

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ribociclib (Neubewertung nach Fristablauf (Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit einem Aromatasehemmer))

Vom 20. August 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. August 2020 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 16. Juli 2020 (BAnz AT 01.09.2020 B2), wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

- 1. Die Angaben zu Ribociclib in der Fassung des Beschlusses vom 16. März 2018 (BAnz AT 12.04.2018 B1), zuletzt geändert am 21. Februar 2019 (BAnz AT 15.03.2019 B1), werden aufgehoben.**
- 2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Ribociclib wie folgt ergänzt:**

Ribociclib

Beschluss vom: 20. August 2020

In Kraft getreten am: 20. August 2020

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 17. Dezember 2018):

Kisqali wird zur Behandlung von Frauen mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrinbasierte Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie angewendet.

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

Hinweis:

Die vorliegende Bewertung bezieht sich ausschließlich auf die Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib mit Fulvestrant wird auf das separate Nutzenbewertungsverfahren für diese Kombinationstherapie verwiesen. Gegenstand des vorliegenden Nutzenbewertungsverfahrens ist die Patientengruppe „postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinoms, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit Letrozol gegenüber Letrozol:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

Studie MONALEESA-2: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol²

Studiendesign: randomisiert, doppelblind, zweiarmig

Relevante Teilpopulation: postmenopausale Patientinnen, die noch keine initiale endokrine Therapie für die metastasierte / lokal fortgeschrittene Erkrankung erhalten haben

Mortalität

Endpunkt	Ribociclib + Letrozol		Letrozol		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^a
Gesamtüberleben					
	334	n. e. [52,2; n. b.] 136 (40,7)	334	51,4 [47,2; 58,4] 167 (50,0)	0,78 [0,62; 0,98] 0,034

Morbidität

Endpunkt	Ribociclib + Letrozol		Letrozol		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^a
Progressionsfreies Überleben (PFS)^e					
	334	27,6 [23,9; 33,1] 188 (56,3)	334	16,0 [13,6; 18,2] 247 (74,0)	0,57 [0,47; 0,69] < 0,001 AD: +11,6 Monate
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie^e					
	334	42,5 [37,09; 50,04] 178 (53,3)	334	33,0 [28,39; 39,62] 212 (63,5)	0,73 [0,60; 0,90] 0,002 AD: +9,5 Monate

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-21) und dem Addendum (A20-57) sofern nicht anders indiziert.

² Datenschnitt 08.05.2019

Endpunkt	Ribociclib + Letrozol		Letrozol		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^a
Symptomatik – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung^{f,g}					
Symptomskalen des EORTC QLQ-C30					
Fatigue	334	n. e. [48,76; n. b.] 92 (27,5)	334	55,1 [39,52; n.b.] 91 (27,2)	0,82 [0,61; 1,09] 0,171
Übelkeit / Erbrechen	334	n.e. 15 (4,5)	334	n.e. 15 (4,5)	0,84 [0,41; 1,73] 0,634
Schmerzen	334	n. e. 57 (17,1)	334	n.e. 64 (19,2)	0,72 [0,50; 1,03] 0,068
Dyspnoe	334	n. e. 24 (7,2)	334	n. e. 12 (3,6)	1,73 [0,86; 3,48] 0,120
Schlaflosigkeit	334	n. e. 28 (8,4)	334	n. e. 21 (6,3)	1,04 [0,58; 1,84] 0,902
Appetitverlust	334	n. e. 17 (5,1)	334	n. e. 22 (6,6)	0,66 [0,35; 1,26] 0,204
Obstipation	334	n. e. 13 (3,9)	334	n. e. 11 (3,3)	0,98 [0,43; 2,20] 0,955
Diarrhö	334	n. e. 5 (1,5)	334	n. e. 5 (1,5)	0,92 [0,26; 3,16] 0,889
Symptomskalen EORTC QLQ-BR23					
NW der systemischen Behandlungen	334	32,0 [19,35; 41,66] 155 (46,4)	334	31,3 [19,42; 40,21] 129 (38,6)	1,14 [0,90; 1,44] 0,292
Brustsymptome	334	n. e. 35 (10,5)	334	n. e. [55,20; n. b.] 27 (8,1)	1,07 [0,64; 1,77] 0,804
Armsymptome	334	58,0 [n. b.] 34 (10,2)	334	n. e. [52,47; n. b.] 38 (11,4)	0,70 [0,44; 1,12] 0,139

Endpunkt	Ribociclib + Letrozol		Letrozol		Intervention vs. Kontrolle		
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^a		
Symptomskalen EORTC QLQ-BR23							
Belastung durch Haarausfall	Keine verwertbaren Daten ^h						
Gesundheitszustand							
EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 7 Punkte)^k							
	334	51,1 [48,23; 57,99] 96 (28,7)	334	55,2 [40,21; 55,49] 82 (24,6)	0,91 [0,67; 1,23] 0,553		
EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)^k							
	334	52,5 [49,81; n. e.] 92 (27,5)	334	55,2 [40,21; 55,49] 79 (23,7)	0,91 [0,67; 1,23] 0,518		
EQ-5D VAS (Mittlere Änderung im Studienverlauf)^l							
		Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf [95 %-KI]		Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf [95 %-KI]	MD [95 %-KI] p-Wert
	306	k. A.	k. A.	304	k. A.	k. A.	-1,38 [-3,43; 0,67] 0,187

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Ribociclib + Letrozol		Letrozol		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^a
Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung^{g,i}					
Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30					
Globaler Gesundheitsstatus	334	47,9 [39,33; 52,47] 112 (33,5)	334	46,9 [33,12; 55,49] 106 (31,7)	0,89 [0,68; 1,16] 0,400
Körperliche Funktion	334	52,7 [44,09; n. b.]	334	55,1 [41,43; n. b.] 81 (24,3)	1,00 [0,75; 1,35] 0,986
Rollenfunktion	334	52,5 [46,92; n. b.] 102 (30,5)	334	40,1 [30,46; n. b.] 98 (29,3)	0,84 [0,63; 1,11] 0,218
Emotionale Funktion	334	52,7 [49,71; n. b.] 92 (27,5)	334	48,4 [39,13; n. b.] 95 (28,4)	0,76 [0,57; 1,02] 0,069
Kognitive Funktion	334	50,6 [38,67; 52,50] 116 (34,7)	334	41,5 [33,02; 49,71] 113 (33,8)	0,85 [0,66; 1,11] 0,227
Soziale Funktion	334	n. e. [50,04; n. b.] 88 (26,3)	334	56,1 [39,56; n. b.] 78 (23,4)	0,93 [0,68; 1,26] 0,641
Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23					
Körperbild	334	58,2 [50,73; 58,22] 99 (29,6)	334	n. e. [49,68; n. b.] 74 (22,2)	1,23 [0,91; 1,67] 0,179
Sexuelle Funktion	334	n. e. 43 (12,9)	334	n. e. [55,20; n. b.] 54 (16,2)	0,68 [0,46; 1,02] 0,059
Sexueller Genuss	Keine verwertbaren Daten ^h				
Zukunfts-perspektive	334	n. e. 55 (16,5)	334	n. e. [41,43; n. b.] 69 (20,7)	0,63 [0,44; 0,90] 0,011

Nebenwirkungen

Endpunkt	Ribociclib + Letrozol		Letrozol		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	334	0,20 [0,13; 0,26] 331 (99,1)	330	0,38 [0,26; 0,46] 322 (97,6)	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	334	n. e. [48,69; n. b.] 100 (29,9)	330	n. e. [52,47; n. b.] 61 (18,5)	1,52 [1,11; 2,10] 0,009
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)					
	334	0,95 [n. b.] 295 (88,3)	330	27,63 [19,35; 37,55] 139 (42,1)	3,99 [3,25; 4,90] <0,001 AD: -27,7 Monate
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissenⁱ					
	334	n. e. 66 (19,8)	330	n. e. 15 (4,5)	4,08 [2,33; 7,16] <0,001
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Augen- erkrankungen	334	n. e. [40,84; n. b.] 105 (31,4)	330	n. e. 45 (13,6)	2,30 [1,62; 3,27] <0,001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	334	4,67 [3,71; 6,47] 217 (65,0)	330	42,64 [17,25; n. b.] 130 (39,4)	2,15 [1,73; 2,67] <0,001 AD: -38 Monate
Spezifische UE - Schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4)					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	334	3,14 [6,37; 20,73] 187 (56,0)	330	n. e. 11 (3,3)	23,58 [12,83; 43,34] <0,001
Darin enthalten: Neutropenie	334	15,67 [7,82; 26,02] 173 (51,8)	330	n. e. 3 (0,9)	77,22 [24,65; 241,83] <0,001
Erkrankungen des GIT	334	n. e. 49 (14,7)	330	n. e. 14 (4,2)	3,35 [1,85; 6,07] <0,001

Endpunkt	Ribociclib + Letrozol		Letrozol		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^a
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	334	n. e. 29 (8,7)	330	n. e. 12 (3,6)	2,13 [1,08; 4,18] 0,024
Untersuchungen	334	53,95 [27,53; n. b.] 136 (40,7)	330	n. e. 28 (8,5)	5,54 [3,69; 8,33] <0,001

^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung.

^b Mediane Zeit bis zum Ereignis und zugehöriges 95 %-KI wurden über die Kaplan-Meier-Methode geschätzt.

^c Effekt und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und / oder Lungenmetastasen gemäß IRT.

^d p-Wert: Log-Rank-Test, stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und / oder Lungenmetastasen gemäß IRT.

^e Ergebnisse aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.

^f Eine Zunahme des jeweiligen Scores um mindestens 10 Punkte wurde als klinisch relevante Verschlechterung angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt oder sich die Verschlechterung zum letzten Erhebungszeitpunkt der Patientin ereignete.

^g Todesfälle wurden nicht als Verschlechterung gezählt.

^h Aufgrund des Nichtvorliegens von Haarausfall bzw. sexueller Aktivität zu Studienbeginn wird ein unbekannter Anteil, aber bis zu 80 % der Patientinnen, zu Monat 0 zensiert. Das Vorgehen des pU stellt nicht sicher, dass die Belastung von Patientinnen, die erst im Verlauf der Behandlung Haarausfall entwickeln, bzw. sexuell aktiv werden, erfasst wird.

ⁱ Eine Verminderung des jeweiligen Scores um mindestens 10 Punkte wurde als klinisch relevante Verschlechterung angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt oder sich die Verschlechterung zum letzten Erhebungszeitpunkt der Patientin ereignete.

^j Beendigung der Therapie mit Ribociclib bzw. Placebo oder der Kombination aus Ribociclib und Letrozol bzw. Placebo und Letrozol; eine alleinige Beendigung der Letrozol-Behandlung war im Rahmen der Studie nicht gestattet.

^k Eine Verminderung des Scores um 7 bzw. 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.

^l Eine positive Effektschätzung zeigt einen Vorteil für Ribociclib an.

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); 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-5L = European Quality of Life-5 Dimensions-5-Level; GIT = Gastrointestinaltrakt; HR = Hazard Ratio; IRT = Interactive Response Technology; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; MD = Mittelwertdifferenz; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; NW = Nebenwirkungen; PT = bevorzugter Begriff; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SD = Standardabweichung; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Vorteil in der Funktionsskala Zukunftsperspektive
Nebenwirkungen	↓↓	Nachteile in den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad 3-4) und Therapieabbrüche aufgrund von UE sowie im Detail bei spezifischen UE
<p>Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor n.b.: nicht bewertbar</p>		

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

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

- ca. 7 400 - 34 790 Patientinnen

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Kisqali® (Wirkstoff: Ribociclib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. Juni 2020):

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ribociclib	28.917,11 €
plus Aromatasehemmer:	
Anastrozol	183,96 €
Letrozol	164,58 €
Exemestan	412,78 €
Gesamt:	20.081,69 € - 29.329,89 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Anastrozol	183,96 €
Letrozol	164,58 €
Fulvestrant	8.980,21 €
Tamoxifen	69,28 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. August 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 20. August 2020 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 20. August 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken