



Schweizerische Eidgenossenschaft
Confédération suisse
Confederazione Svizzera
Confederaziun svizra

Eidgenössisches Departement des Innern EDI

Bundesamt für Gesundheit BAG
Abteilung Leistungen Krankenversicherung

BAG 7
Beilage

CH-3003 Bern

A-PRIORITY POST CH AG
BAG; CSO

Einschreiben (R)

Vertraulich

Novartis Pharma Schweiz AG

Suurstoffi 14

6343 Rotkreuz

Aktenzeichen: 733.2-425/3
Bern, 25. Mai 2021

Verfügung

Novartis Pharma Schweiz AG

Aufnahme von (20682) KISQALI in die Spezialitätenliste (SL)

63 Filmtabletten 200 mg

42 Filmtabletten 200 mg

21 Filmtabletten 200 mg

Sehr geehrte Damen und Herren

1 Rechtsgrundlagen

1.1

Das Bundesamt für Gesundheit (BAG) erstellt die Liste der pharmazeutischen Spezialitäten und konfektionierten Arzneimittel mit Preisen (Spezialitätenliste, SL, www.spezialitätenliste.ch), die von der obligatorischen Krankenpflegeversicherung (OKP) vergütet werden (Art. 52 Abs. 1 Bst. b des Bundesgesetzes vom 18. März 1994 über die Krankenversicherung, KVG; SR 832.10). Die Voraussetzungen der Aufnahme in die SL sind in den Artikeln 65 ff. der Verordnung vom 27. Juni 1995 über die Krankenversicherung (KVV; SR 832.102) und den Artikeln 30 ff. der Verordnung vom 29. September 1995 über Leistungen in der obligatorischen Krankenpflegeversicherung (KLV; SR 832.112.31) geregelt. Ab dem Zeitpunkt der Aufnahme eines Arzneimittels in die SL werden dessen Kosten durch die OKP übernommen.

1.2

Ein Arzneimittel kann in die SL aufgenommen werden, wenn es über eine gültige Zulassung des Schweizerischen Heilmittelinstitutes Swissmedic verfügt (Art. 65 Abs. 1 KVV). Zudem muss es wirksam, zweckmässig und wirtschaftlich sein (Art. 65 Abs. 3 KVV). Nach Artikel 65b Absatz 2 KVV wird die Wirtschaft-

Bundesamt für Gesundheit BAG

Schwarzenburgstrasse 157
3003 Bern

<https://www.bag.admin.ch>



lichkeit aufgrund des Vergleiches mit anderen Arzneimitteln und der Preisgestaltung im Ausland beurteilt. Die Kosten für Forschung und Entwicklung werden bei der Beurteilung der Wirtschaftlichkeit eines Originalpräparats berücksichtigt, es sei denn es handelt sich beim Originalpräparat um ein Nachfolgepräparat, das gegenüber dem bisher in der SL aufgeführten Originalpräparat keinen therapeutischen Fortschritt bringt (Art. 65b Abs. 6 KVV). Bringt das Arzneimittel einen bedeutenden therapeutischen Fortschritt, so wird im Rahmen des TQV ein Innovationszuschlag berücksichtigt (Art. 65b Abs. 7 KVV).

Bezüglich der Preisgestaltung im Ausland wird mit Deutschland, Dänemark, Grossbritannien, den Niederlanden, Frankreich, Österreich, Belgien, Finnland und Schweden verglichen. Der Vergleich kann mit weiteren Ländern mit wirtschaftlich vergleichbaren Strukturen im Pharmabereich vorgenommen werden, sofern der Fabrikabgabepreis (FAP), der Apothekeneinstandspreis oder der Grosshandelspreis öffentlich zugänglich sind (Art. 34a^{bis} Abs. 1 KLV).

Beim Auslandpreisvergleich (APV) wird mit den FAP verglichen. Bestehen keine öffentlich zugänglichen FAP, so wird der Apothekeneinstandspreis oder, falls dieser auch nicht öffentlich zugänglich ist, der Grosshandelspreis berücksichtigt; vom Apothekeneinstandspreis oder vom Grosshandelspreis werden Grosshandelsmargen abgezogen (Art. 65b Abs. 3 KVV). Vom Apothekeneinstandspreis oder vom Grosshandelspreis werden beim Auslandpreisvergleich folgende Grosshandelsmargen gemäss Artikel 65b Absatz 3 KVV abgezogen:

- Dänemark: 6.5% des Apothekeneinstandspreises;
- Grossbritannien: 12.5% des Grosshandelspreises;
- Niederlande: 6.5% des Apothekeneinstandspreises;
- Finnland: 3% des Apothekeneinstandspreises;
- Schweden: 2.7% des Apothekeneinstandspreises.

Von den FAP der Referenzländer werden in einem Referenzland verbindliche Herstellerrabatte abgezogen (Art. 65b Abs. 4 KVV). Vom FAP in Deutschland werden beim APV die folgenden Herstellerrabatte gemäss Artikel 65b Absatz 4 KVV abgezogen:

- 7% (5.88% nach Berücksichtigung der Umsatzsteuer) bei Originalpräparaten
- 16% (13.44% nach Berücksichtigung der Umsatzsteuer) bei Generika und Originalpräparaten, deren Patentschutz abgelaufen ist.

Kann die ZulassungsinhaberIn belegen, dass die effektive Grosshandelsmarge von der Marge der Apothekeneinstandspreise resp. Grosshandelspreise beziehungsweise der effektive Herstellerrabatt vom Herstellerrabatt abweicht, so wird die effektive Grosshandelsmarge beziehungsweise der effektive Herstellerrabatt abgezogen (Art. 34b Abs. 3 KLV).

Nach der Ermittlung des durchschnittlichen Preises der Referenzländer im APV und des durchschnittlichen Preises anderer Arzneimittel im TQV werden beide Preise je hälftig gewichtet (Art. 65b Abs. 5 KVV).

1.3

Die Aufnahme in die SL kann mit einer Limitierung verbunden werden. Die Limitierung kann sich insbesondere auf die Menge oder die medizinischen Indikationen beziehen (Art. 73 KVV).

1.4

Das BAG überprüft sämtliche Arzneimittel, die in der SL aufgeführt sind, alle drei Jahre daraufhin, ob sie die Aufnahmebedingungen noch erfüllen. Die Arzneimittel werden aufgrund ihrer Zugehörigkeit zu einer therapeutischen Gruppe der SL in drei Einheiten aufgeteilt. Jede Einheit wird alle drei Jahre überprüft (Art. 65d Abs. 1 KVV). Der APV wird auf der Basis der umsatzstärksten Packung durchgeführt (Art. 65d Abs. 2 KVV). Die ZulassungsinhaberIn eines Arzneimittels reicht dem BAG bis spätestens zum 15. Februar des Überprüfungsjahres die folgenden Unterlagen ein (Art. 34e Abs. 1 KLV):

- die von einer zeichnungsberechtigten Person der zuständigen Auslandsvertretung der ZulassungsinhaberIn bestätigten, am 1. Januar des Überprüfungsjahres geltenden Preise aller Vergleichsländer (Art. 34e Abs. 2 Bst. a KLV). Die ausländischen FAP sind gestützt auf einen vom BAG ermittelten durchschnittlichen Wechselkurs über 12 Monate in Schweizer Franken umzurechnen (Art. 34c

Abs. 2 KLV). Dieser Wechselkurs ist auf der Homepage der Sektion Medikamente ersichtlich (www.sl.bag.admin.ch).

- aktualisierte Daten mit Angabe der gegenüber der Aufnahme veränderten Informationen zum Arzneimittel (Art. 34e Abs. 1 KLV).
- anlässlich der ersten Überprüfung die Anzahl der seit der Aufnahme in die SL verkauften Packungen des Arzneimittels in der Schweiz, für sämtliche Handelsformen einzeln ausgewiesen (Art. 34e Abs. 2 Bst. b KLV).

1.5

Ergibt die Überprüfung der Wirtschaftlichkeit, dass der bei der Aufnahme verfügte Publikumspreis (PP) zu hoch war, so verfügt das BAG auf den 1. Dezember des Überprüfungsjahres eine Preissenkung auf den nach Artikel 65b Absatz 5 KVV und Artikel 67 Absatz 1^{quater} KVV ermittelten Höchstpreis (Art. 65d Abs. 4 KVV i.V.m Art. 34h Abs. 2 KLV). Liegt der dem geltenden Höchstpreis zugrundeliegende FAP unter dem nach Artikel 65b Absatz 5 ermittelten FAP, so rechtfertigt dies keine Preiserhöhung (Art. 65d Abs. 4 KVV).

1.6

Übersteigt der bei der Aufnahme dem verfügbaren Höchstpreis zugrunde gelegte FAP den bei der erstmaligen Überprüfung der Aufnahmebedingungen seit Aufnahme des Arzneimittels in die SL ermittelten FAP um mehr als 3 Prozent und betragen die dadurch erzielten Mehreinnahmen mind. Fr. 20'000.-, so ist die ZulassungsinhaberIn nach Artikel 67a Absatz 1 KVV verpflichtet, die seit der Aufnahme erzielten Mehreinnahmen an die gemeinsame Einrichtung nach Artikel 18 KVG zurückzuerstatten (Art. 37e KLV).

Senkt die ZulassungsinhaberIn vor dem 1. Dezember des Überprüfungsjahres den FAP ihres Originalpräparats freiwillig auf den nach Artikel 65b Artikel KVV ermittelten FAP, so muss sie dem BAG diesen FAP gleichzeitig mit dem Antrag auf freiwillige Preissenkung einreichen. Senkt die ZulassungsinhaberIn jedoch innerhalb der ersten 18 Monate seit der Aufnahme des Arzneimittels in die SL ihren FAP auf das durchschnittliche Preisniveau aller neun Vergleichsländer, so verzichtet das BAG auf die Verpflichtung zur Rückerstattung der Mehreinnahmen (Art. 37e Abs. 7 KLV).

1.7

Erteilt das Institut die Zulassung einer neuen Indikation, dessen Originalpräparat in der SL aufgeführt ist, hat die ZulassungsinhaberIn dies dem BAG innert 90 Tagen mitzuteilen. Das BAG kann eine angemessene Nachfrist setzen (Art. 65f Abs. 5 KVV). Das BAG prüft das Originalpräparat nach Zulassung einer neuen Indikation oder nach Gesuch um Änderung oder Aufhebung einer Limitierung erneut daraufhin, ob die Aufnahmebedingungen erfüllt sind (Art. 65f Abs. 1 KVV).

1.8

Die SL enthält die bei Abgabe der Leistungserbringer und Leistungserbringerinnen massgebenden Höchstpreise. Der Höchstpreis besteht nach Artikel 67 Absatz 1^{bis} KVV aus dem FAP und dem Vertriebsanteil. Der FAP gilt die Leistungen (inkl. Abgaben) der Herstellungs- und der Vertriebsfirma bis zur Ausgabe ab Lager in der Schweiz ab (Art. 67 Abs. 1^{ter} KVV). Der Vertriebsanteil gilt dagegen die logistischen Leistungen ab (Art. 67 Abs. 1^{quater} KVV).

Der Vertriebsanteil für nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel (eingeteilt durch Swissmedic in die Abgabekategorie D oder E) besteht aufgrund Artikel 67 Absatz 1^{quater} Buchstabe b KVV aus einem im Verhältnis zur Höhe des FAP bemessenen Zuschlag (preisbezogener Zuschlag). Der preisbezogene Zuschlag für nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel beträgt 80 Prozent des Fabrikabgabepreises (Art. 38 Abs. 3 KLV).

Der Vertriebsanteil für Arzneimittel, welche aufgrund der Einteilung von Swissmedic verschreibungspflichtig sind (Abgabekategorien A und B), setzt sich aus einem im Verhältnis zur Höhe des FAP bemessenen Zuschlag (preisbezogener Zuschlag) und einem Zuschlag je Packung (Art. 67 Abs. 1^{quater} Bst. a KVV) zusammen.

Der Vertriebsanteil wird für alle Leistungserbringer gleich bemessen. Das BAG kann besondere Vertriebsverhältnisse berücksichtigen (Art. 38 Abs. 4 KLV).

Der preisbezogene Zuschlag für diese Arzneimittel berücksichtigt namentlich die Kapitalkosten, die Kosten für Lagerhaltung und ausstehende Guthaben (Art. 67 Abs. 1^{quater} Bst. a Ziff. 1 KVV). Er beträgt bei einem FAP unter Fr. 880.00 zwölf, bei einem FAP von Fr. 880.00 bis Fr. 2'569.99 sieben Prozent und bei einem FAP ab Fr. 2'570.00 null Prozent (Art. 38 Abs. 1 KLV).

Der Zuschlag je Packung berücksichtigt namentlich die Transport-, Infrastruktur- und Personalkosten (Art. 67 Abs. 1^{quater} Bst. a Ziff. 2 KVV). Er beträgt nach Artikel 38 Absatz 2 KLV:

- Fr. 4.00 bis zu einem FAP von Fr. 4.99;
- Fr. 8.00 bei einem FAP von Fr. 5.00 bis Fr. 10.99;
- Fr. 12.00 bei einem FAP von Fr. 11.00 bis Fr. 14.99;
- Fr. 16.00 bei einem FAP von Fr. 15.00 bis Fr. 879.99;
- Fr. 60.00 bei einem FAP von Fr. 880.00 bis Fr. 2'569.99.

Ab einem FAP von Fr. 2'570.00 wird ein Zuschlag je Packung von Fr. 240.00 gewährt.

1.9

Nach Hinzurechnung des Vertriebsanteils auf den FAP wird auf dem gesamten Betrag die reduzierte Mehrwertsteuer von 2.5 Prozent erhoben.

1.10

Ein in der SL aufgeführtes Arzneimittel wird gestrichen, wenn es nicht mehr alle Aufnahmebedingungen erfüllt; der in der jeweils geltenden Liste enthaltene Preis ohne Zustimmung des BAG erhöht wird; die Inhaberin der Zulassung für ein Originalpräparat die gemäss Artikel 65 Absatz 5 KVV verfügten Auflagen und Bedingungen nicht erfüllt; die Zulassungsinhaberin direkt oder indirekt Publikumswerbung für das Arzneimittel betreibt; die Gebühren oder Kosten nach Artikel 70b KVV nicht rechtzeitig entrichtet werden; die Zulassungsinhaberin sich weigert, die für die Überprüfungen nach den Artikel 65d-65g KVV notwendigen Unterlagen einzureichen; die Zulassungsinhaberin sich weigert, erzielte Mehreinnahmen nach Artikel 67a KVV zurückzuerstatten (Art. 68 Abs. 1 KVV). Streichungen werden drei Monate nach ihrer Veröffentlichung im Bulletin des BAG (Art. 72 Bst. a KVV) wirksam. Beim Vorliegen besonderer Gründe werden sie mit der Veröffentlichung wirksam (Art. 68 Abs. 2 KVV).

1.11

Artikel 65 Absatz 2 KVV bestimmt, dass ein Arzneimittel nicht in die SL aufgenommen wird, wenn dafür Publikumswerbung betrieben wird. Ist ein Arzneimittel in der SL aufgeführt, kann es aus dieser wieder gestrichen werden, wenn die Zulassungsinhaberin direkt oder indirekt Publikumswerbung betreibt (Art. 68 Abs. 1 Bst. d KVV). Der Begriff der Publikumswerbung richtet sich nach der Definition in der Verordnung vom 17. Oktober 2001 über die Arzneimittelwerbung (AWV; SR 812.212.5), wonach Publikumswerbung dann gegeben ist, wenn sich Arzneimittelwerbung an das Publikum richtet.

2 Sachverhalt

2.1

Die Zulassungsinhaberin hat beim BAG am 22. Januar 2021 ein Gesuch um Aufnahme [REDACTED] des im Rubrum erwähnten Arzneimittels in die SL gestellt und Folgendes beantragt:

| | |
|----------|------------------------------------|
| 07. | STOFFWECHSEL |
| 07.16 | Oncologica |
| 07.16.10 | Cytostatica |
| 2017 | KISQALI Novartis Pharma Schweiz AG |

| (Ribociclibum) | | | | |
|----------------|-------------------------------|-----------|----------|---------------------------------------|
| A | | FAP [Fr.] | PP [Fr.] | Zulassungsnummer Swissmedic / GTIN |
| (20682) | Filmtabletten 200 mg, 63 Stk. | 2'764.05 | 3'079.15 | 7680663770026 |
| (20682) | Filmtabletten 200 mg, 42 Stk. | 1'978.69 | 2'231.65 | 7680663770019 |
| (20682) | Filmtabletten 200 mg, 21 Stk. | 1'105.57 | 1'274.05 | 7680663770033 |

Aktuell sind folgende Packungen und Preise in der SL aufgeführt:

| | FAP | PP | |
|-------------------------------|--------------|--------------|--|
| Filmtabletten 200 mg, 63 Stk. | Fr. 3'157.01 | Fr. 3'481.95 | |
| Filmtabletten 200 mg, 42 Stk. | Fr. 2'204.21 | Fr. 2'478.95 | |
| Filmtabletten 200 mg, 21 Stk. | Fr. 1'216.12 | Fr. 1'395.30 | |

[REDACTED]

[REDACTED]

2.2

Das BAG hat die eingereichten Unterlagen geprüft und das Gesuch am 30. März 2021 der Eidgenössischen Arzneimittelkommission (EAK) unterbreitet.

2.3

Das BAG stellt nach der Prüfung des Gesuches Folgendes fest:

2.3.1 Formales

- (20682) KISQALI wurde von Swissmedic per 24. Oktober 2017 zugelassen und verfügt über die folgenden Indikationen:
„Kisqali ist indiziert bei Hormon-Rezeptor (HR)-positivem, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem (lokal) fortgeschrittenem oder metastasierendem Mammakarzinom in Kombination:
 - mit einem Aromatasehemmer als anfängliche endokrine Therapie zur Behandlung prä-, peri- oder postmenopausaler Frauen.*
 - mit Fulvestrant als anfängliche oder nach einer vorherigen endokrinen Therapie zur Behandlung postmenopausaler Frauen.**Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem Agonisten des luteinisierenden Hormon-Releasing-Hormons (LHRH) kombiniert werden.“*
- Die definitive Swissmedic Zulassungsverfügung, die Zulassungsbescheinigung und die genehmigte Fachinformation liegen vor.

■ [REDACTED]

■ [REDACTED]

5. Ein Auslandpreisvergleich (APV) und ein therapeutischer Quervergleich (TQV) liegen vor.
6. Das Gesuch ist formal vollständig.

2.3.2 Allgemeiner Sachverhalt

[REDACTED]

[REDACTED] ie ZulassungsinhaberIn wurde aufgefordert, dem BAG eine schriftliche Erklärung zuzustellen, wonach die ZulassungsinhaberIn bereit ist, das erwähnte Arzneimittel zu einem Preis anzubieten, zu dem das BAG es als wirtschaftlich erachtet.

Am 10. Mai 2021 hat die ZulassungsinhaberIn die Stellungnahme zur Mitteilung des BAG eingereicht.

[REDACTED] Am 12. Mai hat das BAG seine Antwort auf die Stellungnahme per E-Mail versendet. Es folgten weitere Schriftwechsel und am 17. Mai eine telefonische Besprechung.

[REDACTED]

[REDACTED] n der Verfügung ist festgehalten, dass die Umsetzung per 01.06.2021 erfolge, wenn Novartis Pharma Schweiz AG einen Rechtsmittelverzicht einreiche.

Mit E-Mail vom 20. Mai 2021 schreibt Novartis Pharma Schweiz AG, dass sie nicht vorsehen, einen Rechtsmittelverzicht einzureichen. Um der ZulassungsinhaberIn das rechtliche Gehör zu gewähren, verlängert das BAG die befristete Aufnahme einmalig zu den aktuell in der SL aufgeführten und mit Verfügung vom 21. Oktober 2019 verfügten Preise um zwei Monate bis zum 31. Juli 2021 mittels einer separaten Verfügung.

Das Umsetzungsdatum dieser Verfügung wurde von 01. Juli 2021 zu 01. August 2021 angepasst, damit aufgrund dem nun verspäteten Versand der Verfügung NA nach Ablauf der Befristung die Rechtsmittelfrist gewährleistet bleibt.

2.3.3 Wirksamkeit

KISQALI (Ribociclib) ist ein selektiver Inhibitor der Cyclin-abhängigen Kinasen (Cyclin-Dependent Kinase, CDK) 4 und 6, die durch Bindung an D-Cycline aktiviert werden. Cyclin D1 sowie CDK 4 und CDK 6 fördern die Phosphorylierung des Retinoblastom-Proteins (Rb) und dadurch die Zellzyklusprogression und die Zellproliferation.

CDK4/6 Inhibitoren werden in Kombination mit endokrinen Therapien verabreicht, da der doppelte Ansatz auf molekulare Signalwege wirkt, welche mit der Resistenzentwicklung bei der endokrinen Therapie verbunden sind.

Fortgeschrittener Brustkrebs (advanced breast cancer (ABC)) wird unterschieden in lokal fortgeschrittenen Brustkrebs, welcher sich auf die Brust und die regionalen Lymphknoten beschränkt, und metastasierten Brustkrebs.

Bei fortgeschrittenem Brustkrebs wird unterschieden zwischen endokrin sensitiven Patientinnen, bei welchen der Krebs entweder de novo im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wurde oder bei welchen erst mehr als 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten endokrinen Therapie ein Rückfall stattfand, und endokrin resistenten Patientinnen, welche während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten endokrinen Therapie einen frühen Rückfall oder einen Rückfall im fortgeschrittenen Setting erfuhren.

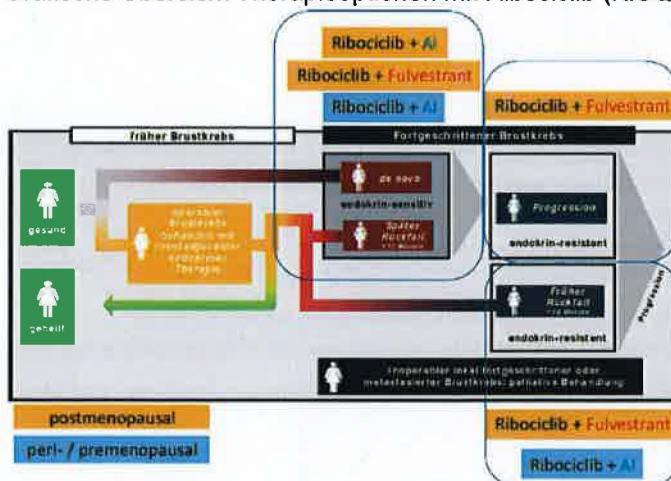
In der 1. Linie des fortgeschrittenen Brustkrebses eingesetzte Therapien:

- Tamoxifen (selektiver Östrogenrezeptormodulator) mit oder ohne einem luteinisierendes Hormon Releasing-Hormon Agonisten (LHRH-Agonist; z.B. Goserelin)
- Aromatasehemmer (Anastrozol oder Letrozol (nicht-steroidal) oder Exemestan (steroidal))
- Fulvestrant (kompetitiver Östrogenrezeptor-Antagonist)
- CDK4/6 Inhibitoren Palbociclib, Abemaciclib oder Ribociclib plus Aromatasehemmer (endokrin sensitiv). Ribociclib plus Aromatasehemmer wurde auch bei endokrin resistent prä-/perimenopausal untersucht.
- CDK4/6 Inhibitor Ribociclib plus Fulvestrant (endokrin sensitiv nur postmenopausal)
- Chemotherapie bei viszeraler Krise

In der 2. Linie des fortgeschrittenen Brustkrebses (endokrin resistent) eingesetzte Therapien:

- Fulvestrant (kompetitiver Östrogenrezeptor-Antagonist)
- CDK4/6 Inhibitoren Palbociclib, Abemaciclib oder Ribociclib plus Fulvestrant (endokrin resistent) (Ribociclib nicht bei prä- oder perimenopausal)
- Everolimus (mTOR-Inhibitor) plus Exemestan (steroidaler Aromatasehemmer)
- Aromatasehemmer in Monotherapie
- Chemotherapie bei viszeraler Krise.

Grafische Übersicht Therapieoptionen mit Ribociclib (KISQALI):



Übersicht MONALEESA Phase III Studien:

- MONALEESA-2: Ribociclib als anfängliche endokrine Therapie in Kombination mit Letrozol bei endokrin sensitiven postmenopausalen Patientinnen. (1. Linie)
- MONALEESA-3: Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant bei endokrin resistenten und endokrin sensitiven postmenopausalen Frauen. (2. und 1. Linie).
- MONALEESA-7: Ribociclib als initiale endokrine Therapie von prä- oder perimenopausalen Frauen in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (NSAI) oder Tamoxifen und dem luteinisierendes Hormon Releasing-Hormon (LHRH) Agonisten Goserelin. (1. Linie (auch bei endokrin-resistent))

Neue Studiendaten:

Zusätzliche Daten zum Gesamtüberleben in den MONALEESA-3 und -7 Studien wurden eingereicht. Dazu wurden Daten der Phase 3b Studie ComplEElement-1 eingereicht.

Studie 1 – MONALEESA-2 (NCT01958021)

Hortobagyi G.N. et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*, 2016. 375(18): p. 1738-1748

Hortobagyi G.N. et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Annals of Oncology*. 2018;29(7):1541-7

Verma S. et al. Health-related quality of life of postmenopausal women with hormone receptor positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer treated with ribociclib+let-rozole: results from MONALEESA-2 *Breast Can. Res. And Treat.* 2018 Mar

Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Studie der Phase III zur Behandlung postmenopausaler Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem Brustkrebs. Die Patientinnen erhielten zuvor keine Therapie für eine fortgeschrittene Erkrankung. Insgesamt 668 Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert.

Intervention: Kisqali 600 mg und Letrozol 2.5mg (n= 334) oder Placebo und Letrozol 2.5mg (n= 334).

Primärer Endpunkt:

Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival (PFS))

Resultat 1. Interimsanalyse vom 29. Januar 2016

Die Dauer des PFS war unter Kisqali plus Letrozol signifikant länger als unter Placebo plus Letrozol (HR: 0,56 [95% KI: 0,43-0,72], p=0,0000329)

Resultat 2. Interimsanalyse vom 2. Januar 2017:

25,3 Monate vs. 16,0 Monate (HR: 0,57 [95% KI: 0,46–0,70]), p=9.63x10⁻⁸.

Sekundäre Endpunkte:

- Gesamtüberleben (OS)

Resultat 2. Interimsanalyse vom 2. Januar 2017:

Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied beim Gesamtüberleben zwischen dem Behandlungsarm (Kisqali plus Letrozol) und dem Kontrollarm (Placebo plus Letrozol) (HR: 0,746 [95% KI: 0,517-1,078; p=0.059]).

Aus dem IQWiG Bericht (Daten durch Novartis nicht eingereicht):

- Gesamtüberleben (OS)

3. Interimsanalyse geplant nach 300 Todesfällen (Datenschnitt 08.05.2019):

Ribociclib + Letrozol 136 Patientinnen mit Ereignis (40,7%) vs. 167 Patientinnen mit Ereignis (50,0%) unter Letrozol. HR: 0,78 [95% KI: 0,62; 0,98]; p=0,034.

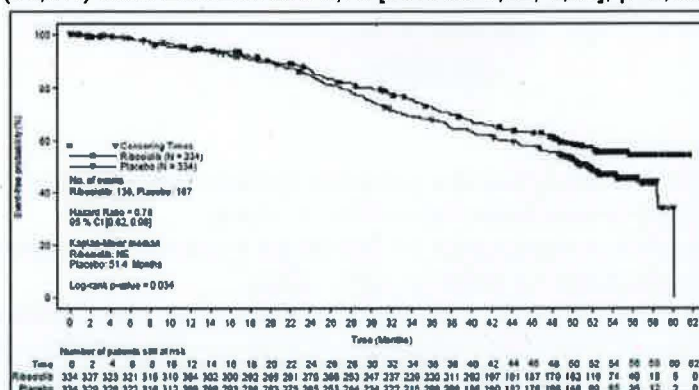


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben

Zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts hatten 234 (70,1%) der Patientinnen des Ribociclib + Letrozol-Arms und 272 (81,4%) des Placebo + Letrozol-Arms eine Folgetherapie erhalten.

Die Schlussanalyse des Gesamtüberlebens ist noch ausstehend.

- Sicherheit Interimsanalyse vom 29. Januar 2016
Häufige Grad 3 und 4 UAW welche bei mehr als 5% der Patienten berichtet wurden waren:
 - Neutropenie (59.3% versus 0.9%)
 - Leukopenie (21.0% versus 0.6%)
 - Bluthochdruck (9.9% versus 10.9%)
 - Erhöhte Aspartat-Aminotransferase-Level (5.7% versus 1.2%)Die Therapie abgebrochen aufgrund der UAW haben 7.5 bzw. 2.1%.

Die Daten aus der Publikation von Verma S. et al. (2018) zeigen, dass betreffend Lebensqualität kein signifikanter Unterschied zwischen Ribociclib + Letrozol vs. Letrozol mit Ausnahme einer signifikanten Verbesserung der Schmerzparameter unter der Kombinationstherapie besteht.

Biomarker-Analyse 2. Datenschnittpunkt:

Die Behandlung mit Ribociclib verlängerte das PFS unabhängig vom PIK3CA und TP53 Mutationsstatus.

Patienten mit Wildtyp PIK3CA und TP53 hatten ein numerisch längeres PFS als Patienten mit Mutationen in PIK3CA oder TP53, unabhängig von der Behandlung.

Die Behandlung mit Ribociclib und Letrozol hatte ein längeres PFS im Vergleich zu Placebo mit Letrozol bei Patienten mit Wildtyp RTK-Genen im Vergleich mit mutierten RTK-Genen.

Studie 2 – MONALEESA-3 (NCT02422615)

Slamon D.J. et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. J Clin Oncol, 2018. 36(24): p. 2465-2472.

Jerusalem G. et al. Ribociclib + Fulvestrant for Advanced Breast Cancer: Progression-free Survival Subgroup and Tumor Response Analyses from MONALEESA-3. Annals of Oncology 2018. 29 (suppl_8): p. viii90-viii121. 10.1093/annonc/mdy272.

Slamon D.J., Overall Survival Results From the Phase III MONALEESA-3 Study of Fulvestrant ± Ribociclib in Postmenopausal Patients With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer; Annals of Oncology (2019) 30 (suppl_5): v851-v934. 10.1093/annonc/mdz394 ESMO 2019 Congress 29 September 2019

Slamon D.J. et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med, 2020. 382(6): p. 514-524.

Yardley D.A. et al. Overall survival (OS) in patients (pts) with advanced breast cancer (ABC) with visceral metastases (mets), including those with liver mets, treated with ribociclib (RIB) plus endocrine therapy (ET) in the MONALEESA (ML) -3 and -7 trials. Journal of Clinical Oncology, 2020. 38(15_suppl): p. 1054-1054.

Fasching P.A. et al. Ribociclib plus fulvestrant for advanced breast cancer: Health-related quality-of-life analyses from the MONALEESA-3 study. Breast, 2020. 54: p. 148-154

Multizentrische, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase 3 Studie.

Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit HR+/HER2- fortgeschrittenem Brustkrebs welche mit maximal einer Linie endokriner Therapie für fortgeschrittenen Brustkrebs vorbehandelt waren.

Wichtigste Einschlusskriterien:

- Histologisch/zytologisch bestätigter fortgeschrittener (lokal rezidivierender oder metastasierter) HR+/ HER2- Brustkrebs

- Endokrin sensitive Patienten:
 - Neu diagnostizierter (de novo), nicht vorbehandelter fortgeschrittener/metastasierender Brustkrebs
 - Rezidivierender Brustkrebs mit Nachweis auf ein Rezidiv >12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten endokrinen Therapie ohne Behandlung für die fortgeschrittene/metastatische Erkrankung
- Endokrin resistente Patienten:
 - De novo fortgeschrittener/metastasierender Brustkrebs, welcher nach einer Linie endokriner Therapie im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium fortschritt.
 - Rezidivierender Brustkrebs mit Nachweis auf ein Rezidiv >12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten endokrinen Therapie, welcher nach einer Linie endokriner Therapie für die fortgeschrittene/metastatische Erkrankung fortschritt.
 - Rezidivierender Brustkrebs mit Nachweis auf ein Rezidiv ≤12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten endokrinen Therapie, und keine Behandlung für die fortgeschrittene/metastatische Erkrankung.
- ECOG Performance Status 0 oder 1

Wichtigste Ausschlusskriterien:

- Symptomatische viszerale Erkrankung, entzündlicher Brustkrebs oder eine Krankheitslast, welche nach Ansicht des Prüfarztes den Patienten für eine endokrine Therapie untauglich macht
- Vorbehandlung mit Chemotherapie (ausser [neo]adjuvante Chemotherapie), Fulvestrant oder einem CDK4/6 Inhibitor

354 Patientinnen waren nicht für ihren fortgeschrittenen Brustkrebs vorbehandelt und waren somit endokrin sensitiv (1. Linie de novo).

372 Patientinnen in der endokrin resistenten Patientenpopulation (1. Linie (early relapse) und 2. Linie).

Intervention:

Orales Ribociclib 600 mg täglich an den Tagen 1 bis 21 eines 28-tägigen Zyklus in Kombination mit Fulvestrant (500 mg per intramuskulärer Injektion am Tag 1 des 28-tägigen Zyklus mit einer zusätzlichen Dosis am Tag 15 des ersten Zyklus)

Kontrollarm: Placebo in Kombination mit Fulvestrant

Primärer Endpunkt:

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Resultat Datenstichtag: 3. November 2017:

ITT-Population: 20.5 Monate vs. 12.8 Monate (HR: 0.593 [95% KI: 0.480-0.732]; p < 0.001)

Resultate Datenstichtag 3. Juni 2019:

PFS Overall Population: 20.6 vs. 12.8 Monate (HR: 0.587 [95% KI: 0.488-0.705])

PFS in Teilpopulationen:

- 1L: 33.6 vs. 19.2 Monate (HR: 0.546 [95% KI: 0.415-0.718]).
- Early-Relapse/2L: 14.6 vs. 9.1 Monate (HR: 0.571 [95% KI: 0.443-0.737]).
- PFS bei Patienten mit viszerale Metastasen:
16.6 Monate unter Ribociclib + Fulvestrant vs. 10.6 Monate (HR: 0.616 [95% KI: 0.487-0.779]).

Sekundäre Endpunkte:

Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)

Resultate 2. Interimsanalyse Datenstichtag 3. Juni 2019:

Zum Datenstichtag 3. Juni 2019 befanden sich noch 153 Patienten in Behandlung. 121 (25.0%) unter Ribociclib und 32 (13.2%) unter Placebo.

Das OS wurde nach 275 Todesfällen (Ribociclib 167 (34.5%); Placebo 108 (44.6%)) bewertet.

Das mediane Follow-up betrug 39.4 Monate.

Mit Ribociclib + Fulvestrant konnte eine statistisch signifikante OS-Verlängerung gegenüber Placebo + Fulvestrant aufgezeigt werden (Median NR vs. 40.0 Monate; HR: 0.724 [95% KI: 0.568-0.924]; $p=0.00455$).

Das Ergebnis überschreitet die vordefinierte Lan DeMets (O'Brien Fleming) Grenze ($p=0.01129$) für eine überlegene Wirksamkeit. Per Protokoll gelten diese OS-Ergebnisse somit als endgültig.

Der OS Vorteil war in allen Untergruppen konsistent.

1L: Median NR vs. 45.1 Monate; HR: 0.700 [95% KI: 0.479-1.021]

Early-Relapse/2L: Median 40.2 vs. 32.5 Monate; HR: 0.730 [95% KI: 0.530-1.004].

OS bei Patienten mit viszeralen Metastasen (Datenstichtag 3. Juni 2019):

Viszerale Metastasen wurden bei 293 Patienten (60.5%) im Ribociclib-Arm und 147 (60.7%) im Placebo-Arm nachgewiesen.

214 Patienten mit viszeralen Metastasen erhielten eine 1L-Therapie während 219 Patienten eine 2L-Therapie erhielten oder einen frühen Rückfall hatten. Lunge und Leber waren die häufigsten Lokalisationen viszeraler Metastasen (49.8% bzw. 44.8%).

HR bei Patienten mit Lebermetastasen: 0.629 [95% KI: 0.421-0.942].

Folgetherapien

81.5% der Patientinnen im Ribociclib-Arm und 84.7% der Patientinnen im Placebo-Arm wurden mit einer antineoplastischen Folgetherapie behandelt: 11.0% der Patientinnen des Ribociclib-Arms und 25.4% der Patientinnen des Placebo-Arms erhielten CDK4/6 Inhibitoren. Der grösste Teil der Patientinnen wurde mit einer Chemotherapie (Monotherapie oder in Kombinationstherapie) behandelt (205 der insgesamt 571 Patientinnen).

Daten zur Lebensqualität:

Eine Verschlechterung $\geq 10\%$ im EORTC-QLQ-C30 GHS wurde bei 33% der Patienten in der Ribociclib-Gruppe vs. 34% der Patienten in der Placebo-Gruppe beobachtet.

HR für TTD $\geq 10\%$: 0.81 [95% KI: 0.62-1.1].

TTD $\geq 10\%$ in der emotionalen Funktionsfähigkeit HR: 0.76 [95% KI: 0.57-1.01] tendierte zugunsten der Ribociclib-Gruppe, während die Ergebnisse für Müdigkeit und Schmerzen zwischen den Armen ähnlich waren.

TTD $\geq 10\%$ im BPI-SF-Schmerzindex-Score (HR: 0.77 [95% KI: 0.57-1.05]) und im schlechtesten Schmerz-Item-Score (HR: 0.81 [95% KI: 0.58-1.12]) tendierten zu Gunsten von Ribociclib vs. Placebo.

Biomarker-Analyse:

Die Biomarker-Analysen zeigten, dass der klinische Nutzen der Ribociclib-Behandlung unabhängig von der Baseline Proteinexpression von Ki67, Rb oder p16 bzw. Baseline Genexpression von CCND1, CDKN2A oder ESR1 ist.

Studie 3 – MONALEESA-7 (NCT02278120)

Tripathy D. et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2018. 19(7): p. 904-915.

Im S. A. et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019; 381:307-316. doi: 10.1056/NEJMoa1903765.

Tripathy D. et al. PD2-04. Updated overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-7 trial of pre- or perimenopausal patients with hormone receptor positive/human epidermal growth factor receptor 2 negative (HR+/HER2-) advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy (ET) \pm ribociclib in San Antonio Breast Cancer Symposium (virtual symposium). 2020.

Yardley D.A. et al. Overall survival (OS) in patients (pts) with advanced breast cancer (ABC) with visceral metastases (mets), including those with liver mets, treated with ribociclib (RIB) plus endocrine therapy (ET) in the MONALEESA (ML) -3 and -7 trials. *Journal of Clinical Oncology*, 2020. 38(15_suppl): p. 1054-1054.

Harbeck N. et al. Abstract P1-19-06: Patient-reported outcomes, including work productivity, from the MONALEESA-7 trial of ribociclib plus endocrine therapy in patients with HR+/HER2-advanced breast cancer. Cancer Research, 2020. 80(4 Supplement): p. P1-19-06-P1-19-06.

Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase 3 Studie.

Untersuchung der Wirksamkeit von Ribociclib oder Placebo, jeweils in Kombination mit einer endokrinen Therapie (Tamoxifen oder einem nichtsteroidalen Aromatasehemmer) und Goserelin zur Behandlung von prä- und perimenopausalen Frauen mit HR+/HER2- fortgeschrittenem Brustkrebs.

Wichtigste Einschlusskriterien:

- Endokrin sensitive Patientinnen:
 - Neu diagnostizierter (de novo), nicht endokrin vorbehandelter fortgeschrittener/metastasierender Brustkrebs
 - Rezidivierender Brustkrebs mit Nachweis auf ein Rezidiv >12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten endokrinen Therapie ohne endokrine Behandlung für die fortgeschrittene/metastatische Erkrankung
- Endokrin resistente Patientinnen:
 - Rezidivierender Brustkrebs mit Nachweis auf ein Rezidiv <12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten endokrinen Therapie, und keine endokrine Behandlung für die fortgeschrittene/metastatische Erkrankung

Endokrin sensitive de novo Patientinnen: 208 im Ribociclib-Arm, 196 im Placebo-Arm

Endokrin sensitiv mit Rezidiv >12 Monate nach Abschluss einer (neoadjuvanten endokrinen Therapie: 25 im Ribociclib-Arm, 35 im Placebo-Arm

Endokrin resistente Patientinnen mit Rezidiv <12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten endokrinen Therapie: 100 im Ribociclib-Arm, 105 im Placebo-Arm.

Intervention:

Orales Ribociclib (600 mg täglich; 3 Wochen Behandlung, eine Woche Pause) oder Placebo in Kombination mit

- Tamoxifen (oral, 20 mg täglich) oder

- einem nichtsteroidalen Aromatasehemmer [Letrozol (oral, 2.5 mg täglich) oder Anastrozol (oral, 1 mg täglich)].

In beiden Armen wurde zusätzlich Goserelin (subkutane Injektion, 3.6 mg) an Tag 1 eines 28-tägigen Zyklus verabreicht.

Die Wahl des Kombinationspartners, d.h. NSAI oder Tamoxifen, hing dabei von einer eventuellen (neo)adjuvanten endokrinen Therapie der Patientinnen ab, oder wurde vom Prüfarzt bestimmt.

Insgesamt erhielten 495 Patientinnen einen NSAI (d.h. Letrozol oder Anastrozol), davon 248 im Ribociclib-Arm und 247 im Placebo-Arm (73%), und 177 Patientinnen (27%) wurden mit Tamoxifen behandelt.

Primärer Endpunkt:

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Resultate Datenstichtag 20. August 2017:

Ribociclib-Arm 23.8 Monate (95% KI: 19.2–nicht erreicht) und im Placebo-Arm 13.0 Monate (95% KI: 11.0–16.4)).

Ribociclib war mit einem um 45% niedrigeren Risiko für Progression im Vergleich mit Placebo verbunden (HR 0.55; 95% KI: 0.44–0.69; $p < 0.0001$).

Subgruppenanalyse:

Das mediane PFS (nach lokalem Review) bei Patientinnen, welche in Kombination mit einem NSAI behandelt wurden ($n=495$), betrug 27.5 Monate (95% KI: 19.1–nicht erreicht), im Vergleich zu 13.8 Monaten (95% KI: 12.6–17.4) bei Patientinnen im Placebo-Arm (HR 0.57; 95% KI: 0.44–0.74)

Sekundäre Endpunkte:
Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)

OS-Analyse Datenstichtag 30. November 2018:

Die geschätzte Gesamtüberlebensrate in der ITT Population im Monat 42 (alle Patientinnen) betrug 70.2% (95% KI: 63.5-76.0) im Ribociclib-Arm und 46.0% (95% KI: 32.0-58.9) im Placebo-Arm. HR 0.71; 95% KI: 0.54-0.95; p=0.00973. Der P-Wert überschreitet die vordefinierte Stoppgrenze (p=0.01018) für eine überlegene Wirksamkeit von Ribociclib und das Ergebnis wird somit als final betrachtet. In der Patientengruppe mit NSAI als Kombinationspartner: 42-Monats-Gesamtüberlebensrate: Ribociclib 69.7% (95% KI: 61.3-76.7); Placebo 43.0% (95% KI: 25.9-59.0); HR 0.70 (95% KI: 0.50-0.98).

OS bei Patientinnen mit viszerale Metastasen (Ribociclib in Kombination mit NSAI)

Datenschnittpunkt 3. Juni 2019:

Viszerale Metastasen wurden bei 150 Patienten (44.8%) bzw. 142 Patienten (42.1%) identifiziert. Lunge und Leber waren die häufigsten Lokalisationen viszerale Metastasen (51.4% bzw. 58.2%). HR für die Gruppe mit Lebermetastasen: 0.531 [95% KI: 0.321-0.877].

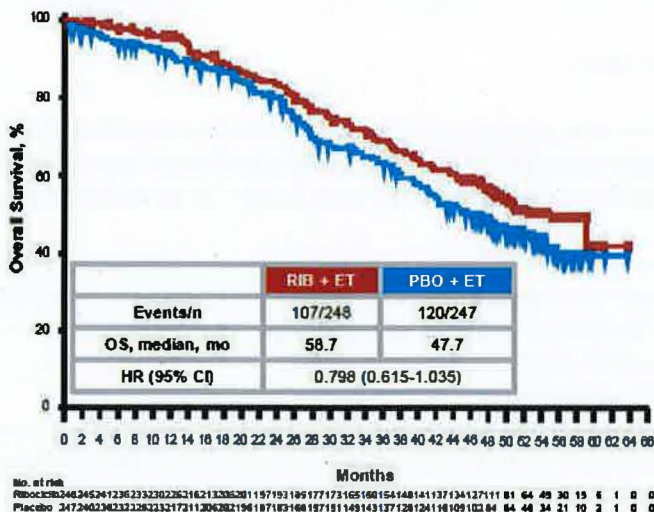
OS-Daten Datenstichtag 29. Juni 2020 (ad-hoc Analyse)

Es ist zu beachten, dass zum Zeitpunkt dieser Analyse mit einem medianen Follow-up von 53.5 Monaten ein Crossover in den Ribociclib-Arm erlaubt war und 15 Patientinnen aus dem Placebo-Arm in den Ribociclib-Arm gewechselt hatten.

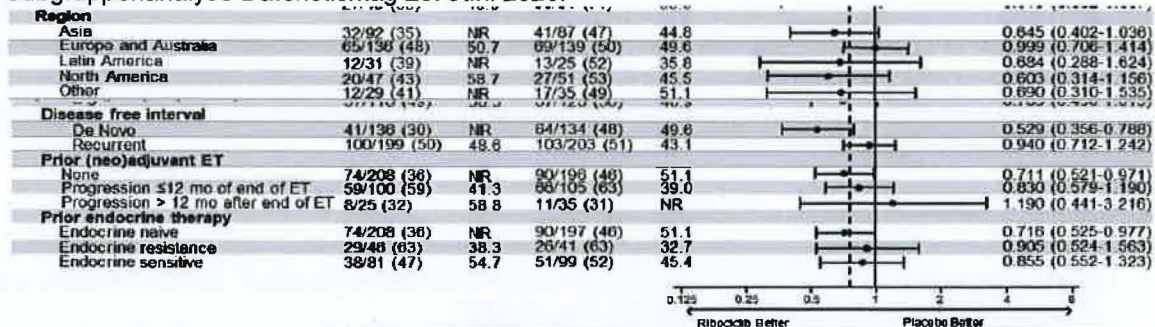
Das mediane Gesamtüberleben (alle Patientinnen) betrug 58.7 Monate im Ribociclib-Arm und 48.0 Monate im Placebo-Arm. HR 0.76 (95% KI: 0.61-0.96).

Medianes Gesamtüberleben von Ribociclib in Kombination mit NSAI: 58.7 Monate im Ribociclib-Arm und 47.7 Monate im Placebo-Arm (HR 0.80; 95% KI: 0.62-1.04).

A. NSAI



Subgruppenanalyse Datenstichtag 29. Juni 2020:



PFS2:

Ad-hoc Analyse: Die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten dokumentierten Krankheitsfortschreiten während anschliessender antineoplastischer Therapie oder Tod durch jedwede Ursache betrug 44.2 Monate im Ribociclib-Arm und 31.0 Monate im Placebo-Arm (HR: 0.68; 95% KI: 0.56-0.83).

Folgetherapien:

Ad-hoc Analyse: Nach Beendigung der Therapie war die häufigste Folgetherapie Chemotherapie oder Hormontherapie (jeweils als Monotherapie).

Die mediane Zeit bis zur ersten folgenden Chemotherapie (definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Chemotherapie nach Behandlungsende, zensiert für Tod) betrug 50.9 Monate für Ribociclib + endokrine Therapie, im Vergleich zu 36.8 Monate für Placebo + endokrine Therapie (HR: 0.69; 95% KI: 0.56-0.87).

Das mediane Chemotherapie-freie Überleben (definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Chemotherapie nach Behandlungsende, nicht zensiert für Tod) war mit 42.4 Monaten vs. 26.4 Monate länger im Ribociclib-Arm als im Placebo-Arm (HR 0.67; 95% KI: 0.55-0.81).

Lebensqualität (patient reported outcomes, PROs) (QLQ-C30) Ribociclib in Kombination mit NSAI: Die Zeit bis zur Verschlechterung (TDD) im Vergleich zu Placebo konnte signifikant reduziert werden (EORTC QLQ-C30 Skala) (HR 0.69; 95% KI: 0.519-0.91).

Biomarker-Analysen:

In einer Folgeanalyse stratifiziert nach ctDNA Status zeigte Ribociclib + endokrine Therapie einen PFS Vorteil unabhängig vom Baseline Biomarkerstatus im Vergleich zu endokriner Monotherapie. Mutationen in TP53 und MYC waren in beiden Behandlungsarmen mit einem schlechteren PFS verbunden. Das mediane PFS unter Ribociclib war länger bei Patientinnen mit Wildtyp PIK3CA (24.7 Monate) im Vergleich zu Patientinnen mit PIK3CA Mutation (14.7 Monate). Patientinnen mit Mutationen in CCND1, GATA3 und Genen der RTK Signalwegen zeigten einen Trend für grösseren HR-Nutzen mit Ribociclib im Vergleich zu Wildtyp.

Studie 4 – CompLEEment-1 (NCT02941926)

Lu J. et al. pS10-05. Ribociclib + letrozole in patients with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor-2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): Expanded safety analysis of the phase IIIb CompLEEment-1 trial. in San Antonio Breast Cancer Symposium. 2020. Virtual congress.

Cottu P. et al. PS14-07. Ribociclib + letrozole in patients with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor-2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) and central nervous system metastases: Subgroup analysis of the phase IIIb CompLEEment-1 trial. in San Antonio Breast Cancer Symposium. 2020. Virtual congress.

De Laurentiis M. et al. Ribociclib (RIB) + letrozole (LET) in patients (pts) with visceral metastases (VM) or bone-only metastases (BOM) in hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor-2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): Subgroup analysis from the CompLEEment-1 trial. Annals of Oncology, 2019. 30: p. v117-v118.

De Laurentiis M. et al. Updated results from the phase IIIb complement-1 study of ribociclib (RIB) plus letrozole (LET) in the treatment of HR+, HER2-advanced breast cancer (ABC). Journal of Clinical Oncology, 2020. 38(15_suppl): p. 1055-1055.

Razeq H.A. et al. PS10-10. Ribociclib + letrozole in premenopausal patients with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): Subgroup analysis of the phase IIIb CompLEEment-1 trial. in San Antonio Breast Cancer Symposium. 2020. Virtual congress.

Offene, einarmige, multizentrische Phase IIIb Studie.

Patientinnen und Patienten mit HR+/HER2- lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs (ABC) mit ECOG ≤ 2, ohne Vortherapie mit endokriner Therapie im fortgeschrittenen Stadium und maximal 1 Linie Chemotherapie im fortgeschrittenen Stadium.

Krankheitsfreies Intervall von mind. 12 Monaten ab Beendigung der (neo)adjuvanten Therapie, wenn diese einen Aromatasehemmer beinhaltet.

Patienten mit ZNS Metastasen wurden nur eingeschlossen, wenn diese während mind. 4 Wochen klinisch stabil waren.

N=3'246 davon 39 Männer und 1041 mit de novo Erkrankung.

Intervention:

Ribociclib (600 mg täglich; 3 Wochen Behandlung, eine Woche Pause) + Letrozol 2.5 mg täglich.

Prämenopausale Frauen und Männer: Goserelin (subkutane Injektion 3.6 mg) oder Leuprorelin (i.m. 7.5 mg) einmal alle 28 Tage.

Primärer Endpunkt:

Sicherheit und Verträglichkeit

Resultate Datenschnittpunkt 8. November 2019.

N=3'246 erhielten ≥ 1 Dosis, mediane Follow-up Zeit von 25.4 Monaten.

Insgesamt brachen 1'945 (59.9%) Patienten die Behandlung dauerhaft ab, meist aufgrund einer fortschreitenden Erkrankung (34.2%) oder von unerwünschten Ereignissen (15.5%). Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse wurden bei 3'091 (95.2%) Patienten berichtet, was bei 2'235 (68.9%) Patienten zu einer Dosisänderung führte. Dosisänderungen traten am häufigsten bei Patienten mit einer Neutropenie ≥ 3 auf (Dosisunterbrechung 1'671 [51.5%] Patienten; Dosisreduktion, 480 [14.8%] Patienten).

Die häufigsten Grad ≥ 3 unerwünschten Ereignisse waren Neutropenie (57.2%), Leukopenie (10.6%) und erhöhte Alanin-Aminotransferase (7.7%).

Subgruppe der prämenopausalen Frauen:

Bei prämenopausalen Patientinnen traten im Vergleich zur Gesamtpopulation weniger behandlungsbedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (alle Grade (6.3 vs. 3.6%) und Grad ≥ 3 (5.5 vs. 3.3%)) auf.

Dauerhafte Abbrüche aufgrund von behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen traten bei 56 Patienten auf, d.h. 7.8% gegen 12.9% in der Gesamtpopulation.

Sekundäre Endpunkte:

Gesamtpopulation Datenschnittpunkt 8. November 2019:

- mediane Zeit bis zur Progression: 27.1 Monate (95% KI: 25.7-nicht erreicht)
- Gesamtansprechen für Patienten mit messbarer Erkrankung (ORR): 43.6% (95% KI: 41.5-45.8%)
- Clinical Benefit Rate: 69.1% (95% KI: 67.1-71.1%)
- Lebensqualität

Die Werte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast Cancer (FACT-B) für das emotionale und funktionelle Wohlbefinden der Patienten blieben während der Behandlung erhalten.

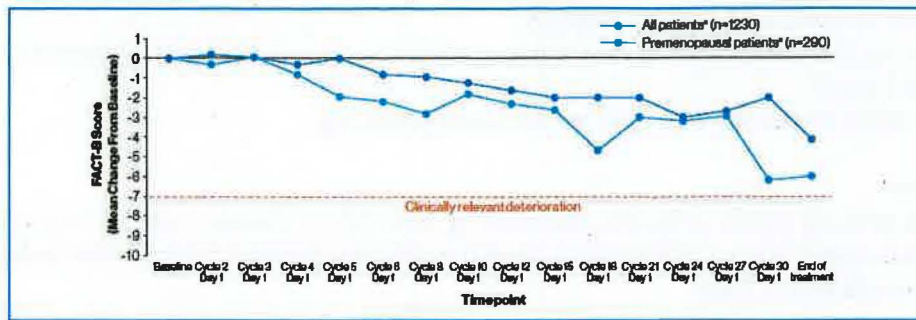
Die mediane Zeitspanne bis zum ersten Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung (≥ 7 -Punkte-Abnahme) des FACT-B-Gesamtwertes wurde nicht erreicht.

Subpopulation der prämenopausalen Frauen (n=722):

Datenschnittpunkt 8. November 2019:

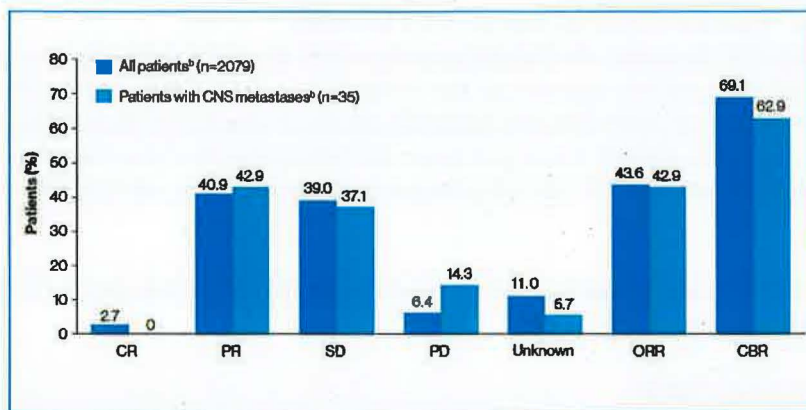
- mediane Zeit bis zur Progression: 25.1 Monate (95% KI: 22.1-nicht erreicht)
- ORR für Patientinnen mit messbarer Erkrankung: 49.3% (95% KI: 44.7-54.0%)
Die ORR war ähnlich wie in der Phase-III-Studie MONALEESA-7 mit 51%.
- Clinical Benefit Rate: 69.7% (95% KI: 65.2-73.8).
- Lebensqualität:

Figure 4: Change in FACT-B Scores by Time Window



Subpopulation mit ZNS Metastasen Datenschnittpunkt 8. November 2019:

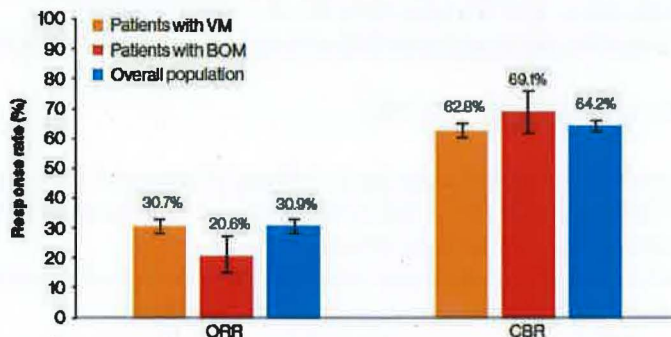
Figure 3: Best Overall Response Rate and Clinical Benefit Rate for Patients With Measurable Disease at Baseline*



*Response measurements did not take CNS evaluation into account.
 *2079 out of 3246 (64.0%) patients in the overall population and 35 out of 51 (68.6%) premenopausal patients had measurable disease at baseline.
 CBR, clinical benefit rate; CR, complete response; ORR, overall response rate; PD, progressive disease; PR, partial response; SD, stable disease.

Subpopulationen Patienten mit viszerale Metastasen und Patienten mit einzig Knochenmetastasen
 Datenschnittpunkt 8. August 2018:

Figure 5: Overall Response Rate and Clinical Benefit Rate per Local Investigator Assessment in Patients With Measurable Disease at Baseline



BOM, bone-only metastases; CBR, clinical benefit rate; ORR, overall response rate; VM, visceral metastases.

Sicherheit / Verträglichkeit

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils (aus der aktuellen Fachinformation):

„Dosisreduzierungen aufgrund unerwünschter Ereignisse (AEs), ungeachtet ihrer Ursache, traten bei 37,3% der Patientinnen auf, die Kisqali in klinischen Studien der Phase III ungeachtet der Kombination erhielten, und bei 3,4% der Patientinnen, die Placebo erhielten.“

„Die häufigsten AEs, die zu einem permanenten Abbruch von Kisqali mit einer der Kombinationen führten, waren eine erhöhte ALT (2,0%), eine erhöhte AST (1,4%) und Erbrechen (0,8%).“

„Abgesehen von der Krankheitsprogression als häufigste Todesursache wurden bei Patientinnen, die mit Kisqali und einer Kombinationstherapie behandelt wurden, über drei behandlungsbedingte Todesfälle berichtet. Die Todesursachen waren akutes Lungenversagen (1-mal) (0,1%), akutes Atmungsversagen (1-mal) (0,1%) und plötzlicher Tod (im Zusammenhang mit Hypokaliämie Grad 3 und QT-Verlängerung Grad 2) (1-mal) (0,1%).“

„Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen in den gepoolten Phase-III-Studien (gemeldet in einer Häufigkeit von > 20% und bei denen die Rate für Kisqali die Häufigkeit für Placebo überstieg) waren Infektionen, Neutropenie, Leukopenie, Kopfschmerzen, Husten, Übelkeit, Müdigkeit, Durchfall, Erbrechen, Verstopfung, Haarausfall und Ausschlag.“

„Die häufigsten UAW Grad 3/4 in den gepoolten Daten (gemeldet in einer Häufigkeit von > 2% und bei denen die Häufigkeit für Kisqali die Häufigkeit für Placebo überstieg) waren Infektionen, Neutropenie, Leukopenie, Anämie, anormale Leberfunktionstests, Lymphopenie, Hypophosphatämie und Erbrechen.“

Medizinische Leitlinien

ESMO

Cardoso F. et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). Ann Oncol. 2020 Dec;31(12):1623-1649.

“The preferred first-line agent depends on the type and duration of adjuvant ET as well as the time elapsed from the end of adjuvant ET; it can be an AI, tamoxifen or fulvestrant for pre- and perimenopausal women with OFS/OFA, men (preferably with an LHRHagonist) and postmenopausal women. I/A84%”

“A CDK4/6 inhibitor combined with ET is the standard of care for patients with ER-positive/HER2-negative ABC, since it achieves a substantial PFS benefit, significantly increases OS and either maintains or improves QoL. The CDK4/6 inhibitor can be combined with an AI or with fulvestrant, in de novo or recurrent ABC, in first or second line and in cases of primary or secondary resistance (defined as per ABC guidelines). I/A97%”

“It remains unclear if CDK4/6 inhibitors should be preferably administered in the first- or second-line setting. However, the majority of panellists preferred giving a CDK4/6 inhibitor in the first-line setting for the majority of their patients. Expert opinion/n/a 100%”

“There are no data supporting the use of a combination of CDK4/6 inhibitor and ET as maintenance therapy after ChT.”

“Everolimus and CDK4/6 inhibitors should not be used after PD on that specific agent (i.e. beyond progression), outside a clinical trial.”

“At present, no validated predictive biomarkers other than hormone receptor status exist to identify patients who will/will not benefit from the addition of a CDK4/6 inhibitor or an mTOR inhibitor to ET and none of the studied biomarkers is ready for use in clinical practice. Research efforts must continue.”

“Notwithstanding these results, the panel acknowledges that there is a small group of patients who can be treated with ET alone; although clear identification of these patients is not possible at this time, factors such as limited burden of metastatic disease and features of less aggressive biology [i.e. very long disease-free interval (DFI)] can help with this identification. There are currently no biomarkers to enable accurate identification of these patients.”

AWMF

Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms 2020.

Kurzversion 4.2 – Februar 2020

Systemische Therapie des metastasierten Mammakarzinoms

«Die endokrine Therapie +/- zielgerichteter Therapie ist die Therapie der Wahl bei positivem Hormonrezeptorstatus und negativem HER2-Status.»

«Bei prämenopausalen Patientinnen ist die Ausschaltung der Ovarialfunktion (GnRH-Analoga, Ovariectomie) in Kombination mit Tamoxifen die Therapie der ersten Wahl, wenn die Therapie mit Tamoxifen nicht vor weniger als 12 Monaten beendet wurde. Alternativ kann unter Ausschaltung der Ovarfunktion wie bei postmenopausalen Patientinnen vorgegangen werden und die endokrine Therapie mit CDK 4/6 Inhibitoren kombiniert werden.»

«In der Folge kann in der Prämenopause eine Ovarialsuppression in Kombination z.B. mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant ggf. in Kombination mit Palbociclib zum Einsatz kommen. Die Therapie kann somit unter Beibehaltung der ovariellen Suppression in Analogie zu der Behandlung postmenopausaler Patientinnen durchgeführt werden.»

«Als erster endokriner Behandlungsschritt bei Metastasierung sollte bei postmenopausalen Patientinnen ein Aromatasehemmer eingesetzt werden, wenn adjuvant ausschließlich Tamoxifen oder keine adjuvante Therapie erfolgt ist. Eine klare Empfehlung, ob primär ein steroidal oder nicht-steroidal Aromatasehemmer eingesetzt werden sollte, kann nicht ausgesprochen werden. Letrozol kann mit einem CDK4/6-Inhibitor kombiniert werden.»

NCCN

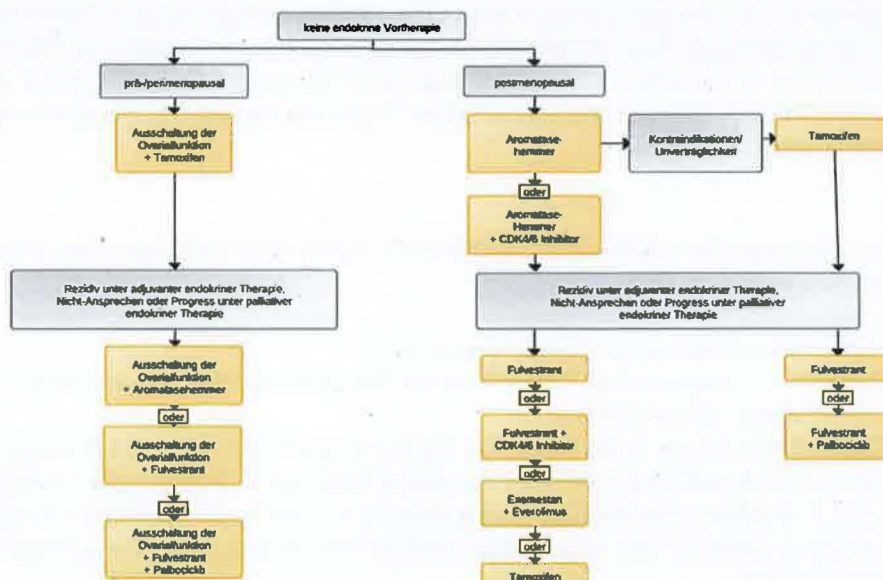
NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer, Version 1.2021 – January 15 6, 2021
 SYSTEMIC TREATMENT FOR ER- AND/OR PR-POSITIVE RECURRENT OR STAGE IV (M1) DISEASE:

| HER2-Negative and Postmenopausal or Premenopausal Receiving Ovarian Ablation or Suppression | |
|---|--|
| <p>Preferred Regimens</p> <p>First-Line Therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aromatase inhibitor + CDK4/6 inhibitor (abemaciclib, palbociclib, or ribociclib) (category 1) • Selective ER down-regulator (fulvestrant, category 1)^b ± non-steroidal aromatase inhibitor (anastrozole, letrozole) (category 1)^b • Fulvestrant + CDK4/6 inhibitor (abemaciclib, palbociclib, or ribociclib) (category 1) • Non-steroidal aromatase inhibitor (anastrozole, letrozole) • Selective estrogen receptors modulator (tamoxifen or toremifene) • Steroidal aromatase inactivator (exemestane) <p>Useful in Certain Circumstances^d</p> <ul style="list-style-type: none"> • Megestrol acetate • Estradiol • Abemaciclib^{c,e} | <p>Preferred Regimens</p> <p>Second- and Subsequent-Line Therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fulvestrant + CDK4/6 inhibitor (abemaciclib, palbociclib, or ribociclib) if CDK4/6 inhibitor not previously used (category 1)^c • For <i>PIK3CA</i>-mutated tumors, see additional targeted therapy options (see BINV-R)^{c,d} • Everolimus + endocrine therapy (exemestane, fulvestrant, tamoxifen)^{c,f} • Non-steroidal aromatase inhibitor (anastrozole, letrozole) • Steroidal aromatase inactivator (exemestane) • Selective ER down-regulator (fulvestrant) • Selective estrogen receptors modulator (tamoxifen or toremifene) |

If there is disease progression while on CDK4/6 inhibitor therapy, there are limited data to support an additional line of therapy with another CDK4/6-containing regimen. Likewise, if there is disease progression while on a everolimus-containing regimen, there are no data to support an additional line of therapy with another everolimus regimen.

DGHO

Onkopedia-Leitlinie ICD-10: CS0.0 - 50.9- Mammakarzinom der Frau - Stand: Januar 2018



AGO

Guidelines Breast - Version 2020.1

Leitlinie: Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome

Herausgegeben von der Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. sowie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V.

Endokrine Therapie der prämenopausalen Patientin mit HER2-negativem metastasiertem Mammakarzinom

GnRH-A + AI + Ribociclib → LoE: 1b GR: B AGO: ++

Endokrine Therapie der postmenopausalen Patientin mit HER2-negativem metastasiertem Mammakarzinom

CDK4/6-Inhibitor (Abemaciclib, Palbociclib, Ribociclib)

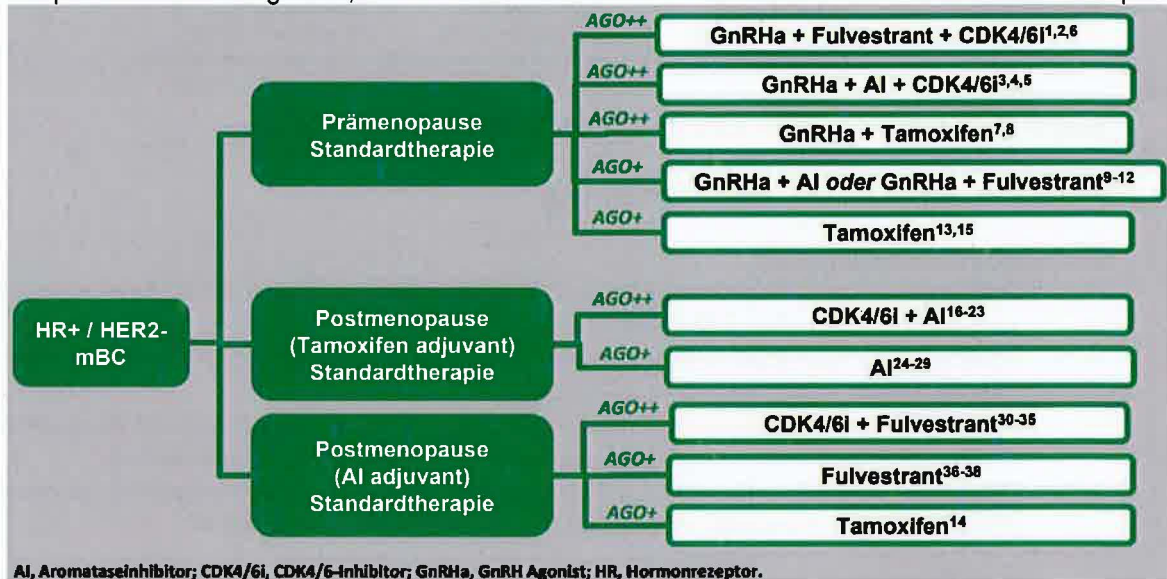
+ nicht steroidaler AI → LoE: 1b GR: B AGO: ++

+ Fulvestrant → LoE: 1b GR: B AGO: ++

Therapiealgorithmen

Zuletzt aktualisiert: 16.11.2020

HR-positives/HER2-negatives, metastasiertes Mammakarzinom: Endokrin-basierte Erstlinientherapie



Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

Kisqali in Kombination mit einem Aromatasehemmer wurde sowohl bei postmenopausalen (MONALEESA-2) als auch bei prä- oder perimenopausalen Frauen (MONALEESA-7) untersucht.

In die Studien von Verzenio in Kombination mit einem Aromatasehemmer (MONARCH 3 Studie) und Ibrance in Kombination mit einem Aromatasehemmer (PALOMA 2 Studie) wurden nur postmenopausale Patientinnen eingeschlossen.

Kisqali nach einer vorherigen endokrinen Therapie im fortgeschrittenen oder metastasierenden Stadium in Kombination mit Fulvestrant wurde in der MONALEESA-3 Studie untersucht.

Verzenio (MONARCH 2 Studie) und Ibrance (PALOMA-3 Studie) in Kombination mit Fulvestrant sind ebenfalls in dieser Indikation zugelassen und zeigen einen PFS- und OS-Vorteil.

Kisqali wurde in Kombination mit Fulvestrant in der MONALEESA-3 Studie auch in erster Linie bei endokrin sensitiven de novo Patientinnen untersucht.

Gegenüberstellung der Studienresultate:

| | Palbociclib (Ibrance®) PD-0332991 [8, 11, 50, 55, 63, 119] | Ribociclib (Kisqali®) LEE011 [9, 13, 50, 119, 120] | Abemaciclib (Verzenio®) LY2835219 [10, 50, 58, 62, 119] |
|--|---|---|--|
| CDK4, IC ₅₀ | 9–11 nM | 10 nM | 2 nM |
| CDK6, IC ₅₀ | 15 nM | 39 nM | 9.9 nM |
| CDK9, IC ₅₀ | NR | NR | 57 nM |
| Advanced setting | | | |
| Efficacy first line | | | |
| Median PFS vs aromatase inhibitor alone (mo) | 24.8 vs 14.5 (HR 0.58; <i>p</i> < 0.001) | 25.3 vs 16.0 (HR 0.56; <i>p</i> < 0.001) | Not reached vs 14.7 (HR 0.54; <i>p</i> < 0.001) |
| Median OS (mo) | NR | NR | NR |
| Efficacy second line | | | |
| Median PFS vs fulvestrant alone (mo) | 9.5 vs 4.6 (HR 0.46; <i>p</i> < 0.001) | 20.5 vs 12.8 (HR 0.59; <i>p</i> < 0.001) | 16.4 vs 9.3 (HR 0.55; <i>p</i> < 0.001) |
| Median OS (mo) | 34.9 vs 28.0 (HR 0.81; <i>p</i> = 0.09) | Not reached vs 40.0 (HR 0.72; <i>p</i> = 0.005) | 46.7 vs 37.3 (HR 0.76; <i>p</i> = 0.014) |
| Toxicity advanced setting (all/grade 3–4) (%) | | | |
| | Neutropenia (80/66) | Neutropenia (75/60) | Neutropenia (41/22) |
| | Anemia (24/5) | Anemia (18/1) | Anemia (28/6) |
| | Thrombocytopenia (16/1) | Thrombocytopenia (29/1) | Thrombocytopenia (10/2) |
| | Diarrhea (26/1) | Diarrhea (35/1) | Diarrhea (81/9) |
| | Fatigue (37/2) | Fatigue (37/2) | Fatigue (46/3) |
| | ALT increased (43/2) | ALT increased (46/10) | ALT increased (48/6) |
| | Creatinine increased (NR/NR) | Creatinine increased (20/1) | Creatinine increased (98/2) |
| | Infections (60/7) | Infections (50/4) | Infections (39/5) |
| Dosing patterns advanced setting | | | |
| | Dose reduction: 36% | Dose reduction: 54% | Dose reduction: 43% |
| | Dose interruptions: 67% | Dose interruptions: 76% | Dose interruptions: 56% |
| | Permanent discontinuation: 7.4% | Permanent discontinuation: 7.5% | Permanent discontinuation: 20% |

Head to Head Daten gegen die weiteren CDK4/6-Inhibitoren liegen nicht vor.

Die Leitlinien geben keinem Präparat den Vorzug.

ESMO-MCBS Bewertung 2020:

- Palbociclib + Aromatasehemmer Erstlinie: Punktwert Wirksamkeit: 3 (PFS); keine Verbesserung der Lebensqualität; ESMO-MCBS v1.1 Punktwert: 3
- Abemaciclib + Aromatasehemmer Erstlinie: Punktwert Wirksamkeit: 3 (PFS); keine Daten zur Lebensqualität; ESMO-MCBS v1.1 Punktwert: 3
- Ribociclib + Aromatasehemmer Erstlinie postmenopausale Frauen: Punktwert Wirksamkeit: 3 (PFS); keine Verbesserung der Lebensqualität; ESMO-MCBS v1.1 Punktwert: 3
- Ribociclib + endokrine Therapie Erstlinie prämenopausale Frauen: Punktwert Wirksamkeit: 4 (PFS & OS); Lebensqualität verbessert; ESMO-MCBS v1.1 Punktwert: 5
- Palbociclib + Fulvestrant Zweitlinie: Punktwert Wirksamkeit: 3 (PFS & OS); Lebensqualität verbessert; ESMO-MCBS v1.1 Punktwert: 4
- Abemaciclib + Fulvestrant Zweitlinie: Punktwert Wirksamkeit: 4 (PFS & OS); keine Verbesserung der Lebensqualität; ESMO-MCBS v1.1 score: 4
- Ribociclib + Fulvestrant Erst- und Zweitlinie: Punktwert Wirksamkeit: 4 (PFS & OS); keine Verbesserung der Lebensqualität; ESMO-MCBS v1.1 score: 4

Diverse Metaanalysen liegen vor, beispielsweise: Gao JJ. et al. CDK4/6 inhibitor treatment for patients with hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced or metastatic breast cancer: a US Food and Drug Administration pooled analysis. *Lancet Oncol.* 2020;21(2):250-260.

Es liegen auch indirekte Vergleiche vor:

Petrelli F. et al. Comparative efficacy of palbociclib, ribociclib and abemaciclib for ER+ metastatic breast cancer: an adjusted indirect analysis of randomized controlled trials. *Breast Cancer Res Treat.* 2019 Apr;174(3):597-604. doi: 10.1007/s10549-019-05133-y. Epub 2019 Jan 18.

"We compared the results with an adjusted indirect analysis of randomized-controlled trials. Outcomes of interest were progression-free survival (PFS), overall response rate (ORR) and G3-4 toxicities occurring in ≥ 5% of patients."

“Conclusions: Based on PFS and ORR results of this indirect meta-analysis, palbociclib, ribociclib, and abemaciclib are equally effective in either first- or second-line therapy for advanced ER + BC. They, however, ported different toxicity profiles.”

Fasching P.A. et al. 330P Comparative effectiveness of ribociclib plus fulvestrant (RIB+FUL) versus palbociclib plus letrozole (PAL+LET) as first-line (1L) treatment (Tx) of HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC) assessed by matching-adjusted indirect comparison (MAIC). *Annals of Oncology*, 2020. 31: p. S377-S378.

“To date, only MONALEESA (ML)-3 (postmenopausal) and ML-7 (premenopausal), which included/constituted 1L patients (pts), have reported a significant improvement in OS. Other pivotal 1L studies include PALOMA (P)-2, MONARCH-3 and ML-2, for which OS data are still not mature.”

Die optimale Position des Einsatzes der CDK4/6-Inhibitoren (d.h. Erst- oder Zweitlinie) wird in der derzeit laufenden randomisierten Phase-III-Studie SONIA (NCT03425838) untersucht. Diese Studie untersucht dabei die drei aktuell zugelassenen CDK4/6-Inhibitoren.

ClinicalTrials.gov (NCT03425838): “Given the uncertain benefit in efficacy of adding CDK 4/6 to first rather than second line endocrine treatment, the aim of this project is to evaluate whether the sequence of an aromatase inhibitor plus CDK 4/6 in first line followed by fulvestrant in second line is superior to the sequence of an aromatase inhibitor in first line followed by fulvestrant plus CDK4/6 in second line.”

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Die Studien MONALEESA-2, MONALEESA-3 und MONALEESA-7 konnten ein statistisch signifikant verlängertes PFS zeigen.

In der Studie MONALEESA-2 konnte die dritte Interimsanalyse des Gesamtüberlebens ein um 22% reduziertes Risiko für Tod zeigen (Daten noch nicht publiziert). Die endgültigen OS Daten sind noch ausstehend.

Für die Studie MONALEESA-3 liegen die endgültigen OS Daten vor, welche ein statistisch signifikantes um 28% reduziertes Risiko für Tod zeigen.

OS Daten für die Studie MONALEESA-7: OS ITT Population: HR 0.71 (95% KI: 0.54-0.95; p=0.00973), was einem statistisch signifikanten um 29% reduzierten Risiko für Tod entspricht.

Für die beantragte Indikation ist die Subgruppenanalyse in der Patientengruppe mit NSAI als Kombinationspartner relevant: HR 0.70 (95% KI: 0.50-0.98).

Aktuellste OS Analyse in der Subgruppe Ribociclib in Kombination mit NSAI: 58.7 Monate im Ribociclib-Arm und 47.7 Monate im Placebo-Arm (HR 0.80; 95% KI: 0.62-1.04).

Gepoolte Biomarker-Analyse (MONALEESA-2, -3 und -7): Genveränderungen in FRS2, MDM2, PRKCA, ERBB2, AKT1 E17K und BRCA1/2 wurden als potenziell prädiktive Biomarker mit erhöhter Sensitivität gegenüber Ribociclib identifiziert; CHD4, ATM, und CDKN2A/2B/2C wurden als potenziell prädiktive Biomarker für Resistenz gegenüber Ribociclib identifiziert. Diese Ergebnisse können als hypothesengenerierend angesehen werden.

Gepoolte korrelative Biomarkeranalyse von intrinsischen Subtypen und Wirksamkeit (MONALEESA-2, -3 und -7): In einer retrospektiven Analyse der MONALEESA-Studien wurden die prognostischen Werte der vier Hauptarten an intrinsischen Subtypen von Brustkrebs (Luminal A, Luminal B, HER2 angereichert [HER2E] und basal-ähnlich) bei HR+, HER2- fortgeschrittenem Brustkrebs mit PFS korreliert. Insgesamt wurde das Profil von 1160 Tumorproben aus der Ribociclib-Gruppe (n = 672) und der Placebo-Gruppe (n = 488) bestimmt. In beiden Armen war der Zusammenhang zwischen intrinsischen Subtypen und PFS signifikant (p < 0.0001). Patienten vom Luminal-A-Subtyp hatten das beste prognostische Ergebnis, im Vergleich mit Luminal B, HER2E und basalähnlichen Subtypen, welche ein 1.41, 2.30 bzw. 3.97 höheres Risiko für Tumorprogression hatten. Alle Subtypen mit Ausnahme von „basal-ähnlich“ wiesen einen signifikanten PFS-Vorteil mit Ribociclib auf (HER2E: HR 0.389; p < 0.0001); Luminal B (HR 0.521; p = 0.0001); Luminal A (HR 0.633; p = 0.0007); normal-ähnlich (HR

0.467; $p = 0.0005$). Patienten des Subtyps "basal-ähnlich" ($n = 30$) wiesen keinen Nutzen durch die Therapie mit Ribociclib auf; allerdings müssen diese Ergebnisse aufgrund der kleinen Probengrösse (Ribociclib: 2%; Placebo: 3%) mit Vorsicht interpretiert werden. Die eingereichten Biomarker-Analysen lassen keine verlässlichen Rückschlüsse ziehen.

Das BAG erachtet das Kriterium der Wirksamkeit als erfüllt.

2.3.4 Zweckmässigkeit

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

Die empfohlene Dosis beträgt 600 mg (3 x 200 mg Filmtabletten), einmal täglich an 21 aufeinanderfolgenden Tagen oral eingenommen, gefolgt von 7 Tagen ohne Behandlung, was einen Zyklus von 28 Tagen ergibt.

Beim Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen erfolgt eine erste Dosisreduktion auf 1 x 400 mg/Tag und wenn nötig in einem nächsten Schritt auf 1 x 200 mg/Tag.

Es werden Packungen mit 21, 42 bzw. 63 Filmtabletten zu 200 mg angeboten.

Eine Packung deckt somit den Bedarf für einen Zyklus bei einer Dosierung von 200, 400 bzw. 600 mg/Tag.

Beurteilung ausländischer Zulassungsbehörden

MONALEESA-2

EMA: Assessment report EMA/CHMP/506968/2017 22 June 2017

"The overall B/R of Kisqali in combination with an aromatase inhibitor for the treatment of postmenopausal

women with hormone receptor (HR) positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) negative

locally advanced or metastatic breast cancer as initial endocrine based therapy is positive."

FDA NDA 209092 NDA APPROVAL

We remind you of your postmarketing commitments:

3168-3 Submit the third overall survival (OS) interim data and analysis, and the final overall survival (OS) data and analysis from clinical trial entitled "MONALEESA-2" CLEE011A2301.

The timetable you submitted on March 1, 2017, states that you will conduct this study according to the following schedule:

Interim Report Submission (Third OS Interim Data and Analysis): 12/2019

Final Report Submission (OS Data and Analysis): 06/2022

MONALEESA-3 und MONALEESA-7

EMA: Assessment report EMA/888562/2018 15 November 2018:

"With the present variation, the applicant applied for an extension of indication to include the combination with fulvestrant and extend the population to premenopausal women and men".

"Extrapolation to men patients has not been sufficiently justified and has been withdrawn by the MAH."

"The extrapolation to ribociclib in combination with fulvestrant + LHRH in pre/perimenopausal women can be accepted. The efficacy of ribociclib has been shown in combination with fulvestrant in postmenopausal women and in combination with AI in pre/perimenopausal women, which support extrapolation."

"The available efficacy data is considered sufficient to support an indication in women with hormone receptor (HR) positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) negative locally advanced or metastatic breast cancer in combination with an aromatase inhibitor or fulvestrant as initial endocrine-based therapy, or in women who have received prior endocrine therapy."

"In advanced breast cancer, a PFS gain of 11 months in first line use of ribociclib as add on to a non-steroidal AI compared to NSAI alone in premenopausal patients, and a PFS gain of 8 months for the

1st and 2nd line population assessed in the fulvestrant add-on study, is considered clinically relevant and important. The effect sizes observed are consistent with other approved CDK4/6 inhibitors.”

FDA: NDA/BLA Multi-disciplinary Review and Evaluation sNDA 209092 S-1 KISQALI (ribociclib)

“Based on the favorable risk-benefit profile, the clinical and statistical reviewers recommend approval of: KISQALI is a kinase inhibitor indicated in combination with:

- an aromatase inhibitor for the treatment of pre/perimenopausal or postmenopausal women with hormone receptor (HR)-positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative advanced or metastatic breast cancer, as initial endocrine-based therapy; or
- fulvestrant for the treatment of postmenopausal women with HR-positive, HER2-negative advanced or metastatic breast cancer, as initial endocrine based therapy or following disease progression on endocrine therapy.

The risks identified are addressed in product labeling and are manageable by medical oncologists.”

**Beurteilung ausländischer Institute
MONALEESA-2**

IQWiG: Addendum Auftrag: A18-07, Version: 1.0, Stand: 07.02.2018

[REDACTED]

G-BA: Beschluss vom: 16. März 2018 / 21. Februar 2019 gültig bis: 1. März 2020

[REDACTED]

IQWiG: Dossierbewertung A20-21 Version 1.0

[REDACTED]

[Redacted]

Addendum A20-57 Version 1.0

[Redacted]

G-BA: Beschluss vom 20. August 2020

[Redacted]

NICE: Technology appraisal guidance [TA496] Published date: 20 December 2017 Recommendation

[Redacted]

HAS: Avis 31 Janvier 2018, modifié le 13/02/2019

[Redacted]

SMC:

[Redacted]

NCPE:

[Redacted]

[REDACTED]

MONALEESA-3 und MONALEESA-7 Indikationen

IQWiG Ribociclib (Mammakarzinom) Dossierbewertung A19-06 Version 1.0 11.04.2019

[REDACTED]

Addendum A19-45 Version 1.0 17.06.2019

[REDACTED]

[REDACTED]

GB-A Beschluss vom: 4. Juli 2019: [REDACTED]

NCPE: Ribociclib (Kisqali®) – Updated License

[REDACTED]

MONALEESA-3

IQWiG Dossierbewertung A20-22 Version 1.0

[REDACTED]

[Redacted]

Addendum A20-58 Version 1.0

[Redacted]

G-BA: Beschlussdatum: 20.08.2020

[Redacted]

[Redacted]

NICE [Redacted]

Technology appraisal guidance [TA593] Published date: 14 August 2019

[Redacted]

NICE Pathways: Hormone receptor-positive and HER2-negative advanced breast cancer:

[Redacted]

SMC: [Redacted]

[REDACTED]

HAS: COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 2 DECEMBRE 2020

[REDACTED]

MONALEESA-7

HAS COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Avis 4 septembre 2019

[REDACTED]

Medizinischer Bedarf

Fortgeschrittener Brustkrebs (ABC advanced breast cancer) wird unterschieden in lokal fortgeschrittenen Brustkrebs, welcher sich auf die Brust und die regionalen Lymphknoten beschränkt, und metastasierten Brustkrebs, welcher Gewebe infiltriert oder sogar schon Fernmetastasen gebildet und andere Körperorgane befallen hat.

Die metastasierte Erkrankung ist nicht heilbar und weist eine mediane Gesamtüberlebenszeit von zwei bis drei Jahren und eine 5-Jahres-Überlebensrate von 18-25% auf.

Es besteht ein medizinischer Bedarf für Therapien, welche das Ansprechen verlängern und die Chemotherapie hinauszögern.

Aus der Verfügung NA MONALEESA-2 Indikation:

- Die optimale Sequenz von endokrin basierten Therapien ist unsicher. → Diese Unsicherheit besteht weiterhin. Sie wird in der SONIA Studie (NCT03425838) untersucht.
- Da die entscheidenden Faktoren bezüglich der Wahl der Erstlinientherapie bisher noch unklar sind, existieren zurzeit auch keine randomisierten Daten bezüglich der sequentiellen Behandlung von HR+ / HER2- fortgeschrittenen Brustkrebspatientinnen. → Ist weiterhin so.



Klar ist, dass die CDK4/6-Inhibitoren einen Platz in der Therapie haben. Die Reihenfolge der Verabreichung der verschiedenen Therapieoptionen ist jedoch weiterhin unklar.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

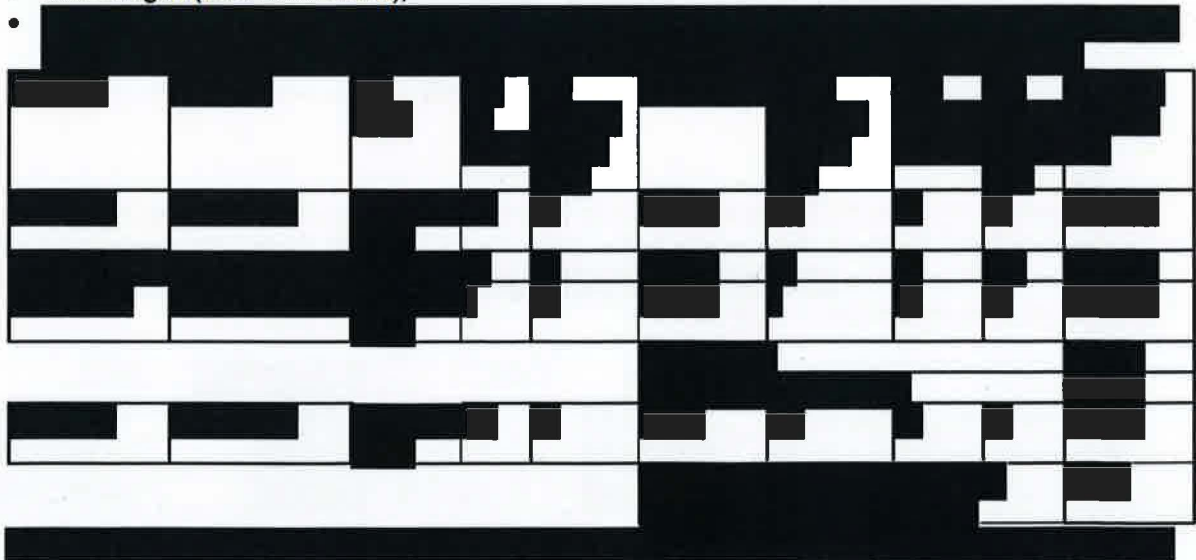
Aufgrund der nachgewiesenen Wirksamkeit und Sicherheit hat KISQALI in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder mit Fulvestrant einen Platz in der Therapie des Hormon-Rezeptor-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-negativen (lokal) fortgeschrittenen oder metastasierenden Mammakarzinoms. Der medizinische Bedarf ist mit den verfügbaren CDK4/6 Inhibitoren abgedeckt. Fragen zur optimalen Therapiesequenz von endokrin basierten Therapien und zur Einordnung der CDK4/6 Inhibitor Kombinationstherapie gegenüber anderen Therapien bleiben weiterhin offen.

Das BAG erachtet das Kriterium der Zweckmässigkeit für befristet als erfüllt.

2.3.5 Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen befristet wirtschaftlich:

- mit einer Limitierung (Text siehe unten),
- mit Auflagen (Text siehe unten),
-



Das TQV-Niveau der Packungen zu 42 und 21 Filmtabletten wird linear berechnet.

- [REDACTED]
- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs mit Datum vom 10. Mai 2021 mit Preisen aus A, B, D, DK, F, FI, NL, S, UK

Für den APV werden folgende Wechselkurse berücksichtigt: Fr. 1.07/Euro; Fr. 1.20/GBP; Fr. 0.1436/DKK; Fr. 0.1021/SEK.

Aus dem APV resultierten folgende durchschnittliche Preise:

| | |
|-------------------------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| Filmtabletten 200 mg, 63 Stk. | [REDACTED] |
| Filmtabletten 200 mg, 42 Stk. | [REDACTED] |
| Filmtabletten 200 mg, 21 Stk. | [REDACTED] |

- [REDACTED]

| | | | | |
|-------------------------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Filmtabletten 200 mg, 63 Stk. | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Filmtabletten 200 mg, 42 Stk. | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Filmtabletten 200 mg, 21 Stk. | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

- [REDACTED]

| | | | |
|-------------------------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Filmtabletten 200 mg, 63 Stk. | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Filmtabletten 200 mg, 42 Stk. | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Filmtabletten 200 mg, 21 Stk. | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

2.4

Ausgehend von diesen FAP legt das BAG den Vertriebsanteil aufgrund Ziffer 1.8 fest. Der FAP und der Vertriebsanteil, zuzüglich Mehrwertsteuer von 2.5 %, ergeben den PP, zu dem das erwähnte Arzneimittel unter Berücksichtigung [REDACTED] höchstens wirtschaftlich ist. Für KISQALI resultieren damit folgende Preise:

| | | | | |
|-------------------------------|------------|-------------|------------|---------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | PP | [REDACTED] | GTIN |
| Filmtabletten 200 mg, 63 Stk. | [REDACTED] | Fr. 3079.15 | [REDACTED] | 7680663770026 |
| Filmtabletten 200 mg, 42 Stk. | [REDACTED] | Fr. 2231.65 | [REDACTED] | 7680663770019 |
| Filmtabletten 200 mg, 21 Stk. | [REDACTED] | Fr. 1274.05 | [REDACTED] | 7680663770033 |

KISQALI ist nur mit einer Rückerstattung pro Packung wirtschaftlich und erfüllt unter dieser Voraussetzung (Auflage) die Bedingungen für eine befristete Aufnahme in die SL.

Somit wird gestützt auf Artikel 52 Absatz 1 Buchstabe b KVG, Artikel 65, 65a, 65b, 65d, 67 Absätze 1 bis 1^{quater} und 73 KVV sowie Artikel 30, 32, 33, 34, 34^{bis} bis 34c und 38 KLV

verfügt:

1. (20682) KISQALI wird per 01. August 2021 befristet bis 31. Mai 2024 mit folgenden Publikumspreisen in die SL aufgenommen:

| | |
|-------------------------------|-------------|
| Filmtabletten 200 mg, 63 Stk. | Fr. 3079.15 |
| Filmtabletten 200 mg, 42 Stk. | Fr. 2231.65 |
| Filmtabletten 200 mg, 21 Stk. | Fr. 1274.05 |

Wird dem BAG nach dem Erlass der Verfügung bis zum 27. Mai 2021 schriftlich ein Rechtsmittelverzicht zugestellt, erfolgt die Umsetzung der Verfügung von (20682) KISQALI per 1. Juni 2021 befristet bis zum 31. Mai 2024.

2. Die Aufnahme wird mit folgender Limitierung verbunden:

«Befristete Limitation bis 31.05.2024

Zur Behandlung von prä-, peri- oder postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs:

- in Kombination mit einem Aromatase-Inhibitor als Erstlinientherapie, wenn eine endokrine Monotherapie begründet nicht angezeigt ist. Kein Einsatz bei viszeraler Krise. Bei postmenopausalen Frauen muss das krankheitsfreie Intervall nach Abschluss der neoadjuvanten oder adjuvanten endokrinen Therapie > 12 Monate betragen.

Zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs:

- in Kombination mit Fulvestrant als Erstlinientherapie, wenn eine endokrine Monotherapie begründet nicht angezeigt ist. Kein Einsatz bei viszeraler Krise. Das krankheitsfreie Intervall nach Abschluss der neoadjuvanten oder adjuvanten endokrinen Therapie muss > 12 Monate betragen.
- in Kombination mit Fulvestrant als Erstlinientherapie bei Rezidiv während neoadjuvanter oder adjuvanter endokriner Therapie oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der adjuvanten endokrinen Therapie.
- in Kombination mit Fulvestrant als Zweitlinientherapie nachdem die endokrine Therapie bereits im metastasierenden Stadium als Erstlinientherapie eingesetzt wurde.



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

Kein Einsatz bei Progression auf einer vorangegangenen Therapie mit einem Inhibitor von Cyclin-abhängiger Kinase (CDK) 4 und 6.

Die Patienten dürfen maximal bis zur Progression der Erkrankung behandelt werden.

Die Novartis Pharma Schweiz AG vergütet dem Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, auf dessen erste Aufforderung hin auf jede bezogene Packung Kisqali einen festgelegten Anteil des Fabrikabgabepreises zurück. Sie gibt dem Krankenversicherer die Höhe der Rückerstattung bekannt. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Anteil des Fabrikabgabepreises zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückerstattung soll ab dem Zeitpunkt der Verabreichung erfolgen.»

3. Die Aufnahme wird mit folgenden Auflagen verbunden:

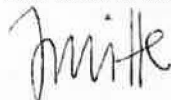
- 
- Das BAG gibt Krankenversicherern auf deren Verlangen zwecks Rückerstattung von konkreten Forderungen oder zur Bestimmung der Höhe der Vergütung im Einzelfall (Art. 71a-d KVV) den festgelegten Anteil des Fabrikabgabepreises für jede bezogene Packung (20682) KISQALI bekannt. Diese Informationen sind auch von der Zulassungsinhaberin auf Anfrage von Krankenversicherern bekanntzugeben und können zusätzlich auch auf einer gesicherten elektronischen Plattform (z.B. smartmip etc.) publiziert werden.
- Die Novartis Pharma Schweiz AG gibt dem BAG jährlich per Stichdatum 30. Juni bis Ende August des laufenden Jahres und im Rahmen des Gesuchs um Neuaufnahme vor Ablauf der Befristung die Anzahl und Höhe der getätigten Rückerstattungen pro Krankenversicherer an.
- Parteien in anderweitigen Verfahren (Aufnahme in die SL bzw. Änderungen der SL) wird vom BAG auf Verlangen ohne vorgängige Anhörung der Zulassungsinhaberin Novartis Pharma Schweiz AG soweit erforderlich Einsicht in die Berechnung der Wirtschaftlichkeit aus vorstehender Erwägung in Kapitel 2.3.5 der Verfügung gewährt.
- Die Zulassungsinhaberin reicht dem BAG rechtzeitig vor Fristablauf ein vollständiges, reguläres Neuaufnahmegesuch ein, so dass das BAG spätestens bis zum Ende der Befristung die Aufnahmebedingungen (Wirksamkeit, Zweckmässigkeit und Wirtschaftlichkeit) des Arzneimittels erneut beurteilen kann. Ohne Einreichung dieses Gesuches um Neuaufnahme wird KISQALI nicht mehr in der SL aufgeführt werden.
- Im Rahmen des Neuaufnahmegesuches ist neben den üblichen Unterlagen, die Bestandteil eines Neuaufnahmegesuches darstellen, Folgendes einzureichen: Neue Publikationen der noch laufenden beziehungsweise in der Zwischenzeit abgeschlossenen Studien in den zugelassenen Indikationen, Publikationen zu therapierelevanten Guidelines und aktuelle Bewertungen ausländischer Institutionen (NICE, IQWiG, etc.) mit Schwerpunkt auf den offenen Punkten für die Erst- und Zweitlinientherapie des HR-positiven/HER2-negativen ABC: OS, optimale Therapiesequenz, 
- (20682) KISQALI muss per 01. Juni 2021 auf dem Schweizer Markt verfügbar sein. Das BAG streicht das Arzneimittel aus der SL, wenn es in der Schweiz nicht oder nicht mehr im Handel erhältlich ist. Die Zulassungsinhaberin informiert das BAG unverzüglich, wenn das Arzneimittel nicht oder nicht mehr im Handel erhältlich ist.

4. Die Aufnahme wird im Bulletin des BAG veröffentlicht.

5. Die vorliegende Verfügung wird der Novartis Pharma Schweiz AG eröffnet.

Freundliche Grüsse

Bundesamt für Gesundheit



Jörg Indermitte

Leiter Sektion Arzneimittelaufnahmen

Rechtsmittelbelehrung

Gegen diese Verfügung kann innert 30 Tagen nach Eröffnung beim Bundesverwaltungsgericht, Postfach, 9023 St. Gallen, Beschwerde erhoben werden. Die Rechtsschrift hat die Begehren, deren Begründung mit Angabe der Beweismittel und die Unterschrift zu enthalten. Die angefochtene Verfügung und die Beweismittel sind, soweit sie die beschwerdeführende Partei in Händen hat, beizulegen (Art. 52 Abs. 1 des Bundesgesetzes vom 20. Dezember 1968 über das Verwaltungsverfahren; SR 172.021).