

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ribociclib (Kisqali®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 29.08.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	26
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	30
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	33

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-9: Ausmaß des Zusatznutzens: Ribociclib + Letrozol vs. Letrozol	19
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	30
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	30
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	31
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	31
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	32

Abbildungsverzeichnis

Keine Abbildung enthalten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CBR	Clinical Benefit Rate (klinische Nutzenrate)
CDK	Cyclin dependent kinase (Cyclin-abhängige Kinase)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom P450
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer (Europäische Organisation für Krebsforschung und -behandlung)
EQ-5D	EuroQoL 5 Dimensionen Questionnaire
ER	Estrogen receptor (Östrogenrezeptor)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HER	Human Epidermal Growth Factor Receptor (humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)
HR	Hormonrezeptor
HR	Hazard Ratio
IC50	mittlere inhibitorische Konzentration
KI	Konfidenzintervall
ORR	Overall response rate (Gesamtansprechrate)
OS	Overall survival (Gesamtüberleben)
µM	Mikromolar
mTOR	mammalian Target of Rapamycin
n. e.	nicht erreicht
ng	Nanogramm
PFS	Progression-free survival (Progressionsfreies Überleben)
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase(n)
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire-Core 30
QLQ-BR23	Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Rb	Retinoblastom-Protein
RR	Risk Ratio
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
VAS	Visuelle Analogskala

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Novartis Pharma GmbH
Anschrift:	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 90429 Nürnberg

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Dr. Volker Stemmer
Position:	Head Market Access Management Solid Tumors
Adresse:	Roonstraße 25 90429 Nürnberg
Telefon:	0911/27313150
Fax:	0911/27317150
E-Mail:	volker.stemmer@novartis.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Novartis Europharm Limited
Anschrift:	Novartis Europharm Limited Frimley Business Park Camberley GU16 7SR Vereinigtes Königreich

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Ribociclib
Handelsname:	Kisqali®
ATC-Code:	L01XE42

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Ribociclib ist ein selektiver Inhibitor der Cyclin-abhängigen Kinasen (CDK) 4 und 6. Der CDK 4/6-Komplex ist ein Schlüsselregulator des Retinoblastom-Proteins (Rb). In seinem hypophosphorylierten Zustand unterdrückt dieses die Expression von Proteinen, die für den Übergang in die S-Phase und den Fortgang des Zellzyklus wesentlich sind. Die G1-Cyclin-abhängigen Kinasen CDK 4 und 6 initiieren im Komplex mit Cyclin D die Phosphorylierung von Rb und heben damit die repressiven Effekte von Rb auf die Zellzyklusprogression auf. Mutationen des Cyclin-CDK-Retinoblastom-Signalweges werden beim Mammakarzinom besonders häufig beobachtet und vermitteln die Resistenz gegen die endokrine Therapie. Durch die selektive Inhibition von CDK4/6 hemmt Ribociclib die Proliferation von Tumorzellen mit diesen Mutationen. Die Kombination von Ribociclib mit einem Aromatasehemmer verstärkt seine Wirkung.

Ribociclib ist neben Palbociclib der zweite in Deutschland zugelassene CDK4/6-Inhibitor. Mit Ausnahme von Palbociclib unterscheidet sich der Wirkmechanismus von Ribociclib von allen anderen für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln. Diese wirken entweder über eine Hemmung der Östrogensynthese (Aromatasehemmer), als Östrogenrezeptorantagonist (z. B. Fulvestrant) oder Östrogenrezeptormodulator (z. B. Tamoxifen), als Angiogenesehemmer (Bevacizumab) oder wirken als mTOR-Inhibitor der Resistenzbildung durch Überaktivierung des PI3K/AKT/mTOR-Signalwegs entgegen

(Everolimus). Der Wirkmechanismus von Ribociclib unterscheidet sich darüber hinaus grundsätzlich von dem der Chemotherapeutika, welche unspezifisch alle proliferierenden Zellen angreifen.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Kisqali wird in Kombination mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit einem Hormonrezeptor(HR) positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor Rezeptor 2(HER2) negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom als initiale endokrin basierte Therapie angewendet.	22.08.2017	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	-

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	Letrozol
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Ein Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV fand am 23. September 2016 statt (Beratungsanforderung 2016-B-114). Entsprechend der Festlegung des G-BA stellen für Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet Anastrozol oder Letrozol oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind, zweckmäßige Vergleichstherapien dar.

Mit der Wahl von Letrozol als zweckmäßiger Vergleichstherapie folgt Novartis der Festlegung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Ergänzend weist Novartis jedoch darauf hin, dass aus Sicht von Novartis neben Anastrozol, Letrozol und, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind, neben Tamoxifen auch die Kombination Everolimus plus Exemestan Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Der Nachweis des Zusatznutzens basiert auf den Ergebnissen der Zulassungsstudie MONALEESA-2, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Ribociclib in Kombination mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Letrozol in der Erstlinienbehandlung des HR-positiven HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs untersucht wurden. Aufgrund der variablen Beobachtungszeiten erfolgte die Auswertung patientenberichteter Zielgrößen und unerwünschter Ereignisse mittels Überlebenszeitanalysen. Für die patientenrelevanten Endpunkte lassen sich die Ergebnisse¹ wie folgt zusammenfassen:

Für das **Gesamtüberleben** zeigte sich bislang kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen, allerdings zeichnete sich ein deutlicher Trend unter Ribociclib in Kombination mit Letrozol ab (HR = 0,75 [0,52; 1,08]; p = 0,059). Für das Gesamtüberleben zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation für das Stratifizierungsmerkmal „Leber- und/oder Lungenmetastasen“. In der Subgruppe der Patientinnen ohne Leber- und/oder Lungenmetastasen war der Vorteil der Ribociclib + Letrozol-Therapie statistisch signifikant (HR = 0,53 [0,29; 0,998]; p = 0,046). In der Studie MONALEESA-2 umfasst diese Subgruppe 44,2 % der Studienpopulation. Für Patientinnen mit Leber- und/oder Lungenmetastasen ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR = 0,91 [0,57; 1,43]; p = 0,672).

Hinsichtlich der Aussagekraft der Subgruppen-Ergebnisse ist mit hinreichend hoher Sicherheit von unterschiedlichen Therapieeffekten in der Subgruppe der Patientinnen mit

¹ Signifikanztests:

- Analysen der Gesamtpopulation für die Endpunkte OS, PFS und Tumoransprechen: einseitiger p-Wert basierend auf einem Logrank-Test bzw. Cochran-Mantel-Haenzel Chi-Quadrat Test entsprechend der Planung im Studienprotokoll (Signifikanzniveau 0,025).
- Analyse der Gesamtpopulation für alle weiteren Endpunkte und aller Subgruppen: zweiseitiger p-Wert zum Signifikanzniveau 0,05.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Leber- und/oder Lungenmetastasen bzw. jener ohne Leber- und/oder Lungenmetastasen auszugehen, da

- für das Subgruppenmerkmal „Leber- und/oder Lungenmetastasen“ bei mehreren Endpunkten ein positiver Interaktionstest mit gleichgerichteten Effekten in den einzelnen Subgruppen auftrat,
- das Merkmal ein bekannter krankheitsspezifischer Effektmodifikator ist und somit eine biologische Rationale für einen unterschiedlichen Effekt in den jeweiligen Subgruppen vorliegt,
- es sich bei dem Merkmal um einen Stratifizierungsfaktor der Randomisierung handelt.

Das **progressionsfreie Überleben**, der primäre Studienendpunkt, konnte signifikant von 16,0 Monaten im Letrozol-Arm auf 25,3 Monate im Ribociclib + Letrozol-Arm verlängert werden (HR = 0,57 [0,46; 0,70]; $p < 0,001$).

Die **Einleitung einer Chemotherapie** war im Ribociclib + Letrozol-Arm signifikant später erforderlich als im Kontrollarm der Studie (HR = 0,65 [0,50; 0,85]; $p = 0,001$).

Sowohl die **Gesamtansprechrates** (ORR) als auch die **klinische Nutzenrate** (CBR) waren mit 42,5% (vs. 28,7 %) und 79,9 % (vs. 73,1 %) in der Ribociclib + Letrozol-Gruppe statistisch signifikant höher als in der Vergleichsgruppe ($p < 0,001$ bzw. $p = 0,018$). Für die Gesamtansprechrates ergab sich ebenfalls ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Stratifizierungsmerkmal „Leber- und/oder Lungenmetastasen“. Die Gesamtansprechrates für Patientinnen ohne Leber- und/oder Lungenmetastasen war im Ribociclib + Letrozol-Arm statistisch signifikant höher als im Letrozol-Arm (RR = 2,1 [1,4; 3,2]; $p < 0,001$). Für Patientinnen mit Leber- und/oder Lungenmetastasen lag dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied vor. Das bessere Ansprechen der Patientinnen ohne Leber- und/oder Lungenmetastasen ist eine mögliche Erklärung für den signifikanten Vorteil beim Gesamtüberleben dieser Subpopulation.

Die **krankheitsbedingten Symptome** wurden in der Studie MONALEESA-2 mittels der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 sowie über das indikationsspezifische Ergänzungsmodul EORTC QLQ-BR23 erfasst. Signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen wurden für die Krankheitssymptomatik nicht beobachtet.

Für den **Gesundheitszustand** gemessen mit der visuellen Analogskala des EQ-5D ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Die **gesundheitsbezogenen Lebensqualität** wurde mittels der Lebensqualitätsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 sowie des krankheitsspezifischen Ergänzungsmoduls

EORTC BR-23 erhoben. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Die Auswertungen zur **Verträglichkeit** zeigen, dass für nahezu alle Patientinnen in beiden Studienarmen der Studie MONALEESA-2 ein unerwünschtes Ereignis dokumentiert wurde (Ribociclib + Letrozol-Arm: 99,1 %, Letrozol-Arm: 97,6 %). Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, traten unter Ribociclib + Letrozol signifikant früher auf. Die beobachteten Effekte bezüglich schwerer UE und SUE wurden maßgeblich durch Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (vor allem Neutropenien) bestimmt. Neutropenien sind eine dosisabhängige Nebenwirkung der CDK4/6-Inhibition. Sie sind transient und reversibel. Hinsichtlich der wirkstoffspezifischen unerwünschten Ereignisse auf Grundlage der SOC (Systemorganklassen) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ribociclib + Letrozol für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, CTCAE-Grad 3/4“, vor allem Neutropenien und Leukopenien. Neutropenien und Leukopenien werden mittels labortechnischer Verfahren diagnostiziert und sind für die Patientinnen nicht direkt wahrnehmbar. Neutropenien der CTCAE-Grade 3 und 4 sind therapierelevant, weil unmittelbar Maßnahmen ergriffen müssen, um der Neutropenie entgegenzuwirken bzw. einer Verschlechterung wie z. B. dem Übergang in eine febrile Neutropenie vorzubeugen. Das für die Patientinnen spürbare Konzept zur Abbildung der Neutropenie sind Infektionen. Für die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ribociclib + Letrozol, allerdings war die Größe des Effekts geringfügig (HR = 1,24 [1,00; 1,53]; p = 0,045). Febrile Neutropenien traten mit einer Häufigkeit von 1,2 % unter der Therapie mit Ribociclib + Letrozol selten auf und bewirkten in keinem Fall einen Therapieabbruch.

Bezüglich der SOC „Untersuchungen (CTCAE-Grad 3 und 4)“ zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ribociclib und Letrozol, der neben einer Verminderung der Neutrophilen- sowie Leukozytenzahl maßgeblich auf erhöhte Aminotransferase-Werte (AST/ALT) zurückzuführen ist. Für die Systemorganklasse „Erkrankungen der Leber und der Gallenblase“, die die für die Patientinnen unmittelbar spürbaren Folgen der Hepatotoxizität erfasst, ergab sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR = 1,41 [0,63; 3,13]; p = 0,401). QT-Verlängerungen, die neben der Neutropenie und der hepatobiliären Toxizität von der EMA als besonderes Sicherheitsrisiko beschrieben wurden, werden ebenfalls über die SOC „Untersuchungen“ erfasst. Eine Grad 3/4 QT-Verlängerung trat unter der Therapie mit Ribociclib + Letrozol mit einer Häufigkeit von 0,9 % nur selten auf. In Bezug auf die SOC „Herzkrankungen“ und „Gefäßkrankungen“, über die patientenrelevante kardiovaskuläre Ereignisse abgebildet werden, ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

zwischen den Behandlungsarmen: HR = 1,38 [0,81; 2,35]; p = 0,231 bzw. HR = 0,87 [0,69; 1,10]; p = 0,246.

Für die SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Kombinationstherapie von Ribociclib und Letrozol, der maßgeblich auf eine Vermeidung muskuloskelettaler Schmerzen zurückzuführen ist (HR = 0,77 [0,64; 0,93]; p = 0,006).

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Die Nutzenbewertung beruht auf der randomisierten kontrollierten Studie MONALEESA-2, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Ribociclib + Letrozol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Letrozol bei Patientinnen der Zielpopulation evaluiert wurden. Aufgrund der hohen Evidenzstufe (Evidenzstufe Ib), der guten Studienqualität sowie der Validität der herangezogenen Endpunkte ist die Aussagekraft der Nachweise als „hoch“ einzustufen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Aufgrund der erbrachten Nachweise begründet sich der Zusatznutzen von Ribociclib plus Letrozol gegenüber der Letrozol-Monotherapie dabei wie folgt (detaillierte Angaben in Tabelle 1-9):

In der Kategorie **Mortalität** zeichnete sich ein deutlicher Trend zu einem verlängerten Gesamtüberleben unter der Therapie mit Ribociclib + Letrozol ab (HR = 0,75 [0,52; 1,08]; p = 0,059). Für Patientinnen ohne Leber- und/oder Lungenmetastasen ergibt sich ein Zusatznutzen von Ribociclib und Letrozol aus einer annähernden Halbierung des Mortalitätsrisikos (HR = 0,53 [0,29; 0,998]; p = 0,046). Unter der Kombination wird somit eine im vorliegenden Anwendungsgebiet bislang nicht erreichte moderate Verlängerung der Überlebensdauer erzielt. Gemäß den Vorgaben der AM-NutzenV und ist der Zusatznutzen von Ribociclib + Letrozol in der Dimension „Mortalität“ für die genannte Subgruppe als **beträchtlich** einzustufen.

In der Dimension **Morbidität** zeigte sich für das progressionsfreie Überleben ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für Ribociclib + Letrozol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (HR = 0,57 [0,46; 0,70]; p < 0,001). Dabei handelt es sich um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV:

- In der klinischen Versorgung hat eine Tumorprogression direkte und unmittelbare Konsequenzen, die sowohl als therapielevant als auch als patientenrelevant betrachtet werden. Hierzu zählen u. a. Maßnahmen, die zwingend ergriffen werden müssen, z. B. Kontrolluntersuchungen in kurzen Zeitabständen und/oder ein Abbruch bzw. Wechsel der antineoplastischen Therapie, um dem Fortschreiten der Erkrankung entgegenzuwirken.
- Das progressionsfreie Überleben ist aus Sicht der Patientinnen ein relevanter Endpunkt. In einer Patientenpräferenz-Studie stuften Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens als das nach dem Gesamtüberleben zweitwichtigste Behandlungsergebnis ein.
- Das progressionsfreie Überleben ist ein valider Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben. In der vorgelegten Validierungsstudie im Anwendungsgebiet HR-positives/HER2-negatives, metastasiertes Mammakarzinom wurde auf Basis metaanalytischer Zusammenfassungen von randomisierten Studien auf Endpunktebene eine statistische signifikante Korrelation zwischen PFS bzw. TTP und OS gezeigt. Bestätigt wird der Zusammenhang durch eine Auswertung eines deutschen Tumorregisters zum Mammakarzinom. In dieser Analyse hatten Patientinnen mit einem kürzeren progressionsfreien Überleben während der initialen endokrinen Therapie ein kürzeres Gesamtüberleben als solche mit längerem progressionsfreiem Überleben.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Neben der Verlängerung des progressionsfreien Überlebens zeigen auch statistisch signifikant höhere Tumoransprechraten die Überlegenheit der Therapie mit Ribociclib, die Gesamtansprechraten war mit 42,5 % durch die zusätzliche Ribociclib-Therapie deutlich höher als in der Letrozol-Gruppe, in der die ORR nur 28,7 % betrug.

Für Patientinnen, im vorliegenden Anwendungsgebiet ist die Hinauszögerung der Behandlung mit einer zytotoxischen Chemotherapie von Relevanz, da dies myelosuppressiven, aber auch weiteren schwerwiegenden Nebenwirkungen sowie mit einer intravenösen Applikation verbunden ist und einen Übergang in ein weiter fortgeschrittenes Krankheitsstadium signalisiert. Die Einleitung einer Chemotherapie war im Ribociclib + Letrozol-Behandlungsarm signifikant später erforderlich als im Kontrollarm (HR = 0,65 [0,50; 0,85]; $p = 0,001$).

Für die Endpunkte **Krankheitssymptomatik** und **Gesundheitszustand** ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Zu berücksichtigen ist, dass viele Patientinnen in der betrachteten frühen Phase des Krankheitsverlaufs keine bzw. eine nur schwach ausgeprägte Symptomatik aufweisen. Zudem ist es Ziel der Behandlung, durch regelmäßige Kontrollen frühzeitig eine Tumorprogression zu erkennen und die Therapie umzustellen, bevor es zu einer stärkeren Ausprägung von Symptomen und einer deutlichen Verschlechterung der Lebensqualität kommt. Zur Bewertung des Zusatznutzens sind diese Endpunkte in der vorliegenden Indikation daher nur von eingeschränkter Aussagekraft.

Nach den Kriterien der AM-NutzenV sowie unter Berücksichtigung der Größe der beobachteten Effekte ergibt sich insgesamt in der Nutzenkategorie „Morbidity“ ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Ribociclib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Ergebnisse zu **Gesundheitsbezogenen Lebensqualität** ergaben keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Der Zusatznutzen in der Kategorie „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ ist daher als **nicht belegt** einzustufen.

Hinsichtlich der **Verträglichkeit** liegen in den Endpunkten „schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)“, „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ und „Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten“ ein statistisch signifikanter Nachteil von Ribociclib + Letrozol vor. Die Unterschiede wurden maßgeblich durch Veränderungen von Laborparametern (insbesondere Neutropenien) bestimmt. Die Betrachtung von Systemorganklassen, die substanzspezifische patientenrelevante Ereignisse erfassen, ergab keine bzw. nur geringe Unterschiede zuungunsten und zugunsten von Ribociclib + Letrozol. Insbesondere führten die unerwünschten Ereignisse im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo + Letrozol nicht zu einer signifikanten Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. In der Gesamtschau werden die Nebenwirkungen zwar als bedeutsam, aber

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

überwiegend als transient und behandelbar eingestuft und rechtfertigen daher keine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens.

Fazit

Der Zusatznutzen von Ribociclib + Letrozol gegenüber Letrozol bei der Behandlung von postmenopausalen Frauen mit einem HR-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom ergibt sich aus der Verlängerung des Gesamtüberlebens (Subpopulation „Patientinnen ohne Leber- und/oder Lungenmetastasen“), der Verzögerung der Krankheitsprogression, der Erhöhung der Remissionsraten sowie der Hinauszögerung der Notwendigkeit einer Chemotherapie. Nach den Vorgaben der AM-NutzenV sowie unter Berücksichtigung der Effektstärken, des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung, ist der Zusatznutzen von Ribociclib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie damit für alle Patientinnen im zugelassenen Anwendungsgebiet mit hoher Aussagesicherheit als **beträchtlich** einzustufen.

Tabelle 1-9: Ausmaß des Zusatznutzens: Ribociclib + Letrozol vs. Letrozol

Endpunktkategorie Endpunkt Subgruppenmerkmal Subgruppe	Ribociclib + Letrozol vs. Letrozol Effektschätzer [95%-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit*	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben		
Gesamtpopulation	Median (Monate): n. e. vs. 33,0 HR: 0,75 [0,52; 1,08] p = 0,059 [†]	
Leber- und/oder Lungenmetastasen		
Ja	Median (Monate): n. e. vs. 33,0 HR: 0,91 [0,57; 1,43] p = 0,672	Zusatznutzen nicht belegt
Nein	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,53 [0,29; 0,998] p = 0,046 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben	Median (Monate): 25,3 vs. 16,0 HR: 0,57 [0,46; 0,70] p < 0,001 [†] Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Endpunkt Subgruppenmerkmal Subgruppe	Ribociclib + Letrozol vs. Letrozol Effektschätzer [95%-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit*	Ausmaß des Zusatznutzens
Zeit bis zur ersten (nächsten) Chemotherapie	Median (Monate): n. e. vs. 33,0 HR: 0,65 [0,50; 0,85] p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch [‡]	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Tumoransprechen		
Gesamtansprechrates (ORR)		
Gesamtpopulation	42,5% vs. 28,7% RR: 1,5 [1,2; 1,8] p < 0,001 [†]	
Leber- und/oder Lungenmetastasen		
Ja	46,7% vs. 37,2% RR: 1,3 [1,0; 1,6] p = 0,063	Zusatznutzen nicht belegt
Nein	37,5% vs. 17,5% RR: 2,1 [1,4; 3,2] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Klinische Nutzenrate (CBR)	79,9% vs. 73,1% RR: 1,1 [1,0; 1,2] p = 0,018 [†] Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Endpunkt Subgruppenmerkmal Subgruppe	Ribociclib + Letrozol vs. Letrozol Effektschätzer [95%-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit*	Ausmaß des Zusatznutzens
Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung**		
Fatigue	Median (Monate): 33,6 vs. n. e. HR: 0,91 [0,67; 1,24] p = 0,564	Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 2,08 [0,99; 4,41] p = 0,0503	
Schmerzen	Median (Monate): 33,6 vs. 30,6 HR: 0,79 [0,55; 1,15] p = 0,216	
Schlaflosigkeit	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 1,21 [0,69; 2,12] p = 0,506	
Appetitverlust	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,89 [0,47; 1,70] p = 0,719	
Übelkeit/Erbrechen	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,83 [0,40; 1,72] p = 0,609	
Obstipation	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,85 [0,38; 1,90] p = 0,686	
Diarrhö	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 1,05 [0,32; 3,45] p = 0,938	
Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23) – Zeit bis zur Verschlechterung**		
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	Median (Monate): 22,0 vs. 22,1 HR: 1,19 [0,94; 1,50] p = 0,159	Zusatznutzen nicht belegt
Brustsymptome	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 1,09 [0,65; 1,83] p = 0,732	
Armsymptome	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,68 [0,43; 1,08] p = 0,104	
Belastung durch Haarausfall	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 3,69 [0,79; 17,21]	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Endpunkt Subgruppenmerkmal Subgruppe	Ribociclib + Letrozol vs. Letrozol Effektschätzer [95%-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit*	Ausmaß des Zusatznutzens
	p = 0,074	
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – Zeit bis zur Verschlechterung[§]		
VAS Score	Median (Monate): n. e. vs. 28,0 HR: 0,99 [0,72; 1,37] p = 0,960	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung[§]		
Allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität	Median (Monate): 27,7 vs. 27,6 HR: 0,91 [0,69; 1,19] p = 0,481	Zusatznutzen nicht belegt
Körperliche Funktion	Median (Monate): 30,3 vs. n. e. HR: 1,04 [0,77; 1,41] p = 0,805	
Rollenfunktion	Median (Monate): 32,0 vs. n. e. HR: 0,93 [0,69; 1,25] p = 0,629	
Emotionale Funktion	Median (Monate): 28,8 vs. n. e. HR: 0,83 [0,62; 1,12] p = 0,227	
Kognitive Funktion	Median (Monate): 27,7 vs. 27,6 HR: 0,89 [0,68; 1,16] p = 0,376	
Soziale Funktion	Median (Monate): 28,8 vs. n. e. HR: 1,00 [0,73; 1,36] p = 0,979	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Endpunkt Subgruppenmerkmal Subgruppe	Ribociclib + Letrozol vs. Letrozol Effektschätzer [95%-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit*	Ausmaß des Zusatznutzens
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23) – Zeit bis zur Verschlechterung[§]		
Körperbild	Median (Monate): 30,4 vs. 32,4 HR: 1,31 [0,97; 1,77] p = 0,081	Zusatznutzen nicht belegt
Sexuelle Funktion	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,73 [0,49; 1,07] p = 0,104	
Sexueller Genuss	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 1,46 [0,52; 4,11] p = 0,476	
Zukunftsperspektive	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,79 [0,55; 1,14] p = 0,208	
Verträglichkeit		
Unerwünschte Ereignisse – Zeit bis zum (ersten) Ereignis		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)		
Gesamtpopulation	Median (Monate): 1,0 vs. n. e. HR: 4,21 [3,40; 5,21] p < 0,001	
Leber- und/oder Lungenmetastasen		
Ja	Median (Monate): 1,0 vs. n. e. HR: 5,25 [3,91; 7,05] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
Nein	Median (Monate): 1,0 vs. 21,2 HR: 3,28 [2,40; 4,47] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 1,65 [1,17; 2,34] p = 0,004 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 4,23 [2,31; 7,74] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Endpunkt Subgruppenmerkmal Subgruppe	Ribociclib + Letrozol vs. Letrozol Effektschätzer [95%-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit*	Ausmaß des Zusatznutzens
Spezifische unerwünschte Ereignisse (SOC) – Zeit bis zum (ersten) Ereignis		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad 3/4)	Median (Monate): 13,1 vs. n. e. HR: 26,89 [13,76; 52,56] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
Herzerkrankungen	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 1,38 [0,81; 2,35] p = 0,231	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen der Leber und der Gallenblase	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 1,41 [0,63; 3,13] p = 0,401	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Median (Monate): 8,8 vs. 12,9 HR: 1,24 [1,00; 1,53] p = 0,045 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
Untersuchungen (CTCAE-Grad 3/4)	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 5,47 [3,61; 8,29] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Median (Monate): 7,4 vs. 4,0 HR: 0,77 [0,64; 0,93] p = 0,006 Wahrscheinlichkeit: hoch [§]	Geringerer Schaden, Ausmaß: gering
Gefäßerkrankungen	Median (Monate): 26,7 vs. 19,4 HR: 0,87 [0,69; 1,10] p = 0,246	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
<p>* Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen</p> <p>† p-Wert aus einem einseitigen Test zum Signifikanzniveau von 0,025</p> <p>‡ Einstufung der Ergebnissicherheit als „hoch“, da sowohl Richtung als auch Größe der beobachteten Effekte mit denen von Zielgrößen mit niedrigem Verzerrungspotenzial wie dem progressionsfreien Überleben und dem Tumoransprechen korrelieren, die wiederum in direktem Zusammenhang mit dem Beginn einer Chemotherapie stehen</p> <p>** eine Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen</p> <p>§ Eine Verminderung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen</p> <p>§ Einstufung der Ergebnissicherheit als „hoch“, da trotz der längeren Beobachtungsdauer im Ribociclib-Arm weniger Ereignisse auftraten</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Endpunkt Subgruppenmerkmal Subgruppe	Ribociclib + Letrozol vs. Letrozol Effektschätzer [95%-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit*	Ausmaß des Zusatznutzens
Abkürzungen: CBR, clinical benefit rate; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-BR23, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D, European Quality of Life-5 Dimensions; HR, Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht; ORR, overall response rate; RR, Risk Ratio; SOC, System Organ Class; VAS, visuelle Analogskala		

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Das Mammakarzinom ist ein von der Brustdrüse ausgehender bösartiger Tumor. Im Median sind die Frauen bei Diagnose in einem Alter von Mitte 60. Im Mittel erkrankt etwa jede achte Frau im Laufe ihres Lebens. Von den rund 70.000 Frauen pro Jahr, die in Deutschland die Diagnose Brustkrebs gestellt bekommen, befinden sich ungefähr 11 % bereits zum Zeitpunkt der Diagnose in einem fortgeschrittenen Stadium. Weitere 15 – 20 % gehen im Verlauf der Erkrankung in ein solches Stadium über. Der Großteil der Mammakarzinome ist Hormonrezeptor-positiv (ca. 75 %) und 67,8 % zusätzlich HER2-negativ. Somit ist Hormonrezeptor-positiv/HER2-negativ der häufigste Subtyp des Mammakarzinoms.

Der lokal fortgeschrittene oder metastasierte HR-positive, HER2-negative Brustkrebs ist in der Regel unheilbar. Es handelt sich um Patientinnen, für die keine Indikation für eine Chemotherapie oder (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung mehr besteht. Trotz der verfügbaren Therapieoptionen beträgt das mittlere Gesamtüberleben bei Patientinnen mit Fernmetastasen nur rund 2 – 4 Jahre.

Ribociclib ist ein selektiver Inhibitor der Cyclin-abhängigen Kinasen (CDK) 4 und 6. Gemäß Zulassungsindikation umfasst das Anwendungsgebiet für die vorliegende Nutzenbewertung die initiale endokrin basierte Therapie von postmenopausalen Frauen mit einem HR-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Ziel der Behandlung ist eine Verlängerung des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens sowie der möglichst lange Erhalt der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Lebensqualität. Therapie der Wahl bei der postmenopausalen Patientin ist die endokrine Therapie (in erster Linie Aromatasehemmer und Antiöstrogene). Allerdings sprechen jedoch etwa 50 % der Patientinnen nicht oder nur schlecht auf die initiale endokrine Therapie an. Auch Patientinnen mit einem ersten Ansprechen entwickeln im Verlauf der Behandlung Resistenzen, die zu einer Progression der Erkrankung führen und einen Therapiewechsel zu anderen Therapiestrategien notwendig machen. Die Wahrscheinlichkeit, dass die Patientinnen auf die Behandlung ansprechen, sinkt jedoch mit jeder neuen endokrinen Therapie und die Dauer des Therapieerfolgs wird zunehmend kürzer. Neben der endokrinen Monotherapie ist eine Kombinationstherapie mit Everolimus und Exemestan eine weitere Möglichkeit, die das progressionsfreie Überleben verlängern kann. Dies stellte bis zur Einführung der CDK4/6-Inhibitoren neben einer Chemotherapie die einzige Therapieoption mit alternativem Wirkmechanismus dar. Everolimus und der CDK 4/6-Inhibitor Palbociclib führen zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, eine Verlängerung des Gesamtüberlebens ist bisher nicht belegt.

Nach Versagen der verschiedenen endokrinen Therapieoptionen (Mono- und Kombinationstherapie), bleibt in der Regel nur die Umstellung auf eine unspezifisch zytotoxische Chemotherapie, die aufgrund der schweren und teilweise nicht reversiblen Nebenwirkungen, wie Neuropathien oder einer Knochenmarksuppression, mit einer deutlichen und nachhaltigen Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einhergeht.

Die Kombination von Ribociclib und einem Aromatasehemmer bewirkt die Blockade zweier Signalwege, die in der Zellproliferation eine entscheidende Rolle spielen. Während der Aromatasehemmer das endokrine Wachstumssignal unterbindet, bewirkt Ribociclib als selektiver Inhibitor der Cyklin-abhängigen Kinasen 4 und 6 (CDK 4/6) einen Zellzyklusarrest. Dies ist insbesondere deshalb von hoher therapeutischer Bedeutung, da ein bekannter Resistenzmechanismus HR-positiver Brustkrebszellen eine Hochregulation des CDK4-Retinoblastom-Signalwegs ist, wodurch die Zellproliferation trotz endokriner Therapie weiter unkontrolliert fortschreitet. Ribociclib + Letrozol bewirkte in der klinischen Studie MONALEESA-2 bei Patientinnen im Anwendungsgebiet eine Verlängerung des Gesamtüberlebens (Subpopulation „Patientinnen ohne Leber- und/oder Lungenmetastasen“), eine Verzögerung der Krankheitsprogression, eine Erhöhung der Remissionsraten sowie eine Hinauszögerung der Notwendigkeit einer Chemotherapie, ohne dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität durch Nebenwirkungen beeinträchtigt wurde. Damit steht mit Ribociclib eine

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

wichtige neue Therapieoption zur Verfügung, die entscheidend dazu beitragen wird, den therapeutischen Bedarf bei der Behandlung dieser schweren Krebserkrankung zu decken.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	9.648 – 26.824

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	Beträchtlich	9.648 – 26.824
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	66.875,87 € - 67.023,30 €	645.218.394 € - 1.797.832.999 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-13 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-12.

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
645.218.394 € - 1.797.832.999 €

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	66.875,87 € - 67.023,30 €	645.218.394 € - 1.797.832.999 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
645.218.394 € - 1.797.832.999 €

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	Letrozol	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	289,05 €	2.788.754 € - 7.753.477 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die Behandlung mit Kisqali® sollte von einem in der Anwendung von Krebstherapeutika erfahrenen Arzt eingeleitet werden.

Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich oral 600 mg (drei Filmtabletten mit je 200 mg) Ribociclib für 21 aufeinanderfolgende Tage, gefolgt von 7 Tagen ohne Behandlung. Dies ergibt einen vollständigen Behandlungszyklus von 28 Tagen. Die Therapie sollte solange fortgeführt werden, wie ein klinischer Vorteil zu beobachten ist oder bis eine unverträgliche Toxizität auftritt.

Das Management von schweren oder nicht tolerierbaren Nebenwirkungen kann eine vorübergehende Unterbrechung der Einnahme, eine Dosisreduktion oder die Beendigung der Behandlung mit Kisqali erforderlich machen. Dabei sind zwei Dosisreduktionsschritte möglich: auf 400 mg und auf 200 mg pro Tag. Detaillierte Empfehlungen für Dosisanpassungen existieren für Neutropenie, Erhöhung von ALT- und AST-Werten, Verlängerung der QTc-Zeit und andere Toxizitäten.

Vor Einleitung der Behandlung sollte ein großes Blutbild erstellt werden. Nach Behandlungsbeginn mit Kisqali® sollte in den ersten 2 Zyklen alle 2 Wochen ein großes Blutbild erstellt werden, dann zu Beginn jedes Zyklus für die folgenden 4 Zyklen, anschließend wie klinisch erforderlich.

Vor Einleitung der Behandlung sollten Leberfunktionstests durchgeführt werden. Nach Behandlungsbeginn mit Kisqali® sollte in den ersten 2 Zyklen alle 2 Wochen ein großes Blutbild erstellt werden, dann zu Beginn jedes Zyklus für die folgenden 4 Zyklen, anschließend wie klinisch erforderlich.

Bei Patientinnen, bei denen bereits eine QTc-Verlängerung oder ein entsprechendes signifikantes Risiko vorliegt, ist die Anwendung von Kisqali zu vermeiden. Dazu gehören Patientinnen mit „Long-QT-Syndrom“, Patientinnen mit unkontrollierten oder signifikanten Herzerkrankungen, darunter frischer Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, instabile Angina pectoris und Bradyarrhythmien und Patientinnen mit Elektrolytabweichungen. Die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendung zusammen mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern, und/oder starken CYP3A-Hemmern sollte vermieden werden.

Ribociclib wird über CYP3A4 verstoffwechselt. Bei gleichzeitiger Gabe eines anderen Arzneimittels mit einem geringeren Potenzial der CYP3A-Hemmung ist die Anwendung zu erwägen, und die Patientinnen sollten auf unerwünschte Arzneimittel-Wirkungen hin überwacht werden. Wenn Patientinnen neben Ribociclib auch einen starken CYP3A4-Hemmer erhalten müssen, sollte die KISQALI[®]-Dosis auf 200 mg täglich verringert werden.