

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

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

Vom 16. März 2018

### Inhalt

<b>1. Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2. Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ribociclib (Kisqali®) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	5
2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses .....	11
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....	12
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	12
2.4 Therapiekosten .....	12
<b>3. Bürokratiekosten</b> .....	<b>14</b>
<b>4. Verfahrensablauf</b> .....	<b>15</b>

## 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln 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 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

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Ribociclib in Deutschland ist der 15. September 2017. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 4. September 2017 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Dezember 2017 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://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, des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung sowie des European Public Assessment Reports (EPAR) der European Medicines Agency (EMA) 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 Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Ribociclib nicht abgestellt.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10. Juli 2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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 zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom als initiale endokrin-basierte Therapie angewendet.

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung postmenopausaler Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrin-basierte Therapie ist:

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

### Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

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 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 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.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Ribociclib Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen: Anastrozol, Exemestan, Fulvestrant, Goserelin, Letrozol, Leuprorelin, Medroxyprogesteronacetat, Palbociclib, Tamoxifen und Toremifen.

Nicht berücksichtigt wurden Arzneimittel mit expliziter Zulassung für Hormonrezeptor-negative sowie HER2-positive Mammakarzinome.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine endokrine Therapie für die Patientinnen angezeigt ist und keine Indikation für eine Chemotherapie besteht.

zu 2. Als nicht-medikamentöse Therapien kommen zur Behandlung des Mammakarzinoms grundsätzlich die operative Resektion und/oder Strahlentherapie in Betracht.

Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Strahlentherapie und/oder (sekundäre) Resektion mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist. Die (sekundäre) Resektion und/oder die Strahlentherapie wurden daher nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie eingeschlossen.

zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

Palbociclib: Beschluss vom 18. Mai 2017

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.

In nationalen wie internationalen Leitlinien werden zur initialen endokrinen Therapie im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium bei postmenopausalen Frauen Aromatasehemmer empfohlen. Als Alternative bei Aromatasehemmer-Unverträglichkeit stellt das ebenfalls zugelassene Tamoxifen eine zweckmäßige Therapie dar.

Zudem steht mit dem Antiöstrogen Fulvestrant seit Juli 2017 eine weitere für die vorliegende Indikation zugelassene Behandlungsoption zur Verfügung. Im Rahmen eines Cochrane Reviews<sup>2</sup> und der darin umfassten Studie FIRST<sup>3</sup> wird hinsichtlich des Gesamtüberlebens ein Vorteil von Fulvestrant gegenüber dem Aromatasehemmer Anastrozol beschrieben. Auch in internationalen Leitlinien stellt die Monotherapie mit Fulvestrant eine empfohlene Behandlungsoption für die initiale endokrine Therapie dar. Fulvestrant wird deshalb ebenfalls als zweckmäßige Therapieoption für das vorliegende Anwendungsgebiet angesehen.

Bei Krankheitsprogression wird von Leitlinien eine weitere endokrine Therapie, unter Verwendung eines alternativen Wirkstoffs, einhellig empfohlen, sofern keine Indikation für eine Chemotherapie besteht.

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

---

<sup>2</sup> Lee CI, Goodwin A, Wilcken N. Fulvestrant for hormone-sensitive metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Jan 3; 1:CD011093.

<sup>3</sup> Ellis MJ, Llombart-Cussac A, Feltl D, et al. Fulvestrant 500 mg Versus Anastrozole 1 mg for the First-Line Treatment of Advanced Breast Cancer: Overall Survival Analysis From the Phase II FIRST Study. J Clin Oncol. 2015 Nov 10; 33(32):3781-7.

### 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ribociclib wie folgt bewertet:

Für postmenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom ist ein Zusatznutzen von Ribociclib in Kombination mit Letrozol als initiale endokrin-basierte Therapie gegenüber einer Letrozol-Monotherapie nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den Nachweis eines Zusatznutzens von Ribociclib die Ergebnisse der doppelblinden randomisierten kontrollierten Studie MONALEESA-2 vorgelegt, in der Ribociclib in Kombination mit Letrozol gegenüber Placebo in Kombination Letrozol direkt verglichen wird.

In die Zulassungsstudie MONALEESA-2 wurden 668 postmenopausale Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Hormonrezeptor-positivem und HER2-negativem Brustkrebs eingeschlossen. Die Patientinnen mussten zum Studieneintritt einen ECOG-PS<sup>4</sup> < 2 aufweisen und durften zuvor keine systemische Krebstherapie für das fortgeschrittene oder metastasierte Stadium erhalten haben. Endokrin-basierte Therapien im adjuvanten Setting waren erlaubt.

Insgesamt wurden 668 Patientinnen in die Studie MONALEESA-2 eingeschlossen und auf die beiden Behandlungsarme randomisiert. Die Randomisierung in die beiden Studienarme erfolgte im Verhältnis 1:1 mit einer Stratifizierung nach Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja versus nein).

Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse. Nur das Gesamtüberleben wird bis zum Studienende erhoben. Die Beobachtungszeiten für andere Endpunkte sind systematisch verkürzt, da diese lediglich bis zur Progression (für unerwünschte Ereignisse zuzüglich 30 Tage nach Ende der Behandlung) erfasst wurden.

Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte bis zur Krankheitsprogression, inakzeptablen Toxizität, zum Tod oder dem Abbruch aus anderem Grund. Nach dem Abbruch der Studienmedikation konnten die Patientinnen in beiden Studienarmen eine Folgebehandlung beginnen. Ein Behandlungswechsel auf Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer war nicht erlaubt.

Für die Studie MONALEESA-2 liegen Auswertungen zu zwei Datenschnitten vor:

- Datenschnitt (29. Januar 2016): geplante Interimsanalyse für das progressionsfreie Überleben, erste Interimsanalyse für das Gesamtüberleben
- Datenschnitt (2. Januar 2017): geplante zweite Interimsanalyse für das Gesamtüberleben. Zu diesem Datenschnitt liegt darüber hinaus ein Addendum mit Datenschnitt zum 4. Januar 2017 vor, in welchem Ergebnisse zur Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen berichtet wurden.

Es liegen für alle patientenrelevanten Endpunkte Auswertungen zu den beiden geplanten Datenschnitten vor. Für die Nutzenbewertung werden die Daten des letzten Datenschnitts herangezogen.

---

<sup>4</sup> Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

## Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

### **Mortalität**

#### *Gesamtüberleben*

Das Gesamtüberleben war definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum letzten Zeitpunkt an dem die Patientin nachweislich am Leben war (Zeitpunkt des letzten Kontakts). Das Gesamtüberleben war sekundärer Endpunkt der Studie MONALEESA-2.

Die geplante Anzahl der Studienteilnehmer wurde mit einer Protokolländerung im November 2014 von 500 auf 650 erhöht, um valide Daten zum Gesamtüberleben erfassen zu können.

Für das Gesamtüberleben zeigte sich in der Studie MONALEESA-2 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR: 0,75 [0,52; 1,08];  $p = 0,118$ ).

Das mediane Überleben wurde aufgrund der relativ geringen Anzahl an Ereignissen (116 Todesfälle) noch nicht erreicht, die finale Analyse zum Endpunkt Gesamtüberleben steht aus.

Weitere Analysen zum Gesamtüberleben sind nach 300 und 400 Todesfällen geplant.

Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben in der präspezifizierten Subgruppe „Patienten ohne Leber- und/oder Lungenmetastasen“ sind nicht valide und werden deshalb nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen. Es liegt kein Beleg für eine Effektmodifikation durch dieses Stratifizierungsmerkmal vor und der statistisch signifikante Unterschied basiert auf lediglich 16 versus 26 Todesfällen.

Fazit: Für die Endpunktkategorie Mortalität ergibt sich auf Grundlage der verfügbaren noch unreifen Daten kein Zusatznutzen durch die Kombination von Ribociclib mit Letrozol.

### **Morbidität**

#### *Progressionsfreies Überleben (PFS)*

Das progressionsfreie Überleben war definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum der ersten dokumentierten Progression nach den Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1 (RECIST v1.1) oder dem Datum des Todes ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Eine klinische Verschlechterung ohne objektive radiologische Evidenz wurde nicht als dokumentierte Krankheitsprogression gewertet. Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation. Des Weiteren erfolgte eine Zensierung bei Einleitung einer Folgetherapie. Das PFS wurde in der Studie MONALEESA-2 als primärer Endpunkt erhoben.

Für das progressionsfreie Überleben zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR: 0,57 [0,46; 0,70];  $p < 0,001$ ). Das mediane progressionsfreie Überleben war unter Ribociclib in Kombination mit Letrozol gegenüber der Monotherapie mit Letrozol um 9,3 Monate verlängert.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunkt-komponente Mortalität wurde in der Studie MONALEESA-2 über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditäts-komponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.

Für die Interpretation der PFS-Ergebnisse werden die vorliegenden Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Diese Daten sind im vorliegenden Fall von Relevanz, da eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert sein kann.

Das verlängerte PFS unter Ribociclib war in der Studie MONALEESA-2 jedoch nicht mit einem Vorteil hinsichtlich der Morbidität oder Lebensqualität verbunden. In keiner Subskala des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede.

Einschränkend ist zu berücksichtigen, dass die entsprechenden Endpunkte nur bis zur Progression erhoben wurden und daher Aussagen nur bis zum Zeitpunkt der Progression erlauben. Um etwaige Auswirkungen einer radiologisch bestimmten Progression auf die Lebensqualität sowie Morbidität beurteilen zu können, sind jedoch belastbare Analysen von Daten vor und nach dem Zeitpunkt des radiologisch bestimmten Progresses erforderlich.

Inwieweit sich das unter Ribociclib verlängerte PFS auch in eine verlängerte Überlebenszeit umsetzt, kann derzeit nicht beurteilt werden. Weitere Analysen zum Endpunkt Gesamtüberleben auf der Basis von reiferen Daten stehen noch aus.

Aus den vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Analysen und Publikationen ergibt sich kein ausreichender Nachweis, dass das PFS in der vorliegenden Indikation ein valider Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben ist.

Zusammengefasst geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor, dass die unter Ribociclib statistisch signifikant verlängerte Zeit des progressionsfreien Überlebens mit einer Verbesserung der Morbidität oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden ist. Ferner geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor, dass die verlängerte progressionsfreie Zeit mit einer Verlängerung des Überlebens verbunden ist.

Die Ergebnisse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben werden deshalb in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.

#### *Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie*

Die Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie war post-hoc definiert als die Zeitspanne von der Randomisierung bis zur ersten Initiierung einer Chemotherapie oder dem Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Auswertung noch keine Chemotherapie erhalten hatten, wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes zensiert. Die Therapielinien wurden auf Basis des medizinischen Reviews bestimmt.

Für Patientinnen, die sich in einer frühen Phase des Verlaufs der fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebserkrankung befinden und die bisher in diesem Krankheitsstadium nur mit einer endokrinen Therapie behandelt worden sind, kann die Verzögerung der Behandlung mit einer zytotoxischen Chemotherapie, die mit bekannten, insbesondere myelosuppressiven, aber auch weiteren relevanten Nebenwirkungen sowie mit einer intravenösen Applikation verbunden sein kann, von Relevanz sein.

Für die Studie MONALEESA-2 ergeben sich allerdings hinsichtlich der Aussagekraft und Interpretation der Ergebnisse zu diesem Endpunkt deutliche Unsicherheiten:

Auf Basis des Datenschnittes vom 2. Januar 2017 lässt sich feststellen, dass bei 33,7% der Patientinnen nach dem Behandlungsende im Rahmen der Studie MONALEESA-2 eine erste nachfolgende Chemotherapie initiiert wurde. Ein direkter Wechsel auf eine Chemotherapie fand bei 26,6% der Studienteilnehmer statt (22,8% im Interventionsarm versus 30,4% im Kontrollarm). Die meisten Patientinnen führten nach dem Progress die Behandlung leitlinienkonform mit einer weiteren endokrinen Monotherapie fort.

Wesentliche Informationen über die Umstände der Behandlungsentscheidung für beziehungsweise gegen eine Chemotherapie werden vom pharmazeutischen Unternehmer nicht beschrieben. Zum Beispiel können die unter Ribociclib aufgetretenen Nebenwirkungen (insbesondere hämatotoxische und hepatotoxische Effekte) potenziell einen Einfluss darauf gehabt haben, dass im Ribociclib-Arm nachfolgende Chemotherapien seltener und später eingesetzt wurden als im Vergleichsarm.

Weiterhin ist vor dem Hintergrund der vorliegenden Datenunreife unklar, inwieweit Ribociclib die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie bei Patienten verzögern kann, die nach

einem Versagen der initialen endokrin-basierten Therapie für weitere endokrine Therapien infrage kommen.

Mögliche Vorteile von Ribociclib, die sich aus einer längeren Zeitdauer bis zur Durchführung einer Folgetherapie ergeben, sollten sich auch in weiteren patientenrelevanten Endpunkten widerspiegeln, beispielsweise durch eine Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten von Krankheitssymptomen, von belastenden Nebenwirkungen der Folgetherapien oder bis zur Verschlechterung der Lebensqualität. Um einen solchen Nachweis zu führen, wäre eine Datenerfassung über den Behandlungsabbruch mit der Studienmedikation hinaus notwendig gewesen.

Die Ergebnisse zum Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie werden deshalb in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.

#### *Krankheitssymptomatik*

Die Krankheitssymptomatik wurde in der Studie MONALEESA-2 mittels der Symptomskalen des Fragebogens EORTC-QLQ-C30 in Kombination mit dem brustkrebsspezifischen Zusatzmodul EORTC QLQ-BR23 erfasst und über die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung operationalisiert.

Eine klinisch relevante Verschlechterung der jeweiligen Symptomskalen war im Dossier als Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte definiert. Eine Verschlechterung wurde nur dann als dauerhaft und damit als Ereignis bewertet, wenn dies auch für alle Folgewerte galt oder die Verschlechterung zum Zeitpunkt der letzten Messung vorlag. Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensurierung zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beobachtung.

Die Fragebögen wurden zu Behandlungsbeginn erhoben und dann alle 8 Wochen innerhalb der ersten 18 Monate sowie alle 12 Wochen im Anschluss bis zum Progress oder Behandlungsabbruch.

In keiner Symptomskala zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

#### *Gesundheitszustand*

In der Studie MONALEESA-2 wurden mit der visuellen Analogskala des EQ-5D Daten zum allgemeinen Gesundheitszustand erhoben. Es lagen Responderanalysen über die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um eine Minimal important Difference (MID) von 7 und 10 vor.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigt sich sowohl bei einer MID von 7 als auch bei einer MID von 10 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Fazit: Für die Endpunktkategorie Morbidität ergibt sich auf Grundlage der verfügbaren Daten kein Zusatznutzen durch die Kombination von Ribociclib mit Letrozol.

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie MONALEESA-2 mittels der Funktionsskalen des Fragebogens EORTC-QLQ-C30 in Kombination mit dem brustkrebspezifischen Zusatzmodul EORTC QLQ-BR23 erfasst und über die Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung operationalisiert.

Eine klinisch relevante Verschlechterung der jeweiligen Funktionsskalen war im Dossier als Verringerung des Scores um mindestens 10 Punkte definiert. Eine Verschlechterung wurde nur dann als dauerhaft und damit als Ereignis bewertet, wenn dies auch für alle Folgewerte galt oder die Verschlechterung zum Zeitpunkt der letzten Messung vorlag. Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensurierung zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beobachtung.

Die Fragebögen wurden zu Behandlungsbeginn erhoben und dann alle 8 Wochen innerhalb der ersten 18 Monate sowie alle 12 Wochen im Anschluss bis zum Progress oder Behandlungsabbruch.

In keiner Funktionsskala zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Fazit: Für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich auf Basis der verfügbaren Daten kein Zusatznutzen durch die Kombination von Ribociclib mit Letrozol.

## **Nebenwirkungen**

Die Patientinnen in der Studie MONALEESA-2 wurden kontinuierlich bis 30 Tage nach der letzten Behandlung hinsichtlich unerwünschter Ereignisse überwacht. Ausgewertet wurde jeweils die Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses. Alle Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, wurden in die Analyse eingeschlossen. Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensurierung zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beobachtung. Abweichend dazu wurde für den Endpunkt Abbruch wegen UE das auf dem Anteil der Patientinnen mit Ereignis basierende relative Risiko für die Bewertung herangezogen.

### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)*

Für den Endpunkt SUE zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Ribociclib plus Letrozol im Vergleich zu Letrozol (HR: 1,65 [1,17; 2,34];  $p = 0,004$ ).

### *Schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4)*

Für schwere UE vom CTCAE-Grad 3 oder 4 zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Ribociclib plus Letrozol im Vergleich zu einer Monotherapie mit Letrozol (HR: 4,21 [3,40; 5,21];  $p < 0,001$ ). Schwere UE vom CTCAE-Grad 3 oder 4 traten unter Ribociclib plus Letrozol deutlich früher und in höherer Zahl auf (86,2% versus 37,3%), als im Kontrollarm. Myelosuppression (Neutropenie und/oder Leukopenie) sowie Leberenzym-erhöhungen (Alaninaminotransferase und/oder Aspartataminotransferase) waren dabei, bezogen auf die Häufigkeit, von besonderer Relevanz.

### *Abbruch wegen UE*

Für die Studie MONALEESA-2 liegen Daten zum Abbruch wegen UE vor, die sowohl den Abbruch von Ribociclib beziehungsweise Placebo unter Weiterführung der Behandlung mit Letrozol als auch den Abbruch der gesamten Studienmedikation beinhalten. Es zeigt sich für diesen Endpunkt ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Ribociclib plus Letrozol im Vergleich zu Letrozol (RR: 4,26 [2,37; 7,63];  $p < 0,001$ ). Im Interventionsarm brachen 16,8% der Patientinnen, im Kontrollarm 3,9% der Patientinnen die komplette oder einen Teil der Studienmedikation ab. Grund für einen Therapieabbruch wegen UE im Ribociclib-Arm waren hauptsächlich Leberenzym-erhöhungen.

### *Spezifische UE*

Die Auswahl der spezifischen UE, schweren UE (CTCAE Grad 3 oder 4) und SUE erfolgt auf Basis von Ereigniszeitanalysen auf SOC-Ebene. Spezifische UE wurden anhand der in der Studie MONALEESA-2 aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt.

Insbesondere für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UE) und die SOC Untersuchungen (schwere UE) ergeben sich entscheidende Nachteile für die Kombination aus Ribociclib und Letrozol gegenüber einer Letrozol-Monotherapie (HR: 26,89 [13,76; 52,56];  $p < 0,001$  und HR: 5,47 [3,61; 8,29];  $p < 0,001$ ).

Die Betrachtung der spezifischen UE auf SOC-Ebene bestätigt die Ergebnisse zum Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4).

Fazit: Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen lassen sich auf Basis der verfügbaren Daten eine Vielzahl bedeutsamer Nachteile durch die Kombination von Ribociclib mit Letrozol feststellen. Aufgrund der unterschiedlich langen Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen liegt für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen grundsätzlich ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Es wird jedoch aufgrund der deutlichen Effekte und der Tatsache, dass die Ereignisse früh im Beobachtungszeitraum auftraten, nicht davon ausgegangen, dass mögliche informative Zensierungen den beobachteten Effekt infrage stellen. Daher wird für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen eine hohe Ergebnissicherheit angenommen. Das Nebenwirkungsprofil von Ribociclib ist qualitativ mit dem Nebenwirkungsprofil einer zytotoxischen Chemotherapie vergleichbar, insbesondere bezüglich der Myelosuppression, und unterscheidet sich deutlich vom Nebenwirkungsprofil einer endokrinen Therapie.

### Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit Letrozol liegen aus der Studie MONALEESA-2 Ergebnisse im Vergleich zu Letrozol für die Endpunktkategorien Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

In der Endpunktkategorie Mortalität lassen die vorläufigen Daten für den Endpunkt Gesamtüberleben keine abschließende Bewertung der Effekte auf das Gesamtüberleben zu. Auf Basis der vorliegenden Daten zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied für das Gesamtüberleben zwischen den Studienarmen. Für das Gesamtüberleben ist ein Zusatznutzen von Ribociclib in Kombination mit Letrozol auf Basis der vorliegenden Daten nicht belegt. Weitere Analysen zum Endpunkt Gesamtüberleben aus der derzeit noch laufenden Studie stehen aus.

Aufgrund der beschriebenen deutlichen Unsicherheiten bei der Interpretation der vorliegenden Ergebnisse zum Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie werden diese nicht als valide angesehen und daher nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Für Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ribociclib in Kombination mit Letrozol und einer Letrozol-Monotherapie. Da in die entsprechenden Analysen jedoch nur Daten bis zum Behandlungsende eingingen und somit potenzielle Auswirkungen der Progression nicht erfasst wurden, wird deren Aussagekraft als limitiert angesehen.

Bei Nebenwirkungen sind hinsichtlich der Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4) sowie Abbruch wegen UE bedeutsame Nachteile für Ribociclib in Kombination mit Letrozol im Vergleich zu Letrozol festzustellen, insbesondere hinsichtlich der unter Ribociclib beobachteten ausgeprägten Myelosuppression und Lebertoxizität. Das Nebenwirkungsprofil von Ribociclib

unterscheidet sich insgesamt deutlich von dem Nebenwirkungsprofil einer endokrinen Therapie.

Die Nebenwirkungen (hauptsächlich Neutropenie) haben in der Studie MONALEESA-2 sehr häufig zu Dosisreduktionen (46%), Einnahmeverzögerung (43%) oder einer zeitweiligen Unterbrechung der Medikation (23%) im Ribociclib-Arm geführt<sup>5</sup>. Da in klinischen Studien eine, verglichen mit der Versorgungspraxis, engmaschigere Kontrolle von noch asymptomatischen hämatologischen Laborparametern mit kurzfristiger Anpassung der Dosis von Ribociclib erfolgt, werden die Nebenwirkungen auf Basis der Studienergebnisse möglicherweise unterschätzt.

In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Ribociclib in Kombination mit Letrozol zur Behandlung von postmenopausalen Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs ein Zusatznutzen gegenüber einer Monotherapie mit Letrozol nicht belegt ist. Selbst bei Annahme eines positiven Effekts durch eine Verzögerung der nachfolgend erstmalig eingesetzten Chemotherapie bei einer hinreichenden Aussagekraft der vorliegenden Ergebnisse, wären dem die ausgeprägten Nebenwirkungen gegenüberzustellen. Inwieweit sich einerseits die negativen Effekte bei den Nebenwirkungen und andererseits das verlängerte progressionsfreie Überleben auf das Gesamtüberleben auswirken, kann derzeit noch nicht beurteilt werden.

#### **2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses**

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Ribociclib findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt:

Die verfügbaren Ergebnisse zum Gesamtüberleben basieren auf der zweiten Interimsanalyse (Datenschnitt vom 2. Januar 2017) der Studie MONALEESA-2. Aufgrund einer geringen Anzahl von Ereignissen (116 Todesfälle) sind diese Ergebnisse als unreif einzustufen. Eine weitere Analyse zum Gesamtüberleben ist laut Studienprotokoll nach 300 aufgetretenen Todesfällen geplant. Nach Aussagen des pharmazeutischen Unternehmers in der mündlichen Anhörung wird dieser Datenschnitt voraussichtlich im 4. Quartal 2018 durchgeführt werden.

Da weitere klinische Daten zum Gesamtüberleben aus der Studie MONALEESA-2 erwartet werden, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels relevant sein können, ist es gerechtfertigt die Geltungsdauer des vorliegenden Beschlusses zeitlich zu befristen.

Eine Befristung des Beschlusses bis zum 1. März 2019 wird als angemessen erachtet.

Für die erneute Nutzenbewertung von Ribociclib nach Fristablauf sollen im Dossier aktuelle Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten aus der Studie MONALEESA-2, insbesondere zum Gesamtüberleben, vorgelegt werden.

Eine Fristverlängerung kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend ist.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Ribociclib erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Ribociclib im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO). Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel Ribociclib aus

---

<sup>5</sup> EPAR zu Ribociclib Seite 102

anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 bis 4 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

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

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

Um eine konsistente Bestimmung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet zu gewährleisten, bezieht sich der G-BA auf die im Beschluss über die Nutzenbewertung von Palbociclib zugrunde gelegte Herleitung der Zielpopulation (Beschluss vom 18. Mai 2017).

Die genannte Spanne berücksichtigt die vorliegenden Unsicherheiten in der Datenlage und spiegelt die bei der Herleitung erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider.

## **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: 24. Januar 2018):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004213/WC500233997.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004213/WC500233997.pdf)

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

## **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Februar 2018).

### Kosten der Arzneimittel:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a 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.

### Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich 600 mg (drei Filmtabletten mit je 200 mg) Ribociclib für 21 aufeinanderfolgende Tage, gefolgt von 7 Tagen ohne Behandlung. Dies ergibt einen vollständigen Behandlungszyklus von 28 Tagen.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ribociclib	kontinuierlich	1 x täglich	273
Aromatasehemmer <sup>6</sup>	kontinuierlich	1 x täglich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Anastrozol	kontinuierlich	1 x täglich	365
Letrozol	kontinuierlich	1 x täglich	365
Fulvestrant	Im 1. Monat: 500 mg i.m. an Tag 1 und 15 Ab dem 2. Monat: 500 mg i.m. 1 x monatlich	1. Monat: 2 x monatlich Ab dem 2. Monat: 1 x monatlich	13
Tamoxifen	kontinuierlich	1 x täglich	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Menge pro Packung <sup>7</sup>	Jahres durchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ribociclib	200 mg	600 mg	189 Tabletten (3x63)	819 Tabletten
Aromatasehemmer	1 mg - 25 mg	1 mg - 25 mg	jeweils 120 Tabletten	jeweils 365 Tabletten
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Anastrozol	1 mg	1 mg	120 Tabletten	365 Tabletten
Letrozol	2,5 mg	2,5 mg	120 Tabletten	365 Tabletten
Fulvestrant	250 mg	500 mg	6 Fertigspritzen	26 Fertigspritzen
Tamoxifen	20 mg	20 mg	100 Tabletten	365 Tabletten

<sup>6</sup> Anastrozol, Letrozol oder Exemestan

<sup>7</sup> Jeweils größte Packung

## Kosten:

### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Ribociclib	16 163,02 € 200 mg, 189 Tabletten	15 241,45 € [1,77 € <sup>8</sup> ; 919,80 € <sup>9</sup> ]
Anastrozol	109,29 € <sup>10</sup> 1 mg, 120 Tabletten	99,74 € [1,77 €; 7,78 € <sup>9</sup> ]
Exemestan	150,23 € <sup>10</sup> 25 mg, 120 Tabletten	137,45 € [1,77 € <sup>8</sup> ; 11,01 € <sup>9</sup> ]
Letrozol	104,17 € <sup>10</sup> 2,5 mg, 120 Tabletten	95,03 € [1,77 € <sup>8</sup> ; 7,37 € <sup>9</sup> ]
Fulvestrant	2 420,61 € 250 mg, 6 Fertigspritzen	2 303,15 € [1,77 € <sup>8</sup> ; 115,69 € <sup>9</sup> ]
Tamoxifen	22,13 € <sup>10</sup> 20 mg, 100 Tabletten	19,48 € [1,77 € <sup>8</sup> ; 0,88 € <sup>9</sup> ]

Stand Lauer-Taxe: 15. Februar 2018

### 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. regelhafte 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.

### **3. Bürokratiekosten**

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.

---

<sup>8</sup> Rabatt nach § 130 SGB V

<sup>9</sup> Rabatt nach § 130a SGB V

<sup>10</sup> Festbetrag Stufe I

#### **4.      Verfahrensablauf**

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit dem Schreiben vom 28. Juli 2016, eingegangen am 1. August 2016, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. September 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 23. September 2016 statt.

Am 7. November 2017 wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie im Unterausschuss Arzneimittel aufgrund der Weiterentwicklung des allgemein anerkannten Stands der medizinischen Erkenntnisse angepasst.

Am 4. September 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ribociclib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 5. September 2017 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. Dezember 2017 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Dezember 2017 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. Januar 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 22. Januar 2018 statt.

Mit dem Schreiben vom 22. Januar 2018 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 8. Februar 2018 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 Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 20. Februar 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. März 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	6. September 2016	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	7. November 2017	Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	16. Januar 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	22. Januar 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	30. Januar 2018 13. Februar 2018	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	20. Februar 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. März 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. März 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken