

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ribociclib (Kisqali®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 16.12.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	26
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	30
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	32

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse der RCT (Subpopulation postmenopausale Frauen A1) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Morbidität.....	14
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse der RCT (Subpopulation postmenopausale Frauen A1) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Nebenwirkungen	14
Tabelle 1-9: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse der RCT (Subpopulation prämenopausale Frauen A2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mortalität, Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität	16
Tabelle 1-10: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse der RCT (Subpopulation prämenopausale Frauen A2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Nebenwirkungen	17
Tabelle 1-11: Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib + ET gegenüber ET auf Ebene der untersuchten EP (postmenopausale Frauen A1)	18
Tabelle 1-12: Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib + ET gegenüber ET auf Ebene der untersuchten EP (prämenopausale Frauen A2)	20
Tabelle 1-13: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-14: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-15: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	30
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	30

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AI	Aromatase-Inhibitor; Aromatasehemmer
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
ALT	Alanin-Aminotransferase
ASK	Arzneistoffkatalog
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
bzw.	beziehungsweise
CDK	Cyclin dependent kinase (Cyclin-abhängige Kinase)
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DDFS	<i>distant disease-free survival</i> , dt.: fernmetastasenfreies Überleben
EKG	Elektrokardiographie, Elektrokardiogramm
EORTC QLQ-BR23	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23</i>
EORTC QLQ-C30	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30</i>
EP	Endpunkt/e
EQ-5D-5L	<i>European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level</i>
ET	endokrine Therapie
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HADS	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>
HER2	humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2
HR	Hormonrezeptor / <i>Hazard ratio</i>
iDFS	<i>invasive disease-free survival</i> , dt.: invasiv-krankheitsfreies Überleben
KI	Konfidenzintervall
LFT	Leberfunktionstest
LHRH	Luteinisierendes-Hormon-Release Hormon
n.d.	nicht durchführbar
NSAI	nichtsteroidale Aromatasehemmer
PRO	patientenberichteter Endpunkt
PZN	Pharmazentralnummer

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
QTcF	QT-Intervall korrigiert nach der Methode von Fridericia
RR	Relatives Risiko
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
UICC	<i>Union Internationale Contre le Cancer</i>
VAS	visuelle Analogskala
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

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 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Novartis Pharma GmbH
Anschrift:	Sophie-Germain-Straße 10 90443 Nürnberg Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Novartis Europharm Limited
Anschrift:	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 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Ribociclib
Handelsname:	Kisqali®
ATC-Code:	L01EF02
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	41432
Pharmazentralnummer (PZN)	12743344 12673164 12673170 12673187 12673201
ICD-10-GM-Code	ICD-10 C50
Alpha-ID	I111628, I102998, I102970, I102971, I102972, I102973, I102999, I102868, I18060

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 1-4 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 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
<p>Kisqali wird in Kombination mit einem Aromatasehemmer als adjuvante Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko angewendet.</p> <p>Bei prä- oder perimenopausalen Frauen und bei Männern sollte der Aromatasehemmer mit einem Luteinisierendes-Hormon-Release Hormon (LHRH = Luteinising Hormone-Releasing Hormone)-Agonisten kombiniert werden.</p>	25.11.2024	C
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kisqali wird zur Behandlung von Frauen mit einem HR-positiven, 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 kombiniert werden.	22. August 2017 Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 04. April 2022

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 1-6 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 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem frühen Mammakarzinom (mit hohem Rezidivrisiko) Subpopulation A1	- Ein Aromataseinhibitor (<u>Anastrozol</u> oder <u>Letrozol</u>) allein, gegebenenfalls (ggf.) Tamoxifen falls Aromataseinhibitoren nicht geeignet sind, <i>oder</i> - ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Exemestan) in Sequenz nach Tamoxifen
	Prämenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem frühen Mammakarzinom (mit hohem Rezidivrisiko) Subpopulation A2	- Tamoxifen (ggf. zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion) <i>oder</i> - ein Aromataseinhibitor (<u>Anastrozol</u> oder <u>Letrozol</u> oder Exemestan), <u>zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion</u> ^c
	Männer mit HR-positivem, HER2-negativem frühen Mammakarzinom (mit hohem Rezidivrisiko) Subpopulation A3	- Tamoxifen

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.

c: Vom G-BA für Ribociclib festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie, erweitert um Aromataseinhibitoren in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion

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

Im Jahr 2019 fand ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zu Ribociclib statt, in dem für die Subpopulationen A1, A2 und A3 die in Tabelle 1-6 genannten zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) festgelegt wurden, jedoch damals ohne die Therapieoption der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Aromatasehemmer für prämenopausale Frauen. Der Festlegung zur zVT für postmenopausale Frauen sowie für Männer (Subpopulationen A1 und A3) aus der damaligen Beratung wird für das vorliegende Dossier gefolgt.

Aufgrund einer Weiterentwicklung der medizinischen Erkenntnisse sind aus Sicht der Novartis Pharma GmbH **für prämenopausale Frauen** (Subpopulation A2) neben Tamoxifen (ggf. zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion) die **Aromatasehemmer** Anastrozol, Letrozol und Exemestan in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion als **gleichwertige zVT** zu benennen:

- Aromatasehemmer können bei prämenopausalen Patientinnen mit frühem Brustkrebs unter Ausschaltung der Ovarialfunktion, die somit einen klinisch postmenopausalen Hormonstatus aufweisen, zulassungskonform eingesetzt werden.
- Einzelstudien und Meta-Analysen zeigen die überlegene Wirksamkeit von Aromatasehemmern gegenüber Tamoxifen (jeweils zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion) bei prämenopausalen Patientinnen mit frühem Brustkrebs.
- Bei prämenopausalen Patientinnen mit HR-positivem frühen Brustkrebs und erhöhtem Rezidivrisiko wird von aktuellen Leitlinien basierend auf dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse die adjuvante Therapie mit einem Aromatasehemmer in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion gleichwertig neben einer Therapie mit Tamoxifen (ggf. mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion) empfohlen.
- Zudem ist Ribociclib bei allen Patientinnen mit frühem Brustkrebs – also auch bei prämenopausalen – laut Fachinformation in Kombination mit Aromatasehemmern einzusetzen, so dass im Umkehrschluss alle Patientinnen in der Zielpopulation für eine Therapie mit Aromatasehemmern infrage kommen müssen.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Der medizinische Nutzen von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer als adjuvante Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit einem HR-positiven, HER2-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko, gilt mit der Zulassung durch die Europäische Kommission als belegt.

Gegenstand des Dossiers sind die Subpopulationen der **postmenopausalen (A1)** und **prämenopausalen Frauen (A2)**. Der medizinische Zusatznutzen beider Subpopulationen wurde anhand der randomisierten kontrollierten Studie NATALEE bewertet. Die Ergebnisse der Studie sind für eine valide Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens von Ribociclib im hier relevanten Anwendungsgebiet geeignet.

Für die Subpopulation der **Männer (A3)** liegen keine bewertungsrelevanten Daten zum Vergleich mit der vom G-BA festgelegten zVT (Tamoxifen) vor. Ein Zusatznutzen für A3 ist somit **nicht belegt**.

Postmenopausale Frauen (A1)

Für die postmenopausalen Frauen ergaben sich signifikante Unterschiede zu Gunsten des Interventionsarms bei den Endpunkten (EP)/Endpunktkategorien:

- invasiv-krankheitsfreies Überleben (iDFS)
- fernmetastasenfreies Überleben (DDFS)
- Krankheitssymptomatik (kein gesichert relevanter Effekt)

Signifikante Unterschiede zu Ungunsten des Interventionsarms ergaben sich bei den EP/Endpunktkategorien:

- Krankheitssymptomatik (kein gesichert relevanter Effekt)
- Nebenwirkungen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei den Subgruppenanalysen ergaben sich keine systematischen und über alle EP hinweg konsistenten Anhaltspunkte für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts.

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse der RCT (Subpopulation postmenopausale Frauen A1) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Morbidität

Studie NATALEE		Ribociclib + ET vs. ET	
		Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
iDFS	Zeit bis zum ersten iDFS-Ereignis	HR = 0,75 [0,61; 0,92]	0,005
	Anteil mit iDFS-Ereignis	RR = 0,81 [0,67; 0,98]	0,027
DDFS	Zeit bis zum ersten DDFS-Ereignis	HR = 0,76 [0,61; 0,94]	0,012
	Anteil mit DDFS-Ereignis	RR = 0,82 [0,67; 1,00]	0,046
EORTC QLQ-C30	Schmerzen	Mittelwertdifferenz = -1,52 [-2,82; -0,21] Hedges' g = -0,09 [-0,17; -0,01]	0,022
	Übelkeit und Erbrechen	Mittelwertdifferenz = 0,88 [0,33; 1,44] Hedges' g = 0,12 [0,05; 0,20]	0,002
	Obstipation	Mittelwertdifferenz = 2,78 [1,57; 3,98] Hedges' g = 0,18 [0,10; 0,26]	< 0,001
EORTC QLQ-BR23	Nebenwirkungen der systemischen Therapie	Mittelwertdifferenz = 1,22 [0,37; 2,07] Hedges' g = 0,11 [0,03; 0,19]	0,005
	Belastung durch Haarausfall	Mittelwertdifferenz = 4,75 [1,11; 8,38] Hedges' g = 0,19 [0,05; 0,34]	0,011
DDFS: distant disease-free survival, fernmetastasenfreies Überleben; 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; ET: endokrine Therapie (Anastrozol/Letrozol); HR: Hazard Ratio; iDFS: invasive disease-free survival, invasiv-krankheitsfreies Überleben; KI: Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko			

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse der RCT (Subpopulation postmenopausale Frauen A1) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Nebenwirkungen

Studie NATALEE		Ribociclib + ET vs. ET	
		Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
	Unerwünschte Ereignisse	RR = 1,12 [1,10; 1,15]	< 0,001

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten	Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3	RR = 3,05 [2,73; 3,41]	< 0,001
	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR = 1,37 [1,13; 1,65]	0,001
	Unerwünschte Ereignisse, die zur Beendigung der Therapie mit jeglicher Komponente führten	RR = 4,83 [3,77; 6,20]	< 0,001
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	Anämie	RR = 2,94 [2,12; 4,09]	< 0,001
	Leukopenie	RR = 7,35 [5,43; 9,93]	< 0,001
	Leukopenie CTCAE-Grad ≥ 3	RR = 16,76 [7,38; 38,02]	< 0,001
	Neutropenie	RR = 18,56 [13,84; 24,90]	< 0,001
	Neutropenie CTCAE-Grad ≥ 3	RR = 77,06 [36,70; 161,78]	< 0,001
	Thrombozytopenie	RR = 3,53 [2,36; 5,29]	< 0,001
	Infektionen	RR = 1,40 [1,28; 1,53]	< 0,001
	Schwerwiegende Infektionen	RR = 1,72 [1,21; 2,45]	0,003
	Infektionen CTCAE-Grad ≥ 3	RR = 1,71 [1,22; 2,39]	0,002
	Hepatobiliäre Toxizität	RR = 2,56 [2,16; 3,04]	< 0,001
	Schwerwiegende hepatobiliäre Toxizität	RR = 7,73 [1,78; 33,57]	0,006
	Hepatobiliäre Toxizität CTCAE-Grad ≥ 3	RR = 6,54 [4,16; 10,27]	< 0,001
	QT-Intervall verlängert	RR = 3,87 [2,28; 6,54]	< 0,001
Nierentoxizität	RR = 2,21 [1,61; 3,04]	< 0,001	
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ET: endokrine Therapie (Anastrozol/Letrozol); KI: Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko			

Prämenopausale Frauen (A2)

Für die prämenopausalen Frauen ergaben sich signifikante Unterschiede zu Gunsten des Interventionsarms bei den EP/Endpunktkategorien:

- Gesamtüberleben
- iDFS
- DDFS

Signifikante Unterschiede zu Ungunsten des Interventionsarms ergaben sich bei den EP/Endpunktkategorien:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Krankheitssymptomatik (kein gesichert relevanter Effekt)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (kein gesichert relevanter Effekt)
- Nebenwirkungen

In der Subgruppenanalyse ergaben die Interaktionstests bei einigen patientenberichteten Endpunkten (PRO) einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das anatomische Stadium nach American Joint Committee on Cancer (AJCC)-Klassifikation. Bei der Interpretation dieser Ergebnisse ist einschränkend zu berücksichtigen, dass das Verzerrungspotenzial für PRO aufgrund des Open-Label-Studiendesigns als hoch einzustufen ist. Äquivalente Endpunkte mit niedrigem Verzerrungspotenzial der Kategorie Nebenwirkungen wiesen hingegen keine signifikanten Interaktionstests in Bezug auf das AJCC-Stadium auf. Insgesamt wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch das AJCC-Stadium ausgegangen.

Tabelle 1-9: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse der RCT (Subpopulation prämenopausale Frauen A2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mortalität, Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie NATALEE		Ribociclib + ET vs. ET (in Kombination mit Goserelin)	
		Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
Gesamtüberleben	Zeit bis zum Ereignis Tod	HR = 0,63 [0,40; 1,00]	0,049
iDFS	Zeit bis zum ersten iDFS-Ereignis	HR = 0,67 [0,52; 0,87]	0,002
	Anteil mit iDFS-Ereignis	RR = 0,73 [0,57; 0,93]	0,012
DDFS	Zeit bis zum ersten DDFS-Ereignis	HR = 0,65 [0,50; 0,86]	0,002
	Anteil mit DDFS-Ereignis	RR = 0,71 [0,55; 0,93]	0,011
EORTC QLQ-C30	Fatigue	Mittelwertdifferenz = 2,81 [1,40; 4,21] Hedges' g = 0,17 [0,09; 0,26]	< 0,001
	Übelkeit und Erbrechen	Mittelwertdifferenz = 1,02 [0,39; 1,66] Hedges' g = 0,14 [0,05; 0,23]	0,002
	Obstipation	Mittelwertdifferenz = 1,54 [0,16; 2,93] Hedges' g = 0,10 [0,01; 0,18]	0,029
EORTC QLQ-BR23	Nebenwirkungen der systemischen Therapie	Mittelwertdifferenz = 2,52 [1,53; 3,52] Hedges' g = 0,22 [0,13; 0,31]	< 0,001
	Brustsymptome	Mittelwertdifferenz = 1,01 [0,04; 1,99]	0,041

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

		Hedges' g = 0,09 [0,00; 0,18]	
	Armsymptome	Mittelwertdifferenz = 1,78 [0,54; 3,03] Hedges' g = 0,12 [0,04; 0,21]	0,005
HADS	Angstzustände	Mittelwertdifferenz = 0,27 [0,01; 0,53] Hedges' g = 0,09 [0,00; 0,18]	0,043
	Depression	Mittelwertdifferenz = 0,29 [0,05; 0,52] Hedges' g = 0,10 [0,02; 0,19]	0,018
EORTC QLQ-C30	allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität	Mittelwertdifferenz = -1,16 [-2,31; -0,02] Hedges' g = -0,09 [-0,17; -0,00]	0,047
	körperliche Funktion	Mittelwertdifferenz = -1,22 [-2,15; -0,30] Hedges' g = -0,11 [-0,20; -0,03]	0,010
	Rollenfunktion	Mittelwertdifferenz = -1,64 [-3,06; -0,22] Hedges' g = -0,10 [-0,19; -0,01]	0,023
	soziale Funktion	Mittelwertdifferenz = -2,08 [-3,52; -0,64] Hedges' g = -0,12 [-0,21; -0,04]	0,005
DDFS: distant disease-free survival, fernmetastasenfreies Überleben; 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; ET: endokrine Therapie (Anastrozol/Letrozol); HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; HR: Hazard Ratio; iDFS: invasive disease-free survival, invasiv-krankheitsfreies Überleben; KI: Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko			

Tabelle 1-10: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse der RCT (Subpopulation prämenopausale Frauen A2) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Nebenwirkungen

Studie NATALEE		Ribociclib + ET vs. ET (in Kombination mit Goserelin)	
		Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten	Unerwünschte Ereignisse	RR = 1,09 [1,07; 1,12]	< 0,001
	Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3	RR = 3,54 [3,11; 4,04]	< 0,001
	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR = 1,33 [1,05; 1,69]	0,017
	Unerwünschte Ereignisse, die zur Beendigung der Therapie mit jeglicher Komponente führten	RR = 3,06 [2,32; 4,04]	< 0,001
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	Anämie	RR = 2,35 [1,60; 3,45]	< 0,001
	Leukopenie	RR = 3,64 [2,82; 4,69]	< 0,001

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Leukopenie CTCAE-Grad ≥ 3	RR = 23,90 [8,83; 64,71]	< 0,001
	Neutropenie	RR = 10,81 [8,53; 13,71]	< 0,001
	Neutropenie CTCAE-Grad ≥ 3	RR = 38,70 [22,92; 65,33]	< 0,001
	Thrombozytopenie	RR = 2,15 [1,37; 3,40]	< 0,001
	Infektionen	RR = 1,33 [1,21; 1,46]	< 0,001
	Schwerwiegende Infektionen	RR = 1,67 [1,06; 2,61]	0,026
	Infektionen CTCAE-Grad ≥ 3	RR = 1,90 [1,22; 2,94]	0,004
	Hepatobiliäre Toxizität	RR = 2,09 [1,72; 2,53]	< 0,001
	Hepatobiliäre Toxizität CTCAE-Grad ≥ 3	RR = 3,45 [2,14; 5,55]	< 0,001
	QT-Intervall verlängert	RR = 3,08 [1,90; 4,99]	< 0,001
	Nierentoxizität	RR = 3,19 [1,58; 6,43]	0,001
	Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis	RR = 3,09 [1,14; 8,41]	0,027

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ET: endokrine Therapie (Anastrozol/Letrozol);
KI: Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen auf Ebene der untersuchten Endpunkte

Aufgrund der erbrachten Nachweise begründet sich der Zusatznutzen von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer bei den **postmenopausalen (A1) und prämenopausalen Frauen (A2)** auf Endpunktebene wie folgt:

Tabelle 1-11: Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib + ET gegenüber ET auf Ebene der untersuchten EP (postmenopausale Frauen A1)

Endpunkt		Zusatznutzen Ribociclib + ET vs. ET
Mortalität		
Gesamtüberleben	Zeit bis zum Ereignis „Tod“	=
	Anteil der Patientinnen mit Ereignis „Tod“	=
Morbidität		
iDFS	Zeit bis zum ersten iDFS-Ereignis	↑
	Anteil der Patientinnen mit einem iDFS-Ereignis	↑
DDFS	Zeit bis zu einem DDFS-Ereignis	↑
	Anteil der Patientinnen mit einem DDFS-Ereignis	↑
EORTC QLQ-C30	Fatigue	=
	Übelkeit und Erbrechen	[↓]
	Schmerzen	[↑]

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt		Zusatznutzen Ribociclib + ET vs. ET
	Dyspnoe	=
	Schlaflosigkeit	=
	Appetitverlust	=
	Obstipation	[↓]
	Diarrhö	=
EORTC QLQ-BR23	Nebenwirkungen der systemischen Therapie	[↓]
	Brustsymptome	=
	Armsymptome	=
	Belastung durch Haarausfall	[↓]
HADS	Angst	=
	Depression	=
EQ-5D-5L	VAS	=
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30	Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität	=
	Körperliche Funktion	=
	Rollenfunktion	=
	Emotionale Funktion	=
	Kognitive Funktion	=
	Soziale Funktion	=
EORTC QLQ-BR23	Körperbild	=
	Sexuelle Funktion	=
	Sexueller Genuss	=
	Zukunftsperspektive	=
Nebenwirkungen		
UE – Gesamtraten	UE	↓
	UE Grad ≥ 3	↓
	SUE	↓
	UE, die zur Beendigung der Therapie mit Ribociclib führten	n.d.
	UE, die zur Beendigung der Therapie mit NSAID führten	=
	UE, die zur Beendigung der Therapie mit jeglicher Komponente führten	↓
UE von besonderem Interesse – Myelosuppression	Anämie	↓
	Schwerwiegende Anämie	=
	Anämie Grad ≥ 3	=
	Leukopenie	↓
	Leukopenie Grad ≥ 3	↓
	Neutropenie	↓
	Schwerwiegende Neutropenie	=
	Neutropenie Grad ≥ 3	↓
	Sonstige	=
	Sonstige - Schwerwiegend	=
Sonstige Grad ≥ 3	=	
UE von besonderem Interesse – Infektionen	Thrombozytopenie	↓
	Thrombozytopenie Grad ≥ 3	=
	Infektionen	↓
	Schwerwiegende Infektionen	↓
	Infektionen Grad ≥ 3	↓
	Hepatobiliäre Toxizität	↓

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt		Zusatznutzen Ribociclib + ET vs. ET
UE von besonderem Interesse – hepatobiliäre Toxizität	Schwerwiegende hepatobiliäre Toxizität Hepatobiliäre Toxizität Grad ≥ 3	↓ ↓
UE von besonderem Interesse – Verlängerung des QT-Intervalls	QT-Intervall verlängert Schwerwiegende Verlängerung des QT-Intervalls Verlängerung des QT-Intervalls Grad ≥ 3	↓ = =
UE von besonderem Interesse – Nierentoxizität	Nierentoxizität Schwerwiegende Nierentoxizität Nierentoxizität Grad ≥ 3	↓ = =
UE von besonderem Interesse – Lungentoxizität	Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis	=
UE von besonderem Interesse – Reproduktionstoxizität	Reproduktive Toxizität Schwerwiegende reproduktive Toxizität Reproduktive Toxizität Grad ≥ 3	= = =
UE von besonderem Interesse – zweiter Primärtumor	Zweiter Primärtumor Schwerwiegender zweiter Primärtumor Zweiter Primärtumor Grad ≥ 3	= = =
<p>DDFS: distant disease-free survival, fernmetastasenfreies Überleben; 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; ET: endokrine Therapie (Anastrozol oder Letrozol); HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; iDFS: invasive disease-free survival, invasiv-krankheitsfreies Überleben; n. d.: nicht durchführbar; NSAI: nichtsteroidale Aromatasehemmer; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p> <p>Datenschnitt 29.04.2024</p> <p>↑ statistisch signifikanter Vorteil von Ribociclib + ET ↓ statistisch signifikanter Vorteil der ET = nicht signifikanter Unterschied []: nicht in der Bewertung berücksichtigt, da Irrelevanzschwelle nicht überschritten</p>		

Tabelle 1-12: Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib + ET gegenüber ET auf Ebene der untersuchten EP (prämenopausale Frauen A2)

Endpunkt		Zusatznutzen Ribociclib + ET vs. ET (in Kombination mit Goserelin)
Mortalität		
Gesamtüberleben	Zeit bis zum Ereignis „Tod“ Anteil der Patientinnen mit Ereignis „Tod“	↑ =
Morbidität		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt		Zusatznutzen Ribociclib + ET vs. ET (in Kombination mit Goserelin)
iDFS	Zeit bis zum ersten iDFS-Ereignis	↑
	Anteil der Patientinnen mit einem iDFS-Ereignis	↑
DDFS	Zeit bis zu einem DDFS-Ereignis	↑
	Anteil der Patientinnen mit einem DDFS-Ereignis	↑
EORTC QLQ-C30	Fatigue	[↓]
	Übelkeit und Erbrechen	[↓]
	Schmerzen	=
	Dyspnoe	=
	Schlaflosigkeit	=
	Appetitverlust	=
	Obstipation	[↓]
	Diarrhö	=
EORTC QLQ-BR23	Nebenwirkungen der systemischen Therapie	[↓]
	Brustsymptome	[↓]
	Armsymptome	[↓]
	Belastung durch Haarausfall	=
HADS	Angst	[↓]
	Depression	[↓]
EQ-5D-5L	VAS	=
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30	Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität	[↓]
	Körperliche Funktion	[↓]
	Rollenfunktion	[↓]
	Emotionale Funktion	=
	Kognitive Funktion	=
	Soziale Funktion	[↓]
EORTC QLQ-BR23	Körperbild	=
	Sexuelle Funktion	=
	Sexueller Genuss	=
	Zukunftsperspektive	=
Nebenwirkungen		
UE – Gesamtraten	UE	↓
	UE Grad ≥ 3	↓
	SUE	↓
	UE, die zur Beendigung der Therapie mit Ribociclib führten	n.d.
	UE, die zur Beendigung der Therapie mit NSAID führten	=
	UE, die zur Beendigung der Therapie mit Goserelin führten	=
	UE, die zur Beendigung der Therapie mit jeglicher Komponente führten	↓
UE von besonderem Interesse – Myelosuppression	Anämie	↓
	Anämie Grad ≥ 3	=
	Leukopenie	↓
	Leukopenie Grad ≥ 3	↓
	Neutropenie	↓
	Schwerwiegende Neutropenie	=

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Zusatznutzen Ribociclib + ET vs. ET (in Kombination mit Goserelin)
Neutropenie Grad ≥ 3	↓
Thrombozytopenie	↓
Thrombozytopenie Grad ≥ 3	=
UE von besonderem Interesse – Infektionen	↓ ↓ ↓
UE von besonderem Interesse – hepatobiliäre Toxizität	↓ = ↓
UE von besonderem Interesse – Verlängerung des QT- Intervalls	↓ = =
UE von besonderem Interesse – Nierentoxizität	↓
UE von besonderem Interesse – Lungentoxizität	↓ = =
UE von besonderem Interesse – Reproduktionstoxizität	= =
UE von besonderem Interesse – zweiter Primärtumor	= = =

DDFS: distant disease-free survival, fernmetastasenfreies Überleben; 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; ET: endokrine Therapie (Anastrozol oder Letrozol); HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; iDFS: invasive disease-free survival, invasiv-krankheitsfreies Überleben; n. d.: nicht durchführbar; NSAI: nichtsteroidale Aromatasehemmer; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Datenschnitt 29.04.2024

↑ statistisch signifikanter Vorteil von Ribociclib + ET
↓ statistisch signifikanter Vorteil der ET
= nicht signifikanter Unterschied
[]: nicht in der Bewertung berücksichtigt, da Irrelevanzschwelle nicht überschritten

Geben Sie in Tabelle I-13 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 1-13: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem frühen Mammakarzinom (mit hohem Rezidivrisiko) Subpopulation A1	ja
	Prämenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem frühen Mammakarzinom (mit hohem Rezidivrisiko) Subpopulation A2	ja
	Männer mit HR-positivem, HER2-negativem frühen Mammakarzinom (mit hohem Rezidivrisiko) Subpopulation A3	nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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

Die Vermeidung von **Rezidiven** ist in der adjuvanten Therapiesituation das wichtigste Therapieziel. Sowohl in der Subpopulation der **postmenopausalen Patientinnen** als auch in der Subpopulation der **prämenopausalen Patientinnen** war die Zeit bis zum ersten iDFS-Ereignis im Interventionsarm gegenüber dem Vergleichsarm signifikant verlängert. In der ergänzend dargestellten binären Auswertung zeigte sich ebenfalls in beiden Subpopulationen ein signifikanter Unterschied zu Gunsten des Interventionsarms.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ebenso waren in beiden Subpopulationen die Zeit bis zu einem DDFS-Ereignis bei den Patientinnen des Interventionsarms signifikant verlängert sowie der Anteil der Patientinnen mit DDFS-Ereignis im Interventionsarm signifikant reduziert im Vergleich zum Kontrollarm.

Die bedeutsamen Vorteile hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven spiegeln sich bei der **prämenopausalen Subpopulation** auch im Endpunkt „**Gesamtüberleben**“ wider. Der Endpunkt Gesamtüberleben erfordert in der adjuvanten Therapiesituation normalerweise sehr lange Nachbeobachtungszeiten. Für die prämenopausalen Patientinnen ergab sich dennoch bereits zu diesem frühen Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten des Interventionsarms in Hinblick auf die Zeit bis zum Ereignis Tod.

Für die Endpunktkategorien **Krankheitssymptomatik** und **gesundheitsbezogene Lebensqualität** ergaben sich in beiden Subpopulationen keine statistisch signifikanten Unterschiede (gesundheitsbezogene Lebensqualität bei den postmenopausalen Frauen) bzw. keine klinisch relevanten Effekte, sodass diese das Ausmaß des Zusatznutzens nicht beeinflussen.

Das in der Studie NATALEE beobachtete **Nebenwirkungsprofil** von Ribociclib ist den Anwendern und medizinischen Experten durch die Erfahrung aus mehreren klinischen Studien sowie durch die jahrelange Anwendung bei fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs bekannt. Es traten keine neuen Safety-Signale auf. Die Ribociclib-vermittelten UE sind bereits gut charakterisiert, wurden im Rahmen vergangener Nutzenbewertungen detailliert thematisiert und sind in der Fachinformation beschrieben. Die Unterschiede zu Ungunsten von Ribociclib sind maßgeblich durch Veränderungen des Blutbildes bedingt. Entsprechend der Einschätzung behandelnder Ärzte und der Fachgesellschaften handelt es sich bei den Nebenwirkungen von Ribociclib überwiegend um für die Patientinnen nicht spürbare Laborwertveränderungen, die in der klinischen Praxis als gut handhabbar anzusehen sind. Die beobachteten Laborwertveränderungen sind leicht zu überwachen und es besteht ein etabliertes Nebenwirkungsmanagement. Aufgrund des zugrundeliegenden biologischen Mechanismus sind die Laborwertveränderungen transient, durch einfache Maßnahmen wie Dosismodifikationen wieder vollständig reversibel und bleiben dadurch in der Regel ohne für die Patientinnen spürbare Konsequenzen. Diese Gesamteinschätzung wird gestützt durch die Ergebnisse der Studie NATALEE, die zeigt, dass Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer im Vergleich zur alleinigen Gabe eines Aromatasehemmers (bei prämenopausalen Frauen jeweils ggf. mit Ausschaltung der Ovarialfunktion) nicht zu einer signifikanten Verschlechterung des Gesundheitszustands oder der gesundheitsbezogenen Lebensqualität führt.

Die **Subgruppenanalysen** ergaben keinen konsistenten Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des therapeutischen Effekts durch die spezifizierten Subgruppenfaktoren.

In der **Gesamtbetrachtung** stehen die patientenrelevanten und bedeutsamen Vorteile hinsichtlich des Gesamtüberlebens (prämenopausale Frauen) und der Vermeidung von Rezidiven (beide Subpopulationen) den Nachteilen der Endpunktkategorie Nebenwirkungen gegenüber.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die beobachteten Nebenwirkungen sind gut charakterisiert, meist einfach zu behandeln und überwiegend transient. In der vorliegenden kurativen Therapiesituation stellt die Vermeidung von Rezidiven das zentrale Therapieziel dar.

In der Gesamtbetrachtung der **Subpopulation der postmenopausalen Frauen (A1)** überwiegt somit der Vorteil bei den Rezidiven gegenüber den Nachteilen bei den oft transienten Nebenwirkungen. Daher ergibt sich für die Subpopulation der postmenopausalen Frauen ein **geringer Zusatznutzen** von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer gegenüber der zVT.

In der **Subpopulation der prämenopausalen Frauen (A2)** zeigt sich die Überlegenheit von Ribociclib gegenüber der zVT, neben der Vermeidung von Rezidiven, auch im Endpunkt Gesamtüberleben. Dieser Endpunkt erfordert insbesondere in adjuvanten Therapiesituationen normalerweise sehr lange Nachbeobachtungszeiten. Umso bedeutsamer ist, dass bereits zu diesem frühen Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Ribociclib in Hinblick auf die Zeit bis zum Ereignis Tod gezeigt werden konnte. In der Gesamtschau überwiegen somit die bedeutsamen Vorteile bei der Vermeidung von Rezidiven und im Gesamtüberleben gegenüber den Nachteilen bei den Nebenwirkungen.

Daher ergibt sich für die Subpopulation der prämenopausalen Frauen ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer (mit Ausschaltung der Ovarialfunktion) gegenüber der zVT.

Die Aussagesicherheit ist aufgrund der Studie NATALEE der Evidenzstufe I b, die der Bewertung zugrunde liegt, und der hohen qualitativen Ergebnissicherheit der bewertungsrelevanten Endpunkte jeweils als **Hinweis** einzustufen.

Für die Subpopulation der **Männer (A3)** liegen keine bewertungsrelevanten Daten zum Vergleich mit der vom G-BA festgelegten zVT (Tamoxifen) vor. Ein Zusatznutzen ist somit **nicht belegt**.

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)

Ribociclib wird in Kombination mit einem Aromatasehemmer als adjuvante Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko angewendet.

Für das vorliegende Dossier wurde die Zielpopulation in folgende drei Subpopulationen unterteilt:

- A1** Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem frühen Mammakarzinom (mit hohem Rezidivrisiko)
- A2** Prämenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem frühen Mammakarzinom (mit hohem Rezidivrisiko)
- A3** Männer mit HR-positivem, HER2-negativem frühen Mammakarzinom (mit hohem Rezidivrisiko)

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)

Therapeutischer Bedarf

Obwohl die aktuell verfügbaren (neo-)adjuvanten Chemo- und endokrinen Therapien das Rezidiv- und Sterberisiko bei Brustkrebspatientinnen im UICC-Stadium II oder III senken, treten bei bis zu 20 % der Patientinnen mit frühem Brustkrebs innerhalb der ersten zehn Jahre nach der Operation Rezidive auf. Während bei Lokalrezidiven ein kurativer Behandlungsansatz noch möglich ist, führen Fernmetastasen in der Regel zu einem letalen Verlauf der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Brustkrebskrankung. Daher bleibt die Brustkrebssterblichkeit trotz Fortschritten in der Früherkennung und Therapie hoch. Neue Wirkstoffe zur adjuvanten endokrinen Therapie sind dringend erforderlich, um das Rezidivrisiko zu senken und die Sterberate zu reduzieren.

Bedarfsdeckung durch Ribociclib

Mit Ribociclib steht ein wirksames Medikament mit kontrollierbarem Sicherheitsprofil für eine breite Patientinnengruppe zur adjuvanten endokrinbasierten Therapie des frühen HR-positiven Mammakarzinoms zur Verfügung. In der Phase III-Studie NATALEE wurde die Wirksamkeit von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer untersucht. Das Ergebnis zeigte eine Senkung des Rezidivrisikos um 25,2 % nach drei Jahren im Vergleich zur alleinigen endokrinen Therapie. Auch das fernmetastasenfreie Überleben und das rezidivfreie Überleben verbesserten sich. Damit ist die NATALEE-Studie die erste und einzige positive Phase-III-Studie eines CDK4 und 6-Inhibitors, die einen konsistenten Nutzen bei einer breiten Population von Patientinnen mit HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs in Stadium II und III mit hohem Rezidivrisiko zeigt, inklusive Patientinnen ohne Lymphknotenbefall.

In der Gesamtschau handelt es sich bei Ribociclib (in Kombination mit einer endokrinen Therapie) um eine neue Behandlungsoption zur Reduzierung von Rezidiven und somit um eine höhere Chance auf Heilung für Patientinnen mit HR-positivem/HER2-negativem frühen Brustkrebs und hohem Rezidivrisiko.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-14 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 1-14: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem frühen Mammakarzinom (mit hohem Rezidivrisiko) Subpopulation A1	2.774 – 11.858

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Prämenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem frühen Mammakarzinom (mit hohem Rezidivrisiko) Subpopulation A2	941 – 4.021
	Männer mit HR-positivem, HER2-negativem frühen Mammakarzinom (mit hohem Rezidivrisiko) Subpopulation A3	19 – 80
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-15 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)

Tabelle 1-15: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
C	Adjuvante Kombinationstherapie mit einem Aromatasehemmer bei erwachsenen Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem frühen	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem frühen Mammakarzinom (mit hohem Rezidivrisiko) Subpopulation A1	geringer Zusatznutzen	2.774 – 11.858

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko	Prämenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem frühen Mammakarzinom (mit hohem Rezidivrisiko) Subpopulation A2	beträchtlicher Zusatznutzen	941 – 4.021
		Männer mit HR-positivem, HER2-negativem frühen Mammakarzinom (mit hohem Rezidivrisiko) Subpopulation A3	kein Zusatznutzen beansprucht	19 – 80

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 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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 1-16: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Adjuvante Kombinationstherapie mit einem Aromatasehemmer bei erwachsenen Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko	29.791,47 € – 33.191,14 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Geben Sie in Tabelle 1-17 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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)

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
C	Adjuvante Kombinations-therapie mit einem Aromatasehemmer bei erwachsenen Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem frühen Mamma- karzinom mit hohem Rezidivrisiko	Anastrozol	Postmenopausale Frauen mit HR- positivem, HER2- negativem frühen Mammakarzinom (mit hohem Rezidivrisiko) Subpopulation A1	133,53 €
		Letrozol		175,71 €
		Exemestan		424,64 €
		Tamoxifen		71,50 € – 111,62 €
		Anastrozol	Prämenopausale Frauen mit HR- positivem, HER2- negativem frühen Mammakarzinom (mit hohem Rezidivrisiko) Subpopulation A2	133,53 €
		Letrozol		175,71 €
		Exemestan		424,64 €
		Tamoxifen		71,50 € – 111,62 €
		+ Goserelin		+ 2.581,76 € = 2.653,26 € – 3.006,40 €
		+ Leuprorelin		+ 1.851,46 € = 1.922,96 € – 2.276,10 €
		+ Triptorelin		+ 2.626,26 € = 2.697,76 € – 3.050,90 €
		Tamoxifen	Männer mit HR- positivem, HER2- negativem frühen Mammakarzinom (mit hohem Rezidivrisiko) Subpopulation A3	71,50 € – 111,62 €
		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.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet beträgt die empfohlene Dosis einmal täglich 400 mg (2 Filmtabletten mit je 200 mg) Ribociclib für 21 aufeinanderfolgende Tage, gefolgt von 7 Tagen ohne Behandlung. Dies ergibt einen vollständigen Behandlungszyklus von 28 Tagen. Bei Patientinnen und Patienten mit frühem Mammakarzinom sollte Kisqali® bis zum Abschluss der 3-jährigen Behandlung oder bis zum Auftreten eines Rezidivs oder einer unverträglichen Toxizität eingenommen werden.

Bei der Anwendung von Kisqali® in Kombination mit einem Aromatasehemmer (AI = Aromatase-Inhibitor), sollte der AI kontinuierlich während des 28-tägigen Zyklus einmal täglich oral eingenommen werden. Weitere Informationen sind der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) des AI zu entnehmen.

Bei prä- oder perimenopausalen Frauen und bei Männern, sollte der Aromatasehemmer mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden.

Das Management schwerer oder nicht tolerierbarer Nebenwirkungen kann eine vorübergehende Unterbrechung der Einnahme, eine Dosisreduktion auf 200 mg pro Tag oder die Beendigung der Behandlung mit Kisqali® erforderlich machen. Detaillierte Empfehlungen für Dosisanpassungen existieren für eine Neutropenie, eine Erhöhung von ALT- und AST-Werten, eine 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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

anschließend wie klinisch erforderlich. Beim Auftreten von Abweichungen des Grades ≥ 2 wird eine häufigere Kontrolle empfohlen.

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

Bei Patientinnen und Patienten mit frühem Mammakarzinom sollte vor Einleitung der Behandlung, jeweils zu Beginn der ersten 6 Zyklen und anschließend wie klinisch erforderlich, eine geeignete Überwachung der Serumelektrolyte (einschließlich Kalium, Calcium, Phosphat und Magnesium) erfolgen. Jede Abweichung sollte vor Beginn und während der Behandlung mit Kisqali® korrigiert werden.

Bei Patientinnen und Patienten, bei denen bereits eine QTc-Verlängerung oder ein entsprechendes signifikantes Risiko vorliegt, eine solche zu entwickeln, ist die Anwendung von Kisqali® zu vermeiden. Dazu gehören Patientinnen und Patienten mit Long QT Syndrom, mit unkontrollierten oder signifikanten Herzerkrankungen, einschließlich kürzlichem Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, instabile Angina pectoris und Bradyarrhythmien sowie mit Elektrolytabweichungen.

Die Anwendung von Kisqali® zusammen mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern, und/oder starken CYP3A4 Inhibitoren sollte vermieden werden.

Eine toxische epidermale Nekrolyse wurde bei Behandlung mit Kisqali® berichtet. Falls Anzeichen und Symptome auftreten, die auf eine schwere Hautreaktion hinweisen (z. B. fortschreitender ausgedehnter Hautausschlag, oft einhergehend mit Blasenbildung oder Schleimhautschädigungen), sollte Kisqali® unverzüglich abgesetzt werden.