

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 (neues Anwendungsgebiet: Brustkrebs; in Kombination mit Fulvestrant)

Vom 4. Juli 2019

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	2
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	8
2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses.....	11
2.1.5 Kurzfassung der Bewertung.....	23
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	27
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	27
2.4 Therapiekosten	27
3. Bürokratiekosten	27
4. Verfahrensablauf	34

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

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

Am 17. Dezember 2018 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) Nr. 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, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 14. Januar 2019, 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 zur Behandlung von Frauen mit einem Hormonrezeptor (HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrin-basierte Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie angewendet. Bei prä-

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

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. April 2019 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 zur Behandlung von Frauen mit einem Hormonrezeptor (HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrin-basierte Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie angewendet.

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

Hinweis:

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

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant wurde wie folgt bestimmt:

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

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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

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

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

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

eine weitere endokrine Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie mit:

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

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

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

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

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: Abemaciclib, Anastrozol, Everolimus, Exemestan, Fulvestrant, Goserelin, Letrozol, Leuprorelin, Medroxyprogesteronacetat, Megestrolacetat, Palbociclib, Tamoxifen und Toremifen.

Nicht berücksichtigt wurden Arzneimittel mit expliziter Zulassung für Hormonrezeptor-negative sowie HER2/neu-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. Im Rahmen einer endokrinen Therapie kommt eine Ovariectomie zur Ausschaltung der Ovarialfunktion 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. Zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA vor:

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

Abemaciclib (Kombination mit einem Aromatasehemmer): Beschluss vom 2. Mai 2019

Abemaciclib (Kombination mit Fulvestrant): Beschluss vom 2. Mai 2019

Palbociclib: Beschluss vom 22. März 2019

Ribociclib: Beschluss vom 16. März 2018

Palbociclib: Beschluss vom 18. Mai 2017

Eribulin: Beschluss vom 22. Januar 2015

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 (Teilpopulation a1) Aromatasehemmer empfohlen. Als Alternative bei

Aromatasehemmer-Unverträglichkeit stellt das ebenfalls zugelassene Tamoxifen eine zweckmäßige Therapie dar.

Zudem steht mit dem Antiöstrogen Fulvestrant eine weitere für die vorliegende Indikation zugelassene Behandlungsoption zur Verfügung. Im Rahmen eines Cochrane Reviews² und der darin umfassten Studie FIRST³ 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 ist in dieser Behandlungssituation für postmenopausale Patientinnen zugelassen, die keine vorhergehende endokrine Therapie erhalten haben oder mit Rezidiv während oder nach adjuvanter Antiöstrogen-Therapie.

Für die initiale endokrine Therapie prä- und perimenopausaler Patientinnen, die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst sind (Teilpopulation a2), wird Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion empfohlen. Hier kommen die ovarielle Suppression durch LHRH-Analoga oder Ovariectomie in Betracht. Zudem kommt in dieser Therapiesituation auch der Einsatz von Aromatasehemmern in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion in Betracht. Dies gilt insbesondere nach bereits erfolgter adjuvanter Tamoxifen-Therapie und für den Fall von Kontraindikationen bzw. Unverträglichkeiten gegenüber Tamoxifen. Den Aromatasehemmern wurde auch in den Stellungnahmen von medizinischen Sachverständigen im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren ein relevanter Stellenwert in der Versorgungsrealität eingeräumt. Neben Tamoxifen kommt unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus somit auch der Aromatasehemmer Letrozol als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

In der Therapiesituation der Progression der Erkrankung bei postmenopausalen Patientinnen nach endokriner Vorbehandlung (Teilpopulation b1) wird in nationalen wie internationalen Leitlinien eine weitere endokrine Therapie, unter Verwendung eines alternativen Wirkstoffs, einhellig empfohlen, sofern keine Indikation für eine Chemotherapie besteht. Bezüglich des Stellenwerts der Gestagene sind die entsprechenden Aussagen in den Leitlinien, im Vergleich zu den anderen genannten Therapieoptionen, weniger eindeutig. Zudem wird ihr Einsatz als eine eher nachrangige Option in der Behandlungskaskade beschrieben, weshalb die Gestagene seitens des G-BA für die vorliegende Therapiesituation nicht als eine regelhafte Behandlungsoption betrachtet und daher nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie eingeschlossen werden. Die Einschränkungen auf bestimmte Patientenpopulationen bei Fulvestrant, Letrozol, Exemestan und Everolimus in Kombination mit Exemestan spiegeln den jeweiligen Zulassungsstatus wider.

Für die Teilpopulation prä- und perimenopausaler Patientinnen mit Progression nach endokriner Therapie (Teilpopulation b2) ergibt sich eine begrenzte Anzahl zugelassener Therapieoptionen. Hier kommen gemäß Zulassung Tamoxifen, Medroxyprogesteronacetat, Megestrolacetat, sowie, in Verbindung mit einer induzierten Postmenopause, die Aromatasehemmer Exemestan und Letrozol in Frage. Weiterhin sind die GnRH-Analoga Leuprorelin und Goserelin zugelassen, die jedoch hauptsächlich als Add-on-Therapie zur Ovarialsuppression eingesetzt werden. Tamoxifen wird jedoch in dieser Situation überwiegend bereits als initiale Therapie eingesetzt worden sein. Als Alternative kommt ein Aromatasehemmer unter Beachtung der Zulassung in Betracht. Die vorliegende Evidenz für die relevanten Gestagene wird nicht als ausreichend für eine konkrete Empfehlung erachtet.

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

³ 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.

Es wird davon ausgegangen, dass eine Ovarialsuppression mit einem GnRH-Analogen weitergeführt wird.

Nach den Leitlinien wird nach initialer endokriner Therapie eine weitere endokrine Therapie einhellig empfohlen, sofern keine Indikation für eine Chemotherapie besteht.

Die endokrine Therapie sollte nach Maßgabe des Arztes in der jeweiligen Behandlungssituation erfolgen.

Für den CDK 4/6-Inhibitor Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer als initiale endokrine Therapie wurde durch den G-BA kein Zusatznutzen festgestellt. Die Geltungsdauer des entsprechenden Beschlusses vom 18. Mai 2017 wurde befristet. Für Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant konnte mit Beschluss vom 22. März 2019 abschließend kein Zusatznutzen festgestellt werden.

Ebenso wurde für Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer als initiale endokrine Therapie bei postmenopausalen Frauen kein Zusatznutzen festgestellt. Die Geltungsdauer des entsprechenden Beschlusses vom 16. März 2018 wurde befristet. Der Wirkstoff Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer befindet sich parallel zur vorliegenden Bewertung derzeit im Nutzenbewertungsverfahren.

Auch für Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer bzw. mit Fulvestrant konnte durch den G-BA kein Zusatznutzen festgestellt werden. Die Geltungsdauer der entsprechenden Beschlüsse vom 2. Mai 2019 wurde befristet.

Basierend auf diesen bislang durchgeführten Nutzenbewertungen kommen die genannten CDK 4/6-Inhibitoren in den jeweiligen Kombinationen nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird für alle Teilpopulationen davon ausgegangen, dass eine weitere endokrine Therapie für die Patientinnen angezeigt ist und keine Indikation für eine Chemotherapie oder (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht. Des Weiteren wird davon ausgegangen, dass bei prä- und perimenopausalen Patientinnen eine Ausschaltung der Ovarialfunktion mittels Ovariectomie oder GnRH-Analogen vorliegt.

Unterteilung nach Menopausenstatus (prä-/perimenopausale und postmenopausale Patientinnen):

Die Unterteilung nach Menopausenstatus ergibt sich aus den folgenden Gründen: zum einen unterscheiden sich prämenopausale Patientinnen physiologisch von postmenopausalen Patientinnen, zum anderen liegt hiermit ein bedeutender pathophysiologischer Unterschied hinsichtlich der hier vorliegenden Hormon-abhängigen Tumorbilologie vor.

In den Leitlinien zur endokrinen Therapie bei fortgeschrittenem, metastasiertem Brustkrebs wird eindeutig und einhellig zwischen prämenopausalen und postmenopausalen Patientinnen unterschieden, mit jeweils distinkten Therapieempfehlungen.

Zudem wird bei den meisten der in der endokrinen Therapie eingesetzten Arzneimittel in den jeweiligen zugelassenen Anwendungsgebieten konkret auf den Menopausenstatus der Patientinnen abgestellt und diesbezügliche Einschränkungen vorgenommen.

Auch in den Stellungnahmen von medizinischen Sachverständigen in zurückliegenden Nutzenbewertungsverfahren in dieser Indikation wird auf die besondere Situation der prä-/perimenopausalen Patientinnen im Unterschied zu postmenopausalen Patientinnen hingewiesen, unter anderem den Krankheitsverlauf sowie die Symptomlast betreffend.

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

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Teilpopulation a2)

Für prä-/perimenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie ursprünglich wie folgt gefasst:

„– Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion.“

Mit dem vorliegenden Beschluss wird diese zweckmäßige Vergleichstherapie um den Aromatasehemmer Letrozol ergänzt und wie folgt gefasst:

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

In den Stellungnahmen von medizinischen Sachverständigen im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren wurde auf den relevanten therapeutischen Stellenwert der Aromatasehemmer in der Versorgungsrealität hingewiesen. Aromatasehemmer kommen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion insbesondere nach bereits erfolgter adjuvanter Tamoxifen-Therapie und bei Kontraindikationen bzw. Unverträglichkeiten gegenüber Tamoxifen in der vorliegenden Therapiesituation in Betracht.

Die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie macht die Durchführung einer erneuten Nutzenbewertung nicht erforderlich. Dies ergibt sich zum einen daraus, dass der G-BA mit der Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie den im durchgeführten Stellungnahmeverfahren eingegangenen Einwendungen Rechnung trägt. Zum anderen gehen aus der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier dargelegten Studie zu Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant im vorliegenden Anwendungsgebiet (Studie MONALEESA-3) keine Nachweise für den Zusatznutzen in der vorliegenden Teilpopulation hervor, da für diese Studie ausschließlich postmenopausale Patientinnen eingeschlossen wurden.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant wie folgt bewertet:

Beschreibung der Studie MONALEESA-3

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den Nachweis eines Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie MONALEESA-3 vorgelegt.

In dieser multinationalen Studie (N=726) wurden postmenopausale Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs eingeschlossen, die zur Behandlung der lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung höchstens eine Therapielinie einer endokrinen Behandlung erhalten hatten. Verglichen wurden die Wirkstoffkombinationen Ribociclib + Fulvestrant (N=484) mit Placebo + Fulvestrant (N=242).

Bezüglich der Vortherapie wurden Patientinnen eingeschlossen, die sich *de novo* im metastasierten Stadium befanden oder bei denen während bzw. nach Abschluss einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie ein Rezidiv aufgetreten war und die noch keine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten hatten. Bei diesen

Patientinnen konnte das Rezidiv entweder während, innerhalb von oder später als 12 Monate nach Abschluss der (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie aufgetreten sein. Außerdem wurden Patientinnen mit Progression nach höchstens einer Therapielinie einer endokrinen Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium eingeschlossen, bei denen zuvor später als 12 Monate nach Abschluss einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie ein Rezidiv aufgetreten war oder die keine (neo-)adjuvante endokrine Vortherapie erhalten hatten.

Stratifizierungsfaktoren bei MONALEESA-3 waren Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein) und vorherige endokrine Therapie (keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation vs. maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation). Bezogen auf letzteren Stratifizierungsfaktor wurden dabei Patientinnen mit Rezidiv während oder ≤ 12 Monate nach Abschluss einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie und ohne eine vorangegangene endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium vom pharmazeutischen Unternehmer zur Patientengruppe mit vorangegangener endokriner Therapie in der fortgeschrittenen Situation (Teilpopulation b) gezählt.

Die Behandlung erfolgte bis zur Krankheitsprogression oder dem Abbruch aus anderen Gründen. Der Behandlungswechsel vom Vergleichsarm in den Interventionsarm (Cross-over) war in MONALEESA-3 nicht erlaubt.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene sind die Ergebnisse zum Gesundheitszustand, zur Symptomatik und auch zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität als potenziell hoch verzerrt anzusehen, da von potenziell informativer Zensurierung bei unterschiedlichen medianen Beobachtungsdauern in den Studienarmen, welche maßgeblich durch die Krankheitsprogression gesteuert sind, auszugehen ist und da die jeweiligen Erhebungsinstrumente am Ende der laut Fachinformation von Ribociclib vorgesehene Therapiepause ausgefüllt wurden und explizit das Befinden in der vorangegangenen (therapiefreien) Woche erfragen.

Für die Endpunkte der Nebenwirkungen (außer für Abbruch wegen UE) ist ein hohes Verzerrungspotenzial zu berücksichtigen. Nichtsdestotrotz wird bei den Endpunkten schwere unerwünschte Ereignisse und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems für die beobachteten Effekte angesichts der Größe der Effekte und des frühen Auftretens im Vergleich zur medianen Beobachtungszeit eine hohe Ergebnissicherheit angenommen.

Die derzeit noch laufende Studie MONALEESA-3 begann im Juni 2015 und wird multizentrisch in 175 Studienzentren in Asien, Australien, Europa, Nord- und Südamerika durchgeführt.

Für die Nutzenbewertung wird der Datenschnitt vom 03.11.2017 herangezogen.

Zu den relevanten Teilpopulationen der Studie MONALEESA-3 für die Bewertung des Zusatznutzens im Rahmen der Teilpopulationen a1 und b1

In die Studie MONALEESA-3 wurden postmenopausale Patientinnen eingeschlossen, die zuvor entweder noch keine endokrine Therapie im fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium erhalten hatten oder bereits mit höchstens einer endokrinen Therapielinie in diesem Stadium vorbehandelt worden waren.

Die Ergebnisse der Studie wurden vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier für die Nutzenbewertung im Rahmen einer zusammengefassten Auswertung der Gesamtpopulation der Studie vorgelegt, unabhängig davon, ob die Patientinnen im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium bereits eine vorgegangene endokrine Therapie erhalten hatten oder nicht. Der G-BA hat bei seiner Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie jedoch bezogen auf die endokrine Vortherapie in verschiedene Patientengruppen differenziert, je nachdem, ob diese zuvor im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium keine initiale endokrine Therapie erhalten haben oder sie bereits mit einer vorangegangenen endokrinen Therapie behandelt wurden. Dies erfolgte insbesondere vor dem Hintergrund der entsprechend differenzierenden Empfehlungen in nationalen und internationalen Leitlinien

sowie unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus der relevanten Arzneimittel (siehe auch Abschnitt 2.1.2 zur zweckmäßigen Vergleichstherapie).

In den Stellungnahmen im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren, darunter in den Stellungnahmen von medizinischen Sachverständigen, sowie in den Ausführungen im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers wird die Auffassung vertreten, dass die Ergebnisse zur gesamten Studienpopulation der Studie MONALEESA-3 für die Zusatznutzenbewertung herangezogen werden sollten. Sowohl für Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium als auch für solche, die bereits eine endokrine Therapie in diesem Stadium erhalten haben, sei mit Fulvestrant eine übereinstimmende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt worden. Darüber hinaus würde keine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal der „vorherigen endokrinen Therapie“ vorliegen. Somit wird die Unterteilung in Abhängigkeit von einer vorangegangenen endokrinen Therapie im fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium infrage gestellt.

Grundsätzlich kann der G-BA diese Argumentation nachvollziehen, sieht es jedoch aus den bereits genannten Gründen weiterhin als sachgerecht an, eine separate Betrachtung von Daten aus der Studie MONALEESA-3 laut der festgelegten Teilpopulationen vorzunehmen. Diesbezüglich differenziert auch das vorliegende zugelassene Anwendungsgebiet zwischen der Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden im Dossier Subgruppenanalysen vorgelegt, bei denen Patientinnen ohne (Teilpopulation a) und mit (Teilpopulation b) vorangegangener endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium untersucht wurden. Dabei wurden Patientinnen mit einem frühen Rezidiv während oder ≤ 12 Monate nach Abschluss einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie und ohne eine vorangegangene endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium zur Patientengruppe mit vorangegangener endokriner Therapie in der fortgeschrittenen Situation (Teilpopulation b1) gezählt, obwohl die Patientinnen in diesem Stadium *de facto* noch keine endokrine Therapie erhalten hatten.

Diese Patientengruppe repräsentierte mit 208 Patientinnen ca. 29 % der gesamten Studienpopulation (N=726) und überzog zudem den Anteil der tatsächlich im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium endokrin vorbehandelten Patientinnen (N=137). Letztere Patientinnen wurden dann in die Studie eingeschlossen, wenn sich bei ihnen zuvor entweder nach erfolgreicher adjuvanter endokriner Therapie ein langes krankheitsfreies Intervall (>12 Monate) und somit ein spätes Rezidiv gezeigt oder sie sich bereits *de novo* im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium befanden.

Der G-BA sieht es nicht als sachgerecht an, die Patientinnen mit frühem Rezidiv und ohne initiale endokrine Therapie im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium im Rahmen der Teilpopulation b1 zu betrachten. Diesbezüglich wurde in den Stellungnahmen von medizinischen Sachverständigen im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren hervorgehoben, dass bezogen auf das krankheitsfreie Intervall nach adjuvanter endokriner Therapie der Schwellenwert von 12 Monaten als arbiträre Grenzziehung anzusehen ist, für die auch im klinischen Alltag nicht von einer stringenten Umsetzung auszugehen ist.

Somit ist es aus Sicht des G-BA angezeigt, die Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium in Konsistenz mit zurückliegenden Bewertungsverfahren in der vorliegenden Indikation in der Teilpopulation a1 zu betrachten. Dies gilt unabhängig davon, ob im Falle einer vorherigen endokrinen Therapie im (neo-)adjuvanten Stadium ein Rezidiv früher oder später als 12 Monate nach Abschluss dieser Therapie eingetreten ist. Anders als die Patientinnen mit spätem Rezidiv in der Teilpopulation b1, die zusätzlich bereits mit einer endokrinen Therapie im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium behandelt wurden, teilen diese Patientinnen die Eigenschaft, noch keine endokrine Therapie in diesem Stadium erhalten zu haben.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur vorliegenden Nutzenbewertung wurden vom pharmazeutischen Hersteller diesbezüglich zusätzliche Analysen vorgelegt, bei denen die betreffende Patientengruppe mit frühem Rezidiv während oder ≤ 12 Monate nach Abschluss einer (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie der Teilpopulation a1 (ohne vorangegangene endokrine Therapie in der fortgeschrittenen Situation) zugeordnet wurde.

Fazit: Aus den genannten Gründen werden in der vorliegenden Bewertung die Ergebnisse der Studie MONALEESA-3 gemäß den entsprechenden Teilpopulationen laut festgelegter zweckmäßiger Vergleichstherapie differenziert. Die hierfür geeigneten Auswertungen wurden in der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers vorgelegt und vom IQWiG im Addendum zur Dossierbewertung bewertet. Diese Auswertungen werden für die vorliegende Bewertung herangezogen.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie MONALEESA-3:

In der Studie MONALEESA-3 war für die Kontrollgruppe eine Monotherapie mit Fulvestrant per Studienprotokoll vorgegeben. Die Studie MONALEESA-3 war im Vergleichsarm mit Fulvestrant somit auf eine einzige Therapieoption festgelegt.

Vor dem Hintergrund der besonderen Therapie- und Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet wird trotz verbleibender Unsicherheiten Fulvestrant bzw. Fulvestrant alleine, ohne Berücksichtigung von weiteren, in der vorliegenden Behandlungssituation leitlinienkonform angezeigten endokrinen Therapien, ausnahmsweise als hinreichend geeigneter Komparator bewertet.

Zu der dieser Einschätzung zugrundeliegenden Argumentation wird auf die zurückliegenden Nutzenbewertungsverfahren zu Palbociclib mit Beschluss vom 22. März 2019 und Abemaciclib mit Beschluss vom 2. Mai 2019 verwiesen.

Soweit das in dieser Studie als Komparator eingesetzte Fulvestrant nicht zulassungskonform angewendet worden ist, können daraus keine Schlussfolgerungen über dessen Zweckmäßigkeit in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV abgeleitet werden. Eine solche Bewertung bliebe der Entscheidung nach § 35c SGB V vorbehalten.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

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

Für postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, ist ein Zusatznutzen von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber Fulvestrant nicht belegt.

Mortalität

Das Gesamtüberleben war in der Studie MONALEESA-3 als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache definiert. In MONALEESA-3 war das Gesamtüberleben sekundärer Endpunkt.

Für das Gesamtüberleben zeigte sich in MONALEESA-3 für Patientinnen, die noch keine initiale endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten

hatten, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR: 0,66 [95%-KI: 0,43; 1,02]; $p = 0,061$). Das mediane Überleben wurde aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen noch nicht erreicht.

Bezogen auf die Gesamtpopulation der Studie MONALEESA-3 (Patientinnen ohne und mit vorangegangener endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ribociclib + Fulvestrant für das Gesamtüberleben (HR: 0,67 [95%-KI: 0,47; 0,96]; $p = 0,030$). In der Dossierbewertung des IQWiG bzw. seinem Addendum zur Nutzenbewertung wird ausgeführt, dass in der vorliegenden Datensituation die Ergebnisse der Gesamtpopulation bei der Interpretation der Ergebnisse auf die Teilpopulation übertragen werden könnten.

Diese Übertragung des Ergebnisses der Gesamtpopulation auf die Teilpopulation der Patientinnen, die noch keine initiale endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten hatten, ist aufgrund methodischer und klinischer Aspekte mit erheblichen Unsicherheiten verbunden.

Der G-BA sieht es in der vorliegenden Indikation als erforderlich an, zwischen Patientinnen, die zuvor im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium keine initiale endokrine Therapie erhalten haben und denjenigen, die bereits mit einer vorangegangenen endokrinen Therapie in diesem Stadium behandelt wurden, zu differenzieren. Diese Patientengruppen unterscheiden sich nicht nur hinsichtlich ihrer Vortherapie, sondern ebenso bezüglich der Prognose sowie der Krankheitslast. Somit ergibt sich für die entsprechende Teilpopulation eine zunächst eine separate Bewertungsgrundlage.

Auch wenn die Berücksichtigung von Ergebnisse der Gesamtpopulation grundsätzlich in der vorliegenden Datensituation erwogen werden kann, sind die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Ribociclib plus Fulvestrant, die ausschließlich auf einer Übertragung von Ergebnissen im Gesamtüberleben auf die zu bewertenden Teilpopulationen basieren würden, mit erheblichen Unsicherheiten behaftet. Hierbei fällt zudem ins Gewicht, das auch der statistisch signifikante Vorteil in der Gesamtpopulation auf einer relativ geringen Anzahl von Ereignissen beruht. Auch die Zulassungsbehörde stuft die Daten zum Gesamtüberleben als vorläufig ein.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das progressionsfreie Überleben war in der Studie MONALEESA-3 der primäre Endpunkt und definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Krankheitsprogression (festgestellt durch den Prüfarzt anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1) oder Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.

Das PFS war in der Ribociclib-Behandlungsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe statistisch signifikant um 7,7 Monate im Median verlängert (20,6 vs. 12,9 Monate im Median; HR: 0,61 [95%-KI: 0,48; 0,77]; $p < 0,001$).

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wurde in der Studie MONALEESA-3 über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente 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. Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind diesbezüglich potenziell von Relevanz,

insbesondere wenn, wie im vorliegenden Fall, eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert wird.

Die vorliegenden Daten aus der Studie MONALEESA-3 zeigten in den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Demnach war das verlängerte PFS unter Ribociclib nicht mit einem Vorteil hinsichtlich der Morbidität oder Lebensqualität verbunden. Einschränkend ist zu berücksichtigen, dass die entsprechenden Endpunkte letztmalig 30 Tage nach Behandlungsende bzw. zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression ausgewertet wurden und daher Aussagen nur bis zum diesem Zeitpunkt erlauben. Dabei war das Ende der Behandlung in der Studie MONALEESA-3 maßgeblich durch die Krankheitsprogression gesteuert. 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 vorliegend unter Ribociclib verlängerte PFS auch in ein verlängertes Überleben umsetzt, kann derzeit nicht abschließend beurteilt werden.

Zusammengefasst geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor, dass die unter Ribociclib statistisch signifikant verlängerte Zeit des progressionsfreien Überlebens – radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien – mit einer Verbesserung der Morbidität oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden ist.

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

Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie

Der Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie wurde definiert als Zeitspanne von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten nachfolgenden Chemotherapie oder dem Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.

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

Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers fehlen detaillierte Angaben zu den Postprogressionstherapien, darüber hinaus werden wesentliche Informationen über die Umstände der Behandlungsentscheidung für bzw. gegen eine Chemotherapie vom pharmazeutischen Unternehmer nicht beschrieben. Weiterhin wurde der Endpunkt für MONALEESA-3 im Rahmen des Nutzendossiers zu Ribociclib post-hoc definiert.

Unbeschadet der grundsätzlichen Fragestellung, ob sich der Endpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ auch in weiteren relevanten Endpunkten widerspiegeln sollte, um als patientenrelevant bewertet zu werden, bestehen im vorliegenden Fall deutliche Unsicherheiten hinsichtlich der Aussagekraft der Ergebnisse zum diesem Endpunkt, die dazu führen, dass sich aus den vorliegenden Daten keine Aussagen zum Zusatznutzen ableiten lassen.

Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala)

Der allgemeine Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D erhoben. Die Erhebung erfolgte während der Behandlung regelmäßig, zum Behandlungsende sowie 30 Tage nach Behandlungsende zum Zeitpunkt der

Nachbeobachtung der Nebenwirkungen. Es erfolgte weiterhin eine Erhebung über das Behandlungsende hinaus bis zur Progression, sofern die Behandlung vor Progression abgebrochen wurde.

Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer im Dossier für die Nutzenbewertung für die betrachtete Teilpopulation Responderanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 7 Punkte und um ≥ 10 Punkte des VAS-Scores gegenüber dem Ausgangswert vor. Diese Responderanalysen waren in der Studie MONALEESA-3 nicht präspezifiziert.

In der Dossierbewertung des IQWiG bzw. seinem Addendum zur Nutzenbewertung wurden diese Responderanalysen nicht herangezogen, da die der Herleitung der MID zugrundeliegende Studie (Pickard et al., 2007⁴) vom IQWiG als nicht geeignet eingestuft wird, um die Validität der MID zu belegen. Begründet wird dies zum einen dadurch, dass die genannte Arbeit keine Längsschnittstudie zur Ermittlung der MID beinhaltet, welche in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion zur Ableitung einer validen MID vorausgesetzt werde. Darüber hinaus werden die in der Studie verwendeten Anker ECOG-PS und FACT-G Summenscore vom IQWiG als ebenfalls nicht zur Ableitung einer MID geeignet erachtet.

Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von standardisierten Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen und unter Berücksichtigung dessen, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen.

Diese zeigen für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf.

Ein Zusatznutzen von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) ist nicht belegt.

Symptomatik

Die Symptomatik wurde in der Studie MONALEESA-3 mittels der Symptomskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben.

Die Erhebung erfolgte während der Behandlung regelmäßig, zum Behandlungsende sowie 30 Tage nach Behandlungsende zum Zeitpunkt der Nachbeobachtung der Nebenwirkungen. Es erfolgte weiterhin eine Erhebung über das Behandlungsende hinaus bis zur Progression, sofern die Behandlung vor Progression abgebrochen wurde.

Für die vorliegende Bewertung wird die Auswertung der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Symptomatik herangezogen (post-hoc definiert als Anstieg des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl unterhalb dieses Niveaus).

Für keinen der vorgelegten Endpunkte zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Schmerz (BPI-SF)

Schmerz wurde mittels des BPI-SF-Fragebogens (Brief Pain Inventory - Short Form) erhoben.

⁴ Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes 2007; 5: 70.

Die Erhebung erfolgte während der Behandlung regelmäßig, zum Behandlungsende sowie 30 Tage nach Behandlungsende zum Zeitpunkt der Nachbeobachtung der Nebenwirkungen. Es erfolgte weiterhin eine Erhebung über das Behandlungsende hinaus bis zur Progression, sofern die Behandlung vor Progression abgebrochen wurde.

Vom pharmazeutischen Hersteller wurden im Dossier zur Nutzenbewertung Responderanalysen zur Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung hinsichtlich des Endpunktes „stärkster Schmerz“ vorgelegt (post-hoc definiert als Anstieg des Scores um mindestens 2 Punkte gegenüber dem Ausgangswert ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl unterhalb dieses Niveaus). Im Studienprotokoll waren jedoch zwei weitere Auswertungen zum BPI-SF präspezifiziert („Schmerzintensität“ und „Beeinträchtigung durch Schmerz“), die im Dossier nicht vorgelegt wurden. Weiterhin war im Studienprotokoll ein abweichendes Responsekriterium präspezifiziert.

Aufgrund der unvollständigen Datenlage zum BPI-SF wird dieser Endpunkt für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen.

Lebensqualität

Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie MONALEESA-3 die Funktionsskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 eingesetzt.

Die Erhebung erfolgte während der Behandlung regelmäßig, zum Behandlungsende sowie 30 Tage nach Behandlungsende zum Zeitpunkt der Nachbeobachtung der Nebenwirkungen. Es erfolgte weiterhin eine Erhebung über das Behandlungsende hinaus bis zur Progression, sofern die Behandlung vor Progression abgebrochen wurde.

Es wird für die vorliegende Bewertung die Auswertung der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Lebensqualität herangezogen (post-hoc definiert als Reduktion des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl oberhalb dieses Niveaus).

Für keinen der vorgelegten Endpunkte zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Nebenwirkungen

Die Erhebung der Endpunkte in der Kategorie Nebenwirkungen erfolgte bis 30 Tage nach Behandlungsende.

Unerwünschte Ereignisse (UE)

In MONALEESA-3 trat bei Patientinnen, die noch keine initiale endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten hatten, im Interventionsarm bei 98,9 % der Patientinnen ein unerwünschtes Ereignis auf, im Vergleichsarm waren es 96,0 % der Patientinnen.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant (HR: 1,61 [95%-KI: 1,09; 2,38]; p = 0,015).

Schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4)

Es zeigte sich hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten von schweren unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad 3 oder 4 ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zuungunsten von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant (HR: 4,49 [95%-KI: 3,39; 5,95]; $p < 0,001$).

Abbruch wegen UE

Ein Therapieabbruch war in MONALEESA-3 definiert als Beendigung der Therapie mit Ribociclib bzw. Placebo. In der Studie war es nicht erlaubt, nur die Behandlung mit Fulvestrant abzubrechen. Für die mediane Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund eines UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant (HR: 2,33 [95%-KI: 1,27; 4,26]; $p = 0,005$).

Spezifische UE

Es ergab sich im Detail für die Kombination aus Ribociclib plus Fulvestrant ein statistisch signifikanter Nachteil gegenüber Fulvestrant hinsichtlich des Endpunkts „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (CTCAE Grad ≥ 3) (HR: 40,72 [95%-KI: 13,00; 127,56]; $p < 0,001$). Die darin enthaltenen Neutropenien (CTCAE Grad ≥ 3) stellen hierbei das führende Ereignis dar.

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 Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant liegen aus der Studie MONALEESA-3 Ergebnisse im Vergleich zu Fulvestrant zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (Symptomatik und Gesundheitszustand), Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Teilpopulation a1 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Eine Übertragung des Ergebnisses der Gesamtpopulation, welches einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant aufweist, ist aufgrund methodischer und klinischer Aspekte mit erheblichen Unsicherheiten verbunden. Die Ergebnisse in Bezug auf die Mortalität für die hier zu betrachtende Teilpopulation lassen sich nicht sicher interpretieren. Aktuelle Analysen zum Endpunkt Gesamtüberleben stehen aus.

Die Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Bei den Nebenwirkungen sind hinsichtlich der Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4), Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen sowie im Detail bei dem spezifischen UE Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad 3 oder 4) bedeutsame, statistisch signifikante Nachteile für Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant festzustellen, insbesondere hinsichtlich der durch Ribociclib hervorgerufenen ausgeprägten Myelosuppression. Das Nebenwirkungsprofil von Ribociclib

unterscheidet sich insgesamt deutlich von dem Nebenwirkungsprofil einer endokrinen Therapie.

In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung von postmenopausalen Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die in diesem Krankheitsstadium noch keine initiale endokrine Therapie erhielten, ein Zusatznutzen gegenüber Fulvestrant nicht belegt ist.

Selbst bei Annahme eines positiven Effekts im Gesamtüberleben aufgrund einer Übertragung der Ergebnisse der Gesamtpopulation der MONLEESA-3 auf die relevante Teilpopulation bei einer hinreichenden Aussagekraft der vorliegenden Ergebnisse wären dem im vorliegenden Fall 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 abschließend beurteilt werden.

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

Für prä-/perimenopausale Patientinnen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, ist ein Zusatznutzen von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Für prä-/perimenopausale Patientinnen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, wurden keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. In der vorgelegten Studie MONALEESA-3 wurden ausschließlich postmenopausale Patientinnen untersucht.

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

Für postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie ist ein Zusatznutzen von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber Fulvestrant nicht belegt.

Mortalität

Das Gesamtüberleben war in der Studie MONALEESA-3 als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache definiert. In MONALEESA-3 war das Gesamtüberleben sekundärer Endpunkt.

Für das Gesamtüberleben zeigte sich in MONALEESA-3 für Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR: 0,60 [95%-KI: 0,30; 1,23]; p = 0,166). Das mediane Überleben wurde aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen noch nicht erreicht.

Bezogen auf die Gesamtpopulation der Studie MONALEESA-3 (Patientinnen ohne und mit vorangegangener endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ribociclib + Fulvestrant für das Gesamtüberleben (HR: 0,67 [95%-KI: 0,47; 0,96]; $p = 0,030$). In der Dossierbewertung des IQWiG bzw. seinem Addendum zur Nutzenbewertung wird ausgeführt, dass in der vorliegenden Datensituation die Ergebnisse der Gesamtpopulation bei der Interpretation der Ergebnisse auf die Teilpopulation übertragen werden könnten.

Diese Übertragung des Ergebnisses der Gesamtpopulation auf die Teilpopulation der Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium ist aufgrund methodischer und klinischer Aspekte mit erheblichen Unsicherheiten verbunden.

Der G-BA sieht es in der vorliegenden Indikation als erforderlich an, zwischen Patientinnen, die zuvor im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium keine initiale endokrine Therapie erhalten haben und denjenigen, die bereits mit einer vorangegangenen endokrinen Therapie in diesem Stadium behandelt wurden, zu differenzieren. Diese Patientengruppen unterscheiden sich nicht nur hinsichtlich ihrer Vortherapie, sondern ebenso bezüglich der Prognose sowie der Krankheitslast. Somit ergibt sich für die entsprechende Teilpopulation zunächst eine separate Bewertungsgrundlage.

Auch wenn die Berücksichtigung von Ergebnisse der Gesamtpopulation grundsätzlich in der vorliegenden Datensituation erwogen werden kann, sind die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Ribociclib plus Fulvestrant, die ausschließlich auf einer Übertragung von Ergebnissen im Gesamtüberleben auf die zu bewertenden Teilpopulationen basieren würden, mit erheblichen Unsicherheiten behaftet. Hierbei fällt zudem ins Gewicht, das auch der statistisch signifikante Vorteil in der Gesamtpopulation auf einer relativ geringen Anzahl von Ereignissen beruht. Auch die Zulassungsbehörde stuft die Daten zum Gesamtüberleben als vorläufig ein.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Auch bei postmenopausalen Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium war das PFS in der Ribociclib-Behandlungsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe statistisch signifikant um 7,4 Monate im Median verlängert (18,8 vs. 11,4 Monate im Median; HR: 0,52 [95%-KI: 0,32; 0,86]; $p = 0,009$).

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

Zu weiteren Ausführungen zum Endpunkt PFS wird auf die Ausführungen unter Teilpopulation a1 verwiesen.

Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie

Zum Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie wird auf die Ausführungen unter Teilpopulation a1 verwiesen.

Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala)

Der allgemeine Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D erhoben. Die Erhebung erfolgte während der Behandlung regelmäßig, zum Behandlungsende sowie 30 Tage nach Behandlungsende zum Zeitpunkt der Nachbeobachtung der Nebenwirkungen. Es erfolgte weiterhin eine Erhebung über das

Behandlungsende hinaus bis zur Progression, sofern die Behandlung vor Progression abgebrochen wurde.

Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer im Dossier für die Nutzenbewertung für die betrachtete Teilpopulation Responderanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 7 Punkte und um ≥ 10 Punkte des VAS-Scores gegenüber dem Ausgangswert vor. Diese Responderanalysen waren in der Studie MONALEESA-3 nicht präspezifiziert.

In der Dossierbewertung des IQWiG bzw. seinem Addendum zur Nutzenbewertung wurden diese Responderanalysen nicht herangezogen, da die der Herleitung der MID zugrundeliegende Studie (Pickard et al., 2007⁵) vom IQWiG als nicht geeignet eingestuft wird, um die Validität der MID zu belegen. Begründet wird dies zum einen dadurch, dass die genannte Arbeit keine Längsschnittstudie zur Ermittlung der MID beinhaltet, welche in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion zur Ableitung einer validen MID vorausgesetzt werde. Darüber hinaus werden die in der Studie verwendeten Anker ECOG-PS und FACT-G Summenscore vom IQWiG als ebenfalls nicht zur Ableitung einer MID geeignet erachtet.

Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von standardisierten Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen und unter Berücksichtigung dessen, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen.

Diese zeigen für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf.

Ein Zusatznutzen von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) ist nicht belegt.

Symptomatik

Die Symptomatik wurde in der Studie MONALEESA-3 mittels der Symptomskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben.

Die Erhebung erfolgte während der Behandlung regelmäßig, zum Behandlungsende sowie 30 Tage nach Behandlungsende zum Zeitpunkt der Nachbeobachtung der Nebenwirkungen. Es erfolgte weiterhin eine Erhebung über das Behandlungsende hinaus bis zur Progression, sofern die Behandlung vor Progression abgebrochen wurde.

Für die vorliegende Bewertung wird die Auswertung der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Symptomatik herangezogen (post-hoc definiert als Anstieg des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl unterhalb dieses Niveaus).

Für keinen der vorgelegten Endpunkte zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Schmerz (BPI-SF)

Schmerz wurde mittels des BPI-SF-Fragebogens (Brief Pain Inventory - Short Form) erhoben.

Die Erhebung erfolgte während der Behandlung regelmäßig, zum Behandlungsende sowie 30 Tage nach Behandlungsende zum Zeitpunkt der Nachbeobachtung der Nebenwirkungen.

⁵ Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes 2007; 5: 70.

Es erfolgte weiterhin eine Erhebung über das Behandlungsende hinaus bis zur Progression, sofern die Behandlung vor Progression abgebrochen wurde.

Vom pharmazeutischen Hersteller wurden im Dossier zur Nutzenbewertung Responderanalysen zur Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung hinsichtlich des Endpunktes „stärkster Schmerz“ vorgelegt (post-hoc definiert als Anstieg der Scores um mindestens 2 Punkte gegenüber dem Ausgangswert ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl unterhalb dieses Niveaus). Im Studienprotokoll waren jedoch zwei weitere Auswertungen zum BPI-SF präspezifiziert („Schmerzintensität“ und „Beeinträchtigung durch Schmerz“), die im Dossier nicht vorgelegt wurden. Weiterhin war im Studienprotokoll ein abweichendes Responsekriterium präspezifiziert.

Aufgrund der unvollständigen Datenlage zum BPI-SF wird dieser Endpunkt für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen.

Lebensqualität

Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie MONALEESA-3 die Funktionsskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 eingesetzt.

Die Erhebung erfolgte während der Behandlung regelmäßig, zum Behandlungsende sowie 30 Tage nach Behandlungsende zum Zeitpunkt der Nachbeobachtung der Nebenwirkungen. Es erfolgte weiterhin eine Erhebung über das Behandlungsende hinaus bis zur Progression, sofern die Behandlung vor Progression abgebrochen wurde.

Es wird für die vorliegende Bewertung die Auswertung der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Lebensqualität herangezogen (post-hoc definiert als Reduktion der Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl oberhalb dieses Niveaus).

Für keinen der vorgelegten Endpunkte zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Nebenwirkungen

Die Erhebung der Endpunkte in der Kategorie Nebenwirkungen erfolgte bis 30 Tage nach Behandlungsende.

Unerwünschte Ereignisse (UE)

In MONALEESA-3 trat bei Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium im Interventionsarm bei 100 % der Patientinnen ein unerwünschtes Ereignis auf, im Vergleichsarm waren es 94,7 % der Patientinnen.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4)

Es zeigte sich hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten von schweren unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad 3 oder 4 ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt

zuungunsten von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant (HR: 3,69 [95%-KI: 1,95; 7,01]; $p < 0,001$).

Abbruch wegen UE

Ein Therapieabbruch war in MONALEESA-3 definiert als Beendigung der Therapie mit Ribociclib bzw. Placebo. In der Studie war es nicht erlaubt, nur die Behandlung mit Fulvestrant abzubrechen. Für die mediane Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund eines UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant (HR: 4,58 [95%-KI: 1,08; 19,48]; $p = 0,024$).

Spezifische UE

Es ergab sich im Detail für die Kombination aus Ribociclib plus Fulvestrant ein statistisch signifikanter Nachteil gegenüber Fulvestrant hinsichtlich des Endpunkts „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (CTCAE Grad ≥ 3) (HR: 10,31 [95%-KI: 2,49; 42,69]; $p < 0,001$). Die darin enthaltenen Neutropenien (CTCAE Grad ≥ 3) stellen hierbei das führende Ereignis dar.

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 Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant liegen aus der Studie MONALEESA-3 Ergebnisse im Vergleich zu Fulvestrant zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (Symptomatik und Gesundheitszustand), Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Teilpopulation b1 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Eine Übertragung des Ergebnisses der Gesamtpopulation, welches einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant aufweist, ist aufgrund methodischer und klinischer Aspekte mit erheblichen Unsicherheiten verbunden. Die Ergebnisse in Bezug auf die Mortalität für die hier zu betrachtende Teilpopulation lassen sich nicht sicher interpretieren. Aktuelle Analysen zum Endpunkt Gesamtüberleben stehen aus.

Die Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Bei den Nebenwirkungen sind hinsichtlich der Endpunkte schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4), Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen sowie im Detail bei dem spezifischen UE Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad 3 oder 4) bedeutsame, statistisch signifikante Nachteile für Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant festzustellen, insbesondere hinsichtlich der durch Ribociclib hervorgerufenen ausgeprägten Myelosuppression. Das Nebenwirkungsprofil von Ribociclib unterscheidet sich insgesamt deutlich von dem Nebenwirkungsprofil einer endokrinen Therapie.

In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung von postmenopausalen Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie ein Zusatznutzen gegenüber Fulvestrant nicht belegt ist.

Selbst bei Annahme eines positiven Effekts im Gesamtüberleben aufgrund einer Übertragung der Ergebnisse der Gesamtpopulation der MONLEESA-3 auf die relevante Teilpopulation bei einer hinreichenden Aussagekraft der vorliegenden Ergebnisse wären dem im vorliegenden Fall 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 abschließend beurteilt werden.

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

Für prä-/perimenopausale Patientinnen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie ist ein Zusatznutzen von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Für prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie wurden keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. In der vorgelegten Studie MONALEESA-3 wurden ausschließlich postmenopausale Patientinnen untersucht.

2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

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

und

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

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Ribociclib (in Kombination mit Fulvestrant) 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 für vorliegende Bewertung aus der Studie MONALEESA-3 zur Verfügung stehenden Daten zum Gesamtüberleben basieren auf einer geringen Anzahl an Ereignissen zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts. Weitere Ergebnisse aus Interimsanalysen und die finalen Ergebnisse aus der derzeit noch laufenden Studie stehen noch aus.

Vor diesem Hintergrund, dass klinische Daten zum Gesamtüberleben erwartet werden, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels relevant sein können, ist es gerechtfertigt den Beschluss zeitlich zu befristen bis weitere wissenschaftliche Erkenntnisse für die Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant vorliegen. Die Befristung ermöglicht eine zeitnahe Einbeziehung der erwarteten Ergebnisse aus Interimsanalysen aus der Studie MONALEESA-3 in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V.

Hierfür wird eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.03.2020 als angemessen erachtet.

Auflagen der Befristung:

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier die Ergebnisse der für das dritte Quartal des Jahres 2019 erwarteten Interimsanalyse nach 263 Todesfällen zu allen Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, aus der derzeit laufenden Studie MONALEESA-3 vorgelegt werden.

Eine Abänderung der Frist kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend oder zu lang 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 in Kombination mit Fulvestrant 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 in Kombination mit Fulvestrant im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO). Wird das Dossier nicht oder unvollständig eingereicht, kann der G-BA die Feststellung treffen, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel Ribociclib aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 bis 4 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

2.1.5 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Ribociclib. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Ribociclib wird zur Behandlung von Frauen mit einem Hormonrezeptor (HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrin-basierte Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie angewendet. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH = Luteinising Hormone-Releasing Hormone) kombiniert werden.“

Die vorliegende Bewertung bezieht sich ausschließlich auf den Einsatz von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung folgender Patientenpopulationen:

- a1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben
- a2) Prä-/perimenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben
- b1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie

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

Zu Teilpopulation a1)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt vom G-BA bestimmt:

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

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse aus randomisierten, kontrollierten Studie MONALEESA-3 vor, in der Ribociclib plus Fulvestrant mit Placebo plus Fulvestrant verglichen werden. In MONALEESA-3 wurden postmenopausale Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs eingeschlossen, die in diesem Krankheitsstadium höchstens eine Therapielinie einer endokrinen Behandlung erhalten hatten. Hier sind die Ergebnisse der MONALEESA-3 für die Teilpopulation der postmenopausalen Frauen ohne initiale endokrine Therapie aus dem Datenschnitt vom 03.11.2017 relevant.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigte sich für den Endpunkt Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Eine Übertragung des Ergebnisses der Gesamtpopulation der Studie, welches einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant aufweist, ist aufgrund methodischer und klinischer Aspekte mit erheblichen Unsicherheiten verbunden. Die Ergebnisse in Bezug auf die Mortalität für die hier zu betrachtende Teilpopulation lassen sich nicht sicher interpretieren. Aktuelle Analysen zum Endpunkt Gesamtüberleben stehen aus.

Die Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigten sich Nachteile von Ribociclib plus Fulvestrant hinsichtlich der Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse, Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen sowie im Detail bei dem spezifischen UE Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems.

In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant ein Zusatznutzen gegenüber Fulvestrant nicht belegt ist. Selbst bei Annahme eines positiven Effekts im Gesamtüberleben aufgrund einer Übertragung der Ergebnisse der Gesamtpopulation der MONLEESA-3 auf die relevante Teilpopulation bei einer hinreichenden Aussagekraft der vorliegenden Ergebnisse wären dem im vorliegenden Fall die ausgeprägten Nebenwirkungen gegenüberzustellen.

Zu Teilpopulation a2)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt vom G-BA bestimmt:

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

Für die Patientengruppe der prä-/perimenopausalen Patientinnen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, wurden keine Daten für die Bewertung des

Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

In der zur Kombinationstherapie von Ribociclib mit Fulvestrant vorgelegten Studie MONALEESA-3 wurden ausschließlich postmenopausale Patientinnen untersucht.

Ein Zusatznutzen von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht belegt.

Zu Teilpopulation b1)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt vom G-BA bestimmt:

eine weitere endokrine Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie mit:

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

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse aus randomisierten, kontrollierten Studie MONALEESA-3 vor, in der Ribociclib plus Fulvestrant mit Placebo plus Fulvestrant verglichen werden. In MONALEESA-3 wurden postmenopausale Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs eingeschlossen, die in diesem Krankheitsstadium höchstens eine Therapielinie einer endokrinen Behandlung erhalten hatten. Hier sind die Ergebnisse der MONALEESA-3 für die Teilpopulation der postmenopausalen Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie aus dem Datenschnitt vom 03.11.2017 relevant.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigte sich für den Endpunkt Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Eine Übertragung des Ergebnisses der Gesamtpopulation der Studie, welches einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant aufweist, ist aufgrund methodischer und klinischer Aspekte mit erheblichen Unsicherheiten verbunden. Die Ergebnisse in Bezug auf die Mortalität für die hier zu betrachtende Teilpopulation lassen sich nicht sicher interpretieren. Aktuelle Analysen zum Endpunkt Gesamtüberleben stehen aus.

Die Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigten sich Nachteile von Ribociclib plus Fulvestrant hinsichtlich der Endpunkte schwere unerwünschte Ereignisse, Therapieabbrüche aufgrund

von unerwünschten Ereignissen sowie im Detail bei dem spezifischen UE Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems.

In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant ein Zusatznutzen gegenüber Fulvestrant nicht belegt ist. Selbst bei Annahme eines positiven Effekts im Gesamtüberleben aufgrund einer Übertragung der Ergebnisse der Gesamtpopulation der MONLEESA-3 auf die relevante Teilpopulation bei einer hinreichenden Aussagekraft der vorliegenden Ergebnisse wären dem im vorliegenden Fall die ausgeprägten Nebenwirkungen gegenüberzustellen.

Zu Teilpopulation b2)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt vom G-BA bestimmt:

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

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

Für die Patientengruppe der prä-/perimenopausalen Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie wurden keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

In der zur Kombinationstherapie von Ribociclib mit Fulvestrant vorgelegten Studie MONALEESA-3 wurden ausschließlich postmenopausale Patientinnen untersucht.

Ein Zusatznutzen von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht belegt.

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: 23. Mai 2019):

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

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juni 2019).

Ribociclib wird einmal täglich als Tablette für 21 aufeinanderfolgende Tage, gefolgt von 7 Tagen ohne Behandlung, angewendet. Jede Periode von 28 Tagen entspricht einem Behandlungszyklus.

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.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ribociclib	kontinuierlich	1 x täglich	273
Fulvestrant	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1. Monat: 500 mg i.m. an Tag 1 und 15 und 29 anschließend: 500 mg i.m. 1 x monatlich <u>Folgejahr:</u> 500 mg i.m.	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1. Monat: 3 x monatlich anschließend: 1 x monatlich <u>Folgejahr:</u> 1 x monatlich	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 14 <u>Folgejahr:</u> 12
<i>Für Teilpopulationen a2 und b2 zusätzlich)</i>			
Goserelin	kontinuierlich	alle 28 Tage	13
Leuprorelin	kontinuierlich	1 x alle 3 Monate	4
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
<i>Teilpopulation a1)</i>			
Aromatasehemmer			
Anastrozol	kontinuierlich	1 x täglich	365
Letrozol	kontinuierlich	1 x täglich	365
Antiöstrogene			
Fulvestrant	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1. Monat: 500 mg i.m. an Tag 1 und 15 Ab 2. Monat: 500 mg i.m. 1 x monatlich <u>Folgejahr:</u>	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1. Monat: 2 x monatlich ab 2. Monat: 1 x monatlich <u>Folgejahr:</u>	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 13 <u>Folgejahr:</u>

	500 mg i.m.	1 x monatlich	12
Tamoxifen	kontinuierlich, 1 x täglich	1	365
Teilpopulation a2)			
Antiöstrogene			
Tamoxifen	kontinuierlich	1 x täglich	365
Letrozol	kontinuierlich	1 x täglich	365
LHRH ⁶ -Analoga			
Goserelin	kontinuierlich	alle 28 Tage	13
Leuprorelin	kontinuierlich	1 x alle 3 Monate	4
Teilpopulation b1)			
Aromatasehemmer			
Anastrozol	kontinuierlich	1 x täglich	365
Exemestan	kontinuierlich	1 x täglich	365
Letrozol	kontinuierlich	1 x täglich	365
Antiöstrogene			
Fulvestrant	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1. Monat: 500 mg i.m. an Tag 1 und 15 Ab 2. Monat: 500 mg i.m. 1 x monatlich <u>Folgejahr:</u> 500 mg i.m.	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1. Monat: 2 x monatlich ab 2. Monat: 1 x monatlich <u>Folgejahr:</u> 1 x monatlich	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 13 <u>Folgejahr:</u> 12
Tamoxifen	kontinuierlich	1 x täglich	365
Proteinkinase-Inhibitoren			
Everolimus	kontinuierlich	1 x täglich	365
Teilpopulation b2)			
Aromatasehemmer			

⁶ Luteinizing Hormone Releasing Hormone

Exemestan	kontinuierlich	1 x täglich	365
Letrozol	kontinuierlich	1 x täglich	365
Antiöstrogene			
Tamoxifen	kontinuierlich	1 x täglich	365
Gestagene			
Medroxyprogesteron acetat	kontinuierlich	1 x täglich	365
Megestrolacetat	kontinuierlich	1 x täglich	365
LHRH-Analoga			
Goserelin	kontinuierlich	alle 28 Tage	13
Leuprorelin	kontinuierlich	1 x alle 3 Monate	4

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ribociclib	200 mg	600 mg	189 Tabletten	819 Tabletten
Fulvestrant	250 mg	500 mg	6 Fertigspritzen	<u>Erstes</u> <u>Behandlungsjahr:</u> 28 Fertigspritzen <u>Folgejahr:</u> 24 Fertigspritzen
<i>Für Teilpopulation a2 und b2 zusätzlich)</i>				
Goserelin	3,6 mg	3,6 mg	3 Fertigspritzen	13 Fertigspritzen
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	2 Fertigspritzen	4 Fertigspritzen
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Teilpopulation a1)</i>				
Aromatasehemmer				

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Anastrozol	1 mg	1 mg	100 Tabletten	365 Tabletten
Letrozol	2,5 mg	2,5 mg	120 Tabletten	365 Tabletten
Antiöstrogene				
Fulvestrant	250 mg	500 mg	6 Fertigspritzen	<u>Erstes</u> <u>Behandlungsjahr:</u> 26 Fertigspritzen <u>Folgejahr:</u> 24 Fertigspritzen
Tamoxifen	20 mg	20 mg	100 Tabletten	365 Tabletten
Teilpopulation a2)				
Antiöstrogene				
Tamoxifen	20 mg	20 mg	100 Tabletten	365 Tabletten
Letrozol	2,5 mg	2,5 mg	120 Tabletten	365 Tabletten
LHRH-Analoga				
Goserelin	3,6 mg	3,6 mg	3 Fertigspritzen	13 Fertigspritzen
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	2 Fertigspritzen	4 Fertigspritzen
Teilpopulation b1)				
Aromatasehemmer				
Anastrozol	1 mg	1 mg	100 Tabletten	365 Tabletten
Exemestan	25 mg	25 mg	100 Tabletten	365 Tabletten
Letrozol	2,5 mg	2,5 mg	120 Tabletten	365 Tabletten
Antiöstrogene				
Fulvestrant	250 mg	500 mg	6 Fertigspritzen	<u>Erstes</u> <u>Behandlungsjahr:</u> 26 Fertigspritzen

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
				<u>Folgejahr:</u> 24 Fertigspritzen
Tamoxifen	20 mg	20 mg	100 Tabletten	365 Tabletten
Proteinkinase-Inhibitoren				
Everolimus	10 mg	10 mg	90 Tabletten	365 Tabletten
Teilpopulation b2)				
Aromatasehemmer				
Exemestan	25 mg	25 mg	100 Tabletten	365 Tabletten
Letrozol	2,5 mg	2,5 mg	120 Tabletten	365 Tabletten
Antiöstrogene				
Tamoxifen	20 mg	20 mg	100 Tabletten	365 Tabletten
Gestagene				
Medroxyprogesteronacetat	500 mg	300 – 1.000 mg	100 Tabletten	365 - 730 Tabletten
Megestrolacetat	160 mg	160 mg	30 Tabletten	365 Tabletten
LHRH-Analoga				
Goserelin	3,6 mg	3,6 mg	3 Fertigspritzen	13 Fertigspritzen
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	2 Fertigspritzen	4 Fertigspritzen

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Ribociclib	200 mg, 189 Filmtabletten	7.270,09 €	1,77 €	411,92 €	6.856,40 €
Anastrozol	1 mg, 100 Filmtabletten	77,93 € ⁷	1,77 €	5,29 €	70,87 €
Everolimus	10 mg, 90 Tabletten	5.833,84 €	1,77 €	754,05 €	5.078,02 €
Exemestan	25 mg, 100 Tabletten	127,20 € ⁷	1,77 €	9,19 €	116,24 €
Fulvestrant	250 mg, 6 Fertigspritzen	2.351,83 €	1,77 €	112,32 €	2.237,74 €
Goserelin	3,6 mg, 3 Fertigspritzen	547,46 €	1,77 €	29,70 €	515,99 €
Letrozol	2,5 mg, 120 Tabletten	83,15 € ⁷	1,77 €	5,71 €	75,67 €
Leuprorelin	11,25 mg, 2 Fertigspritzen	948,89 €	1,77 €	51,93 €	895,19 €
Medroxyprogesteronacetat	500 mg, 100 Tabletten	345,66 €	1,77 €	18,53 €	325,36 €
Megestrolacetat	160 mg, 30 Tabletten	471,89 €	1,77 €	25,52 €	444,60 €
Tamoxifen	20 mg, 100 Tabletten	22,13 € ⁷	1,77 €	0,88 €	19,48 €

Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2019

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

⁷ Festbetrag Stufe I

Leistungen bestehen, waren 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.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. August 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 14. Januar 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ribociclib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 14. Januar 2019 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 11. April 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. April 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Mai 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 27. Mai 2019 statt.

Mit Schreiben vom 27. Mai 2019 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 17. Juni 2019 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 24. Juni 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 4. Juli 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	7. August 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

AG § 35a	14. Mai 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	27. Mai 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	4. Juni 2019 18. Juni 2019	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. Juni 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	4. Juli 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 4. Juli 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken