

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ribociclib (Neubewertung nach Fristablauf (Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant))

Vom 20. August 2020

### Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage .....</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>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 .....	7
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	19
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	21
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	21
2.4	Therapiekosten.....	21
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekosten .....</b>	<b>25</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf .....</b>	<b>25</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**

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den zu bewertenden Wirkstoff Ribociclib erstmalig am 14. Januar 2019 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 4. Juli 2019 wurde eine Befristung für die Patientenpopulationen a1) postmenopausale Patientinnen mit initialer endokriner Therapie und b1) Postmenopausale Patientinnen mit Progression nach einer vorangegangenen endokrinen Therapie ausgesprochen. Gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO oder 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Kisqali am Tag des Fristablaufs erneut. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer am 29. Februar 2020 beim G-BA das abschließende Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Ribociclib im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie eingereicht (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i. V. m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nr. 5 VerfO). Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Juni 2020 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 vorgetragene(n) 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 Methoden<sup>1</sup> 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 endokrinbasierte 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. Gegenstand des vorliegenden Nutzenbewertungsverfahrens sind die Patientengruppen „postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinoms, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben“ und „postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinoms, mit vorangegangener endokriner Therapie“.

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie 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:

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

---

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

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.“

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:

Ribociclib (Kombination mit einem Aromatasehemmer): Beschluss vom 4. Juli 2019

Ribociclib (Kombination mit Fulvestrant): Beschluss vom 4. Juli 2019

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

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

Palbociclib (Kombination mit Fulvestrant): Beschluss vom 22. März 2019

Ribociclib (Kombination mit einem Aromatasehemmer): Beschluss vom 16. März 2018

Palbociclib (Kombination mit einem Aromatasehemmer und Kombination mit Fulvestrant): 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 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 ist in dieser Behandlungssituation für postmenopausale Patientinnen zugelassen, die keine vorhergehende endokrine Therapie erhalten haben oder mit Rezidiv während oder nach adjuvanter Antiöstrogen-Therapie.

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

---

<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> Elles 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.

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 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. Die entsprechende Neubewertung nach Fristablauf befindet sich parallel zur vorliegenden Bewertung derzeit im Nutzenbewertungsverfahren.

Für Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer als initiale endokrine Therapie bei prä-/perimenopausalen Frauen (a2) und nach vorangegangener endokriner Therapie bei sowohl postmenopausalen Frauen (b1) als auch bei prä-/perimenopausalen Frauen (b2) konnte mit Beschluss vom 4. Juli 2019 abschließend kein Zusatznutzen festgestellt werden.

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. Die entsprechende Neubewertung nach Fristablauf für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant befindet sich parallel zur vorliegenden Bewertung derzeit im Nutzenbewertungsverfahren.

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.

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

### 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ribociclib wie folgt bewertet:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber Placebo in Kombination mit Fulvestrant hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse des aktuellsten Datenschnitts der randomisierten, doppelblinden kontrollierten Phase-III-Studie MONALEESA-3 vorgelegt, welche bereits aus der vorangegangenen Nutzenbewertung von Ribociclib im vorliegenden Anwendungsgebiet bekannt ist.

In dieser multinationalen Studie 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.

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 (Patientengruppe a1). 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 (Patientengruppe b1).

Stratifizierungsfaktoren bei MONALEESA-3 waren Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein) und vorherige endokrine Therapie.

Die Behandlung erfolgte kontinuierlich in Zyklen von 28 Tagen bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität oder Abbruch der Therapie aus anderen Gründen.

Der Tumor sollte für eine Resektion oder eine Strahlentherapie mit kurativer Intention nicht geeignet sein. Die Patientinnen mussten zu Studienbeginn einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 haben.

Primärer Endpunkt der Studie ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Die Studie MONALEESA-3 ist abgeschlossen. Es liegen Auswertungen zu 2 Datenschnitten vor:

- 1. Datenschnitt (03.11.2017): geplante Interimsanalyse nach 364 PFS-Ereignissen
- 2. Datenschnitt (03.06.2019): geplante Interimsanalyse nach 263 Todesfällen

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des aktuellsten Datenschnitts 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.

Der pharmazeutische Unternehmer nimmt anhand dieser Studie erneut eine Bewertung des Zusatznutzens für die Gesamtheit der postmenopausalen Frauen vor, ohne dabei zwischen den Therapielinien gemäß Fragestellungen A1 und B1 zu unterscheiden. Allerdings stellt der

pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse separat für die Fragestellungen A1 und B1 ergänzend dar. Der G-BA hat bei seiner Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bezogen auf die endokrine Vortherapie in verschiedenen 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. Für die Argumentation, die dieser Einschätzung zugrunde liegt, wird auf das Nutzenbewertungsverfahren zu Ribociclib (in Kombination mit Fulvestrant) mit Beschluss vom 4. Juli 2019 verwiesen. Für die vorliegende Bewertung werden daher die Auswertungen der jeweiligen Teilpopulationen 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 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:

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

### Begründung:

#### 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.

In der Studie MONALEESA-3 betrug die mediane Überlebenszeit zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts vom 3. Juni 2019 im Vergleichsarm 40 Monate. Im Interventionsarm (Ribociclib + Fulvestrant) war die mediane Überlebenszeit noch nicht erreicht.

Für das Gesamtüberleben zeigte sich in MONALEESA-3 für Patientinnen, die noch keine initiale endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten hatten, ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

#### 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 verlängert.

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. 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-3 jedoch nicht mit einem Vorteil hinsichtlich der Morbidität oder Lebensqualität verbunden.

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.

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. 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 sowie mit einer intravenösen Behandlung verbunden sein kann, von Relevanz sein.

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.

#### *Gesundheitszustand*

In der Studie MONALEESA-3 wurden mit der visuellen Analogskala (VAS) 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 Punkten vor.

In der Dossierbewertung des IQWiG wurden die Analysen von Mittelwertunterschieden herangezogen. Zusätzlich wurden die Responderanalysen im Anhang der Dossierbewertung dargestellt. Es liegen keine Ausführungen zur Entscheidungsfindung bezüglich der Einbeziehung von stetigen Analysen bzw. Responderanalysen vor.

In der jüngeren Vergangenheit wurden vom IQWiG die Responderanalysen nicht herangezogen, da die der Herleitung der Minimal important difference MID zugrundeliegende Studie (Pickard et al., 2007) vom IQWiG als nicht mehr geeignet eingestuft wird, um die Validität der MID zu belegen. Begründet wird dies 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.

Anstelle der Responderanalysen wurden vom IQWiG die Analysen von Mittelwertunterschieden herangezogen. In den Mittelwertsdifferenzen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant.

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 den Gesundheitszustand herangezogen.

In den Responderanalysen zeigt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand sowohl bei einer MID von 7 Punkten als auch bei einer MID von 10 Punkten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Es liegt somit hinsichtlich des Gesundheitsstatus kein Vor- oder Nachteil vor.

#### *Schmerz (BPI-SF)*

Für die Betrachtung der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (präspezifiziert in der Studie MONALEESA-3) für die verschiedenen Operationalisierungen wird jeweils die MMRM-Analyse herangezogen. Die Schmerzintensität anhand der BPI-SF Items 3-6 bildet einen gleichgewichteten Durchschnitt verschiedener Schmerzen ab. Von diesen besitzt der von den Patientinnen empfundene stärkste Schmerz (Item 3) eine besondere Bedeutung und wird daher separat dargestellt. Die Ergebnisse zur durchschnittlichen Schmerzintensität (BPI-SF Items 3-6) werden nur ergänzend dargestellt. Die Beeinträchtigung durch Schmerzen (IBPI-SF Items 9 a-g) wird ebenfalls in die Bewertung eingeschlossen.

Für die Endpunkte Schmerz, ausgewertet anhand des stärksten Schmerzes (BPI-SF Item 3) und Beeinträchtigung durch den Schmerz (BPI-SF Items 9 a-g) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

#### *Symptomatik*

Die Symptomatik wurde in der Studie MONALEESA-3 mittels der Symptomskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Es wird jeweils die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte betrachtet.

Für keine der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie MONALEESA-3 der globale Gesundheitsstatus und die Funktionsskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erfasst. Es wird jeweils die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte betrachtet.

Für keine der 5 Funktionsskalen noch für den globalen Gesundheitszustand zeigt 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*

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.

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

Es zeigte sich bezüglich 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.

### *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.

### *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 oder 4). Die darin enthaltenen Neutropenien (CTCAE Grad 3 oder 4) stellen hierbei das führende Ereignis dar.

### Gesamtbewertung / Fazit

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant in der Teilpopulation a1 liegen aus der Studie MONALEESA-3 Ergebnisse im Vergleich zu Fulvestrant zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (Symptomatik, Gesundheitszustand und Schmerz), Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich in der MONALEESA-3-Studie ein Vorteil von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber Fulvestrant.

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

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Nebenwirkungen liegen statistisch signifikante und bedeutsame Nachteile für Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant hinsichtlich der Endpunkte schwerwiegende UE, schwere UE (CTCAE-Grad 3 bis 4), Therapieabbrüche wegen UE und im Detail der benannten spezifischen UE vor.

Das Nebenwirkungsprofil von Ribociclib unterscheidet sich insgesamt deutlich von dem Nebenwirkungsprofil einer endokrinen Therapie. Die Nebenwirkungen haben in Studien unter den Patientinnen, die Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant erhielten, sehr häufig zur Einnahmeverzögerung oder zu einer Unterbrechung der Medikation geführt. 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 des Vorteils im Gesamtüberleben und der bedeutsamen Nachteile bei den Nebenwirkungen gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant in der Behandlung von postmenopausalen Patientinnen mit HR+ und HER2- fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, ein geringer Zusatznutzen gegenüber Fulvestrant festgestellt wird.

### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

In der randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie MONALEESA-3 wurde Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fulvestrant verglichen. Da der Nutzenbewertung die Ergebnisse von nur einer Studie zugrunde liegen, können hinsichtlich der Aussagesicherheit maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotential wird für die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben ebenso als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotential für die Endpunkte Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität wird als hoch eingestuft. Eine Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung ist jedoch nicht gerechtfertigt.

Die Aussagesicherheit wird für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

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

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Begründung:

Mortalität

Das Gesamtüberleben war in der Studie MONALEESAS-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. In der Studie MONALEESA-3 betrug die mediane Überlebenszeit zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts vom 3. Juni 2019 im Vergleichsarm 35,4 Monate. Im Interventionsarm (Ribociclib + Fulvestrant) war die mediane Überlebenszeit noch nicht erreicht.

In der Dossierbewertung des IQWiG werden in der hier vorliegenden spezifischen Datenkonstellation für den Endpunkt Gesamtüberleben zusätzlich die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie MONALEESA-3 in der vom IQWiG vorgenommenen Gesamtabwägung berücksichtigt.

Für die Gesamtpopulation der Studie MONALEESA-3 zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Ribociclib + Fulvestrant.

Hierzu führt das IQWiG aus, dass zum vorliegenden Datenschnitt 78 % der für die finale Analyse geplanten Todesfälle erreicht sind (275 von 351). Die Teilpopulation B1 umfasst lediglich 19 % der Studienpopulation. Es besteht allerdings eine Konsistenz der Effektrichtung und Lage der Punktschätzungen zwischen den hier vorliegenden Teilpopulationen A1 und B1 sowie der Gesamtpopulation. Eine ähnliche Situation zeigte sich bereits zu dem früheren Datenschnitt der Erstbewertung, damals basierend auf einer deutlich geringeren Anzahl von Todesfällen.

Auf diesen methodischen Aspekten basierend sowie in Anbetracht der vorliegenden aussagekräftigen Daten zum Gesamtüberleben sieht der G-BA in dieser besonderen Datenkonstellation eine hinreichende Grundlage, um für den Endpunkt Gesamtüberleben zusätzlich die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie MONALEESA-3 in der Gesamtbewertung zum Zusatznutzen ausnahmsweise zu berücksichtigen. Im Unterschied zur Erstbewertung von Ribociclib im vorliegenden Anwendungsgebiet, in der von einer Berücksichtigung der Ergebnisse der Gesamtpopulation auf Basis der damaligen Datenlage abgesehen wurde, liegt für die vorliegende Neubewertung nach Ablauf der Befristung eine wesentlich aussagekräftigere Datenlage zum Gesamtüberleben vor.

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.

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 verlängert.

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. Diese Daten sind im vorliegenden Fall von Relevanz, da eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und / oder Lebensqualität assoziiert sein kann.

Einschränkend ist hier 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.

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.

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

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

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

#### *Gesundheitszustand*

In der Studie MONALEESA-3 wurden mit der visuellen Analogskala (VAS) 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 Punkten vor.

In der Dossierbewertung des IQWiG wurden die Analysen von Mittelwertunterschieden herangezogen. Zusätzlich wurden die Responderanalysen im Anhang der Dossierbewertung dargestellt. Es liegen keine Ausführungen zur Entscheidungsfindung bezüglich der Einbeziehung von stetigen Analysen bzw. Responderanalysen vor.

In der jüngeren Vergangenheit wurden vom IQWiG die Responderanalysen nicht herangezogen, da die der Herleitung der Minimal important difference MID zugrundeliegende Studie (Pickard et al., 2007) vom IQWiG als nicht mehr geeignet eingestuft wird, um die Validität der MID zu belegen. Begründet wird dies 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.

Anstelle der Responderanalysen wurden vom IQWiG die Analysen von Mittelwertunterschieden herangezogen.

Für die Teilpopulation b1 lagen keine Ergebnisse zu den Analysen von Mittelwertunterschieden vor.

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 den Gesundheitszustand herangezogen.

In den Responderanalysen zeigt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand sowohl bei einer MID von 7 Punkten als auch bei einer MID von 10 Punkten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Es liegt somit hinsichtlich des Gesundheitsstatus kein Vor- oder Nachteil vor.

#### *Schmerz (BPI-SF)*

Für die Betrachtung der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (präspezifiziert in der Studie MONALEESA-3) für die verschiedenen Operationalisierungen wird jeweils die MMRM-Analyse herangezogen. Die Schmerzintensität anhand der BPI-SF Items 3-6 bildet einen gleichgewichteten Durchschnitt verschiedener Schmerzen ab. Von diesen besitzt der von den Patientinnen empfundene stärkste Schmerz (Item 3) eine besondere Bedeutung und wird daher separat dargestellt. Die Ergebnisse zur durchschnittlichen Schmerzintensität (BPI-SF Items 3-6) werden nur ergänzend dargestellt. Die Beeinträchtigung durch Schmerzen (BPI-SF Items 9 a-g) wird ebenfalls in die Bewertung eingeschlossen.

Für die Endpunkte Schmerz, ausgewertet anhand des stärksten Schmerzes (BPI-SF Item 3) und Beeinträchtigung durch den Schmerz (BPI-SF Items 9 a-g) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

#### *Symptomatik*

Die Symptomatik wurde in der Studie MONALEESA-3 mittels der Symptomskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Für die vorliegende Bewertung wird die Auswertung der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Symptomatik herangezogen.

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

#### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie MONALEESA-3 der globale Gesundheitsstatus und die Funktionsskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 eingesetzt. Es wird für die vorliegende Bewertung die Auswertung der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Lebensqualität um  $\geq 10$  Punkte herangezogen.

Für die Symptomskala emotionale Funktion zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant.

Im Endpunkt emotionale Funktion zeigt sich zum Merkmal Alter ( $< 65$  Jahre,  $\geq 65$  Jahre) eine statistisch signifikante Effektmodifikation. Die Ergebnisse weisen auf einen günstigeren Effekt in diesem Endpunkt für ältere Patienten  $\geq 65$  Jahre hin.

#### 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 94,9 % der Patientinnen.

#### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### *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 Effekt zuungunsten von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant.

#### *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.

#### *Spezifische UE*

Es zeigen sich im Detail bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen statistisch signifikante Nachteile der Kombination aus Ribociclib plus Fulvestrant gegenüber Fulvestrant hinsichtlich des Endpunkts „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (CTCAE Grad 3 oder 4). Die darin enthaltenen Neutropenien (CTCAE-Grad 3 oder 4) stellen hierbei das führende Ereignis dar.

#### Gesamtbewertung / Fazit

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant in der Teilpopulation b1 liegen aus der Studie MONALEESA-3 Ergebnisse im Vergleich zu Fulvestrant zur Mortalität (Gesamtüberleben), zur Morbidität (Symptomatik, Schmerz und Gesundheitszustand), zur Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich in den Auswertungen für die Teilpopulation b1 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Unter Berücksichtigung der angeführten methodischen Aspekte sowie in Anbetracht der vorliegenden aussagekräftigen Daten zum Gesamtüberleben sieht der G-BA in dieser besonderen Datenkonstellation eine hinreichende Grundlage, um für den Endpunkt Gesamtüberleben zusätzlich die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie MONALEESA-3 in der Gesamtbewertung zum Zusatznutzen ausnahmsweise zu berücksichtigen. Diese zeigen für Endpunkt Gesamtüberleben (Gesamtpopulation) einen Vorteil von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber Fulvestrant.

In der Kategorie Morbidität zeigt sich für die Endpunkte Symptomatik und Gesundheitszustand jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt emotionale Funktion in der Endpunktkategorie Lebensqualität zeigt sich ein Vorteil von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber Fulvestrant.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Nebenwirkungen liegen statistisch signifikante und bedeutsame Nachteile für Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant hinsichtlich der Endpunkte schwere UE (CTCAE-Grad 3 bis 4), Therapieabbrüche wegen UE und im Detail der benannten spezifischen UE vor.

Das Nebenwirkungsprofil von Ribociclib unterscheidet sich insgesamt deutlich von dem Nebenwirkungsprofil einer endokrinen Therapie. Die Nebenwirkungen haben in Studien unter

den Patientinnen, die Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant erhielten, sehr häufig zur Einnahmeverzögerung oder zu einer Unterbrechung der Medikation geführt. 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 des Vorteils im Gesamtüberleben aus der Gesamtpopulation, des Vorteils bezüglich der Skala „emotionale Funktion“ in der Endpunktkategorie Lebensqualität und der bedeutsamen Nachteile bei den Nebenwirkungen gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant in der Behandlung von postmenopausalen Patientinnen mit HR+ und HER2- fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit vorangegangener endokriner Therapie ein geringer Zusatznutzen gegenüber Fulvestrant festgestellt wird.

#### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

In der randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie MONALEESA-3 wurde Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fulvestrant verglichen.

Da der Nutzenbewertung die Ergebnisse von nur einer Studie zugrunde liegen, können hinsichtlich der Aussagesicherheit maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Für die vorliegende Bewertung werden außer für den Endpunkt Gesamtüberleben die Auswertungen der Teilpopulation b1 (postmenopausale Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie) herangezogen. Für den Endpunkt Gesamtüberleben werden aus den beschriebenen Gründen die Ergebnisse der Gesamtpopulation herangezogen.

Das Verzerrungspotential wird für die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation als niedrig eingestuft.

Allerdings ist die Berücksichtigung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben der Gesamtpopulation für die Bewertung des Zusatznutzens in der Teilpopulation b1 mit relevanten Unsicherheiten verbunden. Daher erfolgt die Einstufung der Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Anhaltspunkt“.

## 2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Ribociclib aufgrund des Ablaufes der Befristung des Beschlusses vom 4.07.2019. Die Bewertung bezieht sich ausschließlich auf den Einsatz von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung von HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs bei folgenden Patientenpopulationen:

a1) Postmenopausale 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

### 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 der 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 03.06.2019 relevant.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigte sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Vorteil von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber Fulvestrant.

Die Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen 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 des Vorteils im Gesamtüberleben und der bedeutsamen Nachteile bei den Nebenwirkungen gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant in der Behandlung von postmenopausalen Patientinnen mit HR+ und HER2- fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen gegenüber Fulvestrant festgestellt wird.

### zu Teilpopulation b1)

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

Eine weitere endokrine Therapie in Abhängigkeit von 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 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 der 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 03.06.2019 relevant.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich in den Auswertungen für die Teilpopulation b1 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der hier vorliegenden spezifischen Datenkonstellation und in Anbetracht der vorliegenden aussagekräftigen Daten zum Gesamtüberleben sieht der G-BA eine hinreichende Grundlage, um für den Endpunkt Gesamtüberleben zusätzlich die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie MONALEESA-3 in der Gesamtbewertung zum Zusatznutzen ausnahmsweise zu berücksichtigen.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation zeigt sich ein Vorteil von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber Fulvestrant.

In der Kategorie Morbidität zeigt sich für die Endpunkte Symptomatik und Gesundheitszustand jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt emotionale Funktion in der Endpunktkategorie Lebensqualität zeigt sich ein Vorteil von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber Fulvestrant.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Nebenwirkungen liegen statistisch signifikante und bedeutsame Nachteile für Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant hinsichtlich der Endpunkte schwere UE (CTCAE-Grad 3 bis 4), Therapieabbrüche wegen UE und im Detail bei dem spezifischen UE Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems vor.

In einer Abwägungsentscheidung des Vorteils im Gesamtüberleben aus der Gesamtpopulation, des Vorteils bezüglich der Skala „emotionale Funktion“ in der Endpunktkategorie Lebensqualität und der bedeutsamen Nachteile bei den Nebenwirkungen gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant in der Behandlung von postmenopausalen Patientinnen mit HR+ und HER2- fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit vorangegangener endokriner Therapie ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber Fulvestrant festgestellt wird.

Die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen wird in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft, weil die Berücksichtigung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben der Gesamtpopulation für die Bewertung des Zusatznutzens in der Teilpopulation b1 mit relevanten Unsicherheiten verbunden ist.

## **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 geringfügigen Abweichungen in den Patientenzahlen im Vergleich zum benannten Palbociclib-Beschluss ergeben sich lediglich durch die Verwendung von aktuelleren Daten zur Inzidenz und Prävalenz von Brustkrebs in Deutschland sowie durch die Berücksichtigung des aktuellen Anteils der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation von 87,7 %.

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: 2. Juni 2020):

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

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

## **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. August 2020).

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.

### Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ribociclib	an Tag 1 - 21 eines 28-tage- Zyklus	13	21	273
plus Fulvestrant				
Fulvestrant	kontinuierlich, Zyklus 1: 1 x an Tag 1, 15 und 29  ab Zyklus 2: 1 x monatlich	14	1	14
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation a1)				
Anastrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Letrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Exemestan	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Tamoxifen	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Patientenpopulation b1)				
Tamoxifen	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Anastrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Fulvestrant	kontinuierlich, Zyklus 1: 1 x an Tag 1, 15 und 29  ab Zyklus 2: 1 x monatlich	14	1	14
Letrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Exemestan	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Everolimus + Exemestan				
Everolimus	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Exemestan	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstage	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ribociclib	600 mg	600 mg	3 x 200 mg	273	819 x 200 mg
plus Fulvestrant					
Fulvestrant	500 mg	500 mg	2 x 250 mg	14	28 x 250 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a1)					
Anastrozol	1 mg	1 mg	1 x 1 mg	365	365 x 1 mg
Letrozol	2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	365	365 x 2,5 mg
Exemestan	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	365	365 x 25 mg
Tamoxifen	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	365	365 x 20 mg -
Patientenpopulation b1)					
Tamoxifen	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	365	365 x 20 mg -
Anastrozol	1 mg	1 mg	1 x 1 mg	365	365 x 1 mg
Fulvestrant	500 mg	500 mg	2 x 250 mg	14	28 x 250 mg
Letrozol	2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	365	365 x 2,5 mg
Exemestan	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	365	365 x 25 mg
Everolimus + Exemestan					
Everolimus	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365	365 x 10 mg
Exemestan	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	365	365 x 25 mg

### Kosten:

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

### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Ribociclib	189 FTA	7.086,87 €	1,77 €	411,92 €	6.673,18 €
Fulvestrant	6 ILO	2.024,98 €	1,77 €	98,88 €	1.924,33 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Anastrozol <sup>4</sup>	100 FTA	55,83 €	1,77 €	3,66 €	50,40 €
Letrozol <sup>4</sup>	120 FTA	59,86 €	1,77 €	3,98 €	54,11 €
Exemestan <sup>4</sup>	100 FTA	124,05 €	1,77 €	9,19 €	113,09 €
Tamoxifen <sup>4</sup>	100 FTA	21,63 €	1,77 €	0,88 €	18,98 €
Letrozol <sup>4</sup>	120 FTA	59,86 €	1,77 €	3,98 €	54,11 €
Fulvestrant	6 ILO	2.024,98 €	1,77 €	98,88 €	1.924,33 €
Everolimus	90 TAB	4.449,98 €	1,77 €	220,66 €	4.227,55 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; ILO = Injektionslösung; Tab = Tabletten					

Stand Lauer-Taxe: 1. August 2020

### 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.

<sup>4</sup> Festbetrag

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, 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 29. Februar 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ribociclib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 2. März 2020 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 28. Mai 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Juni 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Juni 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Juli 2020 statt.

Mit Schreiben vom 6. Juli 2020 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 30. Juli 2020 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 11. August 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. August 2020 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	7. August 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	1. Juli 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. Juli 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	14. Juli 2020 21. Juli 2020 4. August 2020	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. August 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. August 2020	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. August 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken