

Ribociclib (Neubewertung nach Fristablauf (Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant))

Beschluss vom: 4. Juli 2019
In Kraft getreten am: 4. Juli 2019
BAnz AT 26.08.2019

Beschluss vom: 20. August 2020
In Kraft getreten am: 20. August 2020
BAnz AT 30.09.2020 B1

Gültig bis: unbefristet

Neues 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 endokrin-basierte Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie angewendet.

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

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 Fulvestrant gegenüber Fulvestrant:

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

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

zweckmäßige Vergleichstherapie:

eine weitere endokrine Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie mit:

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

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

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Studienergebnisse nach Endpunkten:

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

Studie MONALEESA-3: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

Studiendesign: randomisiert, doppelblind, zweiarmig

Relevante Teilpopulation: Postmenopausale Patientinnen mit initialer endokriner Therapie (80,5 % der Studienpopulation)

Mortalität

Endpunkt	Ribociclib + Fulvestrant		Fulvestrant		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					
	374	n. e. [42,48; n. b.] 123 (32,9)	198	40,0 [37,42; 45,08] 89 (44,9)	0,71 [0,54; 0,94] 0,015

Morbidität

Endpunkt	Ribociclib + Fulvestrant		Fulvestrant		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					
	374	21,9	198	12,9	0,60

		[18,6; 27,0] 214 (57,2)		[11,0; 16,6] 158 (79,8)	[0,49; 0,74] <0,001 AD: +9 Monate
Endpunkt	Ribociclib + Fulvestrant		Fulvestrant		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
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie^e					
	374	36,1 [29,11; n.e.] 180 (48,1)	198	23,9 [19,91; 28,19] 127 (64,1)	0,68 [0,54; 0,86] <0,001 AD: +12,2 Monate
Symptomatik – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung^{f,g}					
Symptomskalen des EORTC QLQ-C30					
Fatigue	374	38,8 [35,81; n. b.] 108 (28,9)	198	36,0 [28,42; n. b.] 57 (28,8)	0,89 [0,64; 1,22] 0,467
Übelkeit / Erbrechen	374	n. e. 12 (3,2)	198	n. e. 4 (2,0)	1,34 [0,43; 4,18] 0,610
Schmerzen	374	41,9 [39,82; n. b.] 79 (21,1)	198	n. e. 31 (15,7)	1,19 [0,79; 1,81] 0,409
Dyspnoe	374	n. e. 20 (5,3)	198	41,4 [38,90; n. b.] 13 (6,6)	0,70 [0,35; 1,41] 0,313
Schlaf- losigkeit	374	n. e. 32 (8,6)	198	n. e. [38,90; n. b.] 14 (7,1)	1,02 [0,55; 1,92] 0,940
Appetit- verlust	374	n. e. 23 (6,1)	198	n. e. 5 (2,5)	2,20 [0,83; 5,79] 0,103
Obstipation	374	n. e.	198	n. e.	1,40

		17 (4,5)		6 (3,0)	[0,55; 3,56] 0,479		
Diarrhö	374	n. e. 6 (1,6)	198	n. e. 0 (0)	- ^h ; 0,082		
Endpunkt	Ribociclib + Fulvestrant		Fulvestrant		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		
Gesundheitszustand							
EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 7 Punkte)^k							
	374	35,8 [30,39; 41,43] 127 (34)	198	34,9 [27,60; 38,90] 62 (31,3)	0,94 [0,69; 1,27] 0,683		
EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)^k							
	374	35,9 [31,05; 41,43] 121 (32,4)	198	34,9 [27,63; 38,90] 60 (30,3)	0,91 [0,67; 1,25] 0,574		
EQ-5D VAS (Mittlere Änderung im Studienverlauf)^l							
		Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf [95 %-KI]		Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf [95 %-KI]	MD [95 %-KI] p-Wert
	330	k. A.	k. A.	174	k. A.	k. A.	-1,44 [-4,15; 1,28] 0,299
Schmerz (BPI-SF)^m							
Stärkster Schmerz (Item 3)	329	3,3 (2,9)	k. A.	172	2,7 (2,8)	k. A.	-0,16 [-0,53; 0,22] 0,405
Beeinträchti- gung durch Schmerz (Items 9 a-g)	329	2,2 (2,4)	k. A.	172	1,8 (2,4)	k. A.	0,01 [-0,30; 0,33] 0,936
<i>ergänzend dargestellt:</i>	329	2,5 (2,2)	k. A.	172	2,1 (2,1)	k. A.	-0,09 [-0,39; 0,20] 0,526

Schmerz- intensität (Item 3-6)							
--------------------------------------	--	--	--	--	--	--	--

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Ribociclib + Fulvestrant		Fulvestrant		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 Gesundheitszustand	374	35,9 [30,42; 42,35] 124 (33,2)	198	33,4 [24,87; 35,98] 63 (31,8)	0,90 [0,67; 1,23] 0,509
Körperliche Funktion	374	38,7 [34,60; n. b.] 107 (28,6)	198	35,9 [27,63; n. b.] 57 (28,8)	0,84 [0,61; 1,17] 0,305
Rollenfunktion	374	37,7 [33,08; 41,43] 122 (32,6)	198	35,9 [30,62; n. b.] 48 (24,2)	1,18 [0,84; 1,65] 0,334
Emotionale Funktion	374	38,2 [35,91; 41,86] 109 (29,1)	198	33,1 [27,66; 41,72] 58 (29,3)	0,81 [0,59; 1,12] 0,197
Kognitive Funktion	374	39,6 [33,91; n. b.] 114 (30,5)	198	36,1 [34,89; n. b.] 51 (25,8)	1,10 [0,79; 1,54] 0,571
Soziale Funktion	374	41,4 [35,91; n. b.] 99 (26,5)	198	38,8 [34,89; n. b.] 40 (20,2)	1,15 [0,80; 1,66] 0,457

Nebenwirkungen

Endpunkt	Ribociclib + Fulvestrant		Fulvestrant		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)					
	374	0,3 [0,16; 0,30] 369 (98,9)	198	0,4 [0,33; 0,49] 190 (96,0)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	374	44,2 [36,24; n. b.] 122 (32,7)	198	n. e. 41 (20,7)	1,50 [1,05; 2,14] 0,024
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)					
	374	1,9 [1,12; 1,97] 305 (81,8)	198	28,1 [21,85; n. b.] 72 (36,4)	3,90 [3,01; 5,05] <0,001 AD: - 26,2 Monate
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissenⁱ					
	374	n.e. 58 (15,5)	198	n. e. 13 (6,6)	2,39 [1,31; 4,36] 0,003
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, CTCAE-Grad 3-4)	373	15,7 [10,15; 34,07] 180 (48,3)	198	n. e. 6 (3,0)	21,28 [9,43; 48,02] < 0,001
Darin enthalten: Neutropenie (PT, CTCAE-Grad 3-4)	373	20,1 [11,99; n. b.] 171 (45,8)	198	n. e. 2 (1,0)	59,73 [14,82; 240,85] <0,001
Untersuchungen (SOC, CTCAE-Grad 3-4)	373	n. e. [34,04; n. b.] 136 (36,5)	198	n. e. 13 (6,6)	6,36 [3,60; 11,23] <0,001
Augenerkrankungen (SOC, UEs)	373	n. e. 86 (23,1)	198	n. e. 20 (10,1)	2,29 [1,41; 3,73] <0,001

Endpunkt	Ribociclib + Fulvestrant	Fulvestrant	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
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)	373	5,1 [3,91; 8,25] 223 (59,8)	198	n. e. [31,61; n. b.] 58 (28,3)	2,81 [2,09; 3,77] <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-Hazard-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 Angaben 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 Effektschätzung nicht sinnvoll interpretierbar
- 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 beziehungsweise Placebo; eine alleinige Beendigung der Fulvestrant-Behandlung war im Rahmen der Studie nicht gestattet.
- ^k Eine Verminderung des Scores um 7 Punkte bzw. um 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen
- ^l Eine positive Effektschätzung zeigt einen Vorteil für Ribociclib an.
- ^m Höhere Werte sind mit einem schlechteren Zustand bzw. einem schlechteren Befinden der Patientin gleichzusetzen; eine negative Effektschätzung zeigt einen Vorteil für Ribociclib an.

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; BPI_SF: Brief Pain Inventory – Short Form; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire-5 Dimensions; 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; 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	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Nebenwirkungen	↓↓	Nachteile in den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad 3-4), 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>		

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

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

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

Studie MONALEESA-3: Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

Studiendesign: randomisiert, doppelblind, zweiarmig

Relevante Teilpopulation: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (19,5 % der Studienpopulation)

Mortalität

Endpunkt	Ribociclib + Fulvestrant		Fulvestrant		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					
Teilpopulation b1	100	n. e. [32,89; n. b.] 42 (42,0)	39	35,4 [20,50; n. b.] 18 (46,2)	0,70 [0,40; 1,24] 0,226
Gesamt-population ¹	484	n. e. [42,5; n. e.] 167 (34,5)	242	40 [37,0; n. e.] 108 (44,6)	0,72 [0,57; 0,92] 0,009

Morbidität

Endpunkt	Ribociclib + Fulvestrant		Fulvestrant		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					
	100	18,8 [12,5; 23,4] 65 (65)	39	9,5 [3,76; 14,7] 32 (82,1)	0,49 [0,31; 0,75] 0,001 AD: + 9,3 Monate
Endpunkt	Ribociclib + Fulvestrant		Fulvestrant		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

¹ Das Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation wird für die Bewertung des Gesamtüberlebens in der Teilpopulation b1 herangezogen.

Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie^e					
	100	23,3 [16,23; 32,39] 60 (60)	39	16,6 [7,82; 24,31] 29 (74,4)	0,60 [0,38; 0,95] 0,028 AD: + 6,7 Monate
Symptomatik – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung^{f,g}					
Symptomskalen des EORTC QLQ-C30					
Fatigue	100	38,7 [19,68; n. b.] 30 (30,0)	39	28,0 [9,20; n. b.] 9 (23,1)	0,90 [0,42; 1,93] 0,779
Übelkeit / Erbrechen	100	n. e. 1 (1,0)	39	n. e. 2 (5,1)	0,21 [0,02; 2,38] 0,165
Schmerzen	100	n. e. [31,90; n. b.] 20 (20,0)	39	n. e. [12,98; n. b.] 9 (23,1)	0,61 [0,27; 1,36] 0,227
Dyspnoe	100	n. e. 3 (3,0)	39	35,9 [19,32; 35,91] 3 (7,7)	0,29 [0,06; 1,50] 0,120
Schlaf- losigkeit	100	n. e. 10 (10,0)	39	n. e. 4 (10,3)	0,80 [0,25; 2,62] 0,714
Appetit- verlust	100	n. e. 3 (3,0)	39	n. e. 0 (0)	-; 0,357
Obstipation	100	n. e. 3 (3,0)	39	n. e. 2 (5,1)	0,36 [0,05; 2,61] 0,291
Diarrhö	100	n. e. 0 (0)	39	n. e. 0 (0)	-
Gesundheitszustand					
EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 7 Punkte)^k					
	100	32,5 [14,75; n. e.] 34 (34)	39	22,9 [11,07; 38,67] 14 (35,9)	0,70 [0,37; 1,34] 0,282
Endpunkt	Ribociclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c p-Wert ^d

		Patienten mit Ereignis n (%)			Patienten mit Ereignis n (%)		Absolute Differenz (AD) ^a
EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)^k							
	100	33,1 [16,59; n. e.] 32 (32)	39		28 [11,07; 38,67] 13 (33,3)		0,69 [0,36; 1,35] 0,278
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
Keine Daten vorhanden							
Schmerz (BPI-SF)^m							
Stärkster Schmerz (Item 3)	82	2,2 (2,4)	k. A.	30	3,8 (2,7)	k. A.	-0,77 [-1,62; 0,09] 0,080
Beeinträchtigung durch Schmerz (Items 9 a-g)	82	1,4 (2,0)	k. A.	30	2,5 (2,1)	k. A.	-0,58 [-1,24; 0,08] 0,086
<i>ergänzend dargestellt: Schmerzintensität (Item 3-6)</i>	82	1,8 (1,8)	k. A.	30	3,1 (2,0)	k. A.	-0,35 [-1,04; 0,33] 0,310

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Ribociclib + Fulvestrant		Fulvestrant		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	100	n. e. [19,35; n. b.] 26 (26,0)	39	16,7 [11,83; 35,91] 15 (38,5)	0,53 [0,28; 1,02] 0,056
Körperliche Funktion	100	38,7 [35,81; n. b.] 26 (26,0)	39	16,7 [13,90; n. b.] 12 (30,8)	0,52 [0,26; 1,07] 0,072
Rollenfunktion	100	30,5 [22,01; 38,74] 31 (31,0)	39	24,9 [14,95; n. b.] 9 (23,1)	0,93 [0,43; 1,99] 0,873
Emotionale Funktion	100	n. e. [24,94; n. b.] 24 (24,0)	39	22,6 [9,23; 27,96] 15 (38,5)	0,46 [0,24; 0,88] 0,017
Kognitive Funktion	100	35,9 [22,11; n. b.] 29 (29,0)	39	30,4 [14,78; n. b.] 7 (17,9)	1,15 [0,49; 2,65] 0,760
Soziale Funktion	100	38,7 [30,92; n. b.] 26 (26,0)	39	16,7 [11,20; 27,96] 13 (33,3)	0,51 [0,26; 1,02] 0,054

Nebenwirkungen

Endpunkt	Ribociclib + Fulvestrant		Fulvestrant		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis</i> <i>n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patienten mit Ereignis</i> <i>n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] ^c p-Wert ^d Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	100	0,3 [0,13; 0,49] 100 (100)	39	0,2 [0,07; 0,82] 37 (94,9)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	100	38,5 [22,28; n. b.] 36 (36,0)	39	n. e. 6 (15,4)	2,06 [0,86; 4,95] 0,099
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)					
	100	1,7 [0,95; 3,84] 81 (81,0)	39	n. e. [9,63; n. b.] 11 (28,2)	3,94 [2,08; 7,46] <0,001
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen^f					
	100	n. e. 24 (24,0)	39	n. e. 2 (5,1)	4,73 [1,11; 20,12] <0,021
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	100	15,7 [7,36; n. b.] 48 (48,0)	39	n. e. 2 (5,1)	11,74 [2,84; 48,47] <0,001
Darin enthalten: Neutropenie (PT, CTCAE-Grad 3-4)	100	n. e. [15,70; n. b.] 39 (39,0)	39	n. e. 0 (0)	- ^h ; <0,001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)	100	7,2 [4,44; 11,76] 56 (56,0)	39	n. e. [21,82; n. b.] 8 (20,5)	2,91 [1,38; 6,13] 0,003
^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-Hazard-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 Angaben 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 Effektschätzung nicht sinnvoll interpretierbar
- 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 beziehungsweise Placebo; eine alleinige Beendigung der Fulvestrant-Behandlung war im Rahmen der Studie nicht gestattet.
- ^k Eine Verminderung des Scores um 7 Punkte bzw. um 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen
- ^l Eine positive Effektschätzung zeigt einen Vorteil für Ribociclib an.
- ^m Höhere Werte sind mit einem schlechteren Zustand bzw. einem schlechteren Befinden der Patientin gleichzusetzen; eine negative Effektschätzung zeigt einen Vorteil für Ribociclib an.

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; BPI_SF: Brief Pain Inventory – Short Form; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire-5 Dimensions; 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; 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 Funktionskala emotionale Funktion
Nebenwirkungen	↓↓	Nachteile in den Endpunkten schwere UE (CTCAE-Grad 3-4), Therapieabbrüche aufgrund von UE sowie im Detail bei spezifischen UE

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

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

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

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

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

ca. 1 190 – 5 760 Patientinnen

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

ca. 5 470 - 24 900 Patientinnen

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

ca. 880 – 4 260 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 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ribociclib	28.917,11 €
plus Fulvestrant	
Fulvestrant	8.980,21 €
Gesamt:	37.897,32 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Anastrozol	183,96 €
Letrozol	164,58 €
Exemestan	412,78 €
Tamoxifen	69,28 €

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ribociclib plus Fulvestrant	
Ribociclib	29.711,07 €
Fulvestrant	10.442,79 €
Gesamt	40.153,85 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
LHRH-Analogon ²	1.790,38 € - 2.235,96 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Tamoxifen plus LHRH-Analogon	
Tamoxifen	71,10 €
LHRH-Analogon	1.790,38 € - 2.235,96 €
Gesamt	1.861,48 € - 2.307,06 €
Letrozol plus LHRH-Analogon	
Letrozol	230,16 €
LHRH-Analogon	1.790,38 € - 2.235,96 €
Gesamt	2.020,54 € - 2.466,12 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.06.2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ribociclib	28.917,11 €
plus Fulvestrant	
Fulvestrant	8.980,21 €
Gesamt:	37.897,32 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Tamoxifen	69,28 €
Anastrozol	183,96 €
Fulvestrant	8.990,75 €
Letrozol	164,58 €
Exemestan	412,78 €
Everolimus + Exemestan	
Everolimus	17.145,06 €

² Leuprorelin oder Goserelin

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Exemestan	412,78 €
Gesamt:	17.557,84 €

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ribociclib plus Fulvestrant	
Ribociclib	29.711,07 €
Fulvestrant	10.442,79 €
Gesamt	40.153,85 €
LHRH-Analogon ³	1.790,38 € - 2.235,96 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes	
Tamoxifen	71,10 €
Medroxyprogesteronacetat	1.187,56 € - 2.375,13 €
Megestrolacetat	5.409,30 €
Exemestan	424,28 €
Letrozol	230,16 €
Leuprorelin	1.790,38 €
Goserelin	2.235,96 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe 15.06.2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

³ Leuprorelin oder Goserelin