018]

1.8.2 Discuss with people the benefits and risks of adding a taxane to anthracycline-containing regimens [...]:

- the benefits of reduced cardiac toxicity and reduced nausea
- the risks of additional side effects, including neuropathy, neutropenia and hypersensitivity

- the different side effects and dosing frequencies of different docetaxel and paclitaxel regimens, and the additional clinic visits that may be needed
- that absolute benefit is proportional to absolute risk of recurrence.

1.8.3 Weekly and fortnightly paclitaxel should be available locally because these regimens are tolerated better than 3-weekly docetaxel, particularly in people with comorbidities. [2018]

Background

There was good evidence of improved survival when taxanes are added to anthracycline-based chemotherapy in people with node-positive and node-negative breast cancer. In both groups, the benefits and risks of treatment should be discussed because of the potential side effects associated with taxanes. Three-weekly docetaxel was identified as a regimen with potentially more toxicity than weekly or fortnightly paclitaxel.

Adjuvant bisphosphonate therapy

1.9.1 Offer bisphosphonates (zoledronic acid or sodium clodronate) as adjuvant therapy to postmenopausal women with node-positive invasive breast cancer. [2018]

1.9.2 Consider bisphosphonates (zoledronic acid or sodium clodronate) as adjuvant therapy for postmenopausal women with node-negative invasive breast cancer and a high risk of recurrence. Risk can be estimated using a range of standardised tools and clinical expertise. [2018]

Background

There was good evidence that treatment with sodium clodronate and zoledronic acid improved disease-free and overall survival in postmenopausal women with node-positive invasive breast cancer.

There was little evidence of benefit for other bisphosphonates. The committee recommended considering zoledronic acid or sodium clodronate treatment for other high-risk populations (such as postmenopausal women with node-negative invasive breast cancer and a high risk of recurrence), based on the evidence that sodium clodronate has overall survival benefits in mixed populations.

Although there is evidence that intravenous (IV) bisphosphonates have a higher risk of osteonecrosis of the jaw, oral bisphosphonates have a higher risk of gastrointestinal problems.

There is also a risk of atypical femoral fractures and osteonecrosis of the external auditory canal with bisphosphonates. Because each drug and regimen has different risks, the potential benefits and risks should be discussed with women to help them make an informed choice.

There was little evidence on survival, particularly for premenopausal women on ovarian suppression, those with node-positive or node-negative disease, and those with positive or negative oestrogen or progestogen statuses. There was not enough evidence to make a recommendation relating to the use of adjuvant bisphosphonates in premenopausal women. The committee agreed that further research is needed to determine the long-term survival benefits and the groups of people most likely to benefit from adjuvant bisphosphonates. So they made a research recommendation on groups of people who would benefit from the use of adjuvant bisphosphonates.

The committee did not look at the evidence relating to the use of bisphosphonates for bone health or for the use of baseline dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) scanning, so did not make any new recommendations.

Radiotherapy

1.10.1 Use a radiotherapy technique that minimises the dose to the lung and heart. [2018]

1.10.2 Use a deep inspiratory breath-hold radiotherapy technique for people with left-sided breast cancer to reduce the dose to the heart. [2018]

Background

There was good evidence that radiotherapy to the internal mammary nodes reduced locoregional recurrence and improved survival. However, the committee took into account the potential for lung and heart toxicity, so recommended using a radiotherapy technique that minimises this risk.

There was evidence that deep inspiratory breath-hold radiotherapy techniques reduce the mean radiotherapy heart dose for adults with left-sided invasive breast cancer receiving whole-breast radiotherapy. The committee did not identify any harms. There was also evidence that deep inspiration breath-hold radiotherapy techniques did not reduce the target coverage of whole-breast radiotherapy.

There was no evidence about the use of deep inspiration breath-hold radiotherapy techniques for people with right-sided breast cancer, so the committee did not make separate recommendations for this subgroup.

Radiotherapy after breast-conserving surgery

1.10.3 Offer whole-breast radiotherapy to women with invasive breast cancer who have had breast-conserving surgery with clear margins. [2018]

1.10.4 Consider partial breast radiotherapy (as an alternative to whole-breast radiotherapy) for women who have had breast-conserving surgery for invasive cancer (excluding lobular type) with clear margins and who:

- have a low absolute risk of local recurrence (defined as women aged 50 and over with tumours that are 3 cm or less, N0, ER-positive, HER2-negative and grade 1 to 2) and
- have been advised to have adjuvant endocrine therapy for a minimum of 5 years. [2018]

1.10.5 When considering partial breast radiotherapy (see recommendation 1.10.4), discuss the benefits and risks, and explain that:

- local recurrence with partial breast radiotherapy at 5 years is equivalent to that with whole-breast radiotherapy
- the risk of local recurrence beyond 5 years is not yet known
- there is a potential reduction in late adverse effects. [2018]

1.10.6 When delivering partial breast radiotherapy, use external beam radiotherapy. [2018]

1.10.7 Consider omitting radiotherapy for women who:

- have had breast-conserving surgery for invasive breast cancer with clear margins and
- have a very low absolute risk of local recurrence (defined as women aged 65 and over with tumours that are T1N0, ER-positive, HER2-negative and grade 1 to 2) and
- are willing to take adjuvant endocrine therapy for a minimum of 5 years. [2018]

1.10.8 When considering omitting radiotherapy for the population in recommendation 1.10.7, discuss the benefits and risks [...] and explain that:

- without radiotherapy, local recurrence occurs in about 50 women per 1,000 at 5 years, and with radiotherapy, occurs in about 10 women per 1,000 at 5 years
- overall survival at 10 years is the same with or without radiotherapy

- there is no increase in serious late effects if radiotherapy is given (for example, congestive cardiac failure, myocardial infarction or secondary cancer. [2018]

1.10.9 Consider adjuvant radiotherapy for women with DCIS following breast-conserving surgery with clear margins. Discuss the possible benefits and risks of radiotherapy (also see the section on surgery to the breast) and make a shared decision about its use. [2009]

Background

There is evidence that whole-breast radiotherapy after breast-conserving surgery reduces the risk of recurrence and increases overall survival. It also decreases rates of depression and anxiety.

However, because the risk of breast cancer recurring at 5 years is very low and there are harms associated with radiotherapy, the benefits of radiotherapy for women with a very low risk of recurrence are less certain. For these women, the committee agreed that healthcare professionals should fully discuss the benefits and risks with women before a decision is made.

Good evidence showed that partial breast radiotherapy led to similar results to whole-breast radiotherapy after breast-conserving surgery in women with a low risk of local recurrence. In addition, it may have fewer treatment-related adverse effects. There was evidence for multicatheter interstitial brachytherapy but this was not recommended because it is not currently available in England.

Radiotherapy after mastectomy

1.10.10 Offer adjuvant postmastectomy radiotherapy to people with node-positive (macrometastases) invasive breast cancer or involved resection margins. [2018]

1.10.11 Consider adjuvant postmastectomy radiotherapy for people with node-negative T3 or T4 invasive breast cancer. [2018]

1.10.12 Do not offer radiotherapy following mastectomy to people with invasive breast cancer who are at low risk of local recurrence (for example, most people who have lymph node-negative breast cancer). Risk can be estimated using a range of standardised tools and clinical expertise. [2018]

Background

The committee agreed that adjuvant postmastectomy radiotherapy should be offered to people who have macroscopically node-positive invasive breast cancer or have involved resection margins. This is because the evidence showed a beneficial effect on survival and local recurrence. Although the evidence was limited and the committee acknowledged that radiotherapy is associated with lung and cardiac morbidity, they concluded that for this group of women, the benefits of radiotherapy outweigh the harms.

There was evidence of a beneficial effect of postmastectomy radiotherapy on local recurrence and overall survival for people with node-negative invasive breast cancer. However, the committee agreed that there was a risk of over-treatment if all people with node-negative invasive breast cancer received postmastectomy radiotherapy. Therefore, the committee recommended that adjuvant postmastectomy radiotherapy should be considered for people with node-negative T3 or T4 invasive breast cancer. There was no evidence for this specific subgroup but they would be considered at increased risk of recurrence and mortality relative to smaller, node-negative invasive breast cancers because of the size of the tumour.

The committee agreed that radiotherapy after mastectomy should not be offered to women with early invasive breast cancer who are at low risk of local recurrence (for example, most women who are lymph node-negative) because the evidence showed limited benefit in survival and local recurrence.

Dose fractionation for external beam radiotherapy

1.10.13 Offer 26 Gy in 5 fractions over 1 week for people with invasive breast cancer having partial-breast, whole-breast or chest-wall radiotherapy, without regional lymph node irradiation, after breast-conserving surgery or mastectomy. [2023]

1.10.16 Offer 40 Gy in 15 fractions over 3 weeks for people with invasive breast cancer having regional lymph node irradiation, with or without whole-breast or chestwall radiotherapy, after breast-conserving treatment or mastectomy. [2023]

Breast boost following breast-conserving surgery

1.10.17 Offer an external beam boost to the tumour bed for women with invasive breast cancer and a high risk of local recurrence, following whole-breast radiotherapy. Risk can be estimated using a range of standardised tools and clinical expertise. [2009, amended 2018]

1.10.18 Inform women of the risk of side effects associated with an external beam boost to the tumour bed following whole-breast radiotherapy. [2009, amended 2018]

Radiotherapy to nodal areas

1.10.19 Do not offer adjuvant radiotherapy to regional lymph nodes to people with invasive breast cancer who have been shown to have histologically lymph node-negative breast cancer. [2009, amended 2018]

1.10.20 Do not offer people with invasive breast cancer adjuvant radiotherapy to the axilla after axillary clearance. [2009, amended 2023]

1.10.21 Offer adjuvant radiotherapy to the supraclavicular fossa to people with invasive breast cancer and 4 or more involved axillary lymph nodes. [2009]

1.10.22 Offer adjuvant radiotherapy to the supraclavicular fossa to people with invasive breast cancer and 1 to 3 positive lymph nodes if they have other poor prognostic factors (for example, T3 and/or histological grade 3 tumours) and good performance status. [2009]

1.10.23 Consider including the internal mammary chain within the nodal radiotherapy target for people with node-positive (macrometastases) invasive breast cancer. [2018]

Background

There was good evidence that radiotherapy to the internal mammary nodes reduced locoregional recurrence and improved survival. However, the committee took into account the potential for lung and heart toxicity, and agreed the importance of using a radiotherapy technique that minimises this risk.

Denduluri N et al., 2021 [2].

American Society of Clinical Oncology (ASCO)

Selection of optimal adjuvant chemotherapy and targeted therapy for early breast cancer: ASCO Guideline Update.

sowie

Freedman R.A. et al., 2024 [4] mit clinical insights Caswell-Jin J.L. et al., 2024 [1]

ASCO (American Society of Clinical Oncology)

Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer-Cyclin-Dependent Kinase 4 and 6 Inhibitors: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update

Zielsetzung/Fragestellung

The aim of this work is to update key recommendations of the ASCO guideline adaptation of the Cancer Care Ontario guideline on the selection of optimal adjuvant chemotherapy regimens for early breast cancer and adjuvant targeted therapy for breast cancer.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium – trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – trifft teilweise zu (Für die in Vorgängerversionen der Leitlinie publizierten Empfehlungen konnten keine Empfehlungsstärken, Evidenzgrade oder Evidenz identifiziert werden. Sie sind jedoch in den ursprünglichen Versionen der Leitlinie publiziert.);
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – trifft zu.

Recherche/Suchzeitraum:

- systematic review–based guideline
- Literature searches of selected databases, including The Cochrane Library and Medline (via PubMed) are performed.

LoE/GoR

- GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) methodology

Grade	Definition
High	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
Moderate	We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low	Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
Very Low	We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

- Strength of recommendations: The Expert Panel provides a rating of the strength of each recommendation. This assessment reflects the extent to which a guideline panel is confident that desirable effects of an intervention outweigh undesirable effects, or vice versa, across the range of patients for whom the recommendation is intended. Recommendations may fall into two categories; strong and weak. Factors determining the strength of a recommendation include balance between benefits and harms, certainty of evidence, confidence in values & preferences, and resource use. Recommendations may be made for or against the use of an intervention.

Sonstige methodische Hinweise

- Das ASCO Guidelines Methodology Manual ist hier zu finden: <https://www.asco.org/practice-patients/guidelines/guideline-methodology>

Recommendations

TABLE 1. Complete List of Recommendations From 2018 ASCO Guideline Adaptation and From the ASCO 2020 Focused Guideline Update
New Recommendations From 2020 Focused Guideline Update

Recommendation	Evidence Rating
Patients with HER2-positive breast cancer with pathologic invasive residual disease at surgery after standard preoperative chemotherapy and HER2-targeted therapy should be offered 14 cycles of adjuvant T-DM1, unless there is disease recurrence or unmanageable toxicity.	Type: evidence based, benefits outweigh harms Evidence quality: high Strength of recommendation: strong
Clinicians may offer any of the available and approved formulations of trastuzumab, including trastuzumab, trastuzumab and hyaluronidase-oyks, and available biosimilars.	Type: evidence based, benefits outweigh harms Evidence quality: high Strength of recommendation: strong
Recommendations Unchanged From 2018 Guideline Adaptation*	
In patients who can tolerate it, use of a regimen containing anthracycline-taxane is considered the optimal strategy for adjuvant chemotherapy, particularly for patients deemed to be at high risk.	
For patients with high-risk disease who will not receive a taxane, an optimal-dose anthracycline three-drug regimen (cumulative dose of doxorubicin \geq 240 mg/m ² or epirubicin \geq 600 mg/m ² , but no higher than 720 mg/m ²) that contains cyclophosphamide is recommended. The cumulative dose of doxorubicin in two-drug regimens should not exceed 240 mg/m ² .	
The addition of gemcitabine or capecitabine to an anthracycline-taxane regimen is not recommended for adjuvant chemotherapy.	
In patients age 65 years or older, capecitabine is not recommended as an adjuvant chemotherapy option in lieu of standard regimens, such as doxorubicin-cyclophosphamide or cyclophosphamide-methotrexate-fluorouracil (with oral cyclophosphamide).	
For patients in whom anthracycline-taxane is contraindicated, cyclophosphamide-methotrexate-fluorouracil (with oral cyclophosphamide) is an acceptable chemotherapy alternative to doxorubicin-cyclophosphamide. Of note, the ASCO Panel recommends classic cyclophosphamide-methotrexate-fluorouracil (oral cyclophosphamide days 1 to 14 with IV methotrexate-fluorouracil days 1 and 8, repeated once every 28 days for six cycles) as the default adjuvant cyclophosphamide-methotrexate-fluorouracil regimen. However, the Panel also recognizes that an all-IV cyclophosphamide-methotrexate-fluorouracil regimen once every 21 days is often used in clinical practice and was accepted by some clinical trials (eg, TAILORx; Trial Assigning Individualized Options for Treatment) on the basis of convenience and tolerability, despite the absence of efficacy data from randomized controlled trials.	
These adjuvant chemotherapy regimens can be used for patients with early breast cancer:	
Fluorouracil-epirubicin-cyclophosphamide \times 3 \rightarrow docetaxel \times 3 (superior to fluorouracil-epirubicin-cyclophosphamide \times 6)	
Doxorubicin-cyclophosphamide \times 4 \rightarrow docetaxel \times 4 (superior to doxorubicin-cyclophosphamide \times 4)	
Docetaxel-doxorubicin-cyclophosphamide \times 6 (superior to fluorouracil-doxorubicin-cyclophosphamide \times 6)	
Doxorubicin-cyclophosphamide \times 4 \rightarrow paclitaxel administered once per week	
Dose-dense doxorubicin-cyclophosphamide \rightarrow paclitaxel administered once every 2 weeks	
Dose-dense epirubicin 90 mg/m ² , cyclophosphamide 600 mg/m ² every 2 weeks four cycles \rightarrow paclitaxel 175 mg/m ² every 2 weeks for four cycles	
Docetaxel-cyclophosphamide \times 4 is recommended as an alternative to doxorubicin-cyclophosphamide \times 4 and offers improved disease-free survival and overall survival. Classic cyclophosphamide-methotrexate-fluorouracil with oral cyclophosphamide for six cycles is another option. As mentioned before, the ASCO Panel recommends classic cyclophosphamide-methotrexate-fluorouracil (oral cyclophosphamide days 1 to 14 with IV methotrexate-fluorouracil days 1 and 8, repeated once every 28 days for six cycles) as the default adjuvant cyclophosphamide-methotrexate-fluorouracil regimen. However, the Panel also recognizes that an all-IV cyclophosphamide-methotrexate-fluorouracil regimen once every 21 days is often used in clinical practice and was accepted by some clinical trials (eg, TAILORx) on the basis of its convenience and tolerability, despite the absence of efficacy data from randomized controlled trials.	
Only patients with HER2-positive breast cancer (overexpressed on the basis of immunohistochemistry [3+] or amplified on the basis of in situ hybridization [ratio $>$ 2.0 or average HER2 copy number \geq 6.0]) should be offered adjuvant trastuzumab.	
Trastuzumab plus chemotherapy is recommended for all patients with HER2-positive, node-positive breast cancer and for patients with HER2-positive, node-negative breast cancer ($>$ 1 cm)	
Trastuzumab therapy can be considered in small, node-negative tumors (\leq 1 cm).	
Trastuzumab can be administered with any acceptable adjuvant chemotherapy regimen.	
The administration of trastuzumab concurrently with the anthracycline component of a chemotherapy regimen is not recommended because of the potential for increased cardiotoxicity.	
Trastuzumab should be preferentially administered concurrently (not sequentially) with a nonanthracycline chemotherapy regimen.	
Less cardiotoxicity is seen with docetaxel-carboplatin-trastuzumab than with doxorubicin-cyclophosphamide \rightarrow docetaxel-trastuzumab, and docetaxel-carboplatin-trastuzumab is recommended for patients at higher risk for cardiotoxicity.	
No phase III evidence exists for the addition of trastuzumab to some chemotherapy regimens, such as docetaxel-cyclophosphamide. However, those regimens might be in use and are reasonable options, particularly for mitigating cardiotoxicity in certain patients.	
Patients should be offered 1 year total of adjuvant trastuzumab, with regular assessments of cardiac function during that period.	
Patients with early-stage, HER2-negative breast cancer with pathologic invasive residual disease at surgery after standard anthracycline and taxane-based preoperative therapy may be offered up to six to eight cycles of adjuvant capecitabine.	
Qualifying Statements. If clinicians decide to use capecitabine, then the Expert Panel preferentially supports the use of adjuvant capecitabine in the hormone receptor–negative, HER2-negative patient subgroup. The capecitabine dose used in the CREATE-X study (1,250 mg/m ² twice daily) is associated with higher toxicity in patients age \geq 65 years.	
Clinicians may add 1 year of adjuvant pertuzumab to trastuzumab-based combination chemotherapy in patients with early-stage, HER2-positive breast cancer.	
Qualifying Statements. The Expert Panel preferentially supports pertuzumab in the node-positive, HER2-positive population, in view of the clinically insignificant absolute benefit observed among node-negative patients. After a median follow up of 3.8 years, pertuzumab was found to offer a modest disease-free survival benefit; the first planned interim analysis did not show an overall survival benefit. There are no data to guide the duration of pertuzumab in patients who received neoadjuvant pertuzumab and achieved a pathologic complete response.	
Clinicians may use extended adjuvant therapy with neratinib in patients with early-stage, HER2-positive breast cancer.	
Neratinib causes substantial diarrhea, and diarrhea prophylaxis must be used.	
Qualifying Statements. The Expert Panel preferentially favors the use of neratinib in hormone receptor–positive and node-positive patients. At 5.2-year follow up, no overall survival benefit has been observed. Patients who began neratinib within 1 year of trastuzumab completion seemed to derive the greatest benefit. There are no data on the added benefit of neratinib in patients who also received pertuzumab in the neoadjuvant or adjuvant setting.	

Abbreviations: HER2, human epidermal growth factor receptor 1; IV, intravenous; T-DM1, trastuzumab emtansine.

*Evidence and analysis for recommendations unchanged from 2018 are described in Eisen et al,⁹ and later by Denduluri et al,¹³ in ASCO's adaptation of the Cancer Care Ontario guideline in 2016 and in the 2018 focused update of that adaptation.

2024 Updated Recommendation

Recommendation 1

Abemaciclib for 2 years plus ET for \geq 5 years may be offered to patients meeting the criteria of the ITT monarchE population with resected, hormone receptor-positive, HER2- negative, node-positive, early breast cancer at high risk of recurrence, defined as having \geq 4 positive axillary lymph nodes (ALNs) or as having 1-3 positive ALNs plus at least one of the following features: grade 3 disease, tumor size \geq 5 cm, or Ki-67 index \geq 20%. Although the FDA's

language is broad, the Panel promotes the use of abemaciclib primarily in those who would have been eligible for monarchE based on that trial's eligibility criteria (**Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong**).

Recommendation 2

The Panel recommends, based on the phase III NATALEE trial, that adjuvant ribociclib (400 mg once daily, 3 weeks on followed by 1 week off) for 3 years plus ET may be offered to patients with anatomic stage II or III breast cancer who would have met criteria for study entry and have a high risk of recurrence (**Evidence quality: High; Strength of recommendation: Conditional**).

Qualifying Statements for Recommendations 1 and 2 on the Use of Adjuvant Abemaciclib and Ribociclib

The Panel believes that adjuvant CDK4/6 inhibitor therapy may not provide meaningful clinical benefit to all patients who would have been eligible for the available trials, especially the lower-risk patients who were included in the NATALEE trial. For example, for most patients with node-negative disease, the risks of ribociclib may outweigh the benefits, with the exception of some patients with the highest risk, node-negative disease. However, the Panel acknowledges that there are insufficient data to specify which subgroups of patients do or do not warrant therapy. The Panel thus recommends considering the benefits, risks, costs, and preferences for each individual patient when deciding whether to recommend therapy.

Among patients meeting criteria for both monarchE and NATALEE, the Panel also notes that, of the two CDK4/6 inhibitors, abemaciclib has longer follow-up, a deepening benefit over time, a shorter duration of therapy, and FDA approval in the adjuvant setting. In this case, the Panel favors using abemaciclib, reserving use of ribociclib in patients who have a contraindication to (e.g., preexisting high-grade diarrhea) or intolerance of abemaciclib. The Panel characterized the strength of the ribociclib recommendation as conditional, pending future efficacy data and regulatory updates. Although a formal cost-effectiveness analysis was out of scope for this update, it could be informative for some decision makers considering the costs of both medications. Results from longer-term follow-up will further inform adjuvant therapy decision making.

Weitere Empfehlungen aus den clinical insights:

SPECIAL POPULATIONS: SHOULD CLINICIANS RECOMMEND ADJUVANT CDK4/6 INHIBITORS IN PATIENTS WITH GERMLINE BRCA1/BRCA2 PATHOGENIC VARIANTS?

The OlympiA trial included an especially high-risk population of patients with hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer and germline BRCA1/BRCA2 variants, requiring at least four involved nodes or a poor response to neoadjuvant chemotherapy (clinical and pathologic stage [CPS] and estrogen receptor status and histologic grade [EG] score of three or higher).¹¹ For high-risk patients outside those criteria, we do not have sufficient evidence to recommend olaparib, and shared decision making is essential. In general, we prioritize adjuvant olaparib over a CDK4/6 inhibitor for high-risk patients given the degree of benefit seen in OlympiA in the BRCA1/BRCA2 population,¹¹ and the uncertainty about the degree of CDK4/6 inhibitor benefit specifically in BRCA1/BRCA2 germline carriers. There are no data for sequential CDK4/6 inhibitor after olaparib. However, given that monarchE allowed initiation of adjuvant abemaciclib up to 16 months after definitive breast cancer surgery and NATALEE allowed initiation of adjuvant ribociclib up to 12 months after starting ET, sequential therapy could be an option in the highest-risk and very motivated patients.

SPECIAL POPULATIONS: SHOULD CLINICIANS RECOMMEND ADJUVANT CDK4/6 INHIBITORS IN MEN?

There were 20 men (0.4%) included in NATALEE and 36 men (0.6%) included in monarchE. Although the trials cannot speak to the utility of adjuvant CDK4/6 inhibition in men, we recommend adjuvant CDK4/6 inhibitors in men, using similar guidelines to women.¹²

11. Tutt ANJ, Garber JE, Garber CE Jr: Adjuvant olaparib in BRCA-mutated breast cancer. Reply. N Engl J Med 385:1440, 2021

12. (siehe unten) Hasset MJ, Somerfield MR, Baker ER, et al: Management of male breast cancer: ASCO guideline. J Clin Oncol 38:1849-1863, 2020

Hasset MJ et al., 2020 [7].

ASCO

Management of Male Breast Cancer: ASCO Guideline

Zielsetzung/Fragestellung

To develop recommendations concerning the management of male

Guideline Question: What is the optimal management for men with breast cancer including use of adjuvant endocrine therapy, use of endocrine therapy for advanced or metastatic disease, targeted therapies, management of treatment-related adverse effects, genetic testing, and post-treatment surveillance?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium enthält PatV;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz beschrieben;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed: January 1, 1998 - September 20, 2019

LoE

Strength of Total Body of Evidence

Rating	Definition
High	High confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect (e.g., balance of benefits versus harms) and further research is very unlikely to change either the magnitude or direction of this net effect.
Intermediate	Intermediate confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research is unlikely to alter the direction of the net effect, however it might alter the magnitude of the net effect.
Low	Low confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research may change the magnitude and/or direction of this net effect.
Insufficient	Evidence is insufficient to discern the true magnitude and direction of the net effect. Further research may better inform the topic. Reliance on consensus opinion of experts may be reasonable to provide guidance on the topic until better evidence is available.

GoR

Type of Recommendation	Definition
Evidence-based	There was sufficient evidence from published studies to inform a recommendation to guide clinical practice.
Formal Consensus	The available evidence was deemed insufficient to inform a recommendation to guide clinical practice. Therefore, the expert Panel used a formal consensus process to reach this recommendation, which is considered the best current guidance for practice. The Panel may choose to provide a rating for the strength of the recommendation (i.e., "strong," "moderate," or "weak"). The results of the formal consensus process are summarized in the guideline and reported in an online data supplement.
Informal Consensus	The available evidence was deemed insufficient to inform a recommendation to guide clinical practice. The recommendation is considered the best current guidance for practice, based on informal consensus of the expert Panel. The Panel agreed that a formal consensus process was not necessary for reasons described in the literature review and discussion. The Panel may choose to provide a rating for the strength of the recommendation (i.e., "strong," "moderate," or "weak").
No Recommendation	There is insufficient evidence, confidence, or agreement to provide a recommendation to guide clinical practice at this time. The Panel deemed the available evidence as insufficient and concluded it was unlikely that a formal consensus process would achieve the level of agreement needed for a recommendation.
Rating for Strength of Recommendation	Definition
Strong	There is high confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on: a) strong evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); b) consistent results, with no or minor exceptions; c) minor or no concerns about study quality; and/or d) the extent of panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a strong recommendation.
Moderate	There is moderate confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on: a) good evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); b) consistent results, with minor and/or few exceptions; c) minor and/or few concerns about study quality; and/or d) the extent of panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a moderate recommendation.
Weak	There is some confidence that the recommendation offers the best current guidance for practice. This is based on: a) limited evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); b) consistent results, but with important exceptions; c) concerns about study quality; and/or d) the extent of panelists' agreement. Other considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a weak recommendation.

Sonstige methodische Hinweise

- Because of the limited evidence available for most of the clinical questions, recommendations were developed using the ASCO modified Delphi formal consensus methodology. [...] Ratings for the type and strength of recommendation and quality of evidence are provided with each recommendation. A "strong" rating was assigned when the observed consensus agreement was between 90% and 100%; otherwise, a "moderate" rating was assigned.

Empfehlungen

Clinical questions (1) Which adjuvant endocrine therapy should be offered to men with earlystage, hormone receptor–positive breast cancer?

Recommendation 1.1. Men with hormone receptor–positive breast cancer who are candidates for adjuvant endocrine therapy should be offered tamoxifen (Type: formal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: strong).

Recommendation 1.2. Men with hormone receptor–positive breast cancer who are candidates for adjuvant endocrine therapy but have a contraindication to tamoxifen may be offered gonadotropin-releasing hormone agonist/antagonist and an aromatase inhibitor (Type: formal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate).

Literature review and analysis.

Most male breast cancers are hormone receptor positive; about 99% are estrogen receptor positive and about 81% are progesterone receptor positive.²⁶

Data on the use of AIs in the treatment of men with early-stage breast cancer are sparse. Population-based series comparing AI and tamoxifen have reported inferior survival among men with breast cancer who were treated with an AI.^{9,10,24} Adjuvant endocrine therapy is thus the mainstay of systemic treatment in men with early-stage breast cancer. Tamoxifen is the preferred adjuvant endocrine therapy based on observational studies that have suggested a survival benefit.^{12,24,25} For this reason, treatment of men with an AI alone is generally not preferred. However, use of an AI in combination with a GnRH analog is an acceptable alternative, especially for men who have a contraindication to tamoxifen (eg, a history of thrombosis).¹⁷ Adding the GnRH analog may help overcome the lack of complete estradiol suppression sometimes seen in men treated with an AI alone.² Some have argued in favor of using an AI alone in selected patients, such as those who are unlikely to tolerate combined therapy, although concerns about the efficacy of this approach persist.

Clinical questions (2) What is the optimal duration of adjuvant endocrine treatment of men with early-stage, hormone receptor–positive breast cancer?

Recommendation 2.1. Men who are treated with adjuvant endocrine therapy should be treated for an initial duration of five years (Type: formal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: strong).

Recommendation 2.2. Men who have completed five years of tamoxifen, have tolerated therapy, and still have a high risk of recurrence may be offered an additional five years of tamoxifen therapy (Type: formal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: strong).

Literature review and analysis.

There is no evidence from clinical trials in men with breast cancer to inform clinical questions regarding the duration of adjuvant endocrine therapy.

Clinical questions (3) What is the role of bone-modifying agents in men with early-stage, hormone receptor–positive breast cancer?

Recommendation 3. Men with early-stage breast cancer should not be treated with bone-modifying agents to prevent recurrence but could still receive these agents to prevent or treat osteoporosis (Type: formal consensus; Evidence quality: low; Strength of recommendation: moderate).

Literature review and analysis.

There is no evidence from clinical trials in men with breast cancer to inform clinical questions regarding the use of bone-modifying agents to prevent breast cancer recurrence.

Referenzen aus Leitlinien

2. Giordano SH: Breast cancer in men. *N Engl J Med* 378:2311-2320, 2018

9. Eggemann H, Altmann U, Costa SD, et al: Survival benefit of tamoxifen and aromatase inhibitor in male and female breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 144: 337-341, 2018

10. Eggemann H, Ignatov A, Smith BJ, et al: Adjuvant therapy with tamoxifen compared to aromatase inhibitors for 257 male breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 137:465-470, 2013

12. Giordano SH, Perkins GH, Broglio K, et al: Adjuvant systemic therapy for male breast carcinoma. *Cancer* 104:2359-2364, 2005

17. Eggemann H, Bernreiter AL, Reinisch M, et al: Tamoxifen treatment for male breast cancer and risk of thromboembolism: Prospective cohort analysis. *Br J Cancer* 120:301-305, 2019

24. Harlan LC, Zujewski JA, Goodman MT, et al: Breast cancer in men in the United States: A population-based study of diagnosis, treatment, and survival. *Cancer* 116:3558-3568, 2010

25. Goss PE, Reid C, Pintilie M, et al: Male breast carcinoma: A review of 229 patients who presented to the Princess Margaret Hospital during 40 years: 1955-1996. *Cancer* 85:629-639, 1999

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 10 of 12, October 2024) am 28.10.2024

#	Suchfragen
1	[mh ^"Breast Neoplasms"]
2	(breast OR mamma*):ti,ab,kw
3	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesion* OR malignan*):ti,ab,kw
4	#1 OR (#2 AND #3)
5	#4 with Cochrane Library publication date from Okt 2019 to present

Systematic Reviews in PubMed am 28.10.2024

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	Suchfragen
1	breast neoplasms/therapy[majr]
2	(breast[ti]) OR mamma*[ti]
3	(#2) AND (tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR lesion*[tiab] OR malignan*[tiab])
4	(#3) AND (treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]))
5	#1 OR #4
6	(#5) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR

#	Suchfragen
	overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR syntheses*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
7	((#6) AND ("2019/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Leitlinien in PubMed am 28.10.2024

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	breast neoplasms[majr]
2	(breast[ti]) OR mamma*[ti]
3	(#2) AND (((((((((tumor[ti] OR tumors[ti] OR tumour*[ti] OR carcinoma*[ti] OR adenocarcinoma*[ti] OR neoplas*[ti] OR sarcoma*[ti] OR cancer*[ti] OR lesion*[ti] OR malignan*[ti]
4	#1 OR #3
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
6	((#5) AND ("2019/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp] OR letter[ptyp]))
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 29.10.2024

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- *Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)*
- *Alberta Health Service (AHS)*
- *European Society for Medical Oncology (ESMO)*
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*
- *National Cancer Institute (NCI)*

- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Caswell-Jin JL, Freedman RA, Hassett MJ, Tang H, Garrett-Mayer E, Somerfield MR, et al.** Optimal adjuvant chemotherapy and targeted therapy for early breast cancer-CDK4/6 Inhibitors: ASCO rapid guideline update clinical insights. *JCO Oncol Pract* 2024;Op2400663.
2. **Denduluri N, Somerfield MR, Chavez-MacGregor M, Comander AH, Dayao Z, Eisen A, et al.** Selection of optimal adjuvant chemotherapy and targeted therapy for early breast cancer: ASCO guideline update. *J Clin Oncol* 2021;39(6):685-693.
3. **Ergun Y, Dogan M, Ucar G, Karacin P, Karacin C.** Efficacy of adjuvant CDK4/6 inhibitors in hormone receptor-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Pharmacother* 2023;24(17):1901-1909.
4. **Freedman RA, Caswell-Jin JL, Hassett M, Somerfield MR, Giordano SH.** Optimal adjuvant chemotherapy and targeted therapy for early breast cancer-Cyclin-Dependent Kinase 4 and 6 inhibitors: ASCO guideline rapid recommendation update. *J Clin Oncol* 2024;42(18):2233-2235.
5. **Gao HF, Lin YY, Zhu T, Ji F, Zhang LL, Yang CQ, et al.** Adjuvant CDK4/6 inhibitors combined with endocrine therapy in HR-positive, HER2-negative early breast cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Breast* 2021;59:165-175.
6. **Giffoni de Mello Morais Mata D, Rush MB, Smith-Uffen M, Younus J, Lohmann AE, Trudeau M, et al.** The omission of Anthracycline chemotherapy in women with early HER2-negative breast cancer-a systematic review and meta-analysis. *Curr Oncol* 2024;31(8):4486-4506.
7. **Hassett MJ, Somerfield MR, Baker ER, Cardoso F, Kansal KJ, Kwait DC, et al.** Management of male breast cancer: ASCO guideline. *J Clin Oncol* 2020;38(16):1849-1863.
8. **Keskinkilic M, Arayici ME, Basbinar Y, Ellidokuz H, Yavuzsen T, Oztop I.** The efficacy and safety of CDK4/6 inhibitors combined with endocrine therapy versus endocrine therapy alone in the adjuvant treatment of patients with high-risk invasive HR+/HER2-early breast cancer: a comprehensive updated meta-analysis of randomized clinical trials. *Breast* 2024;78:103815.
9. **Liao H, Pei W, Zhong J, Shao B, Liu X, Liu Y, et al.** Efficacy and safety of initial 5 years of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal hormone receptor-positive breast cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Front Pharmacol* 2022;13:886954.
10. **Moraes FCA, de Oliveira Almeida G, Alves VFC, Priantti JN, Gomes GDC, Carnevalli SVB, et al.** Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors plus endocrine therapy versus endocrine therapy alone for HR-positive, HER-2-negative early breast cancer: meta-analysis of phase III randomized clinical trials. *J Pers Med* 2024;14(5).

11. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment [online]. Last updated 16.01.2024. London (GBR): NICE; 2018. [Zugriff: 29.10.2024]. (NICE guideline; Band 101). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng101/resources/early-and-locally-advanced-breast-cancer-diagnosis-and-management-pdf-66141532913605>.
12. **Zhang M, Song J, Guo S, Jin F, Zheng A.** Adjuvant and neoadjuvant therapy with cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative early breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Relat Cancer* 2023;30(8).
13. **Zhang Z, Zhao X, Chen J.** Adjuvant and neoadjuvant therapy with or without CDK4/6 inhibitors in HR+/HER2- early breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol* 2024;15:1438288.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. Node
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

- keine eingegangenen schriftlichen Rückmeldungen gem. § 7 Absatz 6 Verfo