

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: 28.02.2020

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen.....</b>	<b>6</b>
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 .....	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	49
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	53
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	57

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
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) .....	23
Tabelle 1-9: Ausmaß des Zusatznutzens Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol.....	30
Tabelle 1-10: Ausmaß des Zusatznutzens Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant .....	41
Tabelle 1-11: Zusammenfassung der Ergebnisse der ergänzend präsentierten Subpopulationen A1 und B1 .....	46
Tabelle 1-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	51
Tabelle 1-13: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	52
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	53
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete) .....	54
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	54
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete) .....	55
Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	56

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AESI	Adverse event of special interest (Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse)
AKT	Proteinkinase B
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CBR	Clinical benefit rate
CDK	Cyclin dependent kinase (Cyclin-abhängige Kinase )
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom P450
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 3
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HER	Human Epidermal Growth Factor Receptor (humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)
HR	Hormonrezeptor / Hazard Ratio
KI	Konfidenzintervall
LHRH	Luteinizing hormone-releasing hormone
mTOR	mammalian Target of Rapamycin
ORR	Overall response rate
OS	Overall survival (Gesamtüberleben)
PFS	Progression-free survival (Progressionsfreies Überleben)
PFS2	Progression-free survival on next-line therapy
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinasen
QT	QT-Intervall
Rb	Retinoblastom

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
RR	Risk Ratio
TEN	Toxische epidermale Nekrolyse
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

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Novartis Pharma GmbH
<b>Anschrift:</b>	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 90429 Nürnberg

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

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

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Novartis Europharm Limited
<b>Anschrift:</b>	Novartis Europharm Limited Vista Building Elm Park, Merrion Road Dublin 4 Irland



## 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

<b>Wirkstoff:</b>	Ribociclib
<b>Handelsname:</b>	Kisqali®
<b>ATC-Code:</b>	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 CDK4/6-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 bzw. mit Fulvestrant verstärkt seine Wirkung.

Mit dem gleichen Wirkmechanismus sind für das Anwendungsgebiet neben Ribociclib die CDK4/6-Inhibitoren Palbociclib und Abemaciclib in Deutschland zugelassen. Alle anderen für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel 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 auch 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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
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.	Erstzulassung: 22.08.2017  Zulassungserweiterung: 17.12.2018	A und B <sup>b</sup>
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Kodierung „A“ bezieht sich auf die Kombinationstherapie mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung postmenopausaler Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrinbasierte Therapie. Kodierung „B“ bezieht sich auf die Kombinationstherapie mit Fulvestrant zur Behandlung postmenopausaler Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrinbasierte Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie.</p>		

*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*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Kombinationstherapie mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung postmenopausaler Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrinbasierte Therapie	Anastrozol oder <b>Letrozol</b> oder Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind
B	Kombinationstherapie mit Fulvestrant zur Behandlung postmenopausaler Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrinbasierte Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie	Behandlung von postmenopausalen Patientinnen als initiale endokrinbasierte Therapie (Anwendungsgebiet A1): <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anastrozol <i>oder</i></li> <li>- Letrozol <i>oder</i></li> <li>- <b>Fulvestrant</b> <i>oder</i></li> <li>- ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind.</li> </ul> Behandlung von postmenopausalen Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Anwendungsgebiet B1): <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tamoxifen <i>oder</i></li> <li>- Anastrozol <i>oder</i></li> <li>- <b>Fulvestrant</b> (nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung) <i>oder</i></li> </ul>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Letrozol (nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung) oder</li> <li>- Exemestan (nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung) <i>oder</i></li> <li>- Everolimus in Kombination mit Exemestan (nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist).</li> </ul>
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Die von Novartis gewählte zweckmäßige Vergleichstherapie ist <b>fett</b> hervorgehoben.</p>		

*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 Absatz 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM NutzenV) fand am 23. September 2016 statt (Beratungsanforderung 2016-B-114). Im Rahmen der erneuten Nutzenbewertung von Ribociclib aufgrund der Zulassungserweiterung fand am 09. August 2018 ein weiteres Beratungsgespräch statt (Beratungsanforderung 2018-B-120). Es wurden die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien festgelegt:

### Kodierung A

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

Mit der Wahl von Letrozol als Vergleichstherapie für die vorliegende Nutzenbewertung folgt Novartis der Festlegung durch den G-BA.

### Kodierung B

Behandlung von postmenopausalen Patientinnen als initiale endokrinbasierte Therapie (Anwendungsgebiet A1):

- Anastrozol *oder*
- Letrozol *oder*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Behandlung von postmenopausalen Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Anwendungsgebiet B1):

- 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).

In Bezug auf das Anwendungsgebiet B1 ist anzumerken, dass die Zulassung von Fulvestrant einen Einsatz bei endokrin vorbehandelten Frauen nur nach vorangegangener Antiöstrogenbehandlung vorsieht. Wie der G-BA in der Niederschrift zum Beratungsgespräch feststellt, besteht diesbezüglich jedoch eine Diskrepanz zu der in Leitlinien empfohlenen sowie in der Versorgung etablierten Anwendung von Fulvestrant, die auch auf eine vorangegangene Therapie mit Aromatasehemmern abstellen. Aus diesem Grund sieht der G-BA in der vorliegenden besonderen Therapie- und Versorgungssituation einen medizinischen Sachgrund, der es im vorliegenden Fall rechtfertigt, Fulvestrant auch bei Patientinnen nach Vorbehandlung mit Aromatasehemmern als Vergleich zu berücksichtigen. Dementsprechend werden in die vorliegende Nutzenbewertung für das Anwendungsgebiet B1 auch Studien eingeschlossen, in denen Fulvestrant im Vergleichsarm bei Patientinnen eingesetzt wurde, die ausschließlich mit Aromatasehemmern vorbehandelt sind.

Mit der Wahl von Fulvestrant als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Nutzenbewertung von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant folgt Novartis der vom G-BA getroffenen Festlegung.

## 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)*

### **Kodierung A: Kombinationstherapie mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung postmenopausaler Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrinbasierte Therapie**

Die Bewertung beruht auf der randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie MONALEESA-2, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Ribociclib in Kombination mit dem Aromatasehemmer Letrozol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Letrozol bei postmenopausalen Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem Brustkrebs untersucht wurden.

Für die patientenrelevanten Endpunkte lassen sich die Ergebnisse wie folgt zusammenfassen (siehe Tabelle 1-9):

#### Gesamtüberleben (OS)

Während sich basierend auf den zum Zeitpunkt der vorangegangenen Bewertung verfügbaren Ergebnissen des Datenschnitts vom Januar 2017 noch kein unmittelbarer Überlebensvorteil für einen der beiden Behandlungsarme nachweisen lies, belegen die Ergebnisse des aktuellen Datenschnitts vom Mai 2019 eine statistisch signifikant verlängerte Überlebensdauer unter der Therapie mit Ribociclib + Letrozol. Zu diesem Zeitpunkt waren in der Placebo-Kontrollgruppe bereits 50,0 % der Patientinnen verstorben, wohingegen der Anteil der Todesfälle in der Ribociclib-Gruppe nur bei 40,7 % lag. Dies entspricht einer signifikanten Reduktion des Sterberisikos unter Ribociclib um 22 % (HR = 0,78 [0,62; 0,98]; p = 0,034). Das mediane Gesamtüberleben im Vergleichsarm lag bei 51,4 Monaten, im Ribociclib + Letrozol-Arm wurde es wegen der geringeren Zahl der Ereignisse nicht erreicht.

#### Progressionsfreies Überleben (PFS)

Für den primären Studienendpunkt, das progressionsfreie Überleben, ergab sich ein deutlicher Vorteil für die Therapie mit Ribociclib + Letrozol. So verlängerte sich das mediane



---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

progressionsfreie Überleben von 16,0 Monaten im Placebo + Letrozol-Arm auf 27,6 Monate im Ribociclib+ Letrozol-Arm, was einer statistisch signifikanten Senkung des Risikos für Progression oder Tod um 43% entspricht (HR = 0,57 [0,47; 0,69];  $p < 0,001$ ).

Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie

Wie die Analyse der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie ergab, war die Einleitung einer Chemotherapie unter Ribociclib + Letrozol statistisch signifikant später erforderlich als unter Placebo + Letrozol (HR = 0,73 [0,60; 0,90];  $p = 0,002$ ). Die mediane Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie lag bei 42,5 Monaten im Ribociclib + Letrozol-Arm, aber nur bei 32,9 Monaten im Vergleichsarm der Studie.

Tumoransprechen

Sowohl die Gesamtansprechrates als auch die klinische Nutzenrate waren mit 43,1% (vs. 29,6 %) und 79,9 % (vs. 73,1 %) im Ribociclib + Letrozol-Arm statistisch signifikant höher als im Placebo + Letrozol-Arm ( $p < 0,001$  bzw.  $p = 0,036$ ) und bestätigen damit die Überlegenheit der Ribociclib-Therapie. Auch die mediane Dauer des Ansprechens war im Ribociclib + Letrozol-Arm erheblich länger als im Placebo + Letrozol-Arm (32,2 Monate vs. 20,0 Monate).

Krankheitssymptomatik

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. Aufgrund der variablen Beobachtungszeiten in den Studienarmen erfolgte die Auswertung für alle patientenberichteten Endpunkte auf Basis von Überlebenszeitanalysen. Signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen wurden nicht beobachtet.

Gesundheitszustand

Die Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes, gemessen mit der visuellen Analogskala des EQ-5D, ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mittels der Lebensqualitätsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 sowie des krankheitsspezifischen Ergänzungsmoduls EORTC BR-23 erhoben. Auf Basis der Zeit bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung zeigte sich für das Item „Zukunftsperspektive“ des EORTC QLQ-BR23 ein statistisch signifikanter Vorteil für Ribociclib (HR = 0,63 [0,44; 0,90];  $p = 0,011$ ). Für die anderen untersuchten Skalen ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

### Verträglichkeit

Da die mediane Beobachtungsdauer im Ribociclib + Letrozol-Arm länger war als im Vergleichsarm, wurde für alle Operationalisierungen eine Auswertung der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses mittels Überlebenszeitanalysen durchgeführt.

In Bezug auf die Gesamtrate schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4), schwerwiegender unerwünschter Ereignisse sowie unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Ribociclib (HR = 3,99 [3,25; 4,90];  $p < 0,001$  bzw. HR = 1,52 [1,11; 2,10];  $p = 0,009$  bzw. HR = 4,08 [2,33; 7,16];  $p < 0,001$ ). Diese wurden maßgeblich durch eine Veränderung von Laborwerten (insbesondere Neutropenien und Leukopenien sowie die Erhöhung von Leberwerten) bestimmt, was sich auch in statistisch signifikanten Unterschieden zuungunsten von Ribociclib bei den als spezifische unerwünschte Ereignisse untersuchten AESI-Gruppen „Myelosuppression – Neutropenie (CTCAE-Grad 3/4)“, „Myelosuppression – Leukopenie (CTCAE-Grad 3/4)“ und „Hepatobiliäre Toxizität (CTCAE-Grad 3/4)“ widerspiegelt.

Da die Wirkung von Ribociclib nicht wie bei einer Chemotherapie auf einer unspezifischen Zytotoxizität beruht, sondern auf einem reversiblen Eingriff in den Zellzyklus, sind diese Ereignisse jedoch in der Regel innerhalb kurzer Zeit durch Dosismodifikationen/-unterbrechungen reversibel und haben deshalb für die Patientin kaum spürbare Konsequenzen. Febrile Neutropenien, die schwerwiegendste Komplikation einer höhergradigen Neutropenie, waren mit 1,2% unter Ribociclib im Vergleich zu den unter einer Chemotherapie beobachteten Inzidenzen nur sehr selten. Auch für die AESI-Gruppe „Infektionen“, die als Folge einer Myelosuppression auftreten können, ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen (HR = 1,22 [0,99; 1,50];  $p = 0,056$ ). Lediglich Infektionen der CTCAE-Grade 3/4 traten unter Ribociclib geringfügig häufiger auf als unter der Kontrolle (HR = 2,13 [1,08; 4,18];  $p = 0,024$ ), allerdings waren diese mit 8,7% im Ribociclib + Letrozol- bzw. 3,6% im Placebo + Letrozol-Arm insgesamt nur selten. Hinsichtlich schwerwiegender Infektionen konnte dieser Effekt zudem nicht bestätigt werden (HR = 1,59 [0,76; 3,32];  $p = 0,215$ ). Für den SOC-Begriff „Erkrankungen der Leber oder Gallenblase“ (SOC), der ausschließlich für die Patientinnen direkt spürbare Folgen der Hepatotoxizität erfasst, zeigten sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen (HR = 1,19 [0,57; 2,44];  $p = 0,645$ ).

Insbesondere führten die unerwünschten Ereignisse im Ribociclib + Letrozol-Arm gegenüber der Vergleichstherapie nicht zu einer Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des allgemeinen Gesundheitszustandes. Im Gegenteil, für die EORTC QLQ-BR23-Skala „Zukunftsperspektive“ zeigte sich sogar ein signifikanter Vorteil für Ribociclib. Demgemäß haben auch behandelnde Ärzte und Vertreter der Fachgesellschaften wiederholt betont, dass die das Nebenwirkungsprofil von Ribociclib bestimmenden Laborwertveränderungen, insbesondere die seitens G-BA und IQWiG besonders hervorgehobenen Neutropenien, für die Patientinnen nicht spürbar sind, im Praxisalltag sehr gut kontrolliert werden können und nur selten zu klinisch relevanten Problemen führen.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Insgesamt werden die Nebenwirkungen somit als bedeutsam, aber überwiegend als transient und gut behandelbar eingestuft.

Zusammenfassung

Wie die Daten zeigen, führt die Therapie mit Ribociclib + Letrozol gegenüber Placebo + Letrozol zu einem statistisch signifikant verlängerten Gesamtüberleben, einer signifikanten Senkung des Progressionsrisikos, einer Verbesserung des Tumoransprechens sowie einer Verzögerung der Notwendigkeit zum Einsatz einer zytotoxischen Chemotherapie. Außerdem zeigt sich in der Studie MONALEESA-2, dass der Gesundheitszustand und die Lebensqualität trotz der aufgetretenen unerwünschten Ereignisse unter Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Placebo + Letrozol aufrechterhalten wurden.

**Kodierung B: Kombinationstherapie mit Fulvestrant zur Behandlung postmenopausaler Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrinbasierte Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie**

Die Bewertung beruht auf der randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie MONALEESA-3, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fulvestrant bei postmenopausalen Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem Brustkrebs, die im Vorfeld keine oder nur eine vorausgegangene endokrine Therapielinie für ihre fortgeschrittene Erkrankung erhalten hatten, untersucht wurden.

Die Studie MONALEESA-3 bildet die beiden Subpopulationen A1<sup>1</sup> (Behandlung von postmenopausalen Patientinnen als initiale endokrinbasierte Therapie) sowie B1<sup>2</sup> (Behandlung von postmenopausalen Patientinnen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten) ab, nach denen der G-BA bei der Festlegung der zVT unterschieden hat. Da das im Kontrollarm der Studie eingesetzte Fulvestrant für beide Subpopulationen einer zVT gemäß Festlegung durch den G-BA entspricht und sich aus den durchgeführten Subgruppenanalysen keine Hinweise auf eine Heterogenität des Behandlungseffekts in den beiden Subpopulationen ergibt (vgl. Tabelle 4-98 in Modul 4B bzw. Tabelle 1-10 (Gesamtpopulation) und Tabelle 1-11 (Subpopulationen A1 und B1) im vorliegenden Modul), wurden im vorliegenden

---

<sup>1</sup> Patientinnen, die niemals eine endokrine Therapie erhalten haben ODER Patientinnen, die eine (neo)adjuvante endokrine Therapie erhalten haben, die mindestens 12 Monate vor Diagnose eines Rezidivs beendet gewesen sein musste ODER Patientinnen, die während oder < 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten endokrinen Therapie ein Rezidiv erlitten.

<sup>2</sup> Patientinnen, mit Rezidiv > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten endokrinen Therapie, die nach einer endokrinen (Erstlinien-)Therapie für das fortgeschrittene Stadium einen weiteren Progress erlitten ODER Patientinnen, die mit metastasiertem Brustkrebs erstmals diagnostiziert wurden und die nach einer endokrinen (Erstlinien-)Therapie für dieses Stadium einen Progress erlitten.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzendossier die Ergebnisse der Gesamtpopulation für die Nutzenbewertung von Ribociclib herangezogen.

Im Gegensatz dazu hat der G-BA im vorangegangenen Bewertungsverfahren die beiden Subpopulationen getrennt bewertet, da bei der Festlegung der zVT vor dem Hintergrund entsprechend differenzierender Leitlinienempfehlungen sowie unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus der relevanten Arzneimittel nach Patientinnen mit und ohne endokrine Vorbehandlung in der fortgeschrittenen Situation differenziert worden sei und sich diese bezüglich Vortherapie, Prognose und Krankheitslast unterschieden. Neben den Ergebnissen der Gesamtpopulation werden deshalb für alle Auswertungen auch die Ergebnisse der beiden Subpopulationen A1 und B1 dargestellt (siehe Tabelle 1-11). Aus Sicht von Novartis ist eine Bewertung, die ausschließlich auf die beiden Subpopulationen abstellt, allerdings nicht sachgerecht.

So besteht ein breiter wissenschaftlicher Konsens darüber, dass die Aufteilung einer Studie in Subpopulationen immer kritisch zu beurteilen ist und deshalb einer plausiblen inhaltlichen Begründung bedarf, wobei vor allem die Notwendigkeit eines positiven Interaktionstests zum Nachweis heterogener Behandlungseffekte in den Subpopulationen hervorgehoben wird. Eine solche Rationale lässt sich in der vorliegenden Situation jedoch nicht ableiten:

- Es zeigten sich keine relevanten Effektmodifikationen durch das Merkmal „Subpopulation (A1 vs. B1)“, insbesondere nicht bei den für die Bewertung maßgeblichen Endpunkten mit statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Behandlungsgruppen. Auch Lage und Richtung der Effektschätzer waren zwischen den Subpopulationen sowie der Gesamtpopulation überwiegend vergleichbar. Hinweise auf heterogene Behandlungseffekte liegen somit nicht vor.
- Der Studienkomparator Fulvestrant entspricht für beide Subpopulationen einer der vom G-BA als zVT benannten Therapieoptionen. Aussagen zum Zusatznutzen gegenüber der zVT sind somit auch bei einer Bewertung auf Basis der Gesamtpopulation uneingeschränkt möglich.
- Unterschiede in Bezug auf Vortherapie, Prognose und Krankheitslast führen nur dann zu unterschiedlichen Nutzensaussagen, wenn diese Faktoren zugleich mit unterschiedlichen Behandlungseffekten assoziiert sind. Dies ist jedoch nicht der Fall, weshalb sich alleine hierdurch keine separate Bewertung der Subpopulationen rechtfertigen lässt.

Darüber hinaus stellen auch weder die Therapieempfehlungen der Leitlinien noch die Zulassungsindikationen relevanter Arzneimittel primär auf eine Vorbehandlung in der fortgeschrittenen Situation ab und auch Prognose und Krankheitslast der Patientinnen werden nicht ausschlaggebend durch diesen Faktor bestimmt.

Somit sprechen alle Argumente dafür, dass die Bewertung der Gesamtpopulation sinnvoll ist und die Ergebnissicherheit erhöht. Dies steht auch im Einklang mit der Bewertungspraxis von IQWiG und G-BA in vergleichbaren Fällen. So haben in der Vergangenheit, wenn eine gemeinsame Bewertung möglich war, weder unterschiedliche Patientenpopulationen bei der

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Festlegung der zVT noch Unterschiede in Bezug auf Prognose und Krankheitslast bzw. eine entsprechende Differenzierung in Leitlinien immer zu einer getrennten Bewertung der jeweiligen Subpopulationen geführt (siehe Beispiele in Abschnitt 4.3.1.2.1 in Modul 4B). Auch Vertreter der Fachgesellschaften und medizinische Sachverständige haben sich im Rahmen des vorangegangenen Bewertungsverfahrens für eine Auswertung auf Basis der gesamten Studienpopulation ausgesprochen.

Für die patientenrelevanten Endpunkte lassen sich die Ergebnisse der Gesamtpopulation der MONALEESA-3-Studie wie folgt zusammenfassen (siehe Tabelle 1-10):

Gesamtüberleben (OS)

Bereits beim Datenschnitt vom November 2017, der Grundlage für die vorangegangene Bewertung war, zeigte sich unter Ribociclib + Fulvestrant eine statistisch signifikante Reduktion des Mortalitätsrisikos (HR = 0,67 [0,47; 0,96]; p = 0,030). Die Nachhaltigkeit des Therapieeffekts wird nun durch die Ergebnisse des aktuellen Datenschnitts vom Juni 2019 bestätigt, der ebenfalls einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil für Patientinnen unter Ribociclib mit einer Senkung des Sterberisikos um nahezu 30% ergab (HR = 0,72 [0,57; 0,92]; p = 0,009). Während im Placebo + Fulvestrant-Arm zum Zeitpunkt dieser Analyse bereits 44,6 % der Patientinnen verstorben waren, betrug der Anteil der Todesfälle im Ribociclib + Fulvestrant-Arm nur 34,5 %. Das mediane Gesamtüberleben lag bei 40,0 Monaten im Placebo + Fulvestrant-Arm, im Ribociclib + Fulvestrant-Arm wurde es wegen der geringeren Zahl der Ereignisse nicht erreicht.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Für den primären Studienendpunkt, das progressionsfreie Überleben, ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Ribociclib + Fulvestrant. Das mediane progressionsfreie Überleben konnte um 7,8 Monate von 12,8 Monaten im Placebo + Fulvestrant-Arm auf 20,6 Monate im Ribociclib + Fulvestrant-Arm verlängert werden, was einer Senkung des Risikos für Progression oder Tod um 41 % entspricht (HR = 0,59 [0,49; 0,71]; p < 0,001).

Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie (PFS2)

Auch für das progressionsfreie Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie (PFS2) zeigte die Studie MONALEESA-3 eine statistisch signifikante Überlegenheit von Ribociclib + Fulvestrant mit einer Reduktion des Progressions- bzw. Mortalitätsrisikos um 33% (HR = 0,67 [0,54; 0,83]; p < 0,001). Während der Median im Placebo + Fulvestrant-Arm nur bei 29,4 Monaten lag, konnte im Ribociclib + Fulvestrant-Arm ein medianes PFS2 von 39,8 Monaten erreicht werden.

Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie

Wie die Analyse der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie ergab, war die Einleitung einer Chemotherapie unter Ribociclib + Fulvestrant statistisch signifikant später erforderlich als unter Placebo + Fulvestrant (HR = 0,67 [0,55; 0,82]; p < 0,001). Die mediane Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie lag bei 32,5 Monaten im Ribociclib + Fulvestrant-Arm, aber nur bei 23,5 Monaten im Vergleichsarm der Studie.

---

Zusammenfassung der Aussagen im DossierTumoransprechen

Sowohl die Gesamtansprechraten als auch die klinische Nutzenraten waren mit 34,7 % (vs. 23,1 %) bzw. mit 70,0 % (vs. 62,8 %) im Ribociclib + Fulvestrant-Arm statistisch signifikant höher als im Placebo + Fulvestrant-Arm ( $p = 0,001$  bzw.  $p = 0,047$ ) und bestätigen damit die Überlegenheit der Ribociclib-Therapie. Auch die mediane Dauer des Ansprechens war im Ribociclib + Fulvestrant-Arm erheblich länger als im Placebo + Fulvestrant-Arm (35,2 Monate vs. 22,1 Monate).

Krankheitssymptomatik

Die krankheitsbedingten Symptome wurden in der Studie MONALEESA-3 mittels der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 sowie über den Fragebogen BPI-SF erfasst. Aufgrund der variablen Beobachtungszeiten in den Studienarmen erfolgte die Auswertung für alle patientenberichteten Endpunkte auf Basis von Überlebenszeitanalysen. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen wurden nicht beobachtet.

Gesundheitszustand

Die Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes, gemessen mit der visuellen Analogskala des EQ-5D, ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mittels der Lebensqualitätsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Auf Basis der Zeit bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung zeigte sich für das Item „Emotionale Funktion“ ein statistisch signifikanter Vorteil für Ribociclib (HR = 0,75 [0,56; 1,00]<sup>3</sup>;  $p = 0,046$ ). Für die anderen Items ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Verträglichkeit

Da die mediane Beobachtungsdauer im Ribociclib + Fulvestrant-Arm länger war als im Vergleichsarm, wurde für alle Operationalisierungen eine Auswertung der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses mittels Überlebenszeitanalysen durchgeführt.

In Bezug auf die Gesamtrate schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4), schwerwiegender unerwünschter Ereignisse sowie unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Ribociclib (HR = 4,02 [3,17; 5,11];  $p < 0,001$ , HR = 1,61 [1,16; 2,23];  $p = 0,004$  bzw. HR = 2,77 [1,60; 4,80];  $p < 0,001$ ). Diese wurden maßgeblich durch eine Veränderung von Laborwerten (insbesondere Neutropenien und Leukopenien sowie die Erhöhung von Leberwerten) bestimmt, was sich auch in statistisch signifikanten Unterschieden zuungunsten

---

<sup>3</sup> Das 95%-Konfidenzintervall beträgt [0,560; 0,996].

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

von Ribociclib bei den als spezifische unerwünschte Ereignisse untersuchten AESI-Gruppen „Myelosuppression – Neutropenie (CTCAE-Grad 3/4)“, „Myelosuppression – Leukopenie (CTCAE-Grad 3/4)“ und „Hepatobiliäre Toxizität (CTCAE-Grad 3/4)“ widerspiegelt.

Da die Wirkung von Ribociclib nicht wie bei einer Chemotherapie auf einer unspezifischen Zytotoxizität beruht, sondern auf einem reversiblen Eingriff in den Zellzyklus, sind diese Ereignisse jedoch in der Regel innerhalb kurzer Zeit durch Dosismodifikationen/-unterbrechungen reversibel und haben deshalb für die Patientin kaum spürbare Konsequenzen. Febrile Neutropenien, die schwerwiegendste Komplikation einer höhergradigen Neutropenie, waren mit 1,4% unter Ribociclib + Fulvestrant im Vergleich zu den unter einer Chemotherapie beobachteten Inzidenzen nur sehr selten. Auch Infektionen waren unter der Therapie mit Ribociclib + Fulvestrant nur geringfügig häufiger als unter der Vergleichstherapie (HR = 1,43 [1,14; 1,79]; p = 0,002). Infektionen der CTCAE-Grade 3/4 traten lediglich bei 7,7% der Patientinnen im Ribociclib + Fulvestrant-Arm bzw. bei 3,7% der Patientinnen im Placebo + Fulvestrant-Arm auf, ein statistisch signifikanter Unterschied war nicht festzustellen (HR = 1,81 [0,87; 3,75]; p = 0,108). Für den SOC-Begriff „Erkrankungen der Leber oder Gallenblase“ (SOC), der ausschließlich für die Patientinnen direkt spürbare Folgen der Hepatotoxizität erfasst, zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR = 1,10 [0,51; 2,41]; p = 0,801).

Insbesondere führten die unerwünschten Ereignisse im Ribociclib + Fulvestrant-Arm gegenüber der Vergleichstherapie nicht zu einer Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des allgemeinen Gesundheitszustandes. Im Gegenteil, für die EORTC QLQ-C30-Skala „Emotionale Funktion“ zeigte sich sogar ein statistisch signifikanter Vorteil für Ribociclib. Demgemäß haben auch behandelnde Ärzte und Vertreter der Fachgesellschaften wiederholt betont, dass die das Nebenwirkungsprofil von Ribociclib bestimmenden Laborwertveränderungen, insbesondere die seitens G-BA und IQWiG besonders hervorgehobenen Neutropenien, für die Patientinnen nicht spürbar sind, im Praxisalltag sehr gut kontrolliert werden können und nur selten zu klinisch relevanten Problemen führen. Insgesamt werden die Nebenwirkungen somit als bedeutsam, aber überwiegend als transient und gut behandelbar eingestuft.

### Zusammenfassung

Wie die vorgelegten Daten zeigen, führt die Therapie mit Ribociclib + Fulvestrant gegenüber der zVT Fulvestrant zu einem statistisch signifikant verlängerten Gesamtüberleben, einer klaren Senkung des Progressionsrisikos, einer Verbesserung des Tumoransprechens sowie einer verzögerten Notwendigkeit zum Einsatz einer zytotoxischen Chemotherapie. Außerdem zeigt sich in der Studie MONALEESA-3, dass der Gesundheitszustand und die Lebensqualität trotz der aufgetretenen unerwünschten Ereignisse unter Ribociclib + Fulvestrant im Vergleich zu Placebo + Fulvestrant aufrechterhalten wurden.

*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*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*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 <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Kombinationstherapie mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung postmenopausaler Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrinbasierte Therapie	ja
B	Kombinationstherapie mit Fulvestrant zur Behandlung postmenopausaler Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrinbasierte Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie	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)*



**Kodierung A: Kombinationstherapie mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung postmenopausaler Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrinbasierte Therapie**

Die Nutzenbewertung beruht auf der randomisierten kontrollierten Studie MONALEESA-2, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Ribociclib in Kombination mit dem Aromatasehemmer 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. Eine valide Beurteilung des Zusatznutzens ist deshalb mit hoher Ergebnissicherheit möglich. Die Ergebnisse können außerdem uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da überwiegend Patientinnen kaukasischer/europäischer Abstammung eingeschlossen wurden und die medizinischen Versorgungsstandards der Länder, in denen die Mehrzahl der Patientinnen behandelt wurden (Europa, Nordamerika), mit denen in Deutschland vergleichbar sind.

Aufgrund der erbrachten Nachweise begründet sich der Zusatznutzen von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Letrozol im Hinblick auf die Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit dabei wie folgt (siehe Tabelle 1-9):

Mortalität

Wie die Ergebnisse der MONALEESA-2-Studie belegen, wird durch die Kombination mit Ribociclib und Letrozol im Vergleich zur alleinigen Letrozol-Therapie eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens bewirkt. Bereits beim Datenschnitt vom Januar 2017, der Grundlage der vorangegangenen Bewertung war, zeigte sich eine klare Tendenz zu einem verlängerten Gesamtüberleben unter Ribociclib + Letrozol (HR = 0,75 [0,52; 1,08];  $p = 0,118$ ). Die Zahl der Ereignisse lag jedoch in beiden Studienarmen noch bei unter 20 % (15,0 % im Ribociclib + Letrozol-Arm vs. 19,8 % im Placebo + Letrozol-Arm), statistische Signifikanz wurde nicht erreicht. Basierend auf den inzwischen verfügbaren Ergebnissen des Datenschnitts vom Mai 2019 konnte nun eine statistisch signifikante Senkung des Mortalitätsrisikos unter Ribociclib um 22 % nachgewiesen werden (HR = 0,78 [0,62; 0,98];  $p = 0,034$ ). Während im Placebo + Letrozol-Arm bereits 50 % der Patientinnen verstorben waren, betrug der Anteil der Todesfälle im Ribociclib + Letrozol-Arm nur 40,7 %. Das mediane Gesamtüberleben lag bei 51,4 Monaten im Placebo + Letrozol-Arm, im Ribociclib + Letrozol-Arm wurde es wegen der geringeren Zahl der Ereignisse nicht erreicht.

Weiter gestützt wird der Überlebensvorteil unter Ribociclib durch konsistente Ergebnisse aus den Studien MONALEESA-3 und MONALEESA-7, die für die endokrine Kombinationstherapie mit Ribociclib gegenüber der alleinigen endokrinen Therapie ebenfalls eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens bei Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom belegen (siehe Modul 4B und vorangegangenes Nutzenbewertungsverfahren). Dies ist

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

insbesondere deshalb bemerkenswert, da der Nachweis einer statistisch signifikant verlängerten Überlebenszeit in der vorliegenden Indikation durch das vergleichsweise lange Postprogressions-Überleben sowie den Einsatz vielfältiger und heterogener weiterer Therapielinien erschwert wird und alle drei Studien nicht primär auf den Nachweis eines statistisch signifikanten Unterschieds für diesen Endpunkt ausgelegt waren.

Mit der statistisch signifikanten Senkung des Mortalitätsrisikos im Ribociclib + Letrozol-Arm liegt somit eine im vorliegenden Anwendungsgebiet bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV vor. Gemäß den Vorgaben der AM-NutzenV sowie in Übereinstimmung mit der Bewertungspraxis des G-BA ist der Zusatznutzen von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Dimension „Mortalität“ daher als **beträchtlich** einzustufen.

### Morbidität

#### *Progressionsfreies Überleben und Tumoransprechen*

Für das progressionsfreie Überleben zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Ribociclib mit einer klinisch relevanten Verlängerung des medianen PFS um 11,6 Monate von 16,0 Monaten im Placebo + Letrozol-Arm auf 27,6 Monate im Ribociclib + Letrozol-Arm (HR = 0,57 [0,47; 0,69];  $p < 0,001$ ). Auch die Ergebnisse zum Tumoransprechen bestätigen die Überlegenheit der Ribociclib-Therapie mit statistisch signifikant höherer Gesamtansprechrates und klinischer Nutzenrate (RR = 1,50 [1,18; 1,79];  $p < 0,001$  bzw. RR = 1,10 [1,01; 1,19];  $p = 0,036$ ).

Hinsichtlich der Patientenrelevanz des PFS bestehen innerhalb des G-BA unterschiedliche Auffassungen, was mit der Erhebung mittels bildgebender Verfahren und der dadurch bedingten fehlenden Wahrnehmbarkeit für den Patienten begründet wird. Im Rahmen der letzten Nutzenbewertung von Ribociclib hat der G-BA das PFS deshalb vor dem Hintergrund der Ergebnisse zum Gesamtüberleben bewertet und überprüft, ob sich das verlängerte PFS in eine verlängerte Überlebenszeit umsetzt. Tatsächlich zeigen konsistente Ergebnisse aus den Studien MONALEESA-2, -3 und -7, dass die Verzögerung der Krankheitsprogression durch Ribociclib mit einer statistisch signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens verbunden ist. Die vom G-BA geforderte Umsetzung der verlängerten progressionsfreien Zeit in Vorteile beim Gesamtüberleben wird somit sowohl für die im vorliegenden Bewertungsverfahren relevante Studie MONALEESA-2 als auch für weitere Studien im Anwendungsgebiet vollumfänglich erfüllt. Alleine aus diesem Grund ist das PFS als relevanter Endpunkt für die Bewertung heranzuziehen und die diesbezüglichen Vorteile von Ribociclib als bislang nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV zu werten

Das PFS ist jedoch auch unabhängig vom Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt für die Nutzenbewertung heranzuziehen. So ergibt sich die Patienten- und Therapierelevanz des Endpunktes unter anderem direkt aus den Maßnahmen, die als unmittelbare Konsequenz der

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Progression getroffen werden müssen (z. B. die Beendigung der Behandlung). Mit ebendieser Begründung hat der G-BA auch eine Veränderung von Laborwerten der CTCAE-Grade 3/4, die für die Patienten ebenfalls nicht unmittelbar spürbar ist, als patientenrelevant eingestuft. Tatsächlich haben IQWiG und G-BA in vorangegangenen Bewertungsverfahren zu Ribociclib unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, uneingeschränkt für die Bewertung herangezogen, obwohl diese im Ribociclib + Letrozol-Arm maßgeblich durch veränderte Laborwerte bestimmt sind und somit auch hier – wie bei einer mit Hilfe bildgebender Verfahren erfassten Progression – die therapeutische Konsequenz (Therapieabbruch) auf Basis eines nicht spürbaren Ereignisses (veränderter Laborparameter) getroffen wird. In Analogie hierzu muss somit auch eine radiologisch gemessene Progression, die in der Praxis aufgrund der Leitlinienempfehlung zum Therapiewechsel wohl so gut wie immer in einem Therapieabbruch resultiert, als bewertungsrelevant angesehen werden. Zu berücksichtigen ist in diesem Zusammenhang außerdem, dass eine Krankheitsprogression zu allen Zeitpunkten den bei weitem häufigsten Grund für einen Behandlungsabbruch darstellte (vgl. Anhang 4-E in Modul 4A), und Patientinnen im Ribociclib + Letrozol-Arm somit – trotz der etwas häufigeren Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse – aufgrund der späteren und selteneren Progressionsereignisse insgesamt deutlich länger von der Behandlung mit der Studienmedikation profitierten als Patientinnen im Placebo + Letrozol-Arm (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.10 in Modul 4A).

*Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie*

Die Einleitung einer Chemotherapie war im Ribociclib + Letrozol-Arm statistisch signifikant später erforderlich als im Placebo + Letrozol-Arm (HR = 0,73 [0,60; 0,90]; p = 0,002). Für Patientinnen, die sich in einer frühen Phase des Verlaufs der fortgeschrittenen/metastasierten Brustkrebserkrankung befinden und bisher in diesem Krankheitsstadium noch nicht oder nur mit einer endokrinen Therapie behandelt wurden, ist die Verzögerung der Behandlung mit einer zytotoxischen Chemotherapie von hoher Relevanz. Eine solche Therapie ist häufig mit schwerwiegenden Nebenwirkungen sowie mit einer für die Patientinnen belastenden intravenösen Applikation verbunden. Aufgrund der klaren Behandlungsempfehlung (bei aggressiven Krankheitsverläufen, viszeraler Krise und drohendem Organversagen) signalisiert ein solcher Therapiewechsel den Patientinnen außerdem den Übergang in ein weiter fortgeschrittenes Krankheitsstadium.

Da später auftretende Progress-Ereignisse den Beginn der nachfolgenden Therapielinien und folglich den Start der ersten Chemotherapie verzögern, ist davon auszugehen, dass der Vorteil von Ribociclib für diesen Endpunkt aus dem erheblich längeren PFS im Ribociclib + Letrozol-Arm resultiert. Dass – wie das IQWiG im Rahmen des vorangegangenen Bewertungsverfahrens zu bedenken gab – unter Ribociclib aufgetretene Nebenwirkungen (insbesondere Grad-3/4-Neutropenien) potenziell zum verzögerten Einsatz einer Chemotherapie im Ribociclib + Letrozol-Arm beigetragen haben, ist hingegen wenig wahrscheinlich. So normalisieren sich erniedrigte Neutrophilen-Werte nach Beendigung der Ribociclib-Therapie im Median innerhalb von 12 Tagen wieder, während in der klinischen Praxis bis zum Einsatz einer Chemotherapie in der Regel mehrere Wochen vergehen.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Auch Vertreter der Fachgesellschaften sehen einen hohen Nutzen im verzögerten Einsatz einer zytotoxischen Chemotherapie, die im Vergleich zu CDK4/6-Inhibitoren „eine erhebliche Zunahme an Nebenwirkungen bzw. einen deutlichen Verlust an Lebensqualität“ bedeutet, und bestätigen, dass der Vorteil durch Ribociclib für diesen Endpunkt durch das deutlich längere PFS und nicht eine eventuelle Kontraindikation aufgrund von Nebenwirkungen bedingt ist.

*Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand*

Für die Endpunkte zur Krankheitssymptomatik und zum Gesundheitszustand ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Zu berücksichtigen ist dabei, dass viele Patientinnen in der betrachteten frühen Phase der fortgeschrittenen Erkrankung noch 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 Verschlechterung der Lebensqualität kommt. Dementsprechend war die Zahl der Ereignisse für die Mehrzahl der untersuchten Items nur gering. Aufgrund dessen sowie vor dem Hintergrund des in Abschnitt 4.4.1 in Modul 4A beschriebenen Verzerrungspotenzials zuungunsten von Ribociclib sind deutliche Effekte auf patientenberichtete Zielgrößen in der vorliegenden Therapiesituation nur bedingt zu erwarten.

*Zusammenfassung*

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 in Kombination mit einem Aromatasehemmer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Ergebnisse zu Lebensqualitätsparametern zeigten für das Item „Zukunftsperspektive“ des EORTC QLQ-BR23 einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Ribociclib + Letrozol (HR = 0,63 [0,44; 0,90]; p = 0,011). Dies ist insbesondere deshalb bemerkenswert, da – wie bereits im Abschnitt zu Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand beschrieben – deutliche Effekte auf patientenberichtete Zielgrößen in der vorliegenden Situation nur bedingt zu erwarten sind. Gemäß AM-NutzenV stellt dies somit eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Für diesen Teilaspekt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist der Zusatznutzen von Ribociclib daher als **beträchtlich** einzustufen.

Für die anderen untersuchten Lebensqualitätsskalen ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Die Lebensqualität unter der Behandlung mit Ribociclib + Letrozol wird somit auch in diesen Dimensionen auf einem vergleichbaren Niveau gehalten wie unter der Vergleichstherapie, Vorteile der Ribociclib-Therapie in den Dimensionen „Mortalität“ und „Morbidity“ werden somit nicht durch Einbußen in der Lebensqualität erkaufte. Dies ist insbesondere deshalb von Bedeutung, da dem

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Erhalt der Lebensqualität in der Palliativsituation im vorliegenden Anwendungsgebiet, in der gewöhnlich keine Heilung mehr zu erwarten ist, ein hoher Stellenwert beigemessen wird.

Verträglichkeit

In Bezug auf schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowie unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Ribociclib. Aus den verfügbaren Ergebnissen ergeben sich somit zwar Anhaltspunkte für einen höheren Schaden durch Ribociclib, bei der Bewertung dieser Nebenwirkungen ist jedoch eine medizinisch differenzierte Betrachtung unter Berücksichtigung der folgenden Punkte notwendig:

- Die Unterschiede zuungunsten von Ribociclib sind maßgeblich durch eine Veränderung des Blutbildes, insbesondere Neutropenien, sowie (in geringerem Umfang) eine Erhöhung der Leberwerte bedingt. Als Laborparameter sind diese für die Patientinnen nicht unmittelbar spürbar.
- Aufgrund des kurzfristig reversiblen Pathomechanismus sind sie transient und durch einfache Maßnahmen wie Dosismodifikationen wieder vollständig reversibel.
- Ernsthafte Komplikationen wie febrile Neutropenien sind selten und auch Infektionen als Folge der Myelosuppression sind nicht oder nur geringfügig häufiger als unter der Vergleichstherapie.
- Die beobachteten Laborwertveränderungen sind leicht zu überwachen und es besteht eine hohe Expertise bei deren Management.
- Die Nebenwirkungen von Ribociclib führen nicht zu einer Einschränkung des Gesundheitszustandes und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Das Nebenwirkungsprofil von Ribociclib wird somit durch Laborwertveränderungen dominiert, die zwar therapie- und bewertungsrelevant sind, da als unmittelbare Konsequenz ihres Auftretens Maßnahmen ergriffen werden müssen, um dem jeweiligen Ereignis entgegenzuwirken, allerdings in der Regel ohne für die Patientinnen spürbare Konsequenzen bleiben. Die hohe Bedeutung, die insbesondere den Neutropenien im Rahmen des letzten Verfahrens beigemessen wurde, ist hingegen nicht nachvollziehbar, insbesondere nicht vor dem Hintergrund der gleichzeitigen Nichtberücksichtigung einer mittels bildgebender Verfahren erfassten Progression, obwohl auch auf diese therapeutisch-klinische Konsequenzen von zudem deutlich gravierenderem Ausmaß folgen.

Gemäß den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin ist außerdem die Einschätzung behandelnder Ärzte und der Fachgesellschaften, die auf umfassender Erfahrung im Klinikalltag basiert, angemessen zu berücksichtigen. Diese haben wiederholt betont, dass es sich bei den Nebenwirkungen von Ribociclib überwiegend um für die Patientinnen nicht spürbare Laborwertveränderungen handelt, die in der klinischen Praxis als unproblematisch anzusehen sind.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Gesamtschau werden die Nebenwirkungen somit als bedeutsam, aber überwiegend als transient und gut behandelbar eingestuft und rechtfertigen daher – insbesondere vor dem Hintergrund der bedeutsamen Vorteile von Ribociclib bei Mortalität und Morbidität – **keine Herabstufung** des Ausmaßes des Zusatznutzens.

Fazit

Der Zusatznutzen von Ribociclib im Kombination mit einem Aromatasehemmer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der Behandlung von postmenopausalen Frauen mit einem HR-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom ergibt sich aus der Verlängerung des Gesamtüberlebens, der Verzögerung der Krankheitsprogression, der Erhöhung der Remissionsraten sowie der Hinauszögerung der Notwendigkeit einer Chemotherapie, was durch konsistente Ergebnisse aus zwei weiteren Studien gestützt wird. Demgegenüber stehen negative Effekte bei der Verträglichkeit, die als bedeutend, aber als transient und gut behandelbar eingestuft werden und die Lebensqualität der Patientinnen nicht einschränken.

Bei der Abwägung zwischen den Vorteilen bei den Nutzenendpunkten sowie den Nachteilen bei den Schadenendpunkten ist insbesondere die Bedeutung der jeweiligen Ereignisse für die betroffene Patientin (Tod versus reversible, nicht wahrnehmbare Veränderung eines Laborparameters) ausschlaggebend. Der Vergleich von Nutzen und Nebenwirkungen kann somit nicht rein formell auf Basis statistisch-methodischer Verfahren erfolgen, sondern muss aus klinischer Sicht – insbesondere auch unter Einbeziehung der Erfahrung behandelnder Ärzte – geführt werden. Unter Berücksichtigung dessen sowie vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung werden die Nebenwirkungen nicht als derartig gravierend eingestuft, dass in der Gesamtbewertung eine Herabstufung des beträchtlichen Zusatznutzens, der sich in den Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ ergibt, gerechtfertigt wäre.

In der Gesamtschau verbleiben also überwiegend positive Effekte, wobei eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV erzielt wird. Nach den Vorgaben der AM-NutzenV ist der Zusatznutzen von Ribociclib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie damit für alle Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet als **beträchtlich** einzustufen.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

<b>Endpunktkategorie Endpunkt</b>	<b>Ribociclib + Letrozol (N = 334) vs. Placebo + Letrozol (N = 334) Effektschätzer [95%-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit*</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
<b>Mortalität</b>		
<b>Gesamtüberleben</b>	Median (Monate): n. e. vs. 51,4 HR: 0,78 [0,62; 0,98] p = 0,034 Wahrscheinlichkeit: hoch	<b>Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich</b>
<b>Morbidität</b>		
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)</b>	Median (Monate): 27,6 vs. 16,0 HR: 0,57 [0,47; 0,69] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch	<b>Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich</b>
<b>Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie</b>	Median (Monate): 42,5 vs. 33,0 HR: 0,73 [0,60; 0,90] p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: hoch	<b>Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich</b>
<b>Tumoransprechen</b>		
<b>Gesamtansprechrates (ORR)</b>	43,1 % vs. 29,6 % RR: 1,5 [1,18; 1,79] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch	<b>Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich</b>
<b>Klinische Nutzenrate (CBR)</b>	79,9 % vs. 73,1 % RR: 1,1 [1,01; 1,19] p = 0,036 Wahrscheinlichkeit: hoch	
<b>Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung**</b>		
<b>Fatigue</b>	Median (Monate): n. e. vs. 55,1 HR: 0,82 [0,61; 1,09] p = 0,171	<b>Zusatznutzen nicht belegt</b>
<b>Übelkeit/Erbrechen</b>	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,84 [0,41; 1,73] p = 0,634	
<b>Schmerzen</b>	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,72 [0,50; 1,03] p = 0,068	
<b>Dyspnoe</b>	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 1,73 [0,86; 3,48]	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Endpunktkategorie Endpunkt</b>	<b>Ribociclib + Letrozol (N = 334) vs. Placebo + Letrozol (N = 334) Effektschätzer [95%-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit*</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
<b>Schlaflosigkeit</b>	p = 0,120 Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 1,04 [0,58; 1,84]	
<b>Appetitverlust</b>	p = 0,902 Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,66 [0,35; 1,26]	
<b>Obstipation</b>	p = 0,204 Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,98 [0,43; 2,20]	
<b>Diarrhö</b>	p = 0,955 Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,92 [0,26; 3,16]	
<b>Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23) – Zeit bis zur Verschlechterung**</b>		
<b>Nebenwirkungen der systemischen Therapie</b>	Median (Monate): 32,0 vs. 31,3 HR: 1,14 [0,90; 1,44] p = 0,292	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Brustsymptome</b>	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 1,07 [0,64; 1,77] p = 0,804	
<b>Armsymptome</b>	Median (Monate): 58,0 vs. n. e. HR: 0,70 [0,44; 1,12] p = 0,139	
<b>Belastung durch Haarausfall</b>	Median (Monate): 55,7 vs. n. e. HR: 3,37 [0,71; 16,00] p = 0,104	
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – Zeit bis zur Verschlechterung<sup>§</sup></b>		
<b>VAS Score</b>	<u>7 Punkte-Kriterium</u> Median (Monate): 51,1 vs. 55,2 HR: 0,91 [0,68; 1,23] p = 0,553 <u>10 Punkte-Kriterium</u> Median (Monate): 52,5 vs. 55,2 HR: 0,91 [0,67; 1,23] p = 0,518	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung<sup>§</sup></b>		



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Endpunktkategorie Endpunkt</b>	<b>Ribociclib + Letrozol (N = 334) vs. Placebo + Letrozol (N = 334) Effektschätzer [95%-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit*</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
<b>Allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität</b>	Median (Monate): 47,9 vs. 46,9 HR: 0,89 [0,68; 1,16] p = 0,400	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Körperliche Funktion</b>	Median (Monate): 52,7 vs. 55,1 HR: 1,00 [0,75; 1,35] p = 0,986	
<b>Rollenfunktion</b>	Median (Monate): 52,5 vs. 40,1 HR: 0,84 [0,63; 1,11] p = 0,218	
<b>Emotionale Funktion</b>	Median (Monate): 52,7 vs. 48,4 HR: 0,76 [0,57; 1,02] p = 0,069	
<b>Kognitive Funktion</b>	Median (Monate): 50,6 vs. 41,5 HR: 0,85 [0,66; 1,11] p = 0,227	
<b>Soziale Funktion</b>	Median (Monate): n. e. vs. 56,1 HR: 0,93 [0,68; 1,26] p = 0,641	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23) – Zeit bis zur Verschlechterung<sup>§</sup></b>		
<b>Körperbild</b>	Median (Monate): 58,2 vs. n. e. HR: 1,23 [0,91; 1,67] p = 0,179	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Sexuelle Funktion</b>	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,68 [0,46; 1,02] p = 0,059	
<b>Sexueller Genuss</b>	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 1,22 [0,45; 3,28] p = 0,701	
<b>Zukunftsperspektive</b>	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,63 [0,44; 0,90] p = 0,011 Wahrscheinlichkeit: hoch <sup>§</sup>	<b>Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich</b>
<b>Verträglichkeit</b>		
<b>Unerwünschte Ereignisse unterschiedlichen Schweregrads – Zeit bis zum (ersten) Ereignis</b>		
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)</b>	Median (Monate): 0,95 vs. 27,63 HR: 3,99 [3,25; 4,90] p < 0,001	<b>Größerer Schaden</b>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Endpunktkategorie Endpunkt</b>	<b>Ribociclib + Letrozol (N = 334) vs. Placebo + Letrozol (N = 334) Effektschätzer [95%-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit*</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
	Wahrscheinlichkeit: niedrig	
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b>	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 1,52 [1,11; 2,10] p = 0,009 Wahrscheinlichkeit: niedrig	
<b>Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse</b>	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 4,08 [2,33; 7,16] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	
<b>Spezifische unerwünschte Ereignisse – Zeit bis zum (ersten) Ereignis</b>		
<b>Myelosuppression - Neutropenie (CTCAE-Grad 3/4)</b>	Median (Monate): 4,60 vs. n. e. HR: 80,74 [30,03; 217,12] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	<b>Größerer Schaden</b>
<b>Myelosuppression - Leukopenie (CTCAE-Grad 3/4)</b>	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 22,95 [8,41; 62,60] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	<b>Größerer Schaden</b>
<b>Infektionen</b>	Median (Monate): 8,18 vs. 12,91 HR: 1,22 [0,99; 1,50] p = 0,056	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
<b>Infektionen (CTCAE-Grad 3/4)</b>	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 2,13 [1,08; 4,18] p = 0,024 Wahrscheinlichkeit: niedrig	<b>Größerer Schaden</b>
<b>Hepatobiliäre Toxizität (CTCAE-Grad 3/4)</b>	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 2,76 [1,56; 4,88] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	<b>Größerer Schaden</b>
<b>Erkrankungen der Leber und der Gallenblase (SOC)</b>	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 1,19 [0,57; 2,44] p = 0,645	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
* Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen		
** eine Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen		
§ Eine Verminderung des Scores um mindestens 10 Punkte bzw. 7 Punkte bei EQ-5D VAS gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen		
§ Aufgrund der Richtung der Ergebnisverzerrung zuungunsten von Ribociclib + Letrozol wird die		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Endpunkt	Ribociclib + Letrozol (N = 334) vs. Placebo + Letrozol (N = 334) Effektschätzer [95%-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit*	Ausmaß des Zusatznutzens
<p>Ergebnissicherheit für dieses Item nicht herabgestuft.</p> <p>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; PFS: Progressionsfreies Überleben; RR, Risk Ratio; SOC: System Organ Class; VAS: visuelle Analogskala</p>		

### **Kodierung B: Kombinationstherapie mit Fulvestrant zur Behandlung postmenopausaler Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrinbasierte Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie**

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf der randomisierten kontrollierten, multizentrischen Phase-III-Studie MONALEESA-3, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fulvestrant bei postmenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem Brustkrebs, die im Vorfeld keine oder nur eine vorausgegangene endokrine Therapielinie für ihre fortgeschrittene Erkrankung erhalten hatten, evaluiert wurden. Wie ausführlich in Abschnitt 4.4.1 in Modul 4B dargestellt, ist die Aussagekraft der Nachweise aufgrund der hohen Evidenzstufe (Evidenzstufe Ib), der guten Studienqualität sowie der Validität der herangezogenen Endpunkte als „hoch“ einzustufen. Eine valide Beurteilung des Zusatznutzens ist deshalb mit hoher Ergebnissicherheit möglich. Darüber hinaus können die Ergebnisse der Studie uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da überwiegend Patientinnen kaukasischer Abstammung eingeschlossen wurden und davon auszugehen ist, dass die medizinischen Versorgungsstandards der Länder, in denen die Mehrzahl der Patientinnen behandelt wurden (Europa, Australien, Nordamerika), hoch und mit denen in Deutschland vergleichbar sind.

Auf Grundlage der erbrachten Nachweise begründet sich der Zusatznutzen von Ribociclib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Hinblick auf die Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit dabei wie folgt (siehe Tabelle 1-10):

#### Mortalität

Wie die Ergebnisse der MONALEESA-3-Studie belegen, wird durch die Kombination mit Ribociclib und Fulvestrant im Vergleich zur alleinigen Fulvestrant-Therapie eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens bewirkt. Bereits beim Datenschnitt vom November 2017, der Grundlage für die vorangegangene Bewertung war, zeigte sich unter

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ribociclib + Fulvestrant eine statistisch signifikante Reduktion des Mortalitätsrisikos (HR = 0,67 [0,47; 0,96]; p = 0,030), obwohl die Zahl der Todesfälle mit 14,5 % im Ribociclib + Fulvestrant-Arm bzw. 20,7 % im Placebo + Fulvestrant-Arm noch vergleichsweise gering war. Die Nachhaltigkeit des Therapieeffekts wird nun durch die Ergebnisse des aktuellen Datenschnitts vom Juni 2019 bestätigt, der ebenfalls einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil für Patientinnen unter der Ribociclib + Fulvestrant-Therapie mit einer Senkung des Sterberisikos um nahezu 30% ergab (HR = 0,72 [0,57; 0,92]; p = 0,009). Während im Placebo + Fulvestrant-Arm zum Zeitpunkt dieser Analyse bereits 44,6 % der Patientinnen verstorben waren, betrug der Anteil der Todesfälle im Ribociclib + Fulvestrant-Arm nur 34,5 %. Das mediane Gesamtüberleben lag bei 40,0 Monaten im Placebo + Fulvestrant-Arm, im Ribociclib + Fulvestrant-Arm wurde es wegen der geringeren Zahl der Ereignisse nicht erreicht.

Weiter gestützt wird der Überlebensvorteil unter Ribociclib durch konsistente Ergebnisse aus den Studien MONALEESA-2 und MONALEESA-7, die für die endokrine Kombinationstherapie mit Ribociclib gegenüber der alleinigen endokrinen Therapie ebenfalls eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens bei Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom belegen (siehe Modul 4A und vorangegangenes Nutzenbewertungsverfahren). Dies ist insbesondere deshalb bemerkenswert, da der Nachweis einer statistisch signifikant verlängerten Überlebenszeit in der vorliegenden Indikation durch das vergleichsweise lange Postprogressions-Überleben sowie den Einsatz vielfältiger und heterogener weiterer Therapielinien erschwert wird und alle drei Studien nicht primär auf den Nachweis eines statistisch signifikanten Unterschieds für diesen Endpunkt ausgelegt waren.

Mit der statistisch signifikanten Senkung des Mortalitätsrisikos unter Ribociclib liegt somit eine im vorliegenden Anwendungsgebiet bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV vor. Gemäß den Vorgaben der AMNutzenV sowie in Übereinstimmung mit der Bewertungspraxis des G-BA ist der Zusatznutzen von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fulvestrant in der Dimension „Mortalität“ daher als **beträchtlich** einzustufen.

### Morbidität

#### *Progressionsfreies Überleben und Tumoransprechen*

Für das progressionsfreie Überleben zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Ribociclib mit einer klinisch relevanten Verlängerung des medianen PFS um 7,8 Monate von 12,8 Monaten im Placebo + Fulvestrant-Arm auf 20,6 Monate im Ribociclib + Fulvestrant-Arm (HR = 0,59 [0,49; 0,71]; p < 0,001). Für das progressionsfreie Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie (PFS2) konnte ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für Ribociclib nachgewiesen werden (HR = 0,67 [0,54; 0,83]; p < 0,001) und auch die Ergebnisse zum Tumoransprechen bestätigen die Überlegenheit der Ribociclib-

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Therapie mit statistisch signifikant höherer Gesamtansprechrate und klinischer Nutzenrate (RR = 1,5 [1,2; 1,9]; p = 0,001 bzw. RR = 1,1 [1,0; 1,2]; p = 0,047).

Hinsichtlich der Patientenrelevanz des PFS bestehen innerhalb des G-BA unterschiedliche Auffassungen, was mit der Erhebung mittels bildgebender Verfahren und der dadurch bedingten fehlenden Wahrnehmbarkeit für den Patienten begründet wird. Im Rahmen der letzten Nutzenbewertung von Ribociclib hat der G-BA das PFS deshalb vor dem Hintergrund der Ergebnisse zum Gesamtüberleben bewertet und überprüft, ob sich das verlängerte PFS in eine verlängerte Überlebenszeit umsetzt. Tatsächlich zeigen konsistente Ergebnisse aus den Studien MONALEESA-2, -3 und -7, dass die Verzögerung der Krankheitsprogression durch Ribociclib mit einer statistisch signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens verbunden ist. Die vom G-BA geforderte Umsetzung der verlängerten progressionsfreien Zeit in Vorteile beim Gesamtüberleben wird somit sowohl für die im vorliegenden Bewertungsverfahren relevante Studie MONALEESA-3 als auch für weitere Studien im Anwendungsgebiet vollumfänglich erfüllt. Alleine aus diesem Grund ist das PFS als relevanter Endpunkt für die Bewertung heranzuziehen und die diesbezüglichen Vorteile von Ribociclib als bislang nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV zu werten.

Das PFS ist jedoch auch unabhängig vom Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt für die Nutzenbewertung heranzuziehen. So ergibt sich die Patienten- und Therapierrelevanz des Endpunktes unter anderem direkt aus den Maßnahmen, die als unmittelbare Konsequenz der Progression getroffen werden müssen (z. B. die Beendigung der Behandlung). Mit ebendieser Begründung hat der G-BA auch eine Veränderung von Laborwerten der CTCAE-Grade 3/4, die für die Patienten ebenfalls nicht unmittelbar spürbar ist, als patientenrelevant eingestuft. Tatsächlich haben IQWiG und G-BA in vorangegangenen Bewertungsverfahren zu Ribociclib unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, uneingeschränkt für die Bewertung herangezogen, obwohl diese im Ribociclib + Fulvestrant-Arm maßgeblich durch veränderte Laborwerte bestimmt sind und somit auch hier – wie bei einer mit Hilfe bildgebender Verfahren erfassten Progression – die therapeutische Konsequenz (Therapieabbruch) auf Basis eines nicht spürbaren Ereignisses (veränderter Laborparameter) getroffen wird. In Analogie hierzu muss somit auch eine radiologisch gemessene Progression, die in der Praxis aufgrund der Leitlinienempfehlung zum Therapiewechsel wohl so gut wie immer in einem Therapieabbruch resultiert, als bewertungsrelevant angesehen werden. Zu berücksichtigen ist in diesem Zusammenhang außerdem, dass eine Krankheitsprogression zu allen Zeitpunkten den bei weitem häufigsten Grund für einen Behandlungsabbruch darstellte (vgl. Anhang 4-E in Modul 4B), und Patientinnen im Ribociclib + Fulvestrant-Arm somit – trotz der etwas häufigeren Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse – aufgrund der späteren und selteneren Progressionsereignisse insgesamt deutlich länger von der Behandlung mit der Studienmedikation profitierten als Patientinnen im Placebo + Fulvestrant-Arm (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.10 in Modul 4B).

*Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie*

Die Einleitung einer Chemotherapie war im Ribociclib + Fulvestrant-Arm statistisch signifikant später erforderlich als im Placebo + Fulvestrant-Arm (HR = 0,67 [0,55; 0,82];  $p < 0,001$ ). Für Patientinnen, die sich in einer frühen Phase des Verlaufs der fortgeschrittenen/metastasierten Brustkrebserkrankung befinden und bisher in diesem Krankheitsstadium noch nicht oder nur mit einer endokrinen Therapie behandelt wurden, ist die Verzögerung der Behandlung mit einer zytotoxischen Chemotherapie von hoher Relevanz. Eine solche Therapie ist häufig mit schwerwiegenden Nebenwirkungen sowie mit einer für die Patientinnen belastenden intravenösen Applikation verbunden. Aufgrund der klaren Behandlungsempfehlung (bei aggressiven Krankheitsverläufen, viszeraler Krise und drohendem Organversagen) signalisiert ein solcher Therapiewechsel den Patientinnen außerdem den Übergang in ein weiter fortgeschrittenes Krankheitsstadium.

Da später auftretende Progress-Ereignisse den Beginn der nachfolgenden Therapielinien und folglich den Start der ersten Chemotherapie verzögern, ist davon auszugehen, dass der Vorteil von Ribociclib für diesen Endpunkt aus dem erheblich längeren PFS im Ribociclib + Fulvestrant-Arm resultiert. Dass – wie das IQWiG im Rahmen des vorangegangenen Bewertungsverfahrens zu bedenken gab – unter Ribociclib aufgetretene Nebenwirkungen (insbesondere Grad-3/4-Neutropenien) potenziell zum verzögerten Einsatz einer Chemotherapie im Ribociclib + Fulvestrant-Arm beigetragen haben, ist hingegen wenig wahrscheinlich. So normalisieren sich erniedrigte Neutrophilen-Werte nach Beendigung der Ribociclib-Therapie im Median innerhalb von 12 Tagen wieder, während in der klinischen Praxis bis zum Einsatz einer Chemotherapie in der Regel mehrere Wochen vergehen.

Auch Vertreter der Fachgesellschaften sehen einen hohen Nutzen im verzögerten Einsatz einer zytotoxischen Chemotherapie, die im Vergleich zu CDK4/6-Inhibitoren wie Ribociclib „eine erhebliche Zunahme an Nebenwirkungen bzw. einen deutlichen Verlust an Lebensqualität“ bedeutet, und bestätigen, dass der Vorteil durch Ribociclib für diesen Endpunkt durch das deutlich längere PFS und nicht eine eventuelle Kontraindikation aufgrund von Nebenwirkungen bedingt ist.

*Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand*

Für die Endpunkte zur Krankheitssymptomatik und zum Gesundheitszustand ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Zu berücksichtigen ist dabei, dass viele Patientinnen in der betrachteten frühen Phase der fortgeschrittenen Erkrankung noch 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 Verschlechterung der Lebensqualität kommt. Dementsprechend war die Zahl der Ereignisse für die Mehrzahl der untersuchten Items nur gering. Aufgrund dessen sowie vor dem Hintergrund des in Abschnitt 4.4.1 in Modul 4B beschriebenen Verzerrungspotenzials zuungunsten von Ribociclib sind deutliche Effekte auf patientenberichtete Zielgrößen in der vorliegenden Therapiesituation nur bedingt zu erwarten.

---

Zusammenfassung der Aussagen im DossierZusammenfassung

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 in Kombination mit Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Ergebnisse zu Lebensqualitätsparametern zeigten für das Item „Emotionale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 einen statistisch signifikanten Vorteil für Ribociclib + Fulvestrant (HR = 0,75 [0,56; 1,00]<sup>4</sup>; p = 0,046). Dies ist insbesondere deshalb bemerkenswert, da – wie bereits im Abschnitt zu Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand beschrieben – deutliche Effekte auf patientenberichtete Zielgrößen in der vorliegenden Situation nur bedingt zu erwarten sind. Gemäß AM-NutzenV stellt dies somit eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar. Für diesen Teilaspekt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist der Zusatznutzen von Ribociclib daher als **beträchtlich** einzustufen.

Für die anderen untersuchten Lebensqualitätsskalen ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Die Lebensqualität unter der Behandlung mit Ribociclib + Fulvestrant wird somit auch in diesen Dimensionen auf einem vergleichbaren Niveau gehalten wie unter der Vergleichstherapie, Vorteile der Ribociclib-Therapie in den Dimensionen „Mortality“ und „Morbidity“ werden somit nicht durch Einbußen in der Lebensqualität erkaufte. Dies ist insbesondere deshalb von Bedeutung, da dem Erhalt der Lebensqualität in der Palliativsituation im vorliegenden Anwendungsgebiet, in der gewöhnlich keine Heilung mehr zu erwarten ist, ein hoher Stellenwert beigemessen wird.

Verträglichkeit

In Bezug auf schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowie unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Ribociclib. Aus den verfügbaren Ergebnissen ergeben sich somit zwar Anhaltspunkte für einen höheren Schaden durch Ribociclib, bei der Bewertung dieser Nebenwirkungen ist jedoch eine medizinisch differenzierte Betrachtung unter Berücksichtigung der folgenden Punkte notwendig:

- Die Unterschiede zuungunsten von Ribociclib sind maßgeblich durch eine Veränderung des Blutbildes, insbesondere Neutropenien, sowie (in geringerem Umfang) eine Erhöhung der Leberwerte bedingt. Als Laborparameter sind diese für die Patientinnen nicht unmittelbar spürbar.

---

<sup>4</sup> Das 95%-Konfidenzintervall beträgt [0,560; 0,996].

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Aufgrund des kurzfristig reversiblen Pathomechanismus sind sie transient und durch einfache Maßnahmen wie Dosismodifikationen wieder vollständig reversibel.
- Ernsthafte Komplikationen wie febrile Neutropenien sind selten und auch Infektionen als Folge der Myelosuppression sind nicht oder nur geringfügig häufiger als unter der Vergleichstherapie.
- Die beobachteten Laborwertveränderungen sind leicht zu überwachen und es besteht eine hohe Expertise bei deren Management.
- Die Nebenwirkungen von Ribociclib führen nicht zu einer Einschränkung des Gesundheitszustandes und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Das Nebenwirkungsprofil von Ribociclib wird somit durch Laborwertveränderungen dominiert, die zwar therapie- und bewertungsrelevant sind, da als unmittelbare Konsequenz ihres Auftretens Maßnahmen ergriffen werden müssen, um dem jeweiligen Ereignis entgegenzuwirken, allerdings in der Regel ohne für die Patientinnen spürbare Konsequenzen bleiben. Die hohe Bedeutung, die insbesondere den Neutropenien im Rahmen des letzten Verfahrens beigemessen wurde, ist hingegen nicht nachvollziehbar, insbesondere nicht vor dem Hintergrund der gleichzeitigen Nichtberücksichtigung einer mittels bildgebender Verfahren erfassten Progression, obwohl auch auf diese therapeutisch-klinische Konsequenzen von zudem deutlich gravierenderem Ausmaß folgen.

Gemäß den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin ist außerdem die Einschätzung behandelnder Ärzte und der Fachgesellschaften, die auf umfassender Erfahrung im Klinikalltag basiert, angemessen zu berücksichtigen. Diese haben wiederholt betont, dass es sich bei den Nebenwirkungen von Ribociclib überwiegend um für die Patientinnen nicht spürbare Laborwertveränderungen handelt, die in der klinischen Praxis als unproblematisch anzusehen sind.

In der Gesamtschau werden die Nebenwirkungen somit als bedeutsam, aber überwiegend als transient und gut behandelbar eingestuft und rechtfertigen daher – insbesondere vor dem Hintergrund der bedeutsamen Vorteile von Ribociclib bei Mortalität und Morbidität – **keine Herabstufung** des Ausmaßes des Zusatznutzens.

### Fazit

Der Zusatznutzen von Ribociclib im Kombination mit Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der Behandlung von postmenopausalen Frauen mit einem HR-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom als initiale endokrinbasierte Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie ergibt sich aus der Verlängerung des Gesamtüberlebens, der Verzögerung der Krankheitsprogression, der Erhöhung der Remissionsraten sowie der Hinauszögerung der Notwendigkeit einer Chemotherapie, was durch konsistente Ergebnisse aus zwei weiteren Studien gestützt wird. Demgegenüber stehen negative Effekte bei der



---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Verträglichkeit, die als bedeutend, aber als transient und gut behandelbar eingestuft werden und die Lebensqualität der Patientinnen nicht einschränken.

Bei der Abwägung zwischen den Vorteilen bei den Nutzenendpunkten sowie den Nachteilen bei den Schadenendpunkten ist insbesondere die Bedeutung der jeweiligen Ereignisse für die betroffene Patientin (Tod versus reversible, nicht wahrnehmbare Veränderung eines Laborparameters) ausschlaggebend. Der Vergleich von Nutzen und Nebenwirkungen kann somit nicht rein formell auf Basis statistisch-methodischer Verfahren erfolgen, sondern muss aus klinischer Sicht – insbesondere auch unter Einbeziehung der Erfahrung behandelnder Ärzte – geführt werden. Unter Berücksichtigung dessen sowie vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung werden die Nebenwirkungen nicht als derartig gravierend eingestuft, dass in der Gesamtbewertung eine Herabstufung des beträchtlichen Zusatznutzens, der sich in den Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ ergibt, gerechtfertigt wäre.

In der Gesamtschau verbleiben also überwiegend positive Effekte, wobei eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV erzielt wird. Nach den Vorgaben der AM-NutzenV ist der Zusatznutzen von Ribociclib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie damit für alle Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet als **beträchtlich** einzustufen.

### **Bewertung auf Basis der Subpopulationen A1 und B1**

Wie bereits ausführlich in Abschnitt 4.3.1.2.1 in Modul 4B diskutiert, ist die Gesamtpopulation der Studie MONALEESA-3 für die Nutzenbewertung von Ribociclib im vorliegenden Anwendungsgebiet heranzuziehen. Selbst wenn man die Bewertung trotz der beschriebenen Einwände auf Basis der Subpopulationen A1 und B1 vornehmen würde, hätte dies keinen Einfluss auf die Gesamtaussagen zum Zusatznutzen. So ergaben sich bei den für die Bewertung relevanten Endpunkten keine wesentlichen (die Gesamtbewertung beeinflussenden) Unterschiede zwischen den betrachteten Subpopulationen und der Gesamtpopulation, weder hinsichtlich der statistischen Signifikanz noch in Bezug auf das Ausmaß des Effekts (siehe Tabelle 4-98 in Modul 4B bzw. Tabelle 1-10 (Gesamtpopulation) und Tabelle 1-11 (Subpopulationen A1 und B1) im vorliegenden Modul). Lediglich beim Gesamtüberleben wurde in der Subpopulation B1 – anders als in der Gesamtpopulation und der Subpopulation A1 – keine statistische Signifikanz erreicht. Auch hier sind die berechneten Punktschätzer aber in den beiden Subpopulationen nahezu identisch, lediglich das zugehörige Konfidenzintervall ist – wie zu erwarten – in den Subpopulationen und hierbei insbesondere in der kleineren Subpopulation B1 etwas breiter (Subpopulation A1: HR = 0,71 [0,54; 0,94]; p = 0,015; Subpopulation B1: HR = 0,70 [0,40; 1,24]; p = 0,226).

Gemäß der Vorgehensweise des IQWiG bei der vorangegangenen Bewertung der Studie MONALEESA-3 kann aufgrund der Konsistenz der Effektrichtung sowie der Lage der Punktschätzungen zwischen den Subpopulationen sowie der Gesamtpopulation somit das statistisch signifikante Ergebnis der Gesamtpopulation auf die Subpopulation B1 übertragen werden. Diese Vorgehensweise hat der G-BA im Rahmen der damaligen Bewertung zwar nicht übernommen, dies jedoch im Wesentlichen deshalb, weil der statistisch signifikante Vorteil in der Gesamtpopulation zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom November 2017, der

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Grundlage der vorangegangenen Bewertung war, noch auf einer vergleichsweise geringen Ereigniszahl beruhte (14,5 % Todesfälle im Ribociclib + Fulvestrant-Arm bzw. 20,7 % im Placebo + Fulvestrant-Arm). Die Zahl der Todesfälle beim aktuellen Datenschnitt war mit 34,5 % im Ribociclib + Fulvestrant-Arm bzw. 44,6 % im Placebo + Fulvestrant-Arm hingegen deutlich höher. Die Ergebnisse der Gesamtpopulation können deshalb uneingeschränkt auf die Subpopulationen übertragen werden, so dass sich auch für beide Subpopulationen in der Kategorie „Mortalität“ ein beträchtlicher Zusatznutzen von Ribociclib ergibt.

Bei der Gesamtbetrachtung hat eine Aufteilung der Patientenpopulation in die beiden Subpopulationen A1 und B1 somit keinen Einfluss auf die Aussagen zum Zusatznutzen. Auch hier ergibt sich aufgrund der statistisch signifikanten bedeutsamen Verlängerung der Überlebenszeit sowie von Vorteilen in Bezug auf progressionsfreies Überleben, Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie sowie Tumoransprechen ein beträchtlicher Zusatznutzen von Ribociclib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. In diesem Zusammenhang ist jedoch nochmals darauf hinzuweisen, dass die Ableitung des Zusatznutzens auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation die validere Vorgehensweise darstellt.

Tabelle 1-10: Ausmaß des Zusatznutzens Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

<b>Endpunktkategorie Endpunkt</b>	<b>Ribociclib + Fulvestrant (N = 484) vs. Placebo + Fulvestrant (N = 242)</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
<b>Mortalität</b>		
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>	Median (Monate): n. e. vs. 40,0 HR: 0,72 [0,57; 0,92] p = 0,009 Wahrscheinlichkeit: hoch	<b>Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich</b>
<b>Morbidität</b>		
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)</b>	Median (Monate): 20,6 vs. 12,8 HR: 0,59 [0,49; 0,71] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch	<b>Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich</b>
<b>Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie (PFS2)</b>	Median (Monate): 39,8 vs. 29,4 HR: 0,67 [0,54; 0,83] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch	<b>Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich</b>
<b>Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie</b>	Median (Monate): 32,5 vs. 23,5 HR: 0,67 [0,55; 0,82]	<b>Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich</b>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Endpunktkategorie Endpunkt</b>	<b>Ribociclib + Fulvestrant (N = 484) vs. Placebo + Fulvestrant (N = 242)</b>  <b>Effektschätzer [95%-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit*</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
	p < 0,001  Wahrscheinlichkeit: hoch <sup>§§</sup>	
<b>Tumoransprechen</b>		<b>Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich</b>
Gesamtansprechrates (ORR)	34,7 % vs. 23,1 % RR: 1,5 [1,2; 1,9] p = 0,001	
Klinische Nutzenrate (CBR)	70,0 % vs. 62,8 % RR: 1,1 [1,0; 1,2] p = 0,047  Wahrscheinlichkeit: hoch	
<b>Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung**</b>		Zusatznutzen nicht belegt
Fatigue	Median (Monate): 38,7 vs. 36,0 HR: 0,90 [0,67; 1,21] p = 0,499	
Übelkeit / Erbrechen	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,85 [0,32; 2,26] p = 0,748	
Schmerzen	Median (Monate): 41,9 vs. n. e. HR: 1,05 [0,73; 1,51] p = 0,815	
Dyspnoe	Median (Monate): n. e. vs. 41,4 HR: 0,58 [0,30; 1,10] p = 0,092	
Schlaflosigkeit	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,94 [0,55; 1,62] p = 0,833	
Appetitverlust	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 2,23 [0,85; 5,83] p = 0,093	
Obstipation	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 1,16 [0,51; 2,65] p = 0,720	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Endpunktkategorie Endpunkt</b>	<b>Ribociclib + Fulvestrant (N = 484) vs. Placebo + Fulvestrant (N = 242)</b>  <b>Effektschätzer [95%-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit*</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Diarrhö	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: - <sup>+</sup> p = 0,111	
<b>Krankheitssymptomatik (BPI-SF) – Zeit bis zur Verschlechterung***</b>  Stärkster Schmerz	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,80 [0,57; 1,13] p = 0,206	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – Zeit bis zur Verschlechterung<sup>§</sup></b>  7 Punkte-Kriterium  10 Punkte-Kriterium	Median (Monate): 35,8 vs. 33,5 HR: 0,88 [0,67; 1,16] p = 0,367  Median (Monate): 35,9 vs. 34,9 HR: 0,86 [0,65; 1,14] p = 0,293	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung<sup>§</sup></b>  Allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität	Median (Monate): 35,9 vs. 33,1 HR: 0,82 [0,62; 1,07] p = 0,143	Zusatznutzen nicht belegt
Körperliche Funktion	Median (Monate): 38,7 vs. 34,9 HR: 0,81 [0,60; 1,08] p = 0,154	Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	Median (Monate): 35,9 vs. 35,9 HR: 1,16 [0,85; 1,57] p = 0,351	Zusatznutzen nicht belegt
Emotionale Funktion	Median (Monate): 38,6 vs. 30,4 HR: 0,75 [0,56; 1,00] <sup>†</sup> p = 0,046 Wahrscheinlichkeit: hoch <sup>\$\$</sup>	<b>Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich</b>
Kognitive Funktion	Median (Monate): 39,6 vs. 36,1 HR: 1,10 [0,81; 1,49] p = 0,552	Zusatznutzen nicht belegt

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Endpunktkategorie Endpunkt</b>	<b>Ribociclib + Fulvestrant (N = 484) vs. Placebo + Fulvestrant (N = 242)</b>  <b>Effektschätzer [95%-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit*</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Soziale Funktion	Median (Monate): 39,6 vs. 38,8 HR: 0,99 [0,72; 1,37] p = 0,948	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Verträglichkeit</b>		
<b>Unerwünschte Ereignisse unterschiedlichen Schweregrads – Zeit bis zum (ersten) Ereignis</b>		
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)</b>	Median (Monate): 1,9 vs. 28,6 HR: 4,02 [3,17; 5,11] p < 0,001  Wahrscheinlichkeit: niedrig	<b>Größerer Schaden</b>
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b>	Median (Monate): 44,2 vs. n. e. HR: 1,61 [1,16; 2,23] p = 0,004  Wahrscheinlichkeit: niedrig	
<b>Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch**** führten</b>	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 2,77 [1,60; 4,80] p < 0,001  Wahrscheinlichkeit: niedrig	
<b>Spezifische unerwünschte Ereignisse – Zeit bis zum (ersten) Ereignis</b>		
<b>Myelosuppression - Neutropenie (CTCAE-Grad 3/4)</b>	Median (Monate): 7,3 vs. n. e. HR: 98,87 [24,61; 397,15] p < 0,001  Wahrscheinlichkeit: niedrig	<b>Größerer Schaden</b>
<b>Myelosuppression - Leukopenie (CTCAE-Grad 3/4)</b>	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: - <sup>+</sup> p < 0,001  Wahrscheinlichkeit: niedrig	<b>Größerer Schaden</b>
<b>Infektionen</b>	Median (Monate): 9,0 vs. 16,9 HR: 1,43 [1,14; 1,79] p = 0,002  Wahrscheinlichkeit: niedrig	<b>Größerer Schaden</b>
<b>Infektionen (CTCAE-Grad 3/4)</b>	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 1,81 [0,87; 3,75] p = 0,108	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
<b>Hepatobiliäre Toxizität (CTCAE- Grad 3/4)</b>	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 2,33 [1,31; 4,15]	<b>Größerer Schaden</b>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Endpunktkategorie Endpunkt</b>	<b>Ribociclib + Fulvestrant (N = 484) vs. Placebo + Fulvestrant (N = 242)</b>  <b>Effektschätzer [95%-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit*</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
	p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: niedrig	
<b>Erkrankungen der Leber und der Gallenblase (SOC)</b>	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 1,10 [0,51; 2,41] p = 0,801	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
<p>* Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen</p> <p>** Eine Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.</p> <p>*** Eine Zunahme des Scores um mindestens 2 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.</p> <p>**** Therapieabbruch definiert als Beendigung der Therapie mit Ribociclib bzw. Placebo, eine alleinige Beendigung der Fulvestrant-Behandlung war im Rahmen der Studie nicht gestattet.</p> <p>§ Eine Verminderung des Scores um mindestens 7 Punkte bzw. 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.</p> <p>§§ Einstufung der Ergebnissicherheit als „hoch“, da sowohl Richtung als auch Größe des beobachteten Effekts mit denen objektiv erfasster Zielgrößen wie dem Gesamtüberleben, dem progressionsfreien Überleben und dem Tumoransprechen korrelieren, die wiederum in direktem Zusammenhang mit dem Beginn einer nachfolgenden Chemotherapie stehen (vgl. Abschnitt 4.4.1 in Modul 4B)</p> <p>§ Eine Verminderung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.</p> <p>§§ Aufgrund der Richtung der Ergebnisverzerrung zuungunsten von Ribociclib + Fulvestrant wird die Ergebnissicherheit für dieses Item nicht herabgestuft.</p> <p>+ Effektschätzung nicht sinnvoll interpretierbar.</p> <p>† Das 95%-Konfidenzintervall beträgt [0,560; 0,996].</p> <p>Abkürzungen: BPI-SF: Brief Pain Index – Short Form; CBR: Clinical benefit rate; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D: EuroQol 5 Dimensionen Questionnaire; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; ORR: Overall response rate; OS: Overall survival; PFS: Progression-free survival; PFS2: Progression-free survival on next-line therapy; RR: Risk Ratio; SOC: System Organ Class; VAS: Visuelle Analogskala</p>		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Zusammenfassung der Ergebnisse der ergänzend präsentierten Subpopulationen A1 und B1

Endpunktkategorie Endpunkt	Ergebnis Effektschätzer [95%-KI], p-Wert <sup>§§</sup>	
	Subpopulation A1 <sup>+</sup> Ribociclib + Fulvestrant (N = 374) vs. Placebo + Fulvestrant (N = 198)	Subpopulation B1* Ribociclib + Fulvestrant (N = 100) vs. Placebo + Fulvestrant (N = 39)
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben (OS)	0,71 [0,54; 0,94]; p = 0,015	0,70 [0,40; 1,24]; p = 0,226
<b>Morbidität</b>		
Progressionsfreies Überleben (PFS)	0,60 [0,49; 0,74]; p < 0,001	0,49 [0,31; 0,75]; p = 0,001
Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie (PFS2)	0,72 [0,56; 0,91]; p = 0,006	0,51 [0,31; 0,83]; p = 0,006
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie	0,68 [0,54; 0,86]; p < 0,001	0,60 [0,38; 0,95]; p = 0,028
Tumoransprechen		
Gesamtansprechrates (ORR)	RR: 1,4 [1,1; 1,9]; p = 0,007	RR: 2,1 [0,9; 4,6]; p = 0,048
Klinische Nutzenrate (CBR)	RR: 1,1 [1,0; 1,2]; p = 0,149	RR: 1,2 [0,9; 1,7]; p = 0,108
Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung**		
Fatigue	0,89 [0,64; 1,22]; p = 0,467	0,90 [0,42; 1,93]; p = 0,779
Übelkeit / Erbrechen	1,34 [0,43; 4,18]; p = 0,610	0,21 [0,02; 2,38]; p = 0,165
Schmerzen	1,19 [0,79; 1,81]; p = 0,409	0,61 [0,27; 1,36]; p = 0,227
Dyspnoe	0,70 [0,35; 1,41]; p = 0,313	0,29 [0,06; 1,50]; p = 0,120
Schlaflosigkeit	1,02 [0,55; 1,92]; p = 0,940	0,80 [0,25; 2,62]; p = 0,714
Appetitverlust	2,20 [0,83; 5,79]; p = 0,103	- <sup>§§</sup> ; p = 0,357
Obstipation	1,40 [0,55; 3,56]; p = 0,479	0,36 [0,05; 2,61]; p = 0,291
Diarrhö	- <sup>§§</sup> ; p = 0,082	(keine Ereignisse)
Krankheitssymptomatik (BPI-SF) – Zeit bis zur Verschlechterung***		
Stärkster Schmerz	1,00 [0,67; 1,48]; p = 0,995	0,35 [0,17; 0,74]; p = 0,005
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – Zeit bis zur Verschlechterung <sup>§</sup>		
7 Punkte-Kriterium	0,94 [0,69; 1,27]; p = 0,683	0,70 [0,37; 1,34]; p = 0,282
10 Punkte-Kriterium	0,91 [0,67; 1,25]; p = 0,574	0,69 [0,36; 1,35]; p = 0,278

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Endpunkt	Ergebnis Effektschätzer [95%-KI], p-Wert <sup>§§</sup>	
	Subpopulation A1 <sup>+</sup> Ribociclib + Fulvestrant (N = 374) vs. Placebo + Fulvestrant (N = 198)	Subpopulation B1* Ribociclib + Fulvestrant (N = 100) vs. Placebo + Fulvestrant (N = 39)
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung <sup>§</sup>		
Allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität	0,90 [0,67; 1,23]; p = 0,509	0,53 [0,28; 1,02]; p = 0,056
Körperliche Funktion	0,84 [0,61; 1,17]; p = 0,305	0,52 [0,26; 1,07]; p = 0,072
Rollenfunktion	1,18 [0,84; 1,65]; p = 0,334	0,93 [0,43; 1,99]; p = 0,873
Emotionale Funktion	0,81 [0,59; 1,12]; p = 0,197	0,46 [0,24; 0,88]; p = 0,017
Kognitive Funktion	1,10 [0,79; 1,54]; p = 0,571	1,15 [0,49; 2,65]; p = 0,760
Soziale Funktion	1,15 [0,80; 1,66]; p = 0,457	0,51 [0,26; 1,02]; p = 0,054
<b>Verträglichkeit</b>		
Unerwünschte Ereignisse unterschiedlichen Schweregrads – Zeit bis zum (ersten) Ereignis		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)	3,90 [3,01; 5,05]; p < 0,001	3,94 [2,08; 7,46]; p < 0,001
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	1,50 [1,05; 2,14]; p = 0,024	2,06 [0,86; 4,95]; p = 0,099
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch**** führten	2,39 [1,31; 4,36]; p = 0,003	4,73 [1,11; 20,12]; p = 0,021
Spezifische unerwünschte Ereignisse – Zeit bis zum (ersten) Ereignis		
Myelosuppression - Neutropenie (CTCAE-Grad 3/4)	86,58 [21,51; 348,47]; p < 0,001	- <sup>§§</sup> ; p < 0,001
Myelosuppression - Leukopenie (CTCAE-Grad 3/4)	- <sup>§§</sup> ; p < 0,001	- <sup>§§</sup> ; p = 0,036
Infektionen	1,45 [1,14; 1,86]; p = 0,003	1,18 [0,66; 2,09]; p = 0,578
Infektionen (CTCAE-Grad 3/4)	1,73 [0,79; 3,78]; p = 0,168	2,12 [0,25; 17,74]; p = 0,478
Hepatobiliäre Toxizität (CTCAE-Grad 3/4)	2,55 [1,29; 5,04]; p = 0,005	1,41 [0,47; 4,23]; p = 0,538
Erkrankungen der Leber und der Gallenblase (SOC)	1,29 [0,54; 3,07]; p = 0,567	0,62 [0,10; 3,73]; p = 0,595
+ Behandlung von postmenopausalen Patientinnen als initiale endokrinbasierte Therapie.		



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Endpunkt	Ergebnis Effektschätzer [95%-KI], p-Wert <sup>§§</sup>	
	Subpopulation A1 <sup>+</sup> Ribociclib + Fulvestrant (N = 374) vs. Placebo + Fulvestrant (N = 198)	Subpopulation B1* Ribociclib + Fulvestrant (N = 100) vs. Placebo + Fulvestrant (N = 39)
<p>* Behandlung von postmenopausalen Patientinnen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten.</p> <p>** Eine Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.</p> <p>*** Eine Zunahme des Scores um mindestens 2 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.</p> <p>**** Therapieabbruch definiert als Beendigung der Therapie mit Ribociclib bzw. Placebo, eine alleinige Beendigung der Fulvestrant-Behandlung war im Rahmen der Studie nicht gestattet.</p> <p>§ Eine Verminderung des Scores um mindestens 7 Punkte bzw. 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>§§: Hazard Ratio, sofern nicht anders angegeben.</p> <p>§§: Effektschätzung nicht sinnvoll interpretierbar.</p> <p>Abkürzungen: BPI-SF: Brief Pain Index – Short Form; CBR: Clinical benefit rate; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D: EuroQol 5 Dimensionen Questionnaire; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; ORR: Overall response rate; OS: Overall survival; PFS: Progression-free survival; RR: Risk Ratio; SOC: System Organ Class; VAS: Visuelle Analogskala</p>		

## 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. Von den rund 70.000 Frauen pro Jahr, die in Deutschland die Diagnose Brustkrebs gestellt bekommen, befinden sich zwischen 6 – 10 % bereits zum Zeitpunkt der Diagnose in einem fortgeschrittenen Stadium. Die Überlebenswahrscheinlichkeit sinkt dabei mit dem Fortschreiten der Erkrankung. Für Patientinnen mit Fernmetastasen liegt das mediane Gesamtüberleben trotz der verfügbaren Therapieoptionen nur bei rund 2 – 4 Jahren.

Der Brustkrebs ist keine homogene Erkrankung, sondern setzt sich aus verschiedenen Subtypen zusammen, die durch die Expression spezifischer Kern- und Oberflächenrezeptoren charakterisiert sind. HR-positiv, HER2-negativ Tumore stellen dabei mit ca. 61 % den häufigsten Subtyp dar. Gemäß Zulassungsindikation umfasst das Anwendungsgebiet von Ribociclib die Behandlung von Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrinbasierte Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie. Wie der G-BA in der Niederschrift zum Beratungsgespräch festhält, wird für die Zielpopulation von Ribociclib davon ausgegangen, dass sich die Patientinnen in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung befinden, in dem eine Therapie mit kurativer Zielsetzung nicht mehr indiziert ist.

Basierend auf dem zugelassenen Indikationsgebiet wurden im vorliegenden Dossier zwei Patientenpopulationen bewertet:

### **Kodierung A**

Die Zielpopulation mit der Kodierung A (Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer) umfasst postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die eine initiale endokrinbasierte Therapie erhalten.

## **Kodierung B**

Die Zielpopulation mit der Kodierung B (Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant) umfasst postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die eine initiale endokrinbasierte Therapie erhalten oder Frauen, die bereits eine endokrine Therapie erhalten haben.

*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)*

## **Kodierung A und B**

Es besteht ein hoher therapeutischer Bedarf nach alternativen initialen Therapieoptionen, welche die Prognose von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs verbessern können. Zentrale therapeutische Anliegen sind dabei die Verlängerung des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens, die Verbesserung bzw. die Vermeidung einer Verschlechterung der Krankheitssymptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie die Hinauszögerung der Behandlung mit einer zytotoxischen Chemotherapie.

Die Kombination von Ribociclib mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant bewirkt die Blockade zweier Signalwege, die in der Zellproliferation eine entscheidende Rolle spielen, erhöht dadurch die Wirksamkeit der Therapie und verzögert die Entstehung von Resistenzen. Während Aromatasehemmer bzw. Fulvestrant das endokrine Wachstumssignal unterbinden, bewirkt Ribociclib als selektiver Inhibitor der Cyclin-abhängige 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.

In den klinischen Studien MONALEESA-2 und MONALEESA-3 zeigte die Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs mit Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer bzw. Fulvestrant eine Verlängerung des Gesamtüberlebens, eine Verzögerung der Krankheitsprogression sowie eine Erhöhung der Remissionsraten gegenüber der endokrinen Monotherapie mit Letrozol bzw. Fulvestrant unter Beibehaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (siehe Modul 4). Damit stellt die zusätzliche Behandlung mit Ribociclib eine wirksame und verträgliche (transiente und gut behandelbare Nebenwirkungen) Therapieoption dar, die das Leben der Patientinnen in der vorliegenden, unheilbaren Erkrankungssituation signifikant verlängern kann. Damit leistet Ribociclib einen entscheidenden Beitrag zur Deckung des therapeutischen Bedarfs in den betrachteten Anwendungsgebieten.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-12 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 1-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Kombinationstherapie mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung postmenopausaler Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrinbasierte Therapie	6.231 – 34.566
B	Kombinationstherapie mit Fulvestrant zur Behandlung postmenopausaler Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrinbasierte Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie	11.025 - 61.155

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-13 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 1-13: 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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Kombinationstherapie mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung postmenopausaler Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrinbasierte Therapie	Kombinationstherapie mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung postmenopausaler Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrinbasierte Therapie	beträchtlich	6.231 – 34.566
B	Kombinationstherapie mit Fulvestrant zur Behandlung postmenopausaler Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrinbasierte Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie	Kombinationstherapie mit Fulvestrant zur Behandlung postmenopausaler Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrinbasierte Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie	beträchtlich	11.025 - 61.155
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 1-14 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 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	Kombinationstherapie mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung postmenopausaler Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrinbasierte Therapie	30.001 € - 30.208 €	186.949.031 € - 1.044.158.265 €
B	Kombinationstherapie mit Fulvestrant zur Behandlung postmenopausaler Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrinbasierte Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie	39.468,24 €	435.124.462 € - 2.413.682.371 €
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 in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
622.073.493 € - 3.457.840.636 €

Geben Sie in Tabelle 1-16 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)

Tabelle 1-16: 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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Kombinationstherapie mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung postmenopausaler Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrinbasierte Therapie	Kombinationstherapie mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung postmenopausaler Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrinbasierte Therapie	30.001 € - 30.208 €	186.949.031 € - 1.044.158.265 €
B	Kombinationstherapie mit Fulvestrant zur Behandlung postmenopausaler Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrinbasierte Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie	Kombinationstherapie mit Fulvestrant zur Behandlung postmenopausaler Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrinbasierte Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie	39.468,24 €	435.124.462 € - 2.413.682.371 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Geben Sie in Tabelle 1-17 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 1-16.*

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
622.073.493 € - 3.457.840.636 €

*Geben Sie in Tabelle 1-18 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 1-18: 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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	Kombinationstherapie mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung postmenopausaler Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrinbasierte Therapie	Anastrozol	Kombinationstherapie mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung postmenopausaler Frauen mit HR-positivem und HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrinbasierte Therapie	246,74 €	1.537.509 € - 8.528.726 €
		Letrozol		230,32 €	1.435.225 € - 7.961.349 €
		Fulvestrant		9.697,13 €	60.426.108 € - 335.190.145 €
		Tamoxifen		83,32 € - 123,48 €	519.166 € - 4.268.298 €
B	Kombinationstherapie mit Fulvestrant zur Behandlung postmenopausaler Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrinbasierte Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie	Anastrozol	Kombinationstherapie mit Fulvestrant zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrinbasierte Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie	246,74 €	2.720.208 € - 15.089.285 €
		Letrozol		230,32 €	2.539.244 € - 14.085.463 €
		Exemestan		436,65 €	4.813.910 € - 26.703.277 €
		Fulvestrant		9.697,13 €	106.907.730 € - 593.028.718 €
		Tamoxifen		83,32 € - 123,48 €	918.524,17 € - 7.551.604,10 €
		Everolimus		43.577,18 € - 43.578,18 €	480.424.221 € - 2.665.026.180 €
Everolimus + Exemestan	Gesamt: 44.013,83 € - 44.014,83 €	Gesamt: 485.238.131 € - 2.691.729.457 €			
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 (3 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.

Kisqali® sollte zusammen mit 2,5 mg Letrozol oder einem anderen Aromatasehemmer oder mit 500 mg Fulvestrant angewendet werden.

Wenn Kisqali® in Kombination mit einem Aromatasehemmer angewendet wird, sollte der Aromatasehemmer kontinuierlich während des 28-tägigen Zyklus einmal täglich eingenommen werden. Weitere Informationen sind der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) des Aromatasehemmers zu entnehmen.

Bei Anwendung von Kisqali in Kombination mit Fulvestrant wird Fulvestrant an den Tagen 1, 15 und 29 und danach einmal monatlich intramuskulär verabreicht. Weitere Informationen sind der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) von Fulvestrant zu entnehmen.

Die Behandlung von prä- und perimenopausalen Frauen mit den zugelassenen Kisqali-Kombinationen sollte gemäß der lokalen klinischen Praxis zusätzlich einen LHRH-Agonisten einschließen.

Das Management schwerer oder nicht tolerierbarer 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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dosisanpassungen existieren für Neutropenie, Erhöhung von ALT- und AST-Werten, Verlängerung der QTc-Zeit und andere Toxizitäten.

Vor Einleitung der Behandlung mit Kisqali® sollte ein großes Blutbild erstellt werden. Nach Behandlungsbeginn sollte während der ersten 2 Zyklen alle 2 Wochen ein großes Blutbild erstellt werden, danach zu Beginn eines jeden der folgenden 4 Zyklen und anschließend wie klinisch erforderlich. Vor Einleitung der Behandlung mit Kisqali® sollten Leberfunktionstests (LFTs) durchgeführt werden. Nach Behandlungsbeginn sollten während der ersten 2 Zyklen alle 2 Wochen erneut LFTs durchgeführt werden, danach zu Beginn eines jeden der folgenden 4 Zyklen und anschließend wie klinisch erforderlich. Beim Auftreten von Abweichungen des Grades  $\geq 2$  wird eine häufigere Kontrolle empfohlen.

Vor Beginn der Behandlung mit Kisqali sollte ein EKG ausgewertet werden. Eine Behandlung mit Kisqali sollte nur bei Patientinnen mit QTcF-Werten unter 450 ms begonnen werden. Nach Behandlungsbeginn sollte etwa an Tag 14 des ersten Zyklus erneut ein EKG durchgeführt werden, dann zu Beginn des zweiten Zyklus und anschließend wie klinisch erforderlich. Bei Auftreten einer QTcF-Verlängerung während der Behandlung werden häufigere EKG-Kontrollen empfohlen.

Vor Einleitung der Behandlung, jeweils zu Beginn der ersten 6 Zyklen und danach, falls klinisch erforderlich sollte eine geeignete Überwachung der Serumelektrolyte (einschließlich Kalium, Calcium, Phosphor und Magnesium) erfolgen. Jede Abweichung sollte vor Beginn der Behandlung mit Kisqali korrigiert werden.

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; mit unkontrollierten oder signifikanten Herzerkrankungen, darunter frischer Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, instabile Angina pectoris und Bradyarrhythmien; mit Elektrolytabweichungen.

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

Die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Inhibitoren sollte vermieden werden. Stattdessen ist die Anwendung eines Arzneimittels mit einem geringeren Potenzial einer CYP3A4-Hemmung zu erwägen. Wenn Patientinnen neben Ribociclib auch einen starken CYP3A4-Inhibitor erhalten müssen, sollte die Kisqali-Dosis auf 400 mg einmal täglich verringert werden. Bei Patientinnen, deren Dosis auf 400 mg Ribociclib pro Tag reduziert wurde und bei denen die gleichzeitige Gabe eines starken CYP3A4-Inhibitors nicht vermieden werden kann, sollte die Dosis weiter auf 200 mg reduziert werden.

Bei Patientinnen, deren Dosis auf 200 mg Ribociclib pro Tag reduziert wurde und bei denen die gleichzeitige Gabe eines starken CYP3A4-Inhibitors nicht vermieden werden kann, sollte die Behandlung mit Kisqali unterbrochen werden.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Im Rahmen einer Auswertung der Sicherheitsdatenbank von Novartis wurde ein Fall von toxischer epidermalen Nekrolyse (TEN) identifiziert, bei dem ein Zusammenhang mit der Ribociclib-Behandlung möglich bzw. wahrscheinlich ist. Aufgrund dessen werden die Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation von KISQALI aktualisiert und befinden sich derzeit in behördlicher Überprüfung.