Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Palbociclib *(IBRANCE®)*

Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter
des Zulassungsinhabers Pfizer Limited

Modul 4 A

Behandlung von Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 22.11.2016

Inhaltsverzeichnis

Seite

Inhaltsverzeichnis ... **1**
Tabellenverzeichnis ... **4**
Abbildungsverzeichnis ... **11**
Abkürzungsverzeichnis ... **20**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 26
4.2 Methodik ... 44
4.2.1 Fragestellung ... 44
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 47
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 49
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 50
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 50
4.2.3.3 Suche in Studienregistern ... 51
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien ... 52
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 53
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 55
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 55
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 55
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 70
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 72
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 73
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 74
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 77
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 77
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 77
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 77
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 79
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 81
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 82
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 83
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 83
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 100
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 101
4.3.1.3.1 Gesamtüberleben (OS) – RCT ... 102
4.3.1.3.2 Progressionsfreies Überleben (PFS) – RCT ... 106
4.3.1.3.3 Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie – RCT ... 114
4.3.1.3.4 Symptomatik anhand des Items EQ-5D VAS – RCT ... 120
4.3.1.3.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT ... 124
4.3.1.3.5.1 FACT-B Total Score ... 129

4.3.1.3.5.2 FACT-G Total Score ... 131
4.3.1.3.5.3 Breast Cancer Subscale ... 133
4.3.1.3.5.4 Trial Outcome Index ... 135
4.3.1.3.5.5 FACT-G Subskalen ... 137
4.3.1.3.6 Unerwünschte Ereignisse – RCT ... 141
4.3.1.3.7 Subgruppenanalysen – RCT ... 229
4.3.1.3.7.1 Subgruppenergebnisse zu OS ... 241
4.3.1.3.7.2 Subgruppenergebnisse zu PFS ... 241
4.3.1.3.7.3 Subgruppenergebnisse zu Gesundheitsbezogener Lebensqualität 242
4.3.1.3.7.4 Subgruppenergebnisse zu Unerwünschten Ereignissen ... 242
4.3.1.3.8 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 263
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 267
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 267
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 267
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 267
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 268
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 268
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 270
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 271
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 271
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 271
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 272
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 272
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 273
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 273
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 274
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 274
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 274
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 274
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 275
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ... 275
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 275
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 275
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 277
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 294
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 294
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 294
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 294
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 295
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 295

4.5.4.1 Methodik für die Verwendung von Surrogatendpunkten ... 296
4.5.4.1.1 Fragestellung ... 296
4.5.4.1.2 Kriterien für den Einschluss von Studien ... 297
4.5.4.1.3 Informationsbeschaffung ... 300
4.5.4.1.4 Statistische Methodik ... 301
4.5.4.2 Ergebnisse zur Verwendung von Surrogatendpunkten ... 304
4.5.4.2.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung ... 304
4.5.4.2.2 Charakteristika der eingeschlossenen Studien ... 327
4.5.4.2.3 Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studien ... 340
4.5.4.2.4 Ergebnisse der STE-Analyse ... 342
4.5.4.3 Fazit zur Verwendung von Surrogatendpunkten ... 351
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien ... 352
4.7 Referenzliste ... 353
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 366
Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 367
Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche ... 370
Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 370
Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen ... 370
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern ... 374
Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 374
Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche ... 375
Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 375
Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen ... 375
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 376
Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 376
Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche ... 376
Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 376
Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen ... 377
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) ... 432
Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 433
Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche ... 450
Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 450
Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen ... 450
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 451
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 476

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene 28
Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein-/Ausschlusskriterien für die Selektion von Studien für die Nutzenbewertung 48
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 78
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 78
Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 82
Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 83
Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 85
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 89
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Demografie, Studie PALOMA-1/Phase II, ITT-Analysis-Set) 90
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Krankheitscharakteristika, Studie PALOMA-1/Phase II, ITT-Analysis-Set) ... 90
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Demografie, Studie PALOMA-2, ITT-Analysis-Set) 91
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Krankheitscharakteristika, Studie PALOMA-2, ITT-Analysis-Set) 92
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Behandlungsdauer [Tage], Studie PALOMA-1/ Phase II, Safety-Analysis-Set) 93
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Behandlungsdauer [Tage], Studie PALOMA-2, Safety-Analysis-Set) 93
Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 100
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 102
Tabelle 4-17: Operationalisierung von Gesamtüberleben (OS) 103
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben (OS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 104
Tabelle 4-19: Ergebnisse für Gesamtüberleben (OS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-1/Phase II, jeweils ITT-Analysis-Set) 105
Tabelle 4-20: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben (PFS) 108

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreies Überleben (PFS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 109

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben (PFS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie PALOMA-1/Phase-I, ITT-Analysis-Set) 110

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben (PFS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie PALOMA-1/Phase II und Studie PALOMA-2, jeweils ITT-Analysis-Set) 111

Tabelle 4-24: Operationalisierung von Zeit bis zur ersten nachfolgenden (intravenösen) Chemotherapie 116

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur ersten nachfolgenden (intravenösen) Chemotherapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 117

Tabelle 4-26: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie PALOMA-2, ITT-Analysis-Set) 118

Tabelle 4-27: Operationalisierung des Endpunkts Symptomatik anhand des Items EQ-5D VAS 122

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik anhand des Items EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 122

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Symptomatik (Baseline und Veränderung von Baseline zu Behandlungsende) anhand des EQ-5D VAS aus RCT (MMRM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie PALOMA-2, PRO-Analysis-Set) 123

Tabelle 4-30: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität 125

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 126

Tabelle 4-32: Anteil der Patientinnen mit Bewertung des FACT-B (Studie PALOMA-2, ITT-Analysis-Set) 128

Tabelle 4-33: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Baseline und Veränderung von Baseline zu Behandlungsende) anhand des FACT-B Total Score aus RCT (MMRM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie PALOMA-2, PRO-Analysis-Set) 129

Tabelle 4-34: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus anhand des FACT-B Total Score (klinisch signifikante Abnahme des Scores um 7 Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie PALOMA-2, PRO-Analysis-Set) 130

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Baseline und Veränderung von Baseline zu Behandlungsende) anhand des FACT-G Total Score aus RCT (MMRM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie PALOMA-2, PRO-Analysis-Set) 131

Tabelle 4-36: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus anhand des FACT-G Total Score (klinisch signifikante Abnahme des Scores um 5 Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie PALOMA-2, PRO-Analysis-Set) 132

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Baseline und Veränderung von Baseline zu Behandlungsende) anhand der Breast Cancer Subscale aus RCT (MMRM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie PALOMA-2, PRO-Analysis-Set) 133

Tabelle 4-38: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus anhand der Breast Cancer Subscale (klinisch signifikante Abnahme des Scores um 2 Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie PALOMA-2, PRO-Analysis-Set) 134

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Baseline und Veränderung von Baseline zu Behandlungsende) anhand des Trial Outcome Index aus RCT (MMRM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie PALOMA-2, PRO-Analysis-Set) 135

Tabelle 4-40: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus anhand des Trial Outcome Index (klinisch signifikante Abnahme des Scores um 5 Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie PALOMA-2, PRO-Analysis-Set) 136

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Baseline und Veränderung von Baseline zu Behandlungsende) anhand der FACT-G Subskalen aus RCT (MMRM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie PALOMA-2, PRO-Analysis-Set) 137

Tabelle 4-42: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus anhand der FACT-G Subskalen (klinisch signifikante Abnahme des Scores um ≥2 Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie PALOMA-2, PRO-Analysis-Set) 138

Tabelle 4-43: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen 143

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 147

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-1/Phase-I, Safety-Analysis-Set) 148

Tabelle 4-46: Ergebnisse für SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2, jeweils Safety-Analysis-Set) 149

Tabelle 4-47: Ergebnisse für rekurrente SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-2, Safety-Analysis-Set) 151

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Therapieabbruch aufgrund UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2, jeweils Safety-Analysis-Set) 153

Tabelle 4-49: Ergebnisse für UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2, jeweils Safety-Analysis-Set) 155

Tabelle 4-50: Ergebnisse für rekurrente UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-2, Safety-Analysis-Set) 157

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Neutropenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2, jeweils Safety-Analysis-Set) 159

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Anämie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2, jeweils Safety-Analysis-Set) 161

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Leukopenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2, jeweils Safety-Analysis-Set) 163

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Thrombozytopenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2, jeweils Safety-Analysis-Set) 165

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Febrile Neutropenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2, jeweils Safety-Analysis-Set) 167

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Fatigue aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2, jeweils Safety-Analysis-Set) 169

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Asthenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2, jeweils Safety-Analysis-Set) 171

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Übelkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2, jeweils Safety-Analysis-Set) 173

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Diarrhö aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2, jeweils Safety-Analysis-Set) 175

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2, jeweils Safety-Analysis-Set) 177

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Stomatitis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2, jeweils Safety-Analysis-Set) 179

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Kopfschmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2, jeweils Safety-Analysis-Set) 181

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Schwindelgefühl aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2, jeweils Safety-Analysis-Set) 183

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Verminderte Leukozytenzahl aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2, jeweils Safety-Analysis-Set) 185

Tabelle 4-65: Ergebnisse für Erhöhte Aspartat-Aminotransferase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2, jeweils Safety-Analysis-Set) 187

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2, jeweils Safety-Analysis-Set) 189

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Arthralgie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2, jeweils Safety-Analysis-Set) 191

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Rückenschmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2, jeweils Safety-Analysis-Set) 193

Tabelle 4-69: Ergebnisse für Schmerzen des Bewegungsapparates aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2, jeweils Safety-Analysis-Set) 195

Tabelle 4-70: Ergebnisse für Knochenschmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2, jeweils Safety-Analysis-Set) 197

Tabelle 4-71: Ergebnisse für Haarausfall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2, jeweils Safety-Analysis-Set) 199

Tabelle 4-72: Ergebnisse für Hautausschlag aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2, jeweils Safety-Analysis-Set) 201

Tabelle 4-73: Ergebnisse für Verminderter Appetit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2, jeweils Safety-Analysis-Set) 203

Tabelle 4-74: Ergebnisse für Dyspnoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2, jeweils Safety-Analysis-Set) 205

Tabelle 4-75: Ergebnisse für Lungenembolie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2, jeweils Safety-Analysis-Set) 207

Tabelle 4-76: Ergebnisse für Infektionen (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2, jeweils Safety-Analysis-Set) 209

Tabelle 4-77: Ergebnisse für Infektionen der oberen Atemwege aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2, jeweils Safety-Analysis-Set) 211

Tabelle 4-78: Ergebnisse für Influenza aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2, jeweils Safety-Analysis-Set) 213

Tabelle 4-79: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Endpunkt OS: Tabelle der p-Werte des Interaktionstests mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-1/Phase II, ITT-Analysis-Set)..... 233

Tabelle 4-80: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Endpunkt PFS: Tabelle der p-Werte des Interaktionstests mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2, ITT-Analysis-Set)..... 234

Tabelle 4-81: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Tabelle der p-Werte des Interaktionstests mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-2, PRO-Analysis-Set) 235

Tabelle 4-82: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Endpunkt Unerwünschte Ereignisse: Tabelle der p-Werte des Interaktionstests mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2, Safety-Analysis-Set) 236

Tabelle 4-83: Gegenüberstellung der tatsächlichen Anzahl und der unter Unabhängigkeit erwarteten Anzahl von Hinweisen auf und Belegen für Effektmodifikationen beim Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2, Safety-Analysis-Set) 239

Tabelle 4-84: Subgruppenergebnisse für Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-2, PRO-Analysis-Set)..... 242

Tabelle 4-85: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 268

Tabelle 4-86: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden..... 268

Tabelle 4-87: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... 269

Tabelle 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche ... 269
Tabelle 4-89: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche ... 270
Tabelle 4-90: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien ... 272
Tabelle 4-91: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 272
Tabelle 4-92: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 273
Tabelle 4-93: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 274
Tabelle 4-94: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ... 278
Tabelle 4-95: Übersicht über den Zusatznutzen auf Endpunktebene ... 291
Tabelle 4-96: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens ... 294
Tabelle 4-97: Ein-/Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT für die Verwendung von Surrogatendpunkten ... 297
Tabelle 4-98: Übersicht der durchgeführten Sensitivitätsanalysen ... 303
Tabelle 4-99: Zuordnung von potenziell relevanten Volltexten für die Analyse des STE zu Studien mit ggf. entsprechenden Ausschlussgründen ... 307
Tabelle 4-100: Studienpool – RCT für die Analyse zur Verwendung von Surrogatendpunkten ... 327
Tabelle 4-101: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für die Analyse zur Verwendung von Surrogatendpunkten ... 329
Tabelle 4-102: Übersicht der Studienergebnisse zu den Endpunkten OS und PFS bzw. TTP – RCT für die Analyse zur Verwendung von Surrogatendpunkten ... 338
Tabelle 4-103: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für die Analyse zur Verwendung von Surrogatendpunkten ... 340
Tabelle 4-104: Zusammenschau der Ergebnisse zum STE aus der Gesamtanalyse (Setting 1) und den Sensitivitätsanalysen (Setting 2-4) ... 342
Tabelle 4-105: Liste der eingeschlossenen Studien ... 352
Tabelle 4-106 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in der Cochrane Library nach dem zu bewertenden Arzneimittel Palbociclib ... 367
Tabelle 4-107 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in Medline nach dem zu bewertenden Arzneimittel Palbociclib ... 368
Tabelle 4-108 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in Embase nach dem zu bewertenden Arzneimittel Palbociclib ... 369
Tabelle 4-109 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane nach RCT für die STE-Analyse ... 370
Tabelle 4-110 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in Medline nach RCT für die STE-Analyse ... 371

Tabelle 4-111 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in Embase nach RCT für die STE-Analyse 372

Tabelle 4-112 (Anhang): Liste der in der bibliografischen Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen zum zu bewertenden Arzneimittel im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente 376

Tabelle 4-113 (Anhang): Liste der in der bibliografischen Literaturrecherche nach RCT für die Analyse des STE im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente 377

Tabelle 4-114 (Anhang): Liste der in der bibliografischen Literaturrecherche nach RCT für die Analyse des STE ausgeschlossenen Dokumente der potenziell relevanten Volltexte 423

Tabelle 4-115 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PALOMA-1 451

Tabelle 4-116 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PALOMA-2 464

Tabelle 4-117 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PALOMA-1/Phase II 477

Tabelle 4-118 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PALOMA-2 483

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Palbociclib 80

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Plot für OS aus RCT (Studie PALOMA-1/Phase II), Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol 106

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Plot für PFS aus RCT (Studie PALOMA-1/Phase II), Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol 112

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Plot für PFS aus RCT (Studie PALOMA-2), Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol 113

Abbildung 5: Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **PFS** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol 113

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie aus RCT (Studie PALOMA-2), Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol 119

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie aus RCT (Studie PALOMA-2), Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol 120

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Plot für FACT-B Total Score aus RCT (Studie PALOMA-2), Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol 131

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Plot für FACT-G Total Score aus RCT (Studie PALOMA-2), Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol 133

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Plot für Breast Cancer Subscale aus RCT (Studie PALOMA-2), Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol 135

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Plot für Trial Outcome Index aus RCT (Studie PALOMA-2), Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol 137

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Plot für Körperliches Wohlbefinden aus RCT (PALOMA-2), Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol 139

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Plot für Soziales Wohlbefinden aus RCT (PALOMA-2), Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol 140

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Plot für Emotionales Wohlbefinden aus RCT (PALOMA-2), Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol 140

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Plot für Funktionelles Wohlbefinden aus RCT (PALOMA-2), Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol 141

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Plot für SUE aus RCT (PALOMA-1/Phase II), Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol 150

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Plot für SUE aus RCT (PALOMA-2), Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol 150

Abbildung 18: Mean-cumulative-function-Plot für SUE aus RCT (PALOMA-2); Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol 152

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Plot für Therapieabbruch aufgrund UE aus RCT (PALOMA-1/Phase II), Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol 154
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Plot für Therapieabbruch aufgrund UE aus RCT (PALOMA-2), Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol 154
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Plot für UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 aus RCT (PALOMA-1/Phase II), Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol 156
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Plot für UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 aus RCT (PALOMA-2), Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol 156
Abbildung 23: Mean-cumulative-function-Plot für UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 aus RCT (PALOMA-2); Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol 158
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Plot für Neutropenie aus RCT (PALOMA-1/Phase II), Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol 160
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Plot für Neutropenie aus RCT (PALOMA-2), Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol 160
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Plot für Anämie aus RCT (PALOMA-1/Phase II), Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol 162
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Plot für Anämie aus RCT (PALOMA-2), Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol 162
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Plot für Leukopenie aus RCT (PALOMA-1/Phase II), Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol 164
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Plot für Leukopenie aus RCT (PALOMA-2), Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol 164
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Plot für Thrombozytopenie aus RCT (PALOMA-1/Phase II), Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol 166
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Plot für Thrombozytopenie aus RCT (PALOMA-2), Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol 166
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Plot für Febrile Neutropenie aus RCT (PALOMA-1/Phase II), Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol 168
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Plot für Febrile Neutropenie aus RCT (PALOMA-2), Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol 168
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Plot für Fatigue aus RCT (PALOMA-1/Phase II), Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol 170
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Plot für Fatigue aus RCT (PALOMA-2), Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol 170
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Plot für Asthenie aus RCT (PALOMA-1/Phase II), Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol 172
Abbildung 37: Kaplan-Meier-Plot für Asthenie aus RCT (PALOMA-2), Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol 172
Abbildung 38: Kaplan-Meier-Plot für Übelkeit aus RCT (PALOMA-1/Phase II), Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol 174

Abbildung 39: Kaplan-Meier-Plot für Übelkeit aus RCT (PALOMA-2), Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol 174
Abbildung 40: Kaplan-Meier-Plot für Diarrhö aus RCT (PALOMA-1/Phase II), Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol 176
Abbildung 41: Kaplan-Meier-Plot für Diarrhö aus RCT (PALOMA-2), Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol 176
Abbildung 42: Kaplan-Meier-Plot für Erbrechen aus RCT (PALOMA-1/Phase II), Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol 178
Abbildung 43: Kaplan-Meier-Plot für Erbrechen aus RCT (PALOMA-2), Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol 178
Abbildung 44: Kaplan-Meier-Plot für Stomatitis aus RCT (PALOMA-1/Phase II), Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol 180
Abbildung 45: Kaplan-Meier-Plot für Stomatitis aus RCT (PALOMA-2), Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol 180
Abbildung 46: Kaplan-Meier-Plot für Kopfschmerzen aus RCT (PALOMA-1/Phase II), Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol 182
Abbildung 47: Kaplan-Meier-Plot für Kopfschmerzen aus RCT (PALOMA-2), Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol 182
Abbildung 48: Kaplan-Meier-Plot für Schwindelgefühl aus RCT (PALOMA-1/Phase II), Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol 184
Abbildung 49: Kaplan-Meier-Plot für Schwindelgefühl aus RCT (PALOMA-2), Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol 184
Abbildung 50: Kaplan-Meier-Plot für Verminderte Leukozytenzahl aus RCT (PALOMA-1/Phase II), Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol 186
Abbildung 51: Kaplan-Meier-Plot für Verminderte Leukozytenzahl aus RCT (PALOMA-2), Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol 186
Abbildung 52: Kaplan-Meier-Plot für Erhöhte Aspartat-Aminotransferase aus RCT (PALOMA-1/Phase II), Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol 188
Abbildung 53: Kaplan-Meier-Plot für Erhöhte Aspartat-Aminotransferase aus RCT (PALOMA-2), Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol 188
Abbildung 54: Kaplan-Meier-Plot für Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase aus RCT (PALOMA-1/Phase II), Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol 190
Abbildung 55: Kaplan-Meier-Plot für Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase aus RCT (PALOMA-2), Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol 190
Abbildung 56: Kaplan-Meier-Plot für Arthralgie aus RCT (PALOMA-1/Phase II), Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol 192
Abbildung 57: Kaplan-Meier-Plot für Arthralgie aus RCT (PALOMA-2), Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol 192
Abbildung 58: Kaplan-Meier-Plot für Rückenschmerzen aus RCT (PALOMA-1/Phase II), Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol 194

Abbildung 59: Kaplan-Meier-Plot für Rückenschmerzen aus RCT (PALOMA-2), Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol 194
Abbildung 60: Kaplan-Meier-Plot für Schmerzen des Bewegungsapparates aus RCT (PALOMA-1/Phase II), Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol 196
Abbildung 61: Kaplan-Meier-Plot für Schmerzen des Bewegungsapparates aus RCT (PALOMA-2), Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol 196
Abbildung 62: Kaplan-Meier-Plot für Knochenschmerzen aus RCT (PALOMA-1/Phase II), Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol 198
Abbildung 63: Kaplan-Meier-Plot für Knochenschmerzen aus RCT (PALOMA-2), Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol 198
Abbildung 64: Kaplan-Meier-Plot für Haarausfall aus RCT (PALOMA-1/Phase II), Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol 200
Abbildung 65: Kaplan-Meier-Plot für Haarausfall aus RCT (PALOMA-2), Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol 200
Abbildung 66: Kaplan-Meier-Plot für Hautausschlag aus RCT (PALOMA-1/Phase II), Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol 202
Abbildung 67: Kaplan-Meier-Plot für Hautausschlag aus RCT (PALOMA-2), Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol 202
Abbildung 68: Kaplan-Meier-Plot für Verminderter Appetit aus RCT (PALOMA-1/Phase II), Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol 204
Abbildung 69: Kaplan-Meier-Plot für Verminderter Appetit aus RCT (PALOMA-2), Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol 204
Abbildung 70: Kaplan-Meier-Plot für Dyspnoe aus RCT (PALOMA-1/Phase II), Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol 206
Abbildung 71: Kaplan-Meier-Plot für Dyspnoe aus RCT (PALOMA-2), Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol 206
Abbildung 72: Kaplan-Meier-Plot für Lungenembolie aus RCT (PALOMA-1/Phase II), Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol 208
Abbildung 73: Kaplan-Meier-Plot für Lungenembolie aus RCT (PALOMA-2), Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol 208
Abbildung 74: Kaplan-Meier-Plot für Infektion (SOC) aus RCT (PALOMA-1/Phase II), Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol 210
Abbildung 75: Kaplan-Meier-Plot für Infektion (SOC) aus RCT (PALOMA- 2), Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol 210
Abbildung 76: Kaplan-Meier-Plot für Infektionen der oberen Atemwege aus RCT (PALOMA-1/Phase II), Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol 212
Abbildung 77: Kaplan-Meier-Plot für Infektionen der oberen Atemwege aus RCT (PALOMA-2), Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol 212
Abbildung 78: Kaplan-Meier-Plot für Influenza aus RCT (PALOMA-1/Phase II), Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol 214

Abbildung 79: Kaplan-Meier-Plot für Influenza aus RCT (PALOMA-2), Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol 214

Abbildung 80: Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **SUE** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol 215

Abbildung 81: Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Therapieabbruch aufgrund UE** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol .. 215

Abbildung 82: Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol 216

Abbildung 83: Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Neutropenie** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol 216

Abbildung 84: Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Anämie** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol 217

Abbildung 85: Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Leukopenie** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol 217

Abbildung 86: Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Thrombozytopenie** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol 218

Abbildung 87: Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Febrile Neutropenie** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol 218

Abbildung 88: Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Fatigue** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol 219

Abbildung 89: Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Asthenie** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol 219

Abbildung 90: Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Übelkeit** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol 220

Abbildung 91: Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Diarrhö** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol 220

Abbildung 92: Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Erbrechen** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol 221

Abbildung 93: Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Stomatitis** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol 221

Abbildung 94: Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Kopfschmerzen** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol 222

Abbildung 95: Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Schwindelgefühl** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol 222

Abbildung 96: Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Verminderte Leukozytenzahl** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol 222

Abbildung 97: Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Erhöhte Aspartat-Aminotransferase** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol 223

Abbildung 98: Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol 223

Abbildung 99: Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Arthralgie** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol 224

Abbildung 100: Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Rückenschmerzen** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol 224

Abbildung 101: Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Schmerzen des Bewegungsapparates** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol 224

Abbildung 102: Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Knochenschmerzen** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol 225

Abbildung 103: Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Haarausfall** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol 225

Abbildung 104: Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Hautausschlag** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol 226

Abbildung 105: Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Verminderter Appetit** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol 226

Abbildung 106: Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für Dyspnoe aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol 227

Abbildung 107: Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Lungenembolie** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol 227

Abbildung 108: Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Infektionen** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol 228

Abbildung 109: Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Infektionen der oberen Atemwege** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol 228

Abbildung 110: Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Influenza** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol 229

Abbildung 111: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **PFS** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol: **Viszerale Metastasen** 241

Abbildung 112: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **PFS** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol: **Ort der Metastasierung** 241

Abbildung 113: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol: **ECOG-PS** 242

Abbildung 114: Kaplan-Meier-Plot für UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 aus RCT (PALOMA-1/Phase II); ECOG-PS – 0; Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol 243

Abbildung 115: Kaplan-Meier-Plot für UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 aus RCT (PALOMA-1/Phase II); ECOG-PS – 1-2 Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol 243

Abbildung 116: Kaplan-Meier-Plot für UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 aus RCT (PALOMA-2); ECOG-PS – 0; Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol 244

Abbildung 117: Kaplan-Meier-Plot für UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 aus RCT (PALOMA-2); ECOG-PS – 1-2; Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol 244

Abbildung 118: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Anämie** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol: **Alter** 245

Abbildung 119: Kaplan-Meier-Plot für Anämie aus RCT (PALOMA-1/Phase II); Alter – <65 Jahre; Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol 245

Abbildung 120: Kaplan-Meier-Plot für Anämie aus RCT (PALOMA-1/Phase II); Alter – ≥65 Jahre; Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol 246

Abbildung 121: Kaplan-Meier-Plot für Anämie aus RCT (PALOMA-2); Alter – <65 Jahre; Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol 246

Abbildung 122: Kaplan-Meier-Plot für Anämie aus RCT (PALOMA-2); Alter – ≥65 Jahre; Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol 247

Abbildung 123: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Fatigue** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo)+Letrozol: **Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung** 247

Abbildung 124: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Fatigue** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol: **Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation** 248

Abbildung 125: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Übelkeit** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol: **Geografische Region** 248

Abbildung 126: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Diarrhö** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol: **Alter** 249

Abbildung 127: Kaplan-Meier-Plot für Diarrhö aus RCT (PALOMA-1/Phase II); Alter – <65 Jahre; Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol 249

Abbildung 128: Kaplan-Meier-Plot für Diarrhö aus RCT (PALOMA-1/Phase II); Alter – ≥65 Jahre; Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol 250

Abbildung 129: Kaplan-Meier-Plot für Diarrhö aus RCT (PALOMA-2); Alter – <65 Jahre; Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol 250

Abbildung 130: Kaplan-Meier-Plot für Diarrhö aus RCT (PALOMA-2); Alter – ≥65 Jahre; Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol 251

Abbildung 131: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Erbrechen** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol: **Alter** 251

Abbildung 132: Kaplan-Meier-Plot für Erbrechen aus RCT (PALOMA-1/Phase II); Alter – <65 Jahre; Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol 252

Abbildung 133: Kaplan-Meier-Plot für Erbrechen aus RCT (PALOMA-1/Phase II); Alter – ≥65 Jahre; Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol 252

Abbildung 134: Kaplan-Meier-Plot für Erbrechen aus RCT (PALOMA-2); Alter – <65 Jahre; Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol 253

Abbildung 135: Kaplan-Meier-Plot für Erbrechen aus RCT (PALOMA-2); Alter – ≥65 Jahre; Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol 253

Abbildung 136: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Stomatitis** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol: **Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation** 254

Abbildung 137: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Erhöhte Aspartat-Aminotransferase** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol: **ECOG-PS** 254

Abbildung 138: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Rückenschmerzen** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol: **Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung** 255

Abbildung 139: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Haarausfall** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol: **ECOG-PS** 255

Abbildung 140: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Haarausfall** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol: **Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung** 256

Abbildung 141: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Verminderter Appetit** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol: **Alter** 256

Abbildung 142: Kaplan-Meier-Plot für Verminderter Appetit aus RCT (PALOMA-1/Phase II); Alter – <65 Jahre; Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol 257

Abbildung 143: Kaplan-Meier-Plot für Verminderter Appetit aus RCT (PALOMA-1/Phase II); Alter – ≥65 Jahre; Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol 257

Abbildung 144: Kaplan-Meier-Plot für Verminderter Appetit aus RCT (PALOMA-2); Alter – <65 Jahre; Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol 258

Abbildung 145: Kaplan-Meier-Plot für Verminderter Appetit aus RCT (PALOMA-2); Alter – ≥65 Jahre; Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol 258

Abbildung 146: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Verminderter Appetit** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol: **Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation** 259

Abbildung 147: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Dyspnoe** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol: **Geografische Region** 259

Abbildung 148: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Dyspnoe** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol: **Viszerale Metastasen** ... 260

Abbildung 149: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Lungenembolie** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol: **Alter** ... 260

Abbildung 150: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Infektionen** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol: **Alter** ... 261

Abbildung 151: Kaplan-Meier-Plot für Infektionen aus RCT (PALOMA-1/Phase II); Alter – <65 Jahre; Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol ... 261

Abbildung 152: Kaplan-Meier-Plot für Infektionen aus RCT (PALOMA-1/Phase II); Alter – ≥65 Jahre; Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol ... 262

Abbildung 153: Kaplan-Meier-Plot für Infektionen aus RCT (PALOMA-2); Alter – <65 Jahre; Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol ... 262

Abbildung 154: Kaplan-Meier-Plot für Infektionen aus RCT (PALOMA-2); Alter – ≥65 Jahre; Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol ... 263

Abbildung 155: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT für die Analyse zur Verwendung von Surrogatendpunkten ... 304

Abbildung 156: Gesamter Studienpool ... 344

Abbildung 157: Studien, in denen der HER2-Status der Patientinnen berichtet wurde ... 345

Abbildung 158: Studien, in denen der HER2-Status nicht berichtet wurde ... 346

Abbildung 159: Studien, die nur Patientinnen in der Erstlinie einschließen ... 347

Abbildung 160: Studien, die nicht nur Patientinnen in der Erstlinie einschließen ... 348

Abbildung 161: Studien mit Therapievergleich Kombinationstherapie vs. Monotherapie ... 349

Abbildung 162: Studien mit Therapievergleich Monotherapie vs. Monotherapie ... 350

Abbildung 163: Flowchart für Studie PALOMA-1/Phase I ... 462

Abbildung 164: Flowchart für Studie PALOMA-1/Phase II ... 463

Abbildung 165: Flowchart für Studie PALOMA-2 ... 475

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
AIDS	Erworbenes Immundefektsyndrom (Acquired Immunodeficiency Syndrome)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Gesamt-Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count)
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Area Under the Curve
BL	Baseline
BCS	Breast Cancer Subscale
BICR	Blinded Independent Central Review
CBR	Clinical Benefit Response
CCND1	Cyclin D1
CD4	Cluster of Differentiation 4
CDK	Cyclin-abhängige Kinase (Cyclin-Dependent Kinase)
CDKN2A	Cyclin-abhängige Kinase-Inhibitor 2A (Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 2A)
CEP17	Centromeric Probe for Chromosome 17
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CISH	Chromogene in situ Färbung (Chromogenic In Situ Hybridization)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
CSR	Studienbericht (Clinical Study Report)
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTSQ	Cancer Therapy Satisfaction Questionnaire
CYP	Cytochrom P450
DC	Krankheitskontrolle (Disease Control)
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DLT	Dose-Limiting Toxicity

Abkürzung	**Bedeutung**
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EG	Europäische Gemeinschaft
EIA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensions (Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität)
ER	Östrogenrezeptor (Estrogen Receptor)
EU	Europäische Union
ERIRC	Expert Radiologic Images Review Committee
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EUnetHTA	European Network for Health Technology Assessment
EWB	Emotionales Wohlbefinden
FACT	Functional Assessment of Cancer Therapy
FACT-B	Functional Assessment of Cancer Therapy - Breast
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy - General
FDA	(US) Food and Drug Administration
FFPE	Formalin-Fixed Paraffin Embedded
FISH	Fluorescence In Situ Hybridization
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
FWB	Funktionelles Wohlbefinden
GCP	Good Clinical Practice
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormon (Synonym: Luteinizing Hormone Releasing Hormone [LHRH] Agonist)
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor-2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)
HER2+/HER2-	HER2-positiv/HER2-negativ
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus

Abkürzung	Bedeutung
HR	Hazard Ratio
HR-negativ/HR-positiv	Hormonrezeptor-negativ/Hormonrezeptor-positiv
HR-/HR+	Hormonrezeptor-negativ/Hormonrezeptor-positiv
HTA	Health Technology Assessment
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IF	Immunofluorescence
IHC	Immunhistochemie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	Interactive Randomization Technology
ISH	In situ Hybridisierung
ITT	Intention to treat
IWRS	Interactive Web Response System
KI	Konfidenzintervall
Ki67	Nuclear protein identified by the Ki67 monoclonal antibody
LHRH	Luteinisierendes Hormon Releasing Hormon (Luteinizing Hormone Releasing Hormone)
mBPI	Modified Brief Pain Inventory
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal Important Difference
MMRM	Mixed Model Repeated Measures
MRT	Magnetresonanztomografie
MTC	Mixed Treatment Comparison
MTD	Maximum Tolerated Dose
MWD	Mittelwertdifferenz
NA	Nicht zutreffend
NB	Nicht berichtet
n. b.	Nicht berechenbar
NE	Nicht erreicht
NCI	National Cancer Institute
OR	Odds Ratio
ORR	Objektives Ansprechen (Objective Response Rate)

Abkürzung	**Bedeutung**
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
p16	Cyclin-abhängige Kinase-Inhibitor 2A
$p16^{INK4A}$	Cyclin-abhängige Kinase-Inhibitor 2A
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PK	Pharmakokinetik
PR	Partial Response
pRb	Retinoblastoma Susceptibility Gene Product
PRO	Patientenberichtete Endpunkte (Patient-Reported Outcomes)
PT	Preferred Term
PWB	Physisches Wohlbefinden
Ph2P1	Phase II Part 1
Ph2P2	Phase II Part 2
QD	Einmal täglich (quaque die)
QT	Zeitintervall zwischen dem Start der Q-Welle und dem Ende der T-Welle – elektrokardiografischer Messwert
QTc	Frequenzkorrigierte QT-Zeit
QTcF	QT korrigiert nach Fridericia
QTcS	QT Studien-spezifisch korrigiert
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
REA	Relative Effectiveness Assessment
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
RR	Relatives Risiko
S-Phase	Synthese Phase (DNA-Synthese Phase des Zellkerns)
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SE	Standardfehler (Standard Error)
SMQ	Standardisierte MedDRA-Abfrage (Standardized MedDRA Query)
SOC	System Organ Class
STE	Surrogate Threshold Effect
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology

Abkürzung	**Bedeutung**
SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
SWB	Soziales Wohlbefinden
TOI	Trial Outcome Index
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TRM	Tumorregister München
TTD	Zeit bis zur Verschlechterung (Time To Deterioration)
TTP	Time To Progression
UE	Unerwünschtes Ereignis
UK	Vereinigtes Königreich (United Kingdom)
US	Vereinigte Staaten (United States)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
ULN	Oberer Grenzwert (Upper Limit of Normal)
VAS	Visuelle Analogskala
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von IBRANCE® (Palbociclib, PD-0332991) als erster Vertreter der Wirkstoffgruppe der Cyclin-abhängigen Kinase (CDK)4/6-Inhibitoren in Kombination mit einem Aromatasehemmer (**Intervention**) zur Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2, HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs (**Patientenpopulation,** Anwendungsgebiet A) im Vergleich zur **zweckmäßigen Vergleichstherapie** (zVT) Letrozol in Monotherapie.

Für die Darstellung des medizinischen Nutzens sowie des Zusatznutzens werden patientenrelevante **Endpunkte** der Kategorien

- Mortalität
- Morbidität
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität und
- Unerwünschte Ereignisse

herangezogen. Soweit verfügbar, werden hierfür Resultate aus randomisierten kontrollierten **Studien** (RCT) ausgewertet.

Datenquellen

Mittels der in Abschnitt 4.3.1.1 beschriebenen Recherchen konnten zwei für die Beantwortung der Fragestellung relevante RCT, PALOMA-1 (NCT00721409) und PALOMA-2 (NCT01740427), identifiziert werden. Die Studienberichte dieser Studien dienten als Hauptquelle für die im vorliegenden Dokument berichteten Resultate. Ergänzend wurden auch die verfügbaren Publikationen zur Studie herangezogen; des Weiteren wurden Zusatzanalysen durchgeführt. Die Ergebnisse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 wurden meta-analysiert, soweit für beide Studien Ergebnisse vorlagen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die prädefinierten Ein-/Ausschlusskriterien, die bei der Identifizierung geeigneter Studien zum Einsatz gekommen sind, sind in Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-2 zusammengefasst.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Palbociclib in Kombination mit Letrozol gegenüber einer Monotherapie mit Letrozol werden die Ergebnisse zweier direkt vergleichender RCT sowie deren Meta-Analyse dargestellt. Die Bewertung der Verzerrungsaspekte erfolgte gemäß der Dossiervorlage zunächst auf Studienebene (endpunktübergreifend) und anschließend getrennt für jeden Endpunkt. Bewertungsgrundlage sind die Studienberichte.

Entsprechend der Bewertung wird das Verzerrungspotenzial der Studien als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Von einem niedrigen Verzerrungspotenzial wird ausgegangen, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden. Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für jede Studie und jeden Endpunkt richtet sich zudem nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-F.

Die Studie PALOMA-1 ist auf Studienebene niedrig verzerrt. Für die in der Studie PALOMA-1 erhobenen Endpunkte Progressionsfreies Überleben (PFS) und Unerwünschte Ereignisse (UE) wird aufgrund des offenen Designs von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen; für den Endpunkt Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Die Studie PALOMA-2 ist auf Studienebene niedrig verzerrt. Durch das randomisierte und doppelblinde Design der Studie wird bei allen Endpunkten, einschließlich der patientenberichteten Endpunkten zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität, von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Den patientenindividuell unterschiedlichen Behandlungsdauern wird in beiden Studien durch die Verwendung von Ereigniszeitanalysen Rechnung getragen.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Tabelle 4-1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkt	**Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol** **HR [95%-KI]; p-Wert** **Wahrscheinlichkeit der Aussage**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Mortalität (basierend auf den Studien PALOMA-1 und PALOMA-2)		
Gesamtüberleben	PALOMA-1[a]: 0,81 [0,49; 1,35]; 0,4210 STE-Analyse: Ableitung aus PFS über STE-Analyse für PALOMA-1 und PALOMA-2 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen, Ausmaß nicht quantifizierbar
Morbidität (basierend auf der Meta-Analyse der Studien PALOMA-1 und PALOMA-2)		
PFS	0,56 [0,46; 0,68]; <0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen, Ausmaß erheblich
Morbidität (basierend auf der Studie PALOMA-2)		
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie	0,70 [0,52; 0,94]; 0,0173 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen, Ausmaß gering
Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie	0,66 [0,46; 0,95]; 0,0244 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen, Ausmaß gering
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (basierend auf der Studie PALOMA-2)		
FACT, TTD		
FACT-B Total Score	1,06 [0,85; 1,31]; 0,6005	Zusatznutzen nicht belegt
FACT-G Total Score	0,98 [0,80; 1,21]; 0,9187	Zusatznutzen nicht belegt
Breast Cancer Subscale	1,18 [0,95; 1,46]; 0,1213	Zusatznutzen nicht belegt
Trial Outcome Index	0,98 [0,79; 1,21]; 0,9171	Zusatznutzen nicht belegt
Körperliches Wohlbefinden	0,92 [0,76; 1,12]; 0,4480	Zusatznutzen nicht belegt
Soziales Wohlbefinden	0,86 [0,70; 1,06]; 0,1725	Zusatznutzen nicht belegt
Emotionales Wohlbefinden	1,03 [0,83; 1,28]; 0,7409	Zusatznutzen nicht belegt
Funktionelles Wohlbefinden	0,91 [0,74; 1,11]; 0,3506	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse (basierend auf der Meta-Analyse der Studien PALOMA-1 und PALOMA-2)		
SUE	1,76 [1,19; 2,61]; 0,0046 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
Therapieabbruch aufgrund UE	1,97 [1,09; 3,57]; 0,0244 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4	5,49 [4,26; 7,08]; <0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT

Endpunkt	**Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol** **HR [95%-KI]; p-Wert** **Wahrscheinlichkeit der Aussage**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Neutropenie	29,40 [16,09; 53,74]; <0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
Anämie	3,08 [2,01; 4,73]; <0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
Leukopenie	27,01 [8,51; 85,66]; <0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
Thrombozytopenie	11,29 [3,53; 36,09]; <0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
Febrile Neutropenie	HR nicht berechenbar PALOMA-1: keine Ereignisse RR der Studie PALOMA-2: 11,53 [0,68; 194,70]; 0,0902	Zusatznutzen nicht belegt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Fatigue	1,49 [1,15; 1,93]; 0,0029 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
Asthenie	1,64 [0,97; 2,76]; 0,0631	Zusatznutzen nicht belegt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Übelkeit	1,46 [1,11; 1,94]; 0,0076	Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	1,48 [1,07; 2,05]; 0,0174	Zusatznutzen nicht belegt
Erbrechen	Heterogene Datenlage, Meta-Analyse nicht sinnvoll. PALOMA-1: 2,82 [0,79; 10,08]; 0,0958 PALOMA-2: 0,95 [0,64; 1,42]; 0,8018	Zusatznutzen nicht belegt
Stomatitis	2,90 [1,67; 5,04]; 0,0002 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
Erkrankungen des Nervensystems		
Kopfschmerzen	0,82 [0,61; 1,12]; 0,2147	Zusatznutzen nicht belegt
Schwindelgefühl	1,01 [0,67; 1,50]; 0,9749	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	**Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol** **HR [95%-KI]; p-Wert** **Wahrscheinlichkeit der Aussage**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Untersuchungen		
Verminderte Leukozytenzahl	HR nicht berechenbar RR: 2,61 [1,67; 4,07]; <0,0001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
Erhöhte Aspartat-Aminotransferase	2,20 [1,17; 4,14]; 0,0145 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase	0,69 [0,14; 3,36]; 0,6484	Zusatznutzen nicht belegt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Arthralgie	0,98 [0,75; 1,27]; 0,8567	Zusatznutzen nicht belegt
Rückenschmerzen	0,90 [0,62; 1,29]; 0,5564	Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen des Bewegungsapparates	1,18 [0,70; 1,98]; 0,5380	Zusatznutzen nicht belegt
Knochenschmerzen	Heterogene Datenlage, Meta-Analyse nicht sinnvoll. PALOMA-1: 2,82 [0,77; 10,28]; 0,1002 PALOMA-2: 0,84 [0,50; 1,42]; 0,5105	Zusatznutzen nicht belegt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
Haarausfall	3,47 [1,10; 10,95]; 0,0335 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
Hautausschlag	1,84 [0,97; 3,50]; 0,0621	Zusatznutzen nicht belegt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Verminderter Appetit	1,73 [1,10; 2,72]; 0,0174 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Dyspnoe	1,19 [0,80; 1,77]; 0,3782	Zusatznutzen nicht belegt
Lungenembolie	HR nicht berechenbar. Bei Betrachtung des RR Heterogene Datenlage, Meta-Analyse nicht sinnvoll. PALOMA-1: RR: 8,36 [0,46; 152,71]; 0,1521 PALOMA-2: RR: 0,70 [0,22; 2,18]; 0,5384	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	**Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol** **HR [95%-KI]; p-Wert** **Wahrscheinlichkeit der Aussage**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Infektionen	1,82 [1,15; 2,87]; 0,0103 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
Infektionen der oberen Atemwege	1,28 [0,82; 2,00]; 0,2786	Zusatznutzen nicht belegt
Influenza	3,53 [1,23; 10,16]; 0,0191 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT

a: Die Daten zum OS in der Studie PALOMA-1 sind als unreif zu betrachten. In Studie PALOMA-2 liegen zum Endpunkt noch keine Daten vor.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PFS: Progressionsfreies Überleben; RR: Relatives Risiko; STE: Surrogate Threshold Effect; SUE: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse; TTD: Zeit bis zur Verschlechterung; UE: Unerwünschte Ereignisse; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Kategorie Mortalität, Endpunkt Gesamtüberleben (OS):

In der hier ausgewerteten Studie PALOMA-1 konnte bezüglich des OS ein numerischer Vorteil der Therapie mit Palbociclib+Letrozol gegenüber Letrozol festgestellt werden, der jedoch nicht statistisch signifikant war (Hazard Ratio (HR) [95%-Konfidenzintervall (KI)]: 0,81 [0,49; 1,35]; p=0,4210). Die Daten zum OS in der Studie PALOMA-1 sind noch unreif, da aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen (insgesamt 37% der Patientinnen) das mediane Überleben in beiden Behandlungsgruppen noch nicht erreicht wurde (1). Zur Studie PALOMA-2 liegen zum Endpunkt OS noch keine Daten vor, da zum Zeitpunkt der finalen Auswertung des primären Endpunkts PFS die präspezifizierte Anzahl an Todesfällen noch nicht erreicht wurde (34% der 390 präspezifizierten Todesfälle). Die Patientinnen werden bis zur finalen Analyse des OS weiter beobachtet werden (2).

Da aus oben genannten Gründen noch keine valide und abschließende Aussage zu diesem Endpunkt möglich ist, wurde für das vorliegende Anwendungsgebiet das von Burzykowski et al., 2005 (3) beschriebene Konzept des Surrogate Threshold Effect (STE) angewendet. Dieses vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (4) anerkannte Verfahren zur Festlegung von Schwellenwerten erlaubt es, je nach Datenlage, aus dem Effektschätzer eines Surrogatendpunkts (in diesem Fall PFS) eine Schlussfolgerung auf einen Effekt bezüglich eines patientenrelevanten Endpunkts (hier OS) zu ziehen. Der hier präsentierten STE-Analyse liegt eine systematische Literaturrecherche nach RCT zu Grunde, in der die Kriterien für den Einschluss von Studien auf das vorliegende Anwendungsgebiet der Studien PALOMA-1 und PALOMA-2 abgestimmt wurden. Dabei wurde auch die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) Letrozol insofern berücksichtigt, dass Studien in den Pool eingeschlossen wurden, die versorgungsrelevante und bezüglich der Wirksamkeit der zVT vergleichbare endokrine Therapien untersuchten. Zusätzlich wurde bei der Suche auf

eine konsistente Operationalisierung des Endpunktes PFS geachtet. Studien, die anstelle von PFS den Endpunkt Time To Progression (TTP) berichteten, wurden ebenso in Betracht gezogen, sofern die Operationalisierung derer von PFS hinreichend vergleichbar war. Ferner wurden ausschließlich Studien aufgenommen, die eine standardisierte Tumorbewertung nach Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) berichteten. Des Weiteren wurden Verzerrungsaspekte aller eingeschlossenen Studien eingeschätzt sowie diverse Sensitivitätsanalysen zur Prüfung der Robustheit der Ergebnisse durchgeführt. Die für dieses Dossier durchgeführte STE-Analyse besitzt daher eine hohe Aussagesicherheit und erlaubt eine Generalisierbarkeit der Ergebnisse.

Nach Anwendung des STE-Konzepts konnte ein Schwellenwert von 0,83 für den Effektschätzer des Surrogatendpunkts PFS bestimmt werden. Eine valide Schlussfolgerung auf einen Effekt bezüglich des patientenrelevanten Endpunkts OS aus den Resultaten des PFS (HR [95%-KI] PALOMA-1: 0,49 [0,32; 0,75]; PALOMA-2: 0,58 [0,46; 0,72]); Meta-Analyse: 0,56 [0,46; 0,68]) der Studien ist dementsprechend möglich, da die jeweiligen Obergrenzen des 95%-KI des HR_{PFS} der Studie PALOMA-1 (0,75) sowie der Studie PALOMA-2 (0,72) als auch der Meta-Analyse (0,68) unterhalb des STE liegen. Die Robustheit dieses Ergebnisses wurde in Sensitivitätsanalysen verschiedener Settings des Gesamtstudienpools überprüft, um zu berücksichtigen, dass die im Modell eingeschlossenen Studien verschiedene Therapieschemata aufwiesen, Patientinnen in unterschiedlichen Therapielinien behandelten, oder unterschiedlich exakte Angaben zur Patientenpopulation darlegten. Dies bedeutet, dass sich in der untersuchten Indikation ein längeres PFS in einem Gewinn an Gesamtüberleben bemerkbar macht.

Für die Studien PALOMA-1 und PALOMA-2 ist basierend auf den Ergebnissen der STE-Analyse und den vorliegenden statistisch signifikanten Ergebnissen zum Endpunkt PFS somit ein signifikanter Effekt zugunsten von Palbociclib+Letrozol auf den Endpunkt OS zu erwarten.

Kategorie Morbidität, Endpunkt PFS:

Im Endpunkt PFS zeigten die Resultate der Meta-Analyse der Studien PALOMA-1 und PALOMA-2 einen deutlichen und statistisch hochsignifikanten Vorteil für die Kombination aus Palbociclib+Letrozol gegenüber (Placebo+)Letrozol (HR [95%-KI]: 0,56 [0,46; 0,68]; p<0,0001). In der Studie PALOMA-1 war das mediane PFS im Palbociclib+Letrozol-Arm um 10 Monate verlängert und damit nahezu doppelt so hoch wie im Letrozol-Arm (20,2 vs. 10,2 Monate). Auch in der Studie PALOMA-2 war das mediane PFS im Palbociclib+Letrozol-Arm mehr als 10 Monate länger als im Placebo+Letrozol-Arm (24,8 vs. 14,5 Monate).

Kategorie Morbidität, Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie:

Für diesen Endpunkt lässt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Palbociclib+Letrozol gegenüber Placebo+Letrozol ableiten – und zwar sowohl bei Berücksichtigung aller verabreichter Chemotherapeutika (HR [95%-KI]: 0,70 [0,52; 0,94]; p=0,0173) als auch bei Einschränkung auf ausschließlich intravenös applizierte chemotherapeutische Wirkstoffe (HR [95%-KI]: 0,66 [0,46; 0,95]; p=0,0244). Die mediane Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie (intravenös und/oder oral plus intravenös) wurde in beiden Behandlungsarmen noch nicht erreicht.

Kategorie Lebensqualität, Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand patientenberichteter Endpunkte (Patient-Reported Outcomes, PRO):

Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen wurde mittels des Functional Assessment of Cancer Therapy - Breast (FACT-B) Fragebogens erhoben. Betrachtet wurden die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des FACT-B oder seiner Subskalen sowie verschiedene Teilskalen. Mit Ausnahme der Domäne Emotionales Wohlbefinden zeigte sich in allen Functional Assessment of Cancer Therapy - General (FACT-G) Skalen und im FACT-G Total Score ein numerischer Vorteil von Palbociclib+Letrozol, der jedoch nicht statistisch signifikant war. Im FACT-B Total Score sowie in der Brustkrebs-spezifischen Skala Breast Cancer Subscale (BCS) zeigten sich ebenso keine statistisch signifikanten Ergebnisse zwischen den Behandlungsarmen.

Kategorie Unerwünschte Ereignisse, Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE):

Die Meta-Analyse der Studiendaten zum Endpunkt SUE zeigte, dass im Palbociclib+Letrozol-Arm statistisch signifikant mehr SUE auftraten als im Vergleichsarm (Placebo+)Letrozol (HR [95%-KI]: 1,76 [1,19; 2,61]; p=0,0046).

Kategorie Unerwünschte Ereignisse, Endpunkt Therapieabbruch aufgrund UE:

Hinsichtlich der Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigte sich in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Palbociclib+Letrozol (HR [95%-KI]: 1,97 [1,09; 3,57]; p=0,0244).

Kategorie Unerwünschte Ereignisse, Endpunkt UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4:

Bei den UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 (Common Terminology Criteria of Adverse Events, CTCAE) einschließlich Laborparameter zeigte die Meta-Analyse der Studien PALOMA-1 und PALOMA-2 einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Palbociclib+Letrozol (HR [95%-KI]: 5,49 [4,26; 7,08]; p-Wert<0,0001).

Bei Betrachtung ausschließlich der UE vom Grad 3 oder 4, die für die Patientin auch wahrnehmbar sein können, ergibt sich folgendes Bild: In der Studie PALOMA-2 kam es abzüglich der Laborparameter bei 156/444 Patientinnen (35,1%) im Palbociclib+Letrozol-Arm und bei 56/222 (25,2%) im Vergleichsarm zu einem UE vom Grad 3 oder 4. Das HR [95%-KI] betrug 1,47 [1,08; 1,99] (p=0,0132) zuungunsten des Palbociclib+Letrozol-Armes.

Kategorie Unerwünschte Ereignisse, Endpunkt UE von besonderem Interesse:

Für die UE von besonderem Interesse febrile Neutropenie, Asthenie, Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, erhöhte Gamma-Glutamyltransferase, Arthralgie, Rückenschmerzen, Schmerzen des Bewegungsapparates, Knochenschmerzen, Hautausschlag, Dyspnoe, Lungenembolie und Infektionen der oberen Atemwege zeigte sich in der Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In den übrigen unter diesem Überbegriff zusammengefassten Endpunkten zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Palbociclib+Letrozol: Neutropenie (HR [95%-KI]: 29,40 [16,09; 53,74]; p-Wert <0,0001), Anämie (HR [95%-KI]: 3,08 [2,01; 4,73]; p-Wert <0,0001), Leukopenie (HR [95%-KI]: 27,01 [8,51; 85,66]; p-Wert <0,0001), Thrombozytopenie (HR [95%-KI]: 11,29 [3,53; 36,09]; p-Wert <0,0001), Fatigue (HR [95%-KI]: 1,49 [1,15; 1,93]; p-Wert=0,0029), Stomatitis (HR [95%-KI]: 2,90 [1,67; 5,04]; p-Wert=0,0002), Verminderte Leukozytenzahl (Relatives Risiko (RR) [95%-KI]: 2,61 [1,67; 4,07]; p-Wert <0,0001), Erhöhte Aspartat-Aminotransferase (HR [95%-KI]: 2,20 [1,17; 4,14]; p-Wert=0,0145), Haarausfall (HR [95%-KI]: 3,47 [1,10; 10,95]; p-Wert=0,0335), Verminderter Appetit (HR [95%-KI]: 1,73 [1,10; 2,72]; p-Wert=0,0174), Infektionen (HR [95%-KI]: 1,82 [1,15; 2,87]; p-Wert=0,0103) und Influenza (HR [95%-KI]: 3,53 [1,23; 10,16]; p-Wert=0,0191).

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Brustkrebs ist mit jährlich rund 69.700 Neuerkrankungen die häufigste Krebserkrankung bei Frauen in Deutschland (5). Durch die Erfolge in der adjuvanten Behandlung konnten zwar insgesamt die Überlebenszeit für Patientinnen mit Brustkrebs verlängert und die Rate an Metastasierungen gesenkt werden, allerdings fand damit verbunden eine negative Selektion von Patientencharakteristika statt (6). Das heißt, dass die Fälle an Metastasierung, die heute auftreten, in der Regel eine schlechtere Prognose haben, und dass die Überlebenszeiten – trotz verbesserter Diagnose – und Therapiemöglichkeiten – im metastasierten Stadium von HER2-negativem, HR-positivem Brustkrebs nicht verlängert werden konnten. Die endokrine Therapie, die Therapie der Wahl bei HER2-negativen, Hormonrezeptor (HR)-positiven Patientinnen, birgt zudem das Risiko von primären und sekundären Resistenzen, so dass sie selbst bei initialer Behandlung nur zu etwa 50% – in den Folgelinien noch weniger – eine Wirkung zeigt.

Bei lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs liegt das Therapieziel nicht mehr in einer Heilung sondern vielmehr in einer Verminderung von Symptomen und einem möglichst langen Erhalt der Lebensqualität. Palbociclib wurde entwickelt um den hohen medizinischen Bedarf in der Population dieser hormonsensitiven Patientinnen dahingehend zu decken, in Kombination zur endokrinen Therapie möglicherweise Resistenzen zu verzögern und langfristigere Remissionen unter Erhaltung der Lebensqualität zu erreichen. Die Studien PALOMA-1 und PALOMA-2 zu Palbociclib wurden in Kombination mit Letrozol gegenüber einer Monotherapie mit Letrozol (in PALOMA-2 plus Placebo) durchgeführt. Zur Bewertung des Zusatznutzens wurden die Ergebnisse dieser direkt vergleichenden RCT sowie deren Meta-Analyse herangezogen.

Kategorie Mortalität, Endpunkt Gesamtüberleben (OS):

Das Gesamtüberleben gilt, wenn es um die Demonstration eines klinischen Nutzens geht, als „Goldstandard“ (7, 8).

Bezüglich des **Gesamtüberlebens** waren bislang nur die noch unreifen Daten der Studie PALOMA-1 auswertbar. Der numerische, aber statistisch nicht signifikante Vorteil, reicht zurzeit noch nicht aus, um einen Zusatznutzen zu belegen. Allerdings bergen Überlebenszeitanalysen bekanntermaßen den Nachteil, dass sie – insbesondere bei langen Überlebenszeiten, wie beim HER2-negativen, HR-positiven fortgeschrittenen/metastasierten Brustkrebs – keine aussagekräftigen Daten innerhalb eines überschaubaren Zeitraumes liefern (wie dies momentan für die PALOMA-2 zutrifft).

Basierend auf den Resultaten der STE-Analyse und aufgrund der vorliegenden statistisch signifikanten Ergebnisse zum Endpunkt PFS ist allerdings ein relevanter Effekt zugunsten Palbociclib+Letrozol auf den Endpunkt OS zu erwarten. Dieser erwartete – wenn auch nicht quantifizierbare – Vorteil bedeutet eine Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer Verlängerung der Lebensdauer der Patientinnen. Demzufolge wird für die Therapie mit Palbociclib für den Endpunkt OS ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** gesehen.

Kategorie Morbidität, Endpunkt PFS:

Das PFS ist als Parameter des Tumoransprechens nicht nur im Kontext klinischer Arzneimittelprüfungen für den Nachweis der Wirksamkeit relevant, sondern besitzt auch im klinischen Alltag eine hohe therapie- und patientenrelevante Bedeutung: es bildet zum einen die Aktivität eines Wirkstoffs gegen den Tumor ab und gibt darüber hinaus zum anderen auch Aufschluss über die Remission, die Stabilisierung und letztendlich auch über das Fortschreiten der Erkrankung. Nicht zuletzt hat das Tumoransprechen bedeutende Konsequenzen auf Therapieentscheidungen, die dem radiologischen Befund nachfolgen. Diese Konsequenzen betreffen die Patientin unmittelbar. So führt ein Progress der Erkrankung ohne folgende Intervention zu einer weiteren tumorassoziierten Symptomatik, welche die Patientin drastisch in ihrer Lebensqualität beeinträchtigen kann. Eine Zunahme der Lungenmetastasen kann zu Dyspnoe führen, eine Zunahme der Lebermetastasen zu

Oberbauchbeschwerden oder einem Ausfall der Leberfunktion und eine Zunahme einer Knochenmetastasierung zu pathologischen Frakturen mit Schmerzen und/oder Immobilisation.

Dass Progression und das Auftreten tumorassoziierter Symptome zusammenhängen, zeigt sich in der klinischen Realität. Es wäre unethisch, in einer Studie auf einen Progress mit Ausbildung einer Symptomatik zu warten, nur um das progressionsfreie Überleben anhand von Symptomen zu bestimmen. Eine ärztliche Therapieentscheidung, die ausschließlich auf der Erfassung der tumorassoziierten Symptomatik bei fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs beruht, ohne die Erfassung des Progressstatus mittels bildgebender Verfahren mit einzubeziehen, widerspricht den aktuellen Leitlinien. Diese empfehlen regelmäßige Bildgebungen der Leitmetastasen, um explizit dem Anspruch der Symptomfreiheit als Therapieziel gerecht zu werden (9). Entsprechend den Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO e.V.) als auch der Interdisziplinären S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms ist eine regelmäßige Evaluation der Metastasen durch ein bildgebendes Verfahren alle 8-12 Wochen notwendig, um einen Progress der Metastasen frühzeitig zu erkennen, eine nicht mehr wirksame Therapie mit den verbundenen Nebenwirkungen zu stoppen und durch eine folgende Maßnahme oder Therapieumstellung eine tumorassoziierte Symptomatik zu verhindern (9, 10). Der Vorteil, der sich durch diese Vorgehensweise für die Patientinnen ergibt, ist somit sowohl aus klinischer als auch aus individueller Sicht hochrelevant.

Die Beurteilung des Ansprechens mittels bildgebender Verfahren stellt eine robuste Methode dar, insbesondere, wenn sie in Verbindung mit einem Review durch unabhängige verblindete Expertinnen und Experten erfolgt. Neben der oben beschriebenen Vermeidung einer Symptomatik hat der in der Bildgebung nachgewiesene Progress für die Patientinnen einige Konsequenzen: Im Falle eines Progresses wird die laufende Therapie gestoppt. Die Patientin benötigt eine neue Therapie mit damit verbundenen neuen Nebenwirkungen und Änderungen des Ablaufes.

Des Weiteren hat der nachgewiesene Progress einen deutlichen Einfluss auf das psychologische Wohlbefinden der Patientin und der Lebensqualität. Depressive Reaktionen, Trauer und Verzweiflung können die Folge sein. Der Nachweis eines Tumoransprechens in der Bildgebung oder zumindest eine Stabilisierung des Tumorfortschreitens ist für Patientinnen der wichtigste Grund, um überhaupt einer Systemtherapie zuzustimmen. So untersuchte eine Studie mit Interviews mit Mammakarzinompatientinnen in der Erst- und Zweitlinie die Faktoren, welche zu einer Akzeptanz einer Chemotherapie führten (11). Die Tumorkontrolle war mit 45% der häufigste Grund – dieses noch vor der Aufrechterhaltung der Hoffnung mit 28%.

Die Progression sollte in der Konsequenz als eigenständiger patientenrelevanter Endpunkt, und nicht nur als Surrogat für das Gesamtüberleben verwendet werden. Zusammenfassend kann durch eine die ärztliche Therapie begleitende regelmäßige Bildgebung (1) ein Progress der Metastasen frühzeitig erkannt werden, (2) eine nicht mehr wirksame Therapie mit den

verbundenen Nebenwirkungen beendet bzw. (3) eine nebenwirkungsreichere Therapie wie Chemotherapie möglichst lange hinausgezögert werden. Dadurch kann final eine Therapieumstellung unter Berücksichtigung oben genannter, von den Leitlinien vorgegebenen Kriterien vorgenommen werden und damit eine belastende tumorassoziierte Symptomatik für die Patientin vermieden werden. Ein Progress der Erkrankung ohne die Chance einer entsprechend frühzeitig eingeleiteten Therapieumstellung kann dagegen zu einer weiteren oder stärkeren tumorassoziierten Symptomatik führen, welche die Patientin drastisch in ihrer Lebensqualität beeinträchtigen kann. Ein sehr wahrscheinlicher Einfluss eines Progresses auf eine ganze Reihe von Aspekten der Lebensqualität wurde bei Patientinnen mit HER2-negativem, metastasiertem Brustkrebs – wie oben dargestellt – bereits berichtet (Walker et al., 2011). In der entsprechenden Untersuchung wurde auch dargelegt, dass ein großer Teil der negativen Effekte bei einem Progress durch die Therapieumstellung und die durch die jeweils neue Behandlung verursachten Nebeneffekte bedingt ist. Es ist daher auch ersichtlich, dass eine möglichst lange progressionsfreie Phase für die Patientin einen im Vergleich höheren Stellenwert hat als eine Abfolge mehrerer kurzer progressionsfreier Perioden im gleichen Zeitraum.

Der postulierte Zusammenhang eines verlängerten PFS mit der Lebensqualität wird durch die Ergebnisse zu den genannten Endpunkten in den Studien PALOMA-1 und PALOMA-2 bekräftigt: bei Auswertung der Lebensqualitätsskalen der eingesetzten patientenberichteten Fragebögen konnte die Lebensqualität der Patientinnen trotz zusätzlicher Gabe von Palbociclib im Vergleich zum Letrozol-Arm und des damit verbundenen erhöhten Risikos für das Auftreten von Nebenwirkungen erhalten bleiben.

Vor diesem Hintergrund ist der demonstrierte Vorteil für Palbociclib+Letrozol gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) als eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, bestehend in einer erheblichen Verlängerung der Freiheit von schwerwiegenden Symptomen zu betrachten.

Der Endpunkt PFS aus der Kategorie Morbidität liefert damit einen **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Palbociclib gegenüber der zVT.

Kategorie Morbidität, Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie

In der Studie PALOMA-2 ergab die Analyse der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie und bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie signifikante Verbesserungen innerhalb des Palbociclib+Letrozol-Armes gegenüber Placebo+Letrozol.

Die bei der Therapie des (lokal) fortgeschrittenen/metastasierten Mammakarzinoms in der Praxis eingesetzten Chemotherapeutika sind bekannt für ihre ausgeprägte Toxizität und die dadurch verursachten Nebenwirkungen, welche im Vergleich zu den Wirkstoffen einer endokrinen Therapie einen deutlich stärkeren negativen Effekt auf das alltägliche Leben und die Lebensqualität der Patientinnen haben (12, 13). Negativ hervorzuheben sind in diesem Kontext bei den von den Leitlinien empfohlenen Substanzklassen (Taxane und

Anthrazykline) vor allem die hämatologischen Toxizitäten, Haarverlust, Stomatitis, Kardio- sowie Neurotoxizität (14-16). Die Furcht vor einer möglichen Chemotherapie ist die häufigste und auch schwerwiegendste Sorge, die Brustkrebspatientinnen Umfragen zufolge belastet (17). Auch bei Befragung von Überlebenden einer Brustkrebserkrankung wird die Chemotherapie bei der Frage nach der schlimmsten Erfahrung während der Behandlung sogar häufiger genannt als die eigentliche Krebsdiagnose (18). In der Praxis werden daher gegenwärtig verschiedene Strategien unter Zuhilfenahme der heute zur Verfügung stehenden zielgerichteten Therapieformen erprobt, mit dem Ziel, endokrine Resistenzen zu überwinden und die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie zu verlängern (19).

Vor diesem Hintergrund sind die Resultate zum Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie gemäß AM-NutzenV als eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, durch eine Verlängerung der Freiheit von schwerwiegenden Symptomen (bedingt durch die bekanntermaßen relevanten Nebenwirkungen von Chemotherapien) zu bewerten.

Daraus ergibt sich ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

Kategorie Lebensqualität, Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PRO:

Die möglichst lange Erhaltung einer möglichst hohen Lebensqualität zählt bei Patientinnen mit fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs zu den Haupttherapiezielen.

Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen wurde mittels des FACT-B Fragebogens erhoben. Betrachtet werden die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des FACT-B oder seiner Subskalen sowie verschiedene Teilskalen. Mit Ausnahme der Domäne Emotionales Wohlbefinden zeigte sich in allen FACT-G Skalen und im FACT-G Total Score ein numerischer Vorteil für Palbociclib+Letrozol, der jedoch nicht statistisch signifikant war. Im FACT-B Total Score sowie in der Brustkrebs-spezifischen Skala BCS zeigten sich ebenso keine statistisch signifikanten Ergebnisse zwischen den Behandlungsarmen.

Bezüglich des Endpunktes Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PRO ist ein Zusatznutzen **nicht belegt**.

Die Resultate verdeutlichen jedoch, dass die zusätzliche Gabe von Palbociclib zu Letrozol im Vergleich zum (Placebo+)Letrozol-Arm und das damit verbundene erhöhte Risiko für das Auftreten von unerwünschten Ereignissen (vgl. auch die Diskussion zu den Sicherheitsendpunkten) keinen negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Patientinnen zur Folge hat. Dies gilt insbesondere mit Blick auf die Domänen körperliches Wohlbefinden und funktionales Wohlbefinden, bei denen sich sogar ein numerischer Vorteil von Palbociclib+Letrozol zeigt.

Kategorie Unerwünschte Ereignisse, Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE):

Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt resultieren gemäß AM-NutzenV in einem Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Palbociclib+Letrozol gegenüber der zVT.

Kategorie Unerwünschte Ereignisse, Endpunkt Therapieabbruch aufgrund UE:

Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt resultieren gemäß AM-NutzenV in einem Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Palbociclib+Letrozol gegenüber der zVT. Der statistisch signifikante Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist allerdings vor allem durch die Ergebnisse der Studie PALOMA-1 bedingt. Bei der Betrachtung der Ergebnisse auf Studienebene zeigte sich in der Studie PALOMA-2 kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich der Rate an Therapieabbrüchen aufgrund von UE (9,2% vs. 5,4%; HR [95%-KI]: 3,90 [0,86; 17,60]; p=0,0572). Bei der Studie PALOMA-1 handelte es sich um eine unverblindete Phase-II-Studie. In einer Studie mit einer in der frühen Entwicklung befindlichen Substanz ist zu erwarten, dass die behandelnden Ärzte durch die Kenntnis der Behandlungszuweisung und durch die fehlende Erfahrung mit der Substanz vorsichtig agieren.

Kategorie Unerwünschte Ereignisse, Endpunkt UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4:

Für diesen Endpunkt ergibt sich gemäß AM-NutzenV ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Palbociclib gegenüber der zVT. Der hier gezeigte statistisch signifikante Unterschied zuungunsten von Palbociclib+Letrozol hinsichtlich des Auftretens von Grad 3 oder 4 UE ist vor allem durch die Laborparameter Neutropenie und Leukopenie getriggert. Eine klinische Manifestation im Sinne neutropenischer Infektionen und Sepsen wurde jedoch nicht beobachtet. Febrile Neutropenien, wie sie bei chemotherapieassoziierten Neutropenien häufig sind, traten in der PALOMA-1 gar nicht, in der PALOMA-2 zu 2,5% im Palbociclib+Letrozol-Arm auf.

Kategorie Unerwünschte Ereignisse, Endpunkt UE von besonderem Interesse:

Unter den UE von besonderem Interesse mit statistisch signifikantem Ergebnis befanden sich Laborparameter der Kategorie Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Neutropenie, Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie) und Untersuchungen (Verminderte Leukozytenzahl, Erhöhte Aspartat-Aminotransferase). Veränderungen von Laborparametern (Ausnahme: Anämie) sind durch die Patientin überwiegend nicht direkt wahrnehmbar und demnach nicht als patientenrelevant einzustufen. Die Erfassung dieser UE erfolgt in klinischen Studien gemäß dem vorgeschriebenen Monitorieren von Nebenwirkungen.

Für die patientenrelevanten UE Fatigue, Stomatitis, Haarausfall, Verminderter Appetit, Infektionen und Influenza zeigte sich gemäß AM-NutzenV ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Palbociclib gegenüber der zVT.

Der statistisch signifikante Unterschied zuungunsten von Palbociclib+Letrozol hinsichtlich des Auftretens von Leukopenien und Neutropenien spiegelte sich nicht in klinischen Manifestationen im Sinne neutropenischer Infektionen und Sepsen wider. Febrile Neutropenien, wie sie bei chemotherapieassoziierten Neutropenien häufig sind, traten in der Studie PALOMA-1 gar nicht, in der Studie PALOMA-2 zu 2,5% im Palbociclib+Letrozol-Arm auf. Zudem wurde in einer Post-hoc-Analyse gezeigt, dass die in der Studie PALOMA-1 auftretenden Neutropenien reversibel waren, selbstlimitierend verliefen und größtenteils durch Dosisreduktionen und/oder Dosisverzögerungen kontrolliert werden konnten. Auch in präklinischen Studien mit Palbociclib wurde gezeigt, dass die Gabe von Palbociclib zu einer geringfügigen Reduktionen reifer Blutzellen (Erythrozyten, Thrombozyten, Monozyten und Granulozyten) führt, die sich nach Absetzen der Therapie nach wenigen Tagen wieder normalisierten (20). In in vitro-Versuchen mit humanen mononukleären Knochenmarks-Zelllinien wurde gezeigt, dass der Grund für die reversible myelosuppressive Wirkung darin liegt, dass Palbociclib im Zellzyklus den Übergang aus der G1- in die S-Phase in multipotenten Vorläuferzellen nur blockiert, deren Funktionalität jedoch nicht beeinträchtigt. Chemotherapeutische Substanzen hingegen verursachen bleibende Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Schäden und apoptotischen Zelltod (21). Die mediane Dauer der Neutropenie-Episoden vom Grad 3 oder 4 betrug jeweils 7 Tage (22). Therapieabbruch-bedingende Neutropenien kamen lediglich bei jeweils 5 Patientinnen in den Palbociclib+Letrozol-Armen der Studien PALOMA-1 und PALOMA-2 vor. Der Gebrauch an Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor (G-CSF) (Filgrastim, Pegfilgrastim, Lenograstim oder Lipegfilgrastim) zur Stimulation der Granulozyten- und Makrophagenbildung konnte im Palbociclib+Letrozol-Arm auf etwa je 10% der Patientinnen in den Studien PALOMA-1 und PALOMA-2 beschränkt werden (1, 2, 22). Auch die sehr niedrige Rate des Einsatzes weiterer Immunostimulanzien verdeutlicht, dass das im Vergleich zur zVT gehäufte Auftreten von Neutropenien nicht grundsätzlich mit Therapie-relevanten Konsequenzen verbunden ist.

Weitere unter Behandlung mit Palbociclib+Letrozol häufiger auftretende hämatologische UE waren Anämie und Thrombozytopenie. Die genauere Betrachtung dieser UE zeigt, dass die beobachteten Effekte in der Regel größtenteils von milder Art (CTCAE-Grad 1 oder 2) waren und kaum Auswirkungen auf die Behandlung mit Palbociclib (Therapieabbrüche oder Dosismodifikationen) hatten. Auch bei den UE aus der Kategorie Untersuchungen verminderte Leukozytenzahl und erhöhte Aspartat-Aminotransferase handelt sich prinzipiell um für die Patientin nicht spürbare Laborparameter.

Zu den direkt patientenrelevanten UE, für die ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Palbociclib+Letrozol gezeigt wurde, gehören die UE Fatigue, Stomatitis, Haarausfall, verminderter Appetit und UE aus der System Organ Class (SOC) Infektionen. Zu den am häufigsten berichteten UE (≥10% der Patientinnen) innerhalb der SOC Infektionen zählten Infektionen der oberen Atemwege, Nasopharyngitis und Influenza in der Studie

PALOMA-1 und Infektionen der oberen Atemwege, Nasopharyngitis und Harnwegsinfektionen in der Studie PALOMA-2. Bei diesen UE handelte es sich zum überwiegenden Großteil um UE mit milder Ausprägung (CTCAE-Grad 1 oder 2) und nur in zwei Patientinnen führte ein UE aus der SOC Infektionen zum Therapieabbruch (1, 2). Auch die UE Fatigue, Haarausfall und verminderter Appetit waren überwiegend mild (1, 2). Diese UE sind zudem im Rahmen einer Krebstherapie bekannte häufig auftretende Nebenwirkungen, die sich in der überwiegenden Zahl der Fälle gut durch den behandelnden Arzt kontrollieren lassen. Auch das Auftreten von Stomatitiden ist eine bekannte beobachtete Begleiterscheinung bei einer Chemotherapie, wird jedoch auch bei zielgerichteten Therapien wie Everolimus häufig beobachtet. So war Stomatitis in der Everolimus Zulassungsstudie BOLERO-2, in der postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem/HER2-negativem fortgeschrittenem Brustkrebs behandelt wurden, das am häufigsten auftretende UE. Auch schwere Stomatitiden vom Grad 3 oder 4 traten unter Everolimus gegenüber dem Vergleichsarm gehäuft auf (8% vs. 1%) (23). In der Studie PALOMA-1 waren hingegen alle UE Stomatitis von milder Ausprägung (CTCAE-Grad 1 oder 2) und führten zu keiner Dosisreduktion oder Therapieabbrüchen (1). Auch in der Studie PALOMA-2 hatte lediglich eine Patientin (0,2%) ein UE Stomatitis vom Grad 3; alle anderen Ereignisse waren mild (CTCAE-Grad 1 oder 2). Keine der Patientinnen brach die Therapie aufgrund von Stomatitis ab und es gab keine Dosisreduktionen aufgrund dieses UE (2).

Zusammenfassende Bewertung der Resultate in der Kategorie Unerwünschte Ereignisse:

Bei den Endpunkten SUE, Therapieabbruch aufgrund von UE und UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Palbociclib+Letrozol. Bei den UE von besonderem Interesse, in denen sich ein geringerer Nutzen der Therapie mit Palbociclib zeigte, handelt es sich vor allem um hämatologischen UE, die – mit Ausnahme der Anämie – für die Patientinnen nicht spür- oder wahrnehmbar und darüber hinaus reversibel sind. Hierzu gehören Laborparameter der Kategorie Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Neutropenie, Leukopenie, Thrombozytopenie), sowie Untersuchungen (verminderte Leukozytenzahl, erhöhte Aspartat-Aminotransferase).

Der statistisch signifikante Unterschied zuungunsten von Palbociclib+Letrozol hinsichtlich des Auftretens von Grad 3 oder 4 UE ergibt sich vorwiegend durch die Laborparameter Neutropenie und Leukopenie, welche sich jedoch nicht in einer klinischen Manifestation im Sinne neutropenischer Infektionen und Sepsen widerspiegeln. Febrile Neutropenien traten in der Studie PALOMA-1 gar nicht, in der Studie PALOMA-2 zu 2,5% im Palbociclib+Letrozol-Arm auf. Die gegenüber einer Chemotherapie eher untergeordnete Rolle an klinisch relevanten Neutropenien veranlasste nicht zu einer grundsätzlichen Gabe von G-CSF, sondern beschränkte diese auf einen überschaubaren Anteil von ca. 10%. In einer nachgeschalteten Analyse von UE vom Grad 3 oder 4 abzüglich von Laborparametern, die für die Patientin nicht spürbar sind, zeigte sich ein deutlich differenziertes Bild in beiden Behandlungsgruppen: In der Studie PALOMA-2 kam es abzüglich dieser Laborparameter bei

156/444 Patientinnen (35,1%) im Palbociclib+Letrozol-Arm und bei 56/222 (25,2%) im Vergleichsarm zu einem UE vom Grad 3 oder 4 und damit zu einem möglicherweise spürbaren Ereignis. Zu den direkt patientenrelevanten UE, für die ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Palbociclib+Letrozol gezeigt wurde, gehören die UE Anämie, Fatigue, Stomatitis, Haarausfall, verminderter Appetit und UE aus der SOC Infektionen (inklusive Influenza). Die genauere Betrachtung dieser patientenrelevanten UE zeigt, dass die beobachteten Effekte in der Regel größtenteils von milder Art (CTCAE-Grad 1 oder 2) waren und kaum Auswirkungen auf die Behandlung mit Palbociclib (Therapieabbrüche oder Dosismodifikationen) hatten. Diese UE sind zudem im Rahmen einer Krebstherapie bekannte häufig auftretende Nebenwirkungen, die in der überwiegenden Zahl der Fälle durch den behandelten Arzt gut diagnostizier- und behandelbar und reversibel sind. Wie bereits gezeigt, blieb die Lebensqualität trotz zusätzlicher Gabe von Palbociclib unverändert, und die unter Palbociclib im Vergleich zur zVT gehäuft auftretenden UE hatten demnach keinen negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Patientinnen.

In der Summe ergibt sich somit für die unter der Kategorie Unerwünschte Ereignisse zusammengefassten Endpunkte gemäß AM-NutzenV ein **Hinweis auf einen geringeren Nutzen** der Kombination aus Palbociclib+Letrozol gegenüber Placebo+Letrozol; dieser ist nach Berücksichtigung der vorstehenden Argumente jedoch insgesamt als von **geringem Ausmaß** einzustufen. In der klinischen Gesamtbetrachtung zeigt sich das Sicherheitsprofil als sehr gut handhabbar und überdies auch **ohne Einfluss auf das Nutzen-Risikoprofil von Palbociclib+Letrozol gegenüber der zVT.**

Zusatznutzen in der Gesamtschau:

Bei der Betrachtung der Ergebnisse der Studien PALOMA-1 und PALOMA-2 zeigt sich im patientenrelevanten Morbiditätsendpunkt PFS ein deutlich statistisch signifikanter Vorteil der Kombination Palbociclib+Letrozol gegenüber der zVT. Ein Überlebensvorteil kann aufgrund der unreifen Datenlage der eingeschlossenen Studien zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht gezeigt werden. Basierend auf den Ergebnissen der STE-Analyse und den vorliegenden statistisch signifikanten Ergebnissen zum Endpunkt PFS lässt sich aus dem Resultat zum PFS ein Zusatznutzen für Palbociclib+Letrozol in der Endpunktkategorie Mortalität ableiten und ergibt einen Vorteil im Gesamtüberleben mit nicht quantifizierbarem Ausmaß. Eine Verlängerung des PFS ermöglicht – wie im Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben – ein Hinauszögern des Krankheitsfortschritts (und der damit verbundenen tumorassoziierten Symptomatik) sowie eines Wechsels auf eine nachfolgende nebenwirkungsreichere Therapie wie Chemotherapie. Eine Verlängerung des PFS unterstützt damit die psychische Stabilisierung der Patientin, wie auch in einer retrospektiven Studie speziell in der gegebenen Zielpopulation gezeigt werden konnte (24). Unter Therapie mit Palbociclib+Letrozol konnte neben der deutlichen Verlängerung des PFS gegenüber der zVT auch eine signifikante Verbesserung in der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie sowie in der Zeit bis zur ersten intravenösen Chemotherapie beobachtet werden. Das Hinauszögern der Notwendigkeit einer Folgetherapie

stellt für die Patientinnen eine deutliche Risikoreduktion für das Auftreten von körperlichen und psychosozialen Belastungen dar und ist damit in hohem Maße patientenrelevant.

Dem Zusatznutzen der Therapie mit Palbociclib hinsichtlich der Endpunkte PFS und Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie stehen statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Palbociclib bei den UE gegenüber; diese betreffen zum großen Teil nicht direkt von der Patientin spürbare Parameter wie Blutwerte ohne dass, bei entsprechender Dosismodifikation, dadurch das Immunsystem der betroffenen Patientinnen nachweislich beeinträchtigt wurde, und Symptome wie Fatigue, Stomatitis, Haarausfall und verminderter Appetit, also im Rahmen einer Krebstherapie bekannte häufig auftretende Nebenwirkungen, die zum größten Teil von milder Ausprägung waren und sich in der überwiegenden Zahl der Fälle gut durch den behandelnden Arzt kontrollieren lassen. Auch die unter Therapie mit Palbociclib gehäuft auftretenden UE aus der SOC Infektionen waren zum größten Teil mild. Die hier aufgeführten statistisch signifikanten Unterschiede zuungunsten von Palbociclib+Letrozol hinsichtlich einiger UE spiegelten sich nicht in einer Verschlechterung der Lebensqualität wider. In der Studie PALOMA-2 blieb die Lebensqualität unverändert – die zusätzliche Gabe von Palbociclib zu Letrozol hatte demnach keinen negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Patientinnen.

Zusammengefasst zeigt sich für Palbociclib in Kombination mit Letrozol eine signifikante und klinisch relevante erhebliche Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und der Zeit bis zum Beginn einer nachfolgenden Chemotherapie sowie ein Erhalt der Lebensqualität bei zusätzlicher Gabe von Palbociclib zu Letrozol. Dies trägt somit dem hohen innovativen Stellenwert von Palbociclib insbesondere vor dem Hintergrund des therapeutischen Bedarfs Rechnung. Bereits die Ergebnisse zum Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie sowie der nachweisliche Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität begründen allein die Ableitung eines **geringen Zusatznutzens** von Palbociclib+Letrozol gegenüber der zVT. Dies gilt auch unter Berücksichtigung des geringeren Nutzens in der Kategorie Unerwünschte Ereignisse, welcher jedoch auf Resultaten zu Endpunkten basiert, die sehr gut handhabbar und ohne Einfluss auf das Nutzen-Risikoprofil von Palbociclib+Letrozol waren. Durch zusätzliche Betrachtung der signifikanten und klinisch relevanten erheblichen Verlängerung des progressionsfreien Überlebens sowie deren Übertragbarkeit auf das Gesamtüberleben basierend auf den Ergebnissen der durchgeführten STE-Analyse ergibt sich in der Gesamtschau aller Ergebnisse ein **erheblicher Zusatznutzen** für die Therapie mit Palbociclib+Letrozol gegenüber der zVT.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von IBRANCE® (Palbociclib, PD-0332991) als erster Vertreter der Wirkstoffgruppe der CDK4/6-Inhibitoren in Kombination mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung von Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs (Anwendungsgebiet A).

Patientenpopulation

Die gemäß Label zugelassene Patientenpopulation umfasst Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs.

Intervention

Die zu bewertende Intervention besteht aus einer Gabe von 125 mg Palbociclib täglich für eine Dauer von drei Wochen mit anschließender einwöchiger Einnahmepause kombiniert mit der kontinuierlichen Gabe von 2,5 mg Letrozol täglich. Beide Medikationen werden oral verabreicht.

Vergleichstherapie

Die Vergleichstherapie ist die alleinige Gabe von 2,5 mg Letrozol täglich.

Endpunkte

Für die Darstellung des medizinischen Nutzens sowie des Zusatznutzens werden die nachfolgend aufgeführten patientenrelevanten Endpunkte betrachtet. Die Diskussion und Begründung zur Patientenrelevanz und Operationalisierung dieser Endpunkte im Anwendungsgebiet erfolgt im Anschluss.

- Mortalität:
  - Gesamtüberleben (OS)
- Morbidität:
  - Progressionsfreies Überleben (PFS)
  - Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie
  - Symptomatik
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Unerwünschte Ereignisse (UE)
  - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
  - Therapieabbruch aufgrund UE
  - UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4
  - UE von besonderem Interesse:
    - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:
      - Neutropenie
      - Anämie
      - Leukopenie
      - Thrombozytopenie
      - Febrile Neutropenie
    - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:
      - Fatigue
      - Asthenie
    - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:
      - Übelkeit
      - Diarrhö
      - Erbrechen
      - Stomatitis
    - Erkrankungen des Nervensystems:

  - Kopfschmerzen
  - Schwindelgefühl
- Untersuchungen:
  - Verminderte Leukozytenzahl
  - Erhöhte Aspartat-Aminotransferase
  - Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase
- Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:
  - Arthralgie
  - Rückenschmerzen
  - Schmerzen des Bewegungsapparates:
  - Knochenschmerzen
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:
  - Haarausfall
  - Hautausschlag (Cluster: enthält die PT Dermatitis, Dermatitis acneiform, Rash, Rash erythematous, Rash maculo-papular, Rash papular, Rash pruritic oder Toxic skin eruption)
- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:
  - Verminderter Appetit
- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:
  - Dyspnoe
  - Lungenembolie
- Infektionen und parasitäre Erkrankungen:
  - Infektionen (SOC)
  - Infektionen der oberen Atemwege
  - Influenza

Studientypen

Es wird vorrangig nach RCT gesucht, da diese, sofern methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Die nachfolgende Tabelle 4-2 fasst die Ein-/Ausschlusskriterien zusammen, die bei der Identifizierung von für die vorliegende Nutzenbewertung geeigneten Studien zum Einsatz gekommen sind. Die Auswahl wird folgendermaßen begründet:

Patientenpopulation:

Palbociclib ist zugelassen in Kombination mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung von Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs (Anwendungsgebiet A). Durch dieses Label wird die Patientenpopulation der zu identifizierenden Studien eindeutig definiert.

Intervention:

Die Intervention ist Palbociclib in zyklischer Anwendung (21 Tage lang jeweils einmal täglich 125 mg oral, gefolgt von einer 7-tägigen Einnahmepause) in Kombination mit einem Aromatasehemmer (Die Fachinformation spezifiziert hierzu die Anwendung von 2,5 mg Letrozol in kontinuierlicher täglicher Gabe). Die Intervention in den zu identifizierenden Studien sollte mit diesen Spezifizierungen konform sein.

Vergleichstherapie:

Hinsichtlich der zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet A wurden durch den gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Rahmen des Beratungsgesprächs (Vorgangsnummer 2015-B-148) folgende Optionen festgelegt (25):

„A) Die zweckmäßige Vergleichstherapie bei ***postmenopausalen*** Frauen mit HR+, HER2-fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs als ***initiale*** endokrine Therapie ist:

Anastrozol *oder* Letrozol *oder* ggf. Tamoxifen, wenn Aromatase-Inhibitoren nicht geeignet sind.

[…]“

Der pharmazeutische Unternehmer wählt für das gesamte Anwendungsgebiet A eine Monotherapie mit Letrozol als zVT. Eine ausführliche Begründung für diese Wahl findet sich in Modul 3 A, Abschnitt 3.1.2, des vorliegenden Dossiers.

Endpunkte:

Um für die Berücksichtigung bei der vorliegenden Nutzenbewertung in Frage zu kommen, müssen die zu identifizierenden Studien in Übereinstimmung mit § 2 Absatz 3 der AM-NutzenV (26) verwertbare Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Kategorien berichten:

- Mortalität
- Morbidität (krankheitsbedingt und therapieassoziiert)
- Lebensqualität
- Unerwünschte Ereignisse

Studientyp:

RCT sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt werden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet (26, 27). Soweit verfügbar werden im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung deshalb ausschließlich RCT zur Ermittlung des Zusatznutzens von Palbociclib herangezogen.

Studiendauer:

Bezüglich der Studiendauer wurden keine Einschränkungen hinsichtlich der in die Nutzenbewertung einzuschließenden Studien vorgenommen.

Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein-/Ausschlusskriterien für die Selektion von Studien für die Nutzenbewertung

	Einschlusskriterien	**E**	**Ausschlusskriterien**	**A**
Patientenpopulation	Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs	1	*	1
Intervention	Behandlung mit **Palbociclib in Kombination mit einem Aromatase-Inhibitor (Letrozol)** in den jeweiligen zulassungskonformen Dosierungen	2	*	2

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Vergleichstherapie	Anastrozol oder Letrozol oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatase-Inhibitoren nicht geeignet sind	3	*	3
Endpunkte	Patientenrelevante Zielgrößen in den Dimensionen: • Mortalität • Morbidität (krankheitsbedingt und therapieassoziiert) • Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse	4	*	4
Studientyp	Randomisiert kontrollierte Studien (RCT)	5	*	5
Studiendauer	Keine Einschränkung	6	-	6
Publikationstyp	Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag) verfügbar, das den Kriterien des CONSORT Statements genügt und für die Nutzenbewertung relevante Primärdaten enthält.	7	• Review-, News- oder andere Sekundär-publikationen • Conference Abstracts ohne relevante zusätzliche Information gegenüber der zugehörigen Vollpublikation • Registereinträge ohne Ergebnisse.	7

*Die Nicht-Erfüllung von mindestens einem Einschlusskriterium führt zum Ausschluss, z. B.: nicht E1 → A1
CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv; RCT: Randomisiert kontrollierte Studie

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Literaturrecherche wurde gemäß den Vorgaben in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie im Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt, wobei für jede der Datenbanken eine eigene individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat

angewandt wurde. Die einzelnen Suchen wurden jeweils auf der Plattform OVID SP (http://ovidsp.ovid.com/) umgesetzt. Um die Recherche möglichst sensitiv zu halten, wurden die verwendeten Suchbegriffe dabei so formuliert, dass lediglich eine Eingrenzung auf Brustkrebs im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium sowie auf die Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels Palbociclib erfolgte. Weitere Einschränkungen (z. B. bezüglich des Zeitpunktes der Veröffentlichung oder der Sprache) wurden anhand der Suchstrategie nicht vorgenommen. Eine Einschränkung der Selektion auf die höchste verfügbare Evidenz erfolgte in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE unter Verwendung des etablierten RCT-Filters nach Wong et al. 2006 (28). In der Cochrane-Datenbank erfolgte die gezielte Suche nach RCT durch Suche im Cochrane Central Register of Controlled Trials.

Die Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 zusammengefasst. Die vollständigen Suchstrategien sind samt Trefferzahlen in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: http://apps.who.int/trialsearch/) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Um sicherzustellen, dass alle verfügbaren Studiendaten mit dem zu bewertenden Arzneimittel Palbociclib in Kombination mit Letrozol für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens berücksichtigt wurden, wurde eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien in den gängigen medizinischen Studienregistern clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu (EU Clinical Trials Register, EU-CTR), PharmNet.Bund sowie über das International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal (Suchportal der World Health Organization [WHO]) durchgeführt.

Es wurden keine sprachlichen oder zeitlichen Einschränkungen für die Suche vorgenommen. Auch eine Einschränkung hinsichtlich des Studientyps fand nicht statt.

Die einzelnen Suchstrategien für jede Studienregisterabfrage sind in Anhang 4-B dokumentiert. Die Ergebnisse der Suche in den Studienregistern sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die mittels der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Recherchen erhaltenen Treffer wurden zunächst anhand von Titel/Abstract bzw. Registereintrag von zwei Personen unabhängig voneinander auf Grundlage der in Abschnitt 4.2.2 spezifizierten Ein-/Ausschlusskriterien evaluiert. Publikationen oder Registereinträge, die eines der Ausschlusskriterien erfüllten bzw. eines der Einschlusskriterien nicht erfüllten, wurden ausgeschlossen. Potenziell relevante Publikationen wurden im Volltext auf die gleiche Weise anhand der prädefinierten Kriterien erneut bewertet. Etwaige Diskrepanzen zwischen den beiden reviewenden Personen wurden diskutiert und im Konsens bzw. unter Heranziehen einer dritten unabhängigen Meinung gelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

– Erzeugung der Randomisierungssequenz *(bei randomisierten Studien)*
– Verdeckung der Gruppenzuteilung *(bei randomisierten Studien)*
– zeitliche Parallelität der Gruppen *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

– Verblindung der Endpunkterheber
– Umsetzung des ITT-Prinzips
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Palbociclib in Kombination mit dem Aromatase-Inhibitor Letrozol gegenüber der zVT werden zwei direkt vergleichende RCT dargestellt. Die Bewertung der Verzerrungsaspekte erfolgt gemäß der Dossiervorlage zunächst auf Studienebene (endpunktübergreifend) und anschließend getrennt für jeden Endpunkt.

Für die Studien werden entsprechend der Dossiervorlage (insbesondere Anhang 4-F) folgende Punkte extrahiert und bewertet:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Grundlage für die Extraktion sind die jeweiligen Studienberichte. Entsprechend der Bewertung wird das Verzerrungspotenzial jeder Studie als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Von einem niedrigen Verzerrungspotenzial wird ausgegangen, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Für die Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene werden die folgenden Aspekte entsprechend den Vorgaben der Dossiervorlage (insbesondere Anhang 4-F) geprüft:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention to treat (ITT)-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Auch für die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene werden die jeweiligen Studienberichte herangezogen. Das Verzerrungspotenzial wird für alle Endpunkte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft.

Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für jede Studie und jeden Endpunkt richtet sich zudem nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-F.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[1]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[2] bzw. STROBE-Statements[3] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die zusammenfassende Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen Studien erfolgt anhand des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements. Es wird gemäß Dossiervorlage das CONSORT-Statement in Anhang 4-E ausgefüllt und jeweils ein Flow-Chart erstellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob

[1] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[2] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[3] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

In den relevanten Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 werden die Patientinnen anhand der folgenden Patientencharakteristika beschrieben:

- Alter (Mittelwert, Standardabweichung)
- Geografische Region bei PALOMA-1/Phase II (Europa, Nordamerika, andere) bzw. bei PALOMA-2 (Asien-Pazifik, Europa, Nordamerika)
- Ethnie (Weiß, Schwarz, Asiatisch, Andere)
- Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) bei PALOMA-1/Phase II (0, 1) bzw. bei PALOMA-2 (0, 1, 2)
- Viszerale Metastasen (ja, nein)
- Ort der Metastasierung (ausschließlich Knochenmetastasen, viszerale Metastasen, andere nicht-viszerale Metastasen)
- Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung bei PALOMA-1/Phase II (>12 Monate, ≤12 Monate oder de novo metastasiert bzw. >12 Monate, ≤12 Monate, de novo metastasiert) bzw. bei PALOMA-2 (>12 Monate, ≤12 Monate, de novo metastasiert)
- Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation (hormonelle Therapie, keine vorangegangene hormonelle Therapie)
- Vorangehende Chemotherapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation

Für die Darstellung des medizinischen Nutzens sowie des Zusatznutzens werden die nachfolgend aufgeführten patientenrelevanten Endpunkte betrachtet. Die Diskussion und Begründung zur Patientenrelevanz und Operationalisierung dieser Endpunkte im Anwendungsgebiet erfolgt im Anschluss.

- Mortalität:
  - Gesamtüberleben (OS)
- Morbidität:
  - Progressionsfreies Überleben (PFS)
  - Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie
  - Symptomatik
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Unerwünschte Ereignisse (UE)

- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
- Therapieabbruch aufgrund UE
- UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4
- UE von besonderem Interesse:
  - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:
    - Neutropenie
    - Anämie
    - Leukopenie
    - Thrombozytopenie
    - Febrile Neutropenie
  - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:
    - Fatigue
    - Asthenie
  - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:
    - Übelkeit
    - Diarrhö
    - Erbrechen
    - Stomatitis
  - Erkrankungen des Nervensystems:
    - Kopfschmerzen
    - Schwindelgefühl
  - Untersuchungen:
    - Verminderte Leukozytenzahl
    - Erhöhte Aspartat-Aminotransferase
    - Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase
  - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:
    - Arthralgie
    - Rückenschmerzen
    - Schmerzen des Bewegungsapparates:
    - Knochenschmerzen
  - Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:
    - Haarausfall

    - Hautausschlag (Cluster: enthält die PT Dermatitis, Dermatitis acneiform, Rash, Rash erythematous, Rash maculo-papular, Rash papular, Rash pruritic oder Toxic skin eruption)
  - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:
    - Verminderter Appetit
  - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:
    - Dyspnoe
    - Lungenembolie
  - Infektionen und parasitäre Erkrankungen:
    - Infektionen (SOC)
    - Infektionen der oberen Atemwege
    - Influenza

Die Ergebnisse werden getrennt nach Behandlungsarm präsentiert. Für alle Endpunkte wird stets die Zahl der in die Analyse eingegangenen Patientinnen dargestellt und anhand von absoluten Zahlen und prozentualen Anteilen zusammengefasst. Falls möglich werden für die beiden Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 Meta-Analysen durchgeführt.

Die Dauer der Therapie war patientenindividuell verschieden. Um diesem Umstand Rechnung zu tragen wurden für alle Endpunkte Ereigniszeitanalysen unter Berechnung des HR durchgeführt. Wurden in einem Behandlungsarm keine Ereignisse beobachtet, war das HR nicht berechenbar und stattdessen wurde das RR interpretiert. Betrachtet wurden im Rahmen der Ereigniszeitanalysen die folgenden Endpunkte:

- Gesamtüberleben: Zeit bis Tod oder Zensierung
- Progressionsfreies Überleben: Zeit bis Krankheitsprogression, Tod oder Zensierung
- Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie: Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie mit einem intravenös verabreichten bzw. einem intravenös verabreichten oder oral eingenommenen Chemotherapeutikum
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Zeit bis zu einer relevanten Verschlechterung (auf Basis der definierten Minimal Important Difference [MID]) oder Zensierung
- Unerwünschte Ereignisse: Zeit bis zu einem UE oder Zensierung

Zusätzlich zu den Ereigniszeitanalysen wird für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zusätzlich die Veränderung von Baseline zu Behandlungsende anhand von Mixed Model Repeated Measures (MMRM)-Analysen betrachtet. Für den Endpunkt Symptomatik anhand des Items European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D) Visuelle Analogskala (VAS) wird ebenfalls die Veränderung von Baseline zu Behandlungsende anhand einer MMRM-Analyse dargestellt, eine Ereigniszeitanalyse wird nicht durchgeführt. Bei den unerwünschten Ereignissen wird zusätzlich zu den Ereigniszeitanalysen jeweils das

relative Risiko (RR), das Odds Ratio (OR), die Risikodifferenz (RD) und für SUE und UE vom CTCAE-Grad 3 oder 4 auch Analysen zu rekurrenten Ereignissen dargestellt. Für die Endpunkte Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, Gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mit dem FACT-B) werden für die primären Analysen stratifizierte Schätzer verwendet. Falls in einer Behandlungsgruppe kein Ereignis beobachtet worden ist, wird für die Berechnung des RR und OR eine Nullzellenkorrektur (Addition von 0,5 zu allen Zellen) durchgeführt (gemäß der Methodik beschrieben im Cochrane-Handbuch (29)).

Patientenrelevante Endpunkte

Im Folgenden wird für jeden im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellten Endpunkt beschrieben, weshalb dieser aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers als patientenrelevant einzustufen ist.

Gesamtüberleben (OS)

Das Gesamtüberleben, definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod durch jegliche Ursache, gilt, wenn es um die Demonstration eines klinischen Nutzens geht, als „Goldstandard“ (7, 8). Das dem Endpunkt zugrunde liegende Ereignis (Tod des Patienten) ist eindeutig feststellbar und nicht durch die Interpretation eines Endpunkterhebers subjektiv beeinflussbar. Das OS zählt somit zu den harten Endpunkten und kann aufgrund seiner grundlegenden Bedeutung für den Patienten unbestritten als patientenrelevant angesehen werden. Die durch diesen Endpunkt erfasste Verlängerung des Überlebens stellt in der Regel ein herausragendes Therapieziel dar (27). Entsprechend empfehlen sowohl das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der europäischen Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) als auch die Zulassungsbehörde der USA (Food and Drug Administration, FDA) die Erhebung des OS als primären oder sekundären Wirksamkeitsendpunkt in onkologischen Studien (30-32).

Mit der Erhebung des OS als Studienendpunkt können sich allerdings Probleme methodischer Art ergeben: Überlebenszeitanalysen benötigen in der Regel eine vergleichsweise große Stichprobengröße (siehe weiter unten) und (insbesondere in Indikationen mit moderater bis niedriger Mortalität) unter Umständen sehr lange Nachbeobachtungszeiten. Insbesondere letztere Eigenschaft macht diesen Endpunkt gegenüber Verzerrungsaspekten, die sich durch Nachfolgebehandlungen nach Beendigung der eigentlichen Behandlungsphase einer Studie ergeben, äußerst anfällig (8, 33). Wenn Patienten in klinischen Studien einen Tumorprogress erleiden, entscheiden sich die Behandler in Abhängigkeit von der individuellen Situation des Patienten für verschiedene Optionen der Weiterbehandlung. Entweder erhalten die Patienten weitere medikamentöse oder nicht-medikamentöse (z. B. Bestrahlungen) Tumortherapien oder sie werden in eine weitere Studie aufgenommen. Genauso kann es aber auch sein, dass Patienten gar keine Tumortherapie mehr erhalten (können), also nur supportive Maßnahmen ergriffen werden, die nicht auf den Tumor selbst wirken.

Aufgrund dieser Variabilität bei den individuellen Behandlungsstrategien nach einem Progress ist es möglich, dass bei einem Vergleich des OS zwischen zwei Studienbehandlungen je nach Art der Grunderkrankung und Länge der Nachbeobachtung zu

gegebener Zeit ein Punkt erreicht wird, an dem überhaupt kein Unterschied mehr erkennbar ist, welcher eindeutig auf eine der beiden ursprünglichen Studienbehandlungen zurückgeführt werden kann.

Broglio und Berry haben in einer Simulationsstudie die Beziehung zwischen OS und PFS in onkologischen Studien untersucht (34). Unter der Prämisse, dass Vorteile beim OS hauptsächlich auf Vorteilen beim PFS beruhen, lassen sich daraus die folgenden Ergebnisse ableiten:

- Die Wahrscheinlichkeit, einen Vorteil beim OS zu zeigen, nimmt mit ansteigender Dauer des Überlebens nach einem Progress ab,
- Die Patientenzahl, welche man benötigt, um einen statistisch signifikanten Unterschied im OS zwischen zwei wirksamen Therapien zu demonstrieren, erhöht sich mit ansteigender Dauer des Überlebens nach Progress massiv (und damit auch die theoretisch erforderliche Dauer von Zulassungsstudien und somit die Zeit, bis eine Therapie den Patienten frei zur Verfügung stehen kann).

Die Autoren schlussfolgern, dass es schwierig ist, einen Unterschied beim OS nachzuweisen, wenn das Überleben nach einem Progress (z. B. >12 Monate) vergleichsweise lang ist (34).

Diese Überlegungen werden seitens der Behörden anerkannt. So stellt beispielsweise die EMA in ihrer Leitlinie zu Untersuchungen von Tumortherapien fest, dass es Situationen geben kann, in denen weitere Therapielinien mit einem Effekt auf das OS die Feststellung von relevanten Effekten auf das OS entscheidend behindern können (35).

Auch das Problem der für einen statistisch signifikanten Nachweis eines Überlebensvorteils notwendigen Stichprobengröße wurde bereits von verschiedenen Seiten kritisch adressiert. So kommen Di Leo et al. bereits 2003 nach einem Review von Studien zum metastasierten Mammakarzinom zu der Erkenntnis, dass ein solcher Nachweis in dieser Indikation im Rahmen von Studien vertretbarer Größe nicht möglich sei (36). Als Konsequenz aus der vorliegenden Untersuchung wird postuliert, dass zwar die Verlängerung des OS und der Erhalt der Lebensqualität nach wir vor die wichtigsten Therapieziele in der Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms sind, dass aber innerhalb von klinischen Studien in Settings, bei denen effektive Folgetherapien existieren, nicht das verlängerte OS, sondern ein möglichst langes PFS der jeweiligen Therapielinien zum Ziel gesetzt werden sollten. Entsprechende Aussagen werden in einem aktuellen Review von 2015 in Bezug auf die Erprobung von innovativen Substanzen in der onkologischen Behandlung bestätigt: darin wird empfohlen in zukünftigen klinischen Phase-III-Studien zur Wirksamkeitsprüfung von neuartigen Therapien für metastasierte Erkrankungen das OS nicht mehr als primären Endpunkt zu wählen (37).

Als Konsequenz ist das OS zwar uneingeschränkt patientenrelevant im Sinne der Definition, jedoch in vielen Fällen, so auch bei HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs, nur noch sehr bedingt als primärer Studienendpunkt geeignet (38).

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das Progressionsfreie Überleben (PFS), definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Tod aus jeglicher Ursache, ist in der heutigen Zeit in Zulassungsstudien onkologischer Wirkstoffe für den Einsatz im fortgeschrittenen Setting in zunehmendem Maße ein gebräuchlicher Wirksamkeitsendpunkt (39). Studien im Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen/metastasierten Mammakarzinoms bilden hier keine Ausnahme (40). Die Erfassung der Progresssituation erfolgt üblicherweise mittels bildgebender (radiologischer) Verfahren; die Beurteilung anhand der RECIST (v1.1)-Kriterien (39). Es handelt sich somit um eine Messgröße, die nicht unbedingt in jedem Fall etwas abbildet, das durch den Patienten selbst spür- oder erfahrbar wäre. Gerade dieser Umstand macht das PFS zu einem eindrücklichen Beispiel dafür, warum der Aspekt der Patientenrelevanz nicht pauschal alleine an der direkten Erfahrbarkeit eines Endpunkts für die betroffenen Patienten festgemacht werden darf:

Als Parameter des Tumoransprechens (der Tumor wächst nicht mehr oder bildet sich zurück) ist das PFS nicht nur im Kontext klinischer Arzneimittelprüfungen für den Nachweis der Wirksamkeit relevant, sondern besitzt auch im klinischen Alltag eine hohe therapie- und patientenrelevante Bedeutung und ist ein direktes Therapieziel von Arzt und Patient (36). Das PFS bildet zum einen die Dauer der Aktivität eines Wirkstoffs gegen den Tumor ab und gibt darüber hinaus zum anderen auch Aufschluss über das Anhalten von Remission bzw. Stabilisierung und letztendlich auch über das Fortschreiten der Erkrankung. Nicht zuletzt hat das Tumoransprechen Konsequenzen auf Therapieentscheidungen, die dem radiologischen Befund nachfolgen. Diese Konsequenzen betreffen den Patienten unmittelbar. Insbesondere bei einer Erkrankung wie dem fortgeschrittenen/metastasierten Brustkrebs, die in vielen Fällen über lange Zeit relativ symptomfrei und indolent verläuft und bei der die Überlebenszeit der Betroffenen auch nach einem Rezidiv im Vergleich mit anderen Tumorentitäten oft noch sehr lange sein kann, lässt sich die direkte Patientenrelevanz dieses Endpunkts gerade aufgrund der Erhebung mittels bildgebender Verfahren gut erkennen: Mittels der standardisierten und gut etablierten bildgebenden diagnostischen Methoden, wie sie im Rahmen einer klinischen Studie zur Erhebung eines Progresses eingesetzt werden, lässt sich bei Brustkrebs auch im klinischen Versorgungsalltag dieses Ziel erreichen: die frühestmögliche Erkennung eines Rezidivs im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium, in dem dieses in der Regel noch nicht klinisch symptomatisch auffällig geworden ist. Denn da es keine „klassische“ Leitsymptomatik gibt, anhand derer ein Progress beim Brustkrebs festgestellt werden könnte (vgl. auch die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 der Module 3 A und B des vorliegenden Dossiers), ist es in der Praxis umso wichtiger, alle Möglichkeiten zur Früherkennung zu nutzen, um unter allen Umständen möglichst rechtzeitig auf jedwede Veränderung mit einer Anpassung oder Änderung der Therapiemaßnahmen reagieren zu können. Durch den Einsatz einer apparativen Überwachung des Krankheitsprogresses wird den Patientinnen somit die optimale Chance auf eine bestmögliche weitere Behandlung erhalten.

Im klinischen Alltag spielen viele Parameter eine Rolle bei der Entscheidung für die individuell bestmögliche Therapie für die einzelne Patientin. Die Therapiewahl erfolgt

krankheitsadaptiert und individualisiert nach den Erwartungen, Wertvorstellungen und Wünschen der Patientin, dem Beschwerdebild, der Komorbidität, dem Alter und Allgemeinzustand, der Aggressivität der Erkrankung und Lokalisation der Metastasen, der Art der adjuvanten und palliativen Vorbehandlung, dem HER2-Status, dem Hormonrezeptorstatus und dem Menopausenstatus (9). Eine fundierte und regelmäßige bildgebende Überwachung stellt im Rahmen dieser gleichsam objektiven sowie subjektiven Entscheidungswelt aber ein hochgradig präzises Messinstrument zur Verfügung, um einen Tumorprogress einschätzen zu können, der wiederum einen subjektiv sehr wichtigen Effekt auf die Patientin hat (siehe auch den folgenden Abschnitt). So führt ein Progress der Erkrankung ohne folgende Intervention zu einer weiteren tumorassoziierten Symptomatik, welche die Patientin drastisch in ihrer Lebensqualität beeinträchtigen kann. Eine Zunahme der Lungenmetastasen kann zu Dyspnoe führen, eine Zunahme der Lebermetastasen zu Oberbauchbeschwerden oder einem Ausfall der Leberfunktion und eine Zunahme einer Knochenmetastasierung zu pathologischen Frakturen mit Schmerzen und/oder Immobilisation.

Dass Progression und das Auftreten tumorassoziierter Symptome zusammenhängen, zeigt sich in der klinischen Realität. Es wäre unethisch, in einer Studie auf einen Progress mit Ausbildung einer Symptomatik zu warten, nur um das progressionsfreie Überleben anhand von Symptomen zu bestimmen. Eine ärztliche Therapieentscheidung, die ausschließlich auf der Erfassung der tumorassoziierten Symptomatik bei fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs beruht, ohne die Erfassung des Progressstatus mittels bildgebender Verfahren mit einzubeziehen, würde den aktuellen Leitlinien widersprechen, die regelmäßige Bildgebungen der Leitmetastasen empfehlen, um explizit dem Anspruch der Symptomfreiheit als Therapieziel gerecht zu werden (9). Entsprechend den Empfehlungen der AGO e.V. als auch der Interdisziplinären S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms ist eine regelmäßige Evaluation der Metastasen durch ein bildgebendes Verfahren alle 8-12 Wochen notwendig, um einen Progress der Metastasen frühzeitig zu erkennen, eine nicht mehr wirksame Therapie mit den verbundenen Nebenwirkungen zu stoppen und durch eine folgende Maßnahme oder Therapieumstellung eine tumorassoziierte Symptomatik zu verhindern. Somit liegt der Vorteil für die Patientinnen auf der Hand (9, 10). Der Vorteil, der sich durch diese Vorgehensweise für die Patientinnen ergibt, ist somit sowohl aus klinischer als auch aus individueller Sicht hochrelevant.

Die Beurteilung des Ansprechens mittels bildgebender Verfahren stellt eine robuste Methode dar, insbesondere, wenn sie in Verbindung mit einem Review durch unabhängige verblindete Expertinnen und Experten erfolgt. Neben der oben beschriebenen Vermeidung einer Symptomatik hat der in der Bildgebung nachgewiesene Progress für die Patientinnen einige Konsequenzen: Im Falle eines Progresses wird die laufende Therapie gestoppt. Die Patientin benötigt eine neue Therapie mit damit verbundenen neuen Nebenwirkungen und Änderungen des Ablaufes.

Des Weiteren hat der nachgewiesene Progress einen deutlichen Einfluss auf das psychologische Wohlbefinden der Patientin und der Lebensqualität. Depressive Reaktionen, Trauer und Verzweiflung können die Folge sein. Der Nachweis eines Tumoransprechens in

der Bildgebung oder zumindest eine Stabilisierung des Tumorfortschreitens ist für Patientinnen der wichtigste Grund, um überhaupt einer Systemtherapie zuzustimmen. So untersuchte eine Studie mit Interviews mit Mammakarzinompatientinnen in der Erst- und Zweitlinie die Faktoren, welche zu einer Akzeptanz einer Chemotherapie führten (11). Die Tumorkontrolle war mit 45% der häufigste Grund – dieses noch vor der Aufrechterhaltung der Hoffnung mit 28%.

Liegen Fernmetastasen vor, ist nach heutigem Stand der medizinischen Wissenschaft eine Langzeitheilung nur in wenigen Ausnahmefällen zu erreichen. Ziele der Behandlung beim fortgeschrittenen/(fern-)metastasierten Mammakarzinom sind leitliniengemäß insbesondere die möglichst lange Erhaltung einer hohen Lebensqualität und Symptomfreiheit (9). Um diese Therapieziele zu erreichen, ist eine regelmäßige Evaluation der Metastasen durch ein bildgebendes Verfahren alle 2-4 Monate notwendig (41). Durch eine die ärztliche Therapie begleitende regelmäßige Bildgebung kann (1) ein Progress der Metastasen frühzeitig erkannt werden, (2) eine nicht mehr wirksame Therapie mit den verbundenen Nebenwirkungen beendet bzw. (3) eine nebenwirkungsreichere Therapie wie Chemotherapie möglichst lange hinausgezögert werden. Dadurch kann final eine Therapieumstellung unter Berücksichtigung oben genannter, von den Leitlinien vorgegebener Kriterien vorgenommen und damit eine belastende tumorassoziierte Symptomatik für die Patientin vermieden werden. Ein Progress der Erkrankung ohne die Chance einer entsprechend frühzeitig eingeleiteten Therapieumstellung kann dagegen zu einer weiteren oder stärkeren tumorassoziierten Symptomatik führen, welche die Patientin drastisch in ihrer Lebensqualität beeinträchtigen kann. Als Beispiel seien die Zunahme von Lungenmetastasen mit dem Symptom Dyspnoe, eine Zunahme von Lebermetastasen mit den Symptomen Spannungsschmerz bzw. Ausfall der Leberfunktion oder eine Zunahme von Knochenmetastasierung mit nachfolgenden pathologischen Frakturen mit Schmerzen, Immobilisation, Thrombosen oder Infektionen genannt. Die Vermeidung solcher Symptome ist ohne Zweifel patientenrelevant und entspricht dem von den Leitlinien postulierten Therapieziel des möglichst langen Erhaltes einer hohen Lebensqualität und Symptomfreiheit (9).

Ebenso ist ein möglichst langer Erhalt eines Lebens in relativer Selbstbestimmung für die Betroffenen von großer Bedeutung. Auch kann die gewonnene zusätzliche Zeit helfen, sich mit der für sie belastenden Lebenssituation auseinanderzusetzen und zu einer Akzeptanz zu gelangen. Besonders bedeutsam für die Patientin wird die Verzögerung einer Progression auch vor dem Hintergrund, dass das Fortschreiten der Krebserkrankung und die darauf folgende Therapieumstellung potenziell immer mit einer weiteren Erschwernis der individuellen Lebensumstände einhergeht. Im Falle eines Progresses erfolgt ein Stopp der laufenden Therapie. Die Patientin benötigt eine neue Therapie mit damit verbundenen neuen Nebenwirkungen und Änderungen des Ablaufes. Somit hat ein nachgewiesener Progress einen deutlichen Einfluss auf das psychologische Wohlbefinden der Patientin und die Lebensqualität. Die Folgen können depressive Reaktionen, Trauer und Verzweiflung sein. Der Nachweis eines Tumoransprechens in der Bildgebung oder zumindest eine Stabilisierung des Tumorfortschreitens ist für Patientinnen der wichtigste Grund, um überhaupt einer Systemtherapie zuzustimmen. Die psychologischen Aspekte eines Krankheitsprogresses bzw.

eines Wiederaufflammens einer Erkrankung besitzen viele unterschiedliche Ausprägungen und üben einen nachgewiesenen Einfluss auf die Lebensqualität der Betroffenen aus. Etwa ein Drittel aller Krebspatienten leidet diesbezüglich unter einer diagnostizierbaren Form einer mentalen Erkrankung (42). Die Angst vor einem Progress und den direkten wie indirekten Folgen (Therapieumstellung) stellt eine erhebliche Belastung dar, die sich über die mentalen Komponenten direkt auf die Lebensqualität insgesamt auswirkt (43). Diese Belastung kann durch einen möglichst lange bestehenden Befund der Progressfreiheit abgemildert werden. Entsprechend konnte in einer retrospektiven Untersuchung an Patientinnen mit HER2-negativem Brustkrebs ein direkter Zusammenhang zwischen einer Progression und klinisch relevanten Symptomatiken und somit auch den Ergebnissen patientenberichteter Erhebungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität als sehr wahrscheinlich gezeigt werden (24). In einer weiteren Studie wurde der Gesundheitsstatus von Patientinnen mit einem metastasierten Mammakarzinom entsprechend des Tumoransprechens durch die betreuenden Ärzte und Pflegepersonal beurteilt. Hierbei zeigte sich eine direkte Assoziation zwischen Ansprechen, stabilem Erkrankungszustand und Progression und dem Anteil Patientinnen mit einem unbeeinträchtigtem Gesundheitsstatus (44). Auch das IQWiG betont in einer Pressemitteilung zum Thema „Brustkrebs mit Metastasen“ den Zusammenhang zwischen einem Hinauszögern der Progression und der Lebensqualität der Erkrankten (45).

Beim fortgeschrittenen/metastasierten Brustkrebs sind die möglichst lange Erhaltung einer möglichst hohen Lebensqualität und die Symptomfreiheit Haupttherapieziele. Allerdings ist der Anspruch eines Nutzennachweises einer neuen Intervention ausschließlich über eindeutig messbare, für die Patientinnen wahrnehmbare Symptome in der klinischen Praxis im deutschen Versorgungsalltag praktisch nicht umsetzbar. Da eine Symptomfreiheit für die Patientin angestrebt wird, ist das – über das PFS messbare – möglichst lange Hinauszögern von Progression ein Therapieziel in der Behandlung des fortgeschrittenen/(fern-)metastasierten Mammakarzinoms. Dieses Beispiel einer onkologischen Erkrankung kann man somit auch in Analogie zur Therapiesteuerung mittels Quantifizierung von Viruslast und CD4+ Helferzellen bei der symptomlosen Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) betrachten, mit der der Ausbruch des symptomreichen erworbenen Immundefektsyndroms (Acquired Immunodeficiency Syndrome, AIDS) verhindert und eine hohe Lebensqualität bis zum Lebensende gesichert werden kann.

Methodische Aspekte:

PFS wird als kombinierter Endpunkt aus Morbiditätsereignissen (Progression) und Mortalität schneller erreicht als das OS und wird zudem nicht durch die Effekte von Folgetherapien beeinflusst (46). Des Weiteren sind PFS und TTP gegenwärtig die am häufigsten verwendeten primären Endpunkte in Phase-III-Studien und ermöglichen so indirekte Vergleiche zwischen Therapieoptionen. Neben der früheren Verfügbarkeit der Studienergebnisse stellt PFS einen sensitiveren Parameter für den Nutzen der Prüftherapien dar, da nicht nur keine Beeinflussung durch weitere Therapielinien sondern auch keine solche durch ein Cross-over stattfindet. Somit stellt das PFS auch nach Ansicht der EMA einen akzeptablen primären Endpunkt dar, wenn z. B. folgende Voraussetzungen erfüllt sind: es stehen weitere Behandlungsoptionen zur

Verfügung, die einen Effekt auf das Überleben haben können, es liegt ein großer Effekt im PFS oder ein erwartetes langes Überleben vor und/oder ein deutlich vorteilhaftes Sicherheitsprofil. Wenn PFS als primärer Endpunkt gewählt wird, sollte OS als sekundärer Endpunkt berichtet werden und umgekehrt. Die Austauschbarkeit von OS und PFS als primärer und sekundärer Endpunkt wird in der EMA-Leitlinie entsprechend nach den oben genannten Kriterien geregelt; eine Tatsache, die impliziert, dass beide Endpunkte erhoben werden sollten, weil sie einander ergänzende Informationen liefern (31, 32). Darüber hinaus erkennt die EMA eine Verlängerung des PFS als klinisch relevant per se an, und das auch bei gleichzeitiger Abwesenheit einer dokumentierten Verbesserung des OS (47). Eine genaue Ermittlung des OS wird von der EMA im Falle eines aus den PFS-Daten ableitbaren großen Effekts in Verbindung mit einem akzeptablen Sicherheitsprofil und einer erwarteten langen Überlebenszeit nach einem Progress als nicht notwendig erachtet (31, 48, 49). Damit wird dem Fakt Rechnung getragen, dass moderne Therapieregime in verschiedenen Krebsformen, darunter das metastasierte Mammakarzinom, vermehrt zu signifikant verlängerten Lebenserwartungen führen, was OS in diesen Indikationen zu einem ungeeigneten primären Endpunkt macht (50). Um aussagekräftige Resultate zum Studienabschluss zu erhalten, wird PFS heute in einem Großteil der klinischen Zulassungsstudien als primärer Endpunkt in Kombination mit dem OS als sekundärem Endpunkt erhoben und von der EMA in dieser Form anerkannt. Ein systematischer Review von 66 Studien, die zwischen den Jahren 2000 und 2012 die Zulassung von Wirkstoffen auf dem Gebiet des metastasierten Mammakarzinoms beeinflusst haben, ergab, dass PFS in der Mehrheit (71%) davon der primäre Wirksamkeitsendpunkt war (40).

Die Zulassungsstudien wiederum stellen die Grundlage für Behandlungsempfehlungen in den Leitlinien dar. Somit dient das PFS in letzter Konsequenz als Referenz bei der Formulierung dieser Empfehlungen (9, 41, 51-56). Die Bestimmung der zVT erfolgt gemäß den Vorgaben des 5. Kapitels § 6 Abs. 3 der Verfahrensordnung des G-BA nach Kriterium 4 unter Berücksichtigung des Standes der evidenzbasierten Medizin, der sich in erster Linie in der Berücksichtigung von Leitlinien widerspiegelt. Folglich gerät der Endpunkt PFS der Zulassungsstudien, welcher für die Leitlinienempfehlungen von Bedeutung ist, bereits zum mitentscheidenden Faktor bei der Ableitung der zVT, gegenüber der der Zusatznutzen bestimmt wird.

Auch das European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) sieht bei der Entwicklung von Leitlinien für den europäischen Health Technology Assessment (HTA)-Prozess (rapid Relative Effectiveness Assessments, REA) die Notwendigkeit von schnell erreichbaren Endpunkten, die – insbesondere bei einem hohen medizinischen Bedarf in der Indikation – eine beschleunigte Genehmigung für das Inverkehrbringen unterstützen können (57). Dadurch kann zum einen für Patientinnen die (zur Erhebung des OS) mitunter sehr lange Verweildauer in einer klinischen Studie signifikant verkürzt werden; zum anderen können so dringend benötigte medizinische Innovationen schneller in der Praxis verfügbar gemacht werden. PFS wird in diesem Zusammenhang als relevanter Endpunkt gesehen, der in Zulassungsstudien in signifikant höherer Zahl statistisch signifikante Resultate liefert (40). Die in Studien an Patientinnen mit HR-positivem/HER2-negativem metastasiertem

Brustkrebs bis zu einer aussagekräftigen Auswertung der Daten zum OS erforderlichen Follow-up-Zeiten können hingegen deutlich länger als 2 Jahre sein (58-61), was im Vergleich die Zeit bis zur Zulassung des jeweiligen Wirkstoffs signifikant verzögern und somit den Zugang zu innovativen Therapien für Patientinnen außerhalb der Studie erschweren bzw. unmöglich machen würde. Natürlich hängt die Wahl der zur Bewertung heranzuziehenden Endpunkte vom Zeitpunkt bzw. Erkrankungsstadium und damit der Reife der jeweiligen Daten ab. In einem metastierten Setting sollten PFS, OS und Lebensqualität zusammen betrachtet werden, unter Berücksichtigung der Reife der Daten im jeweiligen Fall (57).

Diese Forderung steht in Analogie mit der Leitlinie der EMA zur Durchführung klinischer Studien in der Onkologie, die die gleichzeitige Erhebung von OS und PFS vorsieht, wobei die EUnetHTA die Zusammenschau stärker in den Vordergrund stellt und die Einbeziehung der Lebensqualität vorsieht. Entsprechend sollte auch in der Nutzenbewertung vorgegangen werden, da dort ebenfalls eine Zusammenschau der Ergebnisse im Hinblick auf den Zusatznutzen stattfindet.

Über diese Diskussionen hinaus kann das PFS sowohl als intermediärer Endpunkt als auch als Surrogatendpunkt angesehen werden, der Aussagen zum Gesamtüberleben (OS) der Patienten zulässt (62). Im Rahmen des vorliegenden Dossiers wurde der Versuch unternommen, eine Validierung für das vorliegende Anwendungsgebiet durchzuführen. Hierfür wurde das von Burzykowski et al., 2005 (3) beschriebene Konzept des STE angewendet. Dieses durch das IQWiG (4) anerkannte Verfahren zur Festlegung von Schwellenwerten erlaubt es, je nach Datenlage, aus dem Effektschätzer eines Surrogatendpunkts (in diesem Fall PFS) eine Schlussfolgerung auf einen Effekt bezüglich eines patientenrelevanten Endpunkts (hier OS) zu ziehen. Eine ausführliche Beschreibung des Konzepts, der Vorgehensweise und der Resultate findet sich in Abschnitt 4.5.4. Der hierbei ermittelte Schwellenwert von 0,83 bedeutet, dass aus den Resultaten der Studien PALOMA-1 und PALOMA-2 zum PFS valide Schlussfolgerungen auf das OS möglich sind.

Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie

Trotz anderslautender Empfehlungen aller aktuellen Behandlungsleitlinien (9, 10, 41, 55) wird in der gegenwärtigen Versorgungsrealität in Europa wie auch in den Vereinigten Staaten noch ein erheblicher Anteil der Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs in der Erst- oder Folgelinienbehandlung mit zytostatischer Chemotherapie behandelt (13, 19). Die dabei zum Einsatz kommenden Wirkstoffe sind bekannt für ihre ausgeprägte Toxizität und die dadurch verursachten Nebenwirkungen, die im Vergleich zu endokriner Therapie einen deutlich stärkeren negativen Effekt auf das alltägliche Leben und die Lebensqualität der Patientinnen haben (13, 63). Hierbei sind bei den von den Leitlinien empfohlenen Substanzklassen (Taxane und Anthrazykline) vor allem die hämatologischen Toxizitäten, Haarverlust, Stomatitis, Kardio- sowie Neurotoxizität negativ hervorzuheben (14-16). In einer Studie von Gupta und Kollegen wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei HR-positiven/HER2-negativen

metastasierten Brustkrebspatientinnen anhand des FACT-G und FACT-B im Versorgungsalltag erhoben (12). Darüber hinaus wurde die Behandlungszufriedenheit auf Basis des Cancer therapy satisfaction questionnaire (CTSQ) gemessen und anhand dessen die Hormon- und Chemotherapie verglichen. In die Studie wurden postmenopausale Patientinnen ab einem Alter von ≥50 Jahren eingeschlossen. Die prospektive Studie umfasste 200 Patientinnen aus den USA, 40 Patientinnen aus Frankreich, 40 Patientinnen aus Deutschland, 40 Patientinnen aus Italien und 40 Patientinnen aus Spanien. Eine Studieneignung besaßen postmenopausale Patientinnen mit einer metastasierten Brustkrebserkrankung, welche gegenwärtig eine Hormontherapie (ohne Ko-Medikation einer Chemotherapie) oder eine Chemotherapie (ohne Ko-Medikation einer Hormontherapie) erhielten. Die demografischen Faktoren, Komorbiditäten und die Zeit seit der Erstdiagnose war zwischen beiden Gruppen vergleichbar. Die insgesamt 360 eingeschlossenen Patientinnen waren im Durchschnitt 58,31 Jahre. 191 Patientinnen erhielten eine Chemotherapie und bei 169 Patientinnen war die Hormontherapie die gegenwärtige Behandlung für ihre metastasierte Erkrankung. In Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität berichteten die Patientinnen unter einer Hormontherapie im Vergleich zu den Patientinnen unter Chemotherapie signifikant höhere Werte des FACT-B sowie signifikant höhere Punktzahlen für die Mehrheit der Subskalen. Einzige Ausnahme stellte die Subskala Soziales/Familiäres Wohlbefinden dar. Aber auch in dieser Subskala zeigten die Patientinnen unter Hormontherapie bessere Werte im Vergleich zu denjenigen, die eine Chemotherapie erhalten hatten. Zudem benötigten die Patientinnen einer Hormontherapie mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit jemanden, der sich in einem Ausmaß um sie kümmert, das über das normale ohne Erkrankung hinausgehen würde (Hormontherapie: 31,95%; Chemotherapie: 48,69%). Ein noch größerer Unterschied zeigte sich bei der Notwendigkeit einer Begleitung zum/vom Ort, an dem die Behandlung zur metastasierten Brustkrebserkrankung erhalten wurde (Hormontherapie: 36,09%; Chemotherapie: 67,54%). Auch alle drei Subskalen des CTSQ-Fragebogens ergaben ein signifikantes Ergebnis zugunsten der Hormontherapie. Dies ist mit einer besseren Therapiezufriedenheit der Patientinnen assoziiert. Unter Hormontherapie wurden insgesamt auch weniger behandlungsbezogene Nebenwirkungen berichtet. Lediglich Hitzewallungen traten während der Hormontherapie häufiger auf als bei den Patientinnen mit einer Chemotherapie.

Weitere Untersuchungen zeigen, dass der Einsatz von Chemotherapie vor allem in der palliativen Phase gegen Ende des Lebens bestenfalls nutzlos ist, bei Patienten mit einem besseren Allgemeinzustand (ECOG-PS=1) sogar schädlich sein kann (64). Dem entsprechend ist die Furcht vor einer möglichen Chemotherapie die häufigste und auch schwerwiegendste Sorge, die Brustkrebspatientinnen Umfragen zufolge belastet (17). Auch bei einer retrospektiven Befragung von Überlebenden einer Brustkrebserkrankung lag die eigentliche Chemotherapie bei der Frage nach der schlimmsten Erfahrung während der Behandlung prozentual an zweiter Stelle – direkt nach der psychischen Belastung (welche wiederum zu einem beträchtlichen Teil durch die Angst vor einer Chemotherapie begründet war) und noch vor der eigentlichen Krebsdiagnose (18).

Der Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie, der in zwei analogen Operationalisierungen erhoben wurde – einmal als Zeit bis zur ersten oral eingenommenen *oder* intravenös verabreichten Chemotherapie und einmal als Zeit ausschließlich bis zur ersten intravenös verabreichten Chemotherapie – steht inhaltlich in engem Bezug zum primären Studienendpunkt PFS. Anders als bei diesem wird die Länge der jeweils gemessenen Zeitspanne von der Randomisierung nicht durch den Progressbefund definiert, sondern direkt durch den Zeitpunkt, an dem die erste nachfolgende (intravenöse) Chemotherapie begonnen hat – und damit genau diejenige Konsequenz eines Progresses, die die drastischsten Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patientinnen hat. In der Praxis werden gegenwärtig verschiedene Strategien unter Zuhilfenahme der heute zur Verfügung stehenden zielgerichteten Therapieformen erprobt, mit dem Ziel, endokrine Resistenzen zu überwinden und die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie zu verlängern (19). Die Patientenrelevanz des Endpunkts ist vor diesem Hintergrund unmittelbar ersichtlich. Auch der G-BA stellt klar, dass der Beginn einer Folgetherapie von hoher körperlicher und psychosozialer Relevanz ist und stuft diesen Endpunkt aus diesem Grunde als patientenrelevant ein (65). Im Rahmen der Nutzenbewertung ist der Endpunkt darüber hinaus, wie das PFS, als *schwerwiegendes* Morbiditätskriterium einzustufen.

Symptomatik anhand des EQ-5D VAS

Symptome sind in der Regel durch den Patienten selbst erfahrbare negative Begleiterscheinungen einer Erkrankung, die zum einen durch die Erkrankung selbst, zum anderen aber auch durch die zur Behandlung eingesetzte Therapie verursacht werden können. Die Symptomatik kann daher teilweise der Endpunktkategorie „Morbidität“ (falls durch die Erkrankung verursacht), teilweise aber auch der Endpunktkategorie „Sicherheit“ (falls durch die Therapie verursacht) zugeordnet werden. Während die exakte Kategorisierung in manchen Fällen nicht eindeutig möglich ist, besteht jedoch kein Zweifel an der Patientenrelevanz, da es sich um durch den Patienten selbst erfahrbare Faktoren handelt. Im vorliegenden Dossier wird die Symptomatik unter der Endpunktkategorie „Morbidität“ dargestellt. Die Erfassung der Symptomatik erfolgte in der im vorliegenden Anwendungsgebiet A für die Nutzenbewertung herangezogenen Studie PALOMA-2 mittels des Fragebogens EQ-5D VAS; in der Studie PALOMA-1 wurde die Symptomatik nicht erfasst.

Der EQ-5D-Fragebogen ist ein von der internationalen Forschungsgruppe EuroQoL zur Unterstützung anderer gesundheitsbezogener Erhebungen entwickeltes generisches Instrument. Dieses besteht aus zwei Komponenten: zum einen aus dem eigentlichen Fragebogen, in dem Patienten fünf verschiedene Aspekte (Mobilität, Selbstversorgung, tägliche Aktivitäten, Schmerzen/Unbehagen und Ängste/Depressionen) ihres Gesundheitszustands bewerten und zum zweiten aus einer VAS zur Selbstbewertung ihres allgemeinen aktuellen Gesundheitszustands (66). Als generisches Instrument wurde der EQ-5D nicht für spezielle Indikationen validiert, kann jedoch im Rahmen von klinischen und gesundheitsökonomischen Untersuchungen universell als standardisiertes Instrument zur Erhebung des Gesundheitsstatus angewendet werden, ist für zahlreiche Länder spezifisch validiert und zählt auf dem Gebiet der generischen Instrumente zu den weltweit am häufigsten angewendeten (67). In der vorliegenden Nutzenbewertung werden ausschließlich die

Resultate der EQ-5D VAS zur Dokumentation des Gesundheitszustandes der in der Studie PALOMA-2 behandelten Patientinnen herangezogen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B

Die möglichst lange Erhaltung einer möglichst hohen Lebensqualität zählt auch beim fortgeschrittenen/metastasierten Brustkrebs zu den Haupttherapiezielen (9). Die Lebensqualität von Patienten zählt sowohl gemäß AM-NutzenV als auch nach Ansicht des IQWiG zu den unbestreitbar patientenrelevanten Endpunkten einer klinischen Untersuchung und ist geeignet, im Rahmen einer Nutzenbewertung zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen zu werden (26, 27).

Die Erfassung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patientinnen erfolgte in der im vorliegenden Anwendungsgebiet A für die Nutzenbewertung herangezogenen Studie PALOMA-2 mittels des Fragebogens FACT-B. In der Studie PALOMA-1 wurde die Gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht erfasst.

Der Fragebogen Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) ist ein Instrument zur Erfassung der Lebensqualität von Patienten mit Krebserkrankungen. Der Kernfragebogen FACT-G (FACT-General) umfasst 27 Fragen innerhalb der vier Subskalen Physisches Wohlbefinden (PWB, 7 Fragen), Soziales Wohlbefinden (SWB, 7 Fragen), Emotionales Wohlbefinden (EWB, 6 Fragen) und Funktionelles Wohlbefinden (FWB, 7 Fragen) (68). Als Brustkrebs-spezifischer Fragebogen kam in der Studie PALOMA-2 der FACT-B zum Einsatz, welcher zusätzlich zu den vier Subskalen des FACT-G zehn Brustkrebs-spezifische Fragen in der Subskala BCS beinhaltet (69). Der FACT-B, gehört zu den am häufigsten eingesetzten und am weitesten entwickelten Instrumenten zur Messung der Lebensqualität bei Brustkrebspatientinnen (70). Jede Frage innerhalb der Subskalen wird von der Patientin auf einer Skala von 0-4 bewertet. Niedrige Werte geben keine Übereinstimmung mit den Fragen, hohe Werte eine hohe Übereinstimmung mit den Fragen wieder (0 = gar nicht; 1 = ein bisschen; 2 = etwas; 3 = ziemlich viel; 4 = sehr viel). Alle Subskalen zusammen bilden den FACT-B Gesamtscore. Der Trial Outcome Index (TOI) umfasst die Subskalen PWB, FWB und BCS.

Der FACT-G ist ein häufig eingesetzter, standardisierter Fragebogen, der hinsichtlich Zuverlässigkeit, Validität und Sensitivität überprüft worden ist (9, 71). Die Validierung des Fragebogens FACT-B erfolgte anhand Version 3 (72). In der Studie PALOMA-2 wurde Version 4 des Fragebogens eingesetzt, der jedoch aus den im Folgenden aufgeführten Gründen ebenso als validiert gilt. Der FACT-G, der die vier generischen Subskalen des FACT-B enthält, wurde von Version 3 auf Version 4 validiert (73). Im Vergleich zu Version 3 wurde in Version 4 des FACT-B lediglich eine zusätzliche Frage in der Skala BCS ergänzt. In der Studie PALOMA-2 ging diese zusätzliche Frage jedoch gemäß Scoring Manual nicht mit in die Auswertung ein (72-74). Hierdurch wird die Auswertung der Skala BCS sowie des FACT-B Fragebogens nicht gegenüber der validierten Version 3 geändert. Sowohl FACT-G als auch FACT-B in der Version 4 können demnach als validiert betrachtet

werden; dies wurde in einer vorangegangen Nutzenbewertung durch das IQWiG bestätigt (75).

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Ein Arzneimittel kann im Rahmen einer Therapie neben der erwünschten Wirkung auf die behandelte Erkrankung auch unerwünschte Wirkungen hervorrufen, die die Patienten neben der eigentlichen Erkrankung physisch und psychisch zusätzlich belasten können. Dies kann unter Umständen zu einer Verschlechterung der Lebensqualität und in der Folge auch zu einer reduzierten Therapieadhärenz führen. Eine detaillierte Erfassung der unerwünschten Ereignisse erlaubt die Erstellung des Toxizitätsprofils einer Medikation und ist daher für eine Nutzen-Risiko-Abwägung unerlässlich. Die Verringerung von Nebenwirkungen zählt zu den Aspekten einer therapiebedingten Morbidität und ist ein vom IQWiG anerkannter Endpunkt (27). Zu berücksichtigen ist hierbei allerdings, dass auch im Falle dieses Endpunkts in erster Linie Aspekte für die Nutzenbewertung relevant sind, die als patientenrelevant erachtet werden können, also für die Betroffenen direkt erfahrbar sind. Häufigkeit und Schwere beobachteter unerwünschter Ereignisse sollten auch immer differenziert vor dem Hintergrund des durch einen Wirkstoff eindeutig erzielten klinischen und patientenrelevanten Nutzens beurteilt werden.

Die in der vorliegenden Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet A zugrunde liegenden Studien PALOMA-1 und PALOMA-2 erhobenen UE wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 16.1 kodiert. Zur Evaluierung der für die Bewertung relevanten Aspekte werden die folgenden Endpunkte dargestellt:

- Anzahl/Anteil Patientinnen mit mindestens einem SUE
- Anzahl/Anteil der Patientinnen, die die Therapie aufgrund eines UE abgebrochen haben
- Anzahl/Anteil der Patientinnen mit mindestens einem UE vom CTCAE-Grad 3 oder 4
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

SUE, Therapieabbrüche aufgrund von UE und UE vom CTCAE-Grad 3 oder 4 werden als gleichwertig mit schwerwiegenden Symptomen bewertet. Bei der Auswahl der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse wurden primär solche berücksichtigt, die im Zusammenhang mit Palbociclib bzw. Letrozol oder Arzneimitteln derselben Wirkstoffklassen als relevant beschrieben wurden (76). Zusätzlich werden unter diesem Punkt auch UE dargestellt, die besonders häufig (bei ≥10% der Patientinnen in einem der Behandlungsarme) in den Studien PALOMA-1 und PALOMA-2 auftraten.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu

begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten[4] erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[5] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität[6] erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Meta-Analyse ist ein statistisches Verfahren um Ergebnisse mehrerer Studien, welche die gleiche Frage bearbeiten, quantitativ zu einem Ergebnis zusammenzufassen und dadurch die Aussagekraft (Genauigkeit der Effektschätzer) gegenüber Einzelstudien zu erhöhen.

---

[4] *DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.*
[5] *Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.*
[6] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

In dem Fall, dass Einzelstudien hinreichend ähnlich in ihrer Fragestellung (klinische Homogenität) und die zu kombinierenden Studienresultate für die einzelnen Endpunkte hinreichend homogen (statistische Homogenität) sind, ist eine quantitative Zusammenfassung der Studienresultate mittels einer Meta-Analyse vorgesehen. Zur Durchführung dieser Analysen wird die Statistik-Software R, Version 3.3.1 mit dem Paket Meta, Version 4.4-1 verwendet (77, 78).

Für dichotome Endpunkte wird der Therapieeffekt anhand des RR, des OR und der RD mit der Methode nach Mantel-Haenszel zusammengefasst. Für Hazard Ratios kommt die Methode der inversen Varianz zur Anwendung. Die dafür nötigen Standardfehler der Effektschätzer werden, sofern verfügbar, aus den KI berechnet. Alle Meta-Analysen basieren auf einem Modell mit zufälligen Effekten.

Die Untersuchung der statistischen Heterogenität erfolgt mit Hilfe eines statistischen Heterogenitätstests (Q-Statistik, p-Wert) und der Berechnung der I^2-Statistik. Um statistische Heterogenität festzustellen, wird ein Signifikanzniveau von 0,2 verwendet. Für die I^2 Statistik werden die in den IQWiG-Methoden beschriebenen Grenzwerte für Heterogenität (≥60% indiziert substanzielle Heterogenität, ≥90% erhebliche Heterogenität) herangezogen (27). Ist die statistische Heterogenität nicht bedeutsam, d. h. $p>0,2$ (Heterogenitätstest), so wird ein zusammenfassender Schätzer berechnet. Bei mittelmäßiger bzw. substanzieller Heterogenität ($I^2 \geq 40$ und <90%) mit $p>0,2$ und gleichgerichteten Effekten wird eine moderate Datenlage beschrieben und ein gemeinsamer Effektschätzer berechnet. Auch bei erheblicher Heterogenität und $p \leq 0,02$ werden zusammenfassende Schätzer berechnet; die Interpretierbarkeit der Schätzer wird allerdings kritisch diskutiert.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt OS:

Der Endpunkt OS wurde mittels HR analysiert. Stratifizierungsfaktor war in der Studie PALOMA-1 die Kohorte innerhalb des Phase-II-Teils der Studie.

Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt PFS:

Der Endpunkt PFS wurde mittels HR analysiert. Stratifizierungsfaktoren waren in der Studie PALOMA-1 Ort der Metastasierung und das krankheitsfreie Intervall seit Ende der adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung sowie nach Kohorte innerhalb des Phase-II-Teils der Studie. In der Studie PALOMA-2 wurde nach Präsenz von viszeralen Metastasen stratifiziert. Unstratifizierte Analysen wurden zusätzlich als Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Sensitivitätsanalysen für die Endpunkte Unerwünschte Ereignisse:

Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauern und damit auch unterschiedlichen Beobachtungsdauern wurden Ereigniszeitanalysen durchgeführt. Zusätzlich werden im Rahmen von Sensitivitätsanalysen die naiven Raten (RR, OR, RD) präsentiert.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

– Geschlecht
– Alter
– Krankheitsschwere bzw. –stadium
– Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Um die Abhängigkeit der Ergebnisse von bestimmten Patientencharakteristika und weiteren Faktoren zu untersuchen, wurden Subgruppenanalysen durchgeführt. Im Einzelnen handelte es sich um folgende Merkmale:

- Alter (<65 Jahre, ≥65 Jahre)
- Region (Europa, Nordamerika, andere)
- ECOG-PS (0, 1–2)
- Viszerale Metastasen (ja, nein)
- Ort der Metastasierung (ausschließlich Knochenmetastasen, andere nicht-viszerale Metastasen, viszerale Metastasen)
- Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung (≤12 Monate vs. >12 Monate vs. de novo metastasiert)
- Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation (hormonelle Therapie vs. keine hormonelle Therapie)

Wie vom G-BA und in der Methodik des IQWiG gefordert (27), wurden mögliche Effektmodifikatoren entweder über einen entsprechenden Interaktionsterm im Cox-Proportional-Hazard-Modell oder mittels Q-Test im Rahmen einer Meta-Analyse identifiziert (Abschnitt 4.2.5.3). Waren gleiche Kategorisierungen der Subgruppen in mehr als einer Studie verfügbar, so wurden die Effektschätzer zunächst innerhalb der jeweiligen Subgruppe über die Studien hinweg meta-analytisch zusammengefasst und dann im Rahmen einer weiteren Meta-Analyse auf Heterogenität überprüft. Angewandt wurde auch hier der Q-Test. Lag dessen p-Wert unter 0,05, wurde dies als Beleg für eine Effektmodifikation gewertet, ein p-Wert ≥0,05 und <0,2 als Hinweis auf eine Effektmodifikation. Es wurden detaillierte Ergebnisse zu Subgruppen präsentiert, wenn es mindestens Hinweise auf eine Interaktion (p-Wert des Interaktionstest <0,2) zwischen Behandlungseffekt und Subgruppenmerkmal gab.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter

indirekter Vergleiche ist möglich[7]. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“[8], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[9] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“[10], sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[11].

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[12].

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*

---

[7] *Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D‘Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): 1-148.*
[8] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[9] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*
[10] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*
[11] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*
[12] *Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.*

- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

– Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
– Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
– Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
PALOMA-1 (A5481003, NCT00721409)	ja	ja	laufend	Studienbeginn: Sept. 2008 geplantes Studienende: Juli 2018	***Phase I:*** Palbociclib+ Letrozol ***Phase II:*** Palbociclib+ Letrozol Letrozol
PALOMA-2 (A5481008, NCT01740427)	ja	ja	laufend	Studienbeginn: Feb. 2013 geplante finale Datenerhebung prim. Endpunkt: Feb. 2016 geplantes Studienende: Nov. 2018	Palbociclib+ Letrozol Placebo+ Letrozol
PALOMA-4 (A5481027, NCT02297438)	nein	ja	laufend	Studienbeginn: März 2015 geplantes Studienende: April 2018	Palbociclib+ Letrozol Placebo+ Letrozol

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-3 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Studienstatus bezieht sich auf die RCT im Anwendungsgebiet mit Stand vom 08.09.2016.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-3 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
PALOMA-4 (A5481027, NCT02297438)	Die Studie befindet sich derzeit noch im Status der Rekrutierung. Da zum Zeitpunkt der Einreichung noch keine Ergebnisse vorlagen, konnte die Studie nicht zur vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen werden.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

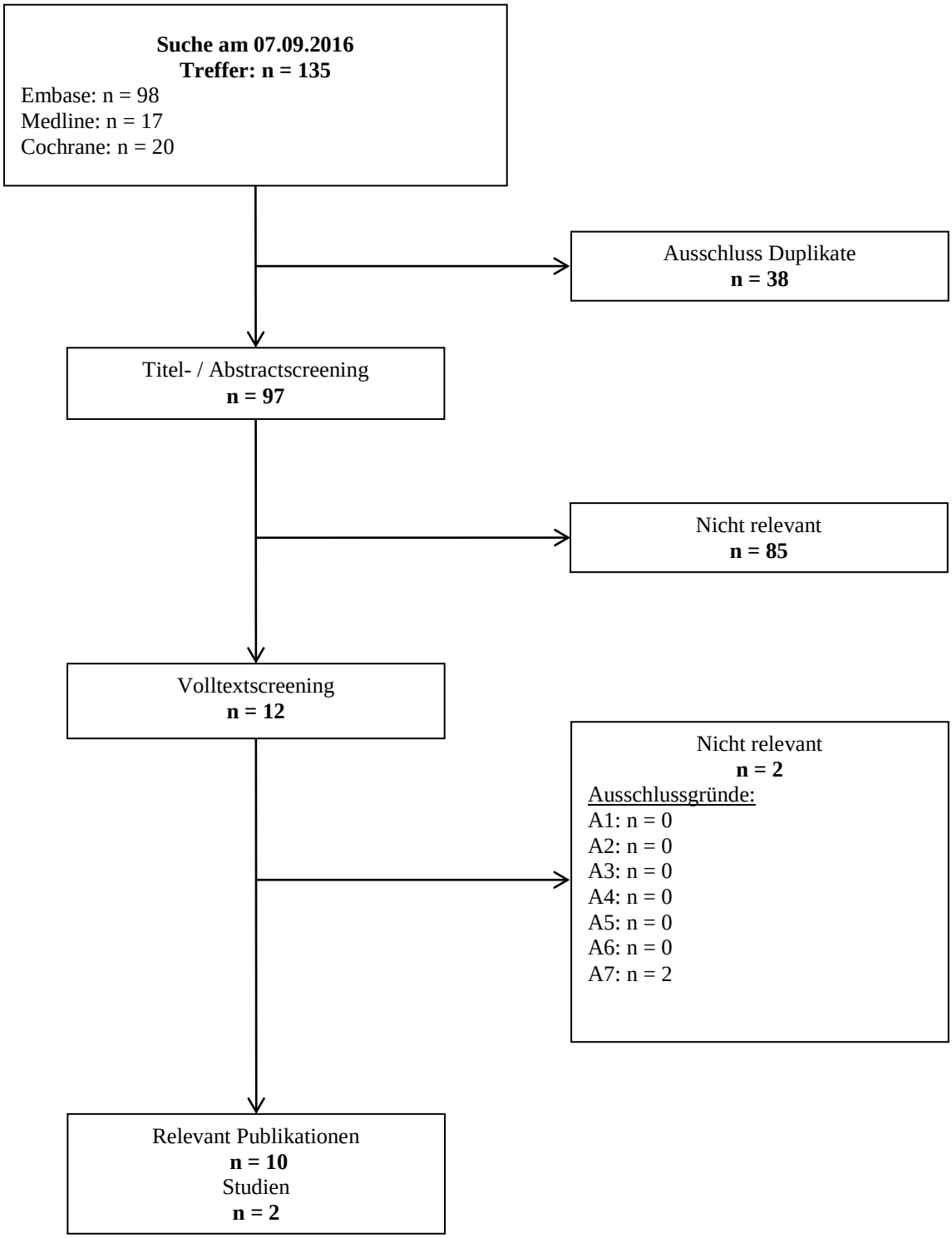

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Palbociclib

Die systematische Literaturrecherche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Palbociclib wurde am 07.09.2016 wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben durchgeführt. Die verwendeten Suchstrategien finden sich in Anhang 4-A. Die nach der Entfernung von Dubletten verbleibenden 97 Treffer wurden anhand Abstract/Titel unter Zuhilfenahme der in Abschnitt 4.2.2 spezifizierten Ein-/Ausschlusskriterien selektiert. Es wurden zwölf Publikationen als potenziell relevant identifiziert und nachfolgend im Volltext evaluiert. Zwei Publikation wurden als Conference Abstract ohne relevante Mehrinformation gegenüber der Vollpublikation bzw. gegenüber einem aktuelleren Conference Abstract ausgeschlossen (Kriterium A7); die anderen zehn als relevant eingeschlossen. Hierbei handelt es sich um neun Publikationen (zwei Vollpublikationen und sieben Conference Abstracts) zur Studie PALOMA-1 sowie einen Conference Abstract zur Studie PALOMA-2.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
PALOMA-1 (A5481003, NCT00721409)	clinicaltrials.gov (79) EudraCT (80) ICTRP (81) PharmNet.Bund (82)	ja	ja	laufend
PALOMA-2 (A5481008, NCT01740427)	clinicaltrials.gov (83) EudraCT (84) ICTRP (85) PharmNet.Bund (86)	ja	ja	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. Eudra-CT: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben der Tabelle bilden den Informationsstand vom 08.09.2016 ab.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilen-überschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arznei-mittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studien-bericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Placebokontrolliert						
PALOMA-1 (A5481003, NCT00721409)	ja	ja	nein	ja (1)	ja (79-82)	ja (87-95)
PALOMA-2 (A5481008, NCT01740427)	ja	ja	nein	ja (2)	ja (83-86)	ja (96)
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
PALOMA-1	Multizentrische, randomisierte, offene Phase-I/II-Studie	Postmenopausale Frauen mit Östrogen-rezeptor-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem/ metastasiertem Brustkrebs ohne vorangegangene Therapie	***Phase I:*** Palbociclib+ Letrozol (n= 12) ***Phase II:*** Kohorte 1: Palbociclib+ Letrozol (n= 34) Letrozol (n= 32) Kohorte 2: Palbociclib+ Letrozol (n= 50) Letrozol (n= 49) Bei der Auswertung werden die beiden Kohorten des Phase-II Teils der Studie gemeinsam betrachtet.	Screening in Phase I und II: jeweils bis zu 28 Tage Studienmedikation in Phase I und II bis erstes Abbruch-kriterium erfüllt ist (Krankheitsprogres-sion, symptomatische Verschlechterung, Notwendigkeit einer zusätzlichen Anti-krebstherapie, un-akzeptable Toxizität, Entscheidung des Arztes oder Patienten für Abbruch, Patient ist „Lost to follow-up“ oder Widerruf der Einwilligungs-erklärung) Nachbeobachtungs-phase: in Phase I und II: etwa 28 Tage nach der letzten Studienmedikation	Start: September 2008 Geplantes Studienende : Juli 2018 Phase I durchgeführt in 3 Zentren in USA Phase II durchgeführt in 50 Zentren in 12 Ländern (Kanada, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Irland, Italien, Russland, Südafrika, Südkorea, Spanien, Ukraine und USA)	***Phase I:*** <u>Primärer Endpunkt:</u> Sicherheit und Verträglichkeit von Palbociclib in Kombination mit Letrozol <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Pharmakokinetik von Palbociclib+Letrozol im Plasma Effekt von Palbociclib auf korrigierten QT-Intervall Dokumentation der Antitumoraktivität von Palbociclib in Kombination mit Letrozol ***Phase II:*** <u>Primärer Endpunkt:</u> Effekt der Kombination von Palbociclib und Letrozol sowie von

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
						Letrozol auf das progressionsfreie Überleben bei Erstlinienbehandlung <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Bestimmung sekundärer Maßzahlen zur Effektivität von Palbociclib in Kombination mit Letrozol oder für Letrozol Sicherheit und Verträglichkeit von Palbociclib in Kombination mit Letrozol und Letrozol bei patientenberichteten Endpunkten (PRO) hinsichtlich Schmerzgrad und Schmerzbeeinträch-tigung während verschiedener Aktivitäten des täglichen Lebens
PALOMA-2	Multizentrische, randomisierte,	Postmenopausale Frauen mit ER-	Palbociclib+	Screeningphase bis zu 28 Tage vor	Start: Februar 2013	<u>Primärer Endpunkt:</u> Überlegenheit der

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
	doppelblinde Phase-III-Studie	positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem Brustkrebs ohne vorausgegangener systemischer Antikrebstherapie	Letrozol (n= 444) Placebo+ Letrozol (n= 222)	Randomisierung Studienmedikation bis erstes Abbruch-kriterium erfüllt ist (objektive Krank-heitsprogression, symptomatische Verschlechterung, unakzeptable Toxizität, Tod oder Widerruf der Ein-willigungserklärung) Nachbeobachtungs-phase etwa 28 Tage nach der letzten Studienmedikation	Ende: voraussichtlich November 2018, vorliegender Datenschnitt vom 26.2.2016 Durchführung in 186 Zentren in 19 Ländern (Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Irland, Italien, Japan, Kanada, Neuseeland, Polen, Russland, Spanien, Südkorea, Taiwan, Tschechische Republik, Ukraine, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich)	Kombination von Palbociclib und Letrozol gegenüber Placebo und Letrozol hinsichtlich der Verlängerung des progressionsfreien Überlebens <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Vergleich der Dauer der Tumorkontrolle und des Überlebens Vergleich von Sicherheit und Verträglichkeit Vergleich von gesundheitsbezogen-er Lebensqualität Untersuchung der Effekte von Palbociclib in therapeutischen Dosierungen in Kombination mit Letrozol auf das QT-Intervall Bestimmung der Palbociclib-Plasma-konzentration und Untersuchung der

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
						Korrelationen zwischen Exposition und Wirkung und/oder Sicherheit
HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor-2; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; QT-Intervall: Zeitintervall zwischen dem Start der Q-Welle und dem Ende der T-Welle – elektrokardiografischer Messwert; USA: Vereinigte Staaten von Amerika						

Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Behandlungscharakteristika
PALOMA-1	***Phase I:*** 28-tägiger Zyklus: Zyklus 1: Woche 1-2: 125 mg Palbociclib morgens oral täglich Woche 3: keine Behandlung ab Zyklus 2: Woche 1-3: 125 mg Palbociclib und 2,5 mg Letrozol morgens oral täglich Woche 4: 2,5 mg Letrozol morgens oral täglich ***Phase II:*** 28-tägiger Zyklus: ab Zyklus 1: Woche 1-3: 125 mg Palbociclib und 2,5 mg Letrozol morgens oral täglich Woche 4: 2,5 mg Letrozol morgens oral täglich	***Phase I:*** In Phase-I kein Kontrollarm ***Phase II:*** 28-tägiger Zyklus: ab Zyklus 1: Woche 1-4: 2,5 mg Letrozol morgens oral täglich	In Phase I und Phase II jeweils Behandlung bis das erste Abbruchkriterium erfüllt ist (Krankheitsprogression, symptomatische Verschlechterung, Notwendigkeit einer zusätzlichen Antikrebstherapie, unakzeptable Toxizität, Entscheidung des Arztes oder Patienten für Abbruch, Patient ist „Lost to follow-up“oder Widerruf der Einwilligungserklärung)
PALOMA-2	28-tägiger Zyklus: Woche 1-3: 125 mg Palbociclib und 2,5 mg Letrozol oral täglich Woche 4: 2,5 mg Letrozol oral täglich	28-tägiger Zyklus: Woche 1-4: Placebo und 2,5 mg Letrozol oral täglich	Behandlung bis das erste Abbruchkriterium erfüllt ist (objektive Krankheitsprogression, symptomatische Verschlechterung, unakzeptable Toxizität, Tod oder Widerruf der Einwilligungserklärung). Fortsetzung der Behandlung bei Krankheitsprogression nach ärztlichem Ermessen im Interesse der Patientin möglich, solange keine neue Antikrebsbehandlung der Patientin begonnen wird

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Demografie, Studie PALOMA-1/Phase II, ITT-Analysis-Set)

Studie **Gruppe**	**Palbociclib+ Letrozol** **N=84**	**Letrozol** **N=81**
Alter in Jahren		
Mittelwert (SD)	62,7 (10,19)	63,0 (9,16)
Ethnie n (%)		
Weiß	76 (90,5)	72 (88,9)
Schwarz	1 (1,2)	1 (1,2)
Asiatisch	6 (7,1)	4 (4,9)
Andere	1 (1,2)	4 (4,9)
Geografische Region n (%)		
Europa	67 (79,8)	56 (69,1)
Nordamerika	14 (16,7)	22 (27,2)
andere	3 (3,6)	3 (3,7)
SD: Standardabweichung		

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Krankheitscharakteristika, Studie PALOMA-1/Phase II, ITT-Analysis-Set)

Studie **Gruppe**	**Palbociclib+ Letrozol** **N=84**	**Letrozol** **N=81**
ECOG-PS n (%)		
0	46 (54,8)	45 (55,6)
1	38 (45,2)	36 (44,4)
Viszerale Metastasen[a] n (%)		
ja	39 (46,4)	40 (49,4)
nein	45 (53,6)	41 (50,6)
Ort der Metastasierung (kategorisiert) n (%)		
ausschließlich Knochenmetastasen	17 (20,2)	14 (17,3)
viszerale Metastasen[c]	39 (46,4)	40 (49,4)
andere nicht-viszerale Metastasen	28 (33,3)	27 (33,3)
Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung (basierend auf Randomisierung)[b] n (%)		
>12 Monate	37 (44,1)	36 (44,4)
≤12 Monate oder de novo metastasiert	47 (56,0)	45 (55,6)

Studie **Gruppe**	**Palbociclib+ Letrozol** **N=84**	**Letrozol** **N=81**
Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung (basierend auf Randomisierung)[c] n (%)		
>12 Monate	28 (33,3)	33 (40,7)
≤12 Monate	12 (14,3)	11 (13,6)
de novo metastasiert	44 (52,4)	37 (45,7)
Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation		
Hormonelle Therapie	27 (32,1)	28 (34,6)
Keine vorangegangene hormonelle Therapie	57 (67,9)	53 (65,4)
Vorangegangene Chemotherapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation		
ja	34 (40,5)	37 (45,7)
nein	50 (59,5)	44 (54,3)

a: viszerale Metastasen: Lunge-, Leber , Gehirn- sowie pleurale und peritoneale Beteiligung
b: gemäß Definition in Studie PALOMA-1
c: gemäß Definition in Studie PALOMA-2
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Demografie, Studie PALOMA-2, ITT-Analysis-Set)

Studie **Gruppe**	**Palbociclib+ Letrozol** **N=444**	**Placebo+ Letrozol** **N=222**
Alter in Jahren		
Mittelwert (SD)	61,7 (10,6)	60,6 (11,2)
Ethnie n (%)		
Weiß	344 (77,5)	172 (77,5)
Schwarz	8 (1,8)	3 (1,4)
Asiatisch	65 (14,6)	30 (13,5)
Andere	27 (6,1)	17 (7,7)
Geografische Region n (%)		
Europa	212 (47,7)	95 (42,8)
Nordamerika	168 (37,8)	99 (44,6)
Asien/Pazifik	64 (14,4)	28 (12,6)
Gewicht (kg)		
Mittelwert (SD)	70,7 (16,7)	70,7 (17,0)

SD: Standardabweichung

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Krankheitscharakteristika, Studie PALOMA-2, ITT-Analysis-Set)

Studie **Gruppe**	**Palbociclib+ Letrozol** **N=444**	**Placebo+ Letrozol** **N=222**
ECOG-PS n (%)		
0	257 (57,9)	102 (45,9)
1	178 (40,1)	117 (52,7)
2	9 (2,0)	2 (1,4)
Zeit seit der histopathologischen Diagnose von Brustkrebs[a] (Jahre)		
Mittelwert	6,4	6,2
Viszerale Metastasen[b]		
Ja	217 (48,9)	111 (50,0)
Nein	227 (51,1)	111 (50,0)
Ort der Metastasierung (kategorisiert) n (%)		
ausschließlich Knochenmetastasen	103 (23,2)	48 (21,6)
viszerale Metastasen[c]	213 (48,0)	110 (49,5)
andere nicht-viszerale Metastasen	128 (28,8)	64 (28,8)
Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung		
de novo metastasiert	148 (33,3)	74 (33,3)
≤12 Monate	89 (20,0)	44 (19,8)
>12 Monate	207 (46,6)	104 (46,8)
Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation		
Hormonelle Therapie	253 (57,0)	127 (57,2)
Keine vorangegangene hormonelle Therapie	191 (43,0)	95 (42,8)
Vorangehende Chemotherapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation		
ja	213 (48,0)	109 (49,1)
nein	231 (52,0)	113 (50,9)

a: im Behandlungsarm Placebo+Letrozol liegen bei einer Patientin keine Angaben vor
b: viszerale Metastasen: Lunge-, Leber , Gehirn- sowie pleurale und peritoneale Beteiligung
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Behandlungsdauer [Tage], Studie PALOMA-1/ Phase II, Safety-Analysis-Set)

Studie **Gruppe**	**Palbociclib+ Letrozol**	**Letrozol**
Kombinationstherapie Palbociclib+Letrozol		
N	83	-
Mittelwert (SD)	504, 4 (334,71)	-
Median	428	-
Spanne	7-1242	
Palbociclib		
N	83	-
Mittelwert (SD)	498,5 (336,79)	-
Median	420	-
Spanne	7-1242	-
Letrozol		
N	83	77
Mittelwert (SD)	504,4 (334,71)	338,9 (294,56)
Median	428	231
Spanne	7-1242	28–1194
Die Behandlungsdauer berechnet sich aus dem letzten Tag mit Gabe mindestens eines Medikamentes abzüglich des ersten Tages mit Gabe mindestens eines der Medikamentes SD: Standardabweichung		

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Behandlungsdauer [Tage], Studie PALOMA-2, Safety-Analysis-Set)

Studie **Gruppe**	**Palbociclib+ Letrozol**	**Placebo+ Letrozol**
Kombinationstherapie Palbociclib/Placebo+Letrozol		
N	444	222
Mittelwert (SD)	516,0 (255,08)	424,8 (272,05)
Median	617,5	420
Spanne	1-1037	10–1075
Palbociclib/Placebo		
N	444	222
Mittelwert (SD)	502,6 (260,95)	419,3 (273,67)
Median	603	413
Spanne	1-1037	10–1071

Studie Gruppe	Palbociclib+ Letrozol	Placebo+ Letrozol
Letrozol		
N	444	222
Mittelwert (SD)	516,0 (255,05)	424,8 (272,05)
Median	617,5	420
Spanne	1-1037	10–1075
Die Behandlungsdauer berechnet sich aus dem letzten Tag mit Gabe mindestens eines Medikamentes abzüglich des ersten Tages mit Gabe mindestens eines Medikamentes SD: Standardabweichung		

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studiendesign

PALOMA-1

Bei der Studie PALOMA-1 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, offene Phase-I/II-Studie, um die Wirksamkeit, die Sicherheit und die Pharmakokinetik von Palbociclib in Kombination mit Letrozol und von Letrozol allein für die Erstlinientherapie bei postmenopausalen Frauen mit ER-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem Brustkrebs (d. h. lokal fortgeschritten oder metastasierend) zu bestimmen. Die Studie enthält einen Phase-I-Anteil, um die Sicherheit und Verträglichkeit der Kombination zu bewerten und die Interaktion der Medikamente auszuschließen. Zusätzlich beinhaltet die Studie einen randomisierten, offenen Phase-II-Anteil, der in zwei Teile geteilt ist: in Teil 1 der Phase II wird die Effektivität und die Sicherheit von Palbociclib in Kombination mit Letrozol und von Letrozol allein in der Erstlinienbehandlung bei ER-positiven, HER2-negativen postmenopausalen Patientinnen mit fortgeschrittenem Brustkrebs bewertet; in Teil 2 der Phase II wird diese Therapie in einer prospektiv definierten Subpopulation von ER-positiven, HER2-negativen postmenopausalen Patientinnen mit Tumoren mit Cyclin D1 (CCND1) Genamplifikation und/oder Verlust des p16 Gens (unter anderem bekannt als $p16^{INK4A}$ oder Cyclin-abhängige Kinase-Inhibitor 2A [CDKN2A]) untersucht.

In Phase-I der Studie erfolgte keine Randomisierung, da es nur einen Behandlungsarm gab. Zu Beginn der Phase II der Studie war geplant, 150 Biomarker-positive Patientinnen (CCND1-Genamplifikation und/oder Verlust von p16) im Verhältnis 1:1 in die beiden Behandlungsarme Palbociclib und Letrozol (Arm A) und Letrozol (Arm B) zu randomisieren. Basierend aus den präklinischen Daten, die annehmen ließen, dass Tumore mit CCND1-Amplifikation und/oder Verlust von p16 teilweise sensitiv gegenüber Palbociclib reagieren, wurde der Phase-II-Anteil der Studie nachträglich geändert, um zwei Teile zu beinhalten: in Phase II Teil 1 sollten etwa 60 Patientinnen im Verhältnis 1:1 eingeschlossen werden, die die

Behandlungen Palbociclib und Letrozol (Arm A) oder Letrozol (Arm B) erhielten, in Phase II Teil 2 sollten etwa 150 Patientinnen im Verhältnis 1:1 eingeschlossen werden, die Biomarker-positiv waren. Alle Patientinnen wurden mit den folgenden 2 Stratifizierungsfaktoren randomisiert: Ort der Metastasierung (ausschließlich Knochenmetastasen vs. andere nicht-viszerale Metastasen vs. viszerale Metastasen) und Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-) adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung (>12 Monate vs. ≤12 Monate oder de novo metastasiert). Eine Interimsanalyse der Daten aus Teil 1 der Phase II zeigte, dass die klinische Aktivität von Palbociclib in Kombination mit Letrozol bei der Erstlinienbehandlung von ER-positiven, HER2-negativen fortgeschrittenem Brustkrebs bei postmenopausalen Patientinnen unabhängig vom Biomarkerstatus der Patientinnen war. Die Aufnahme von Patientinnen in Teil 2 der Phase II wurde daraufhin gestoppt, so dass in diesen Teil insgesamt 99 Patientinnen eingeschlossen wurden. Insgesamt wurden in die Phase II der Studie PALOMA-1 165 Patientinnen (Teil 1: 66 Patientinnen, Teil 2: 99 Patientinnen) randomisiert.

Die Phase I und Phase II der Studie bestehen aus je einer Screening-Phase von bis zu 28 Tagen vor Randomisierung, einer aktiven Behandlungsphase bis eines der Abbruchkriterien erfüllt ist und einer Nachbeobachtungsphase von etwa 28 Tagen nach der letzten Studienmedikation.

In Phase I/Zyklus 1 der Studie nehmen die Patientinnen 125 mg Palbociclib morgens oral ein, wobei sie 1 Stunde vor und 2 Stunden nach Einnahme nichts essen sollten. Lediglich im ersten Zyklus, wird Palbociclib für 2 Wochen verabreicht, gefolgt von 1 Woche ohne Behandlung. Letrozol wird im ersten Zyklus nicht verabreicht. Ab Zyklus 2 wird 125 mg Palbociclib täglich oral zusammen mit 2,5 mg Letrozol morgens verabreicht, wobei die Patientinnen angewiesen werden, 1 Stunde vor und 2 Stunden nach Einnahme nichts zu essen. Die Behandlung erfolgt ab Zyklus 2 über 3 Wochen, anschließend werden die Patientinnen 1 Woche nicht mit Palbociclib behandelt. Letrozol wird weiter verabreicht.

In der Phase-II-Studie wird in Behandlungsarm A 125 mg Palbociclib über die Dauer von 3 Wochen täglich oral zusammen mit 2,5 mg Letrozol unabhängig von den Mahlzeiten verabreicht, danach findet eine einwöchige Behandlungspause mit Palbociclib statt. In Behandlungsarm B werden in allen Zyklen täglich nur 2,5 mg Letrozol oral verabreicht.

Für jede Patientin dauert die Behandlungsphase im 28-tägigen Zyklus solange bis das erste Abbruchkriterium erfüllt ist, d. h. sie erhalten die Behandlung bis zu einer Krankheitsprogression, einer symptomatischen Verschlechterung, der Notwendigkeit einer nicht für die Studie vorgesehenen, zusätzlichen Antikrebstherapie, einer unakzeptablen Toxizität, der Entscheidung des Arztes oder des Patientinnen zum Abbruch, bis zum Tod der Patientin, bis die Patientin „Lost to follow-up“ ist oder bis zum Widerruf der Einwilligungserklärung.

Primärer Endpunkt der Phase-I-Studie ist die Sicherheit und Verträglichkeit von Palbociclib in Kombination mit Letrozol bei postmenopausalen Frauen mit ER-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem Brustkrebs. Der primäre Endpunkt der Phase-II-Studie ist die

Untersuchung, ob die Kombination von Palbociclib und Letrozol das progressionsfreie Überleben bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Brustkrebs verbessert. Dabei wird eine Verbesserung von 50% gegenüber einem medianen PFS von 9 Monaten auf 13,5 Monate im Behandlungsarm mit Palbociclib und Letrozol als klinisch relevant betrachtet.

PALOMA-2

Die Studie PALOMA-2 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Palbociclib in Kombination mit Letrozol gegenüber Placebo in Kombination mit Letrozol bei postmenopausalen Frauen mit ER-positivem HER2-negativem fortgeschrittenem Brustkrebs in Erstlinienbehandlung zu untersuchen.

Die in die Studie eingeschlossenen Patientinnen wurden im Verhältnis 2:1 in die beiden Behandlungsarme randomisiert. 444 Patientinnen wurden in den Behandlungsarm Palbociclib+Letrozol randomisiert und 222 Patientinnen in den Behandlungsarm Placebo+Letrozol. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach viszeralen Metastasen (ja vs. nein), krankheitsfreiem Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung (de novo metastasiert vs. ≤12 Monate vs. >12 Monate) und nach der Art der vorangegangenen (neo-)adjuvanten Krebstherapie (hormonelle Therapie vs. keine vorangegangene hormonelle Therapie). Die Studie besteht aus einer Screening Phase von bis zu 28 Tagen vor Randomisierung, einer aktiven Behandlungsphase (unterteilt in Zyklen von je 28 Tagen) und einer Nachbeobachtungsphase, während der alle sechs Monate nach der letzten Dosis der Studienmedikation das Überleben und neue Antikrebstherapieinformationen erhoben werden. Die Behandlung erfolgte in beiden Armen in 28-tägigen Zyklen, wobei die Patientinnen in Behandlungsarm A für 21 Tage einmal täglich mit 125 mg Palbociclib und 2,5 mg Letrozol oral behandelt wurden, gefolgt von 7 Tagen ohne Behandlung mit Palbociclib, in Behandlungsarm B für 21 Tage einmal täglich mit Placebo und 2,5 mg Letrozol, gefolgt von 7 Tagen ohne Behandlung mit Placebo. Für jede Patientin dauert die Behandlungsphase solange bis das erste Abbruchkriterium erfüllt ist, d. h. sie erhalten die Behandlung bis zu einer objektiven Krankheitsprogression, einer symptomatischen Verschlechterung, einer unakzeptablen Toxizität, bis zu ihrem Tod oder ihrem Widerruf der Einwilligungserklärung. Patientinnen können die Behandlung nach ärztlichem Ermessen im eigenen Interesse auch nach dem Eintreten eines durch RECIST-Kriterien definierten Progresses fortsetzen, so lange keine neue Antikrebsbehandlung begonnen hat. In diesem Fall setzen die Patientinnen die routinemäßigen für die Sicherheit relevanten Untersuchungen gemäß Protokoll für die aktive Behandlungsphase fort.

Primärer Endpunkt ist es, die Überlegenheit von Palbociclib in Kombination mit Letrozol über Placebo und Letrozol hinsichtlich der Verlängerung des progressionsfreien Überlebens bei postmenopausalen Patientinnen mit ER-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenen Brustkrebs in Erstlinienbehandlung zu zeigen. Dabei wird eine Verbesserung von 44%

gegenüber einem medianen PFS von 9 Monaten auf 13 Monate im Behandlungsarm mit Palbociclib und Letrozol als klinisch relevant betrachtet.

Patientencharakteristika

In der Studie PALOMA-1/Phase II ist der Mittelwert des Alters der Patientinnen im Palbociclib+Letrozol-Arm 62,7 Jahre, im Letrozol-Arm 63,0 Jahre. In der Studie PALOMA-2 ist der Mittelwert des Alters der Patientinnen im Palbociclib+Letrozol-Arm 61,7 Jahre, im Placebo+Letrozol-Arm 60,6 Jahre. In beiden Studien ist das Alter der Patientinnen somit vergleichbar.

Auch hinsichtlich der Ethnie sind die Behandlungsgruppen in beiden Studien vergleichbar. Bei Studie PALOMA-1/Phase II sind in beiden Behandlungsarmen die Patientinnen überwiegend von weißer Hautfarbe, bei den mit Palbociclib+Letrozol behandelten Patientinnen entspricht dies 90,5%, bei den mit Letrozol Behandelten 88,9%. In beiden Armen hat jeweils eine Patientin (1,2%) eine schwarze Hautfarbe. Im Behandlungsarm Palbociclib+Letrozol sind 7,1% asiatischer Herkunft und 1,2% von anderer Herkunft. Im Behandlungsarm Letrozol sind 4,9% der Patientinnen asiatisch und ebenfalls 4,9% haben eine andere Herkunft. Auch in der Studie PALOMA-2 hat der überwiegende Teil der Patientinnen eine weiße Hautfarbe (in beiden Behandlungsgruppen 77,5%). Im Behandlungsarm Palbociclib+Letrozol haben 1,8% der Patientinnen eine schwarze Hautfarbe, 14,6% der Patientinnen sind asiatisch und 6,1% haben eine andere Herkunft. Im Behandlungsarm Placebo+Letrozol haben 1,4% der Patientinnen eine schwarze Hautfarbe, 13,5% der Patientinnen sind asiatisch und 7,7% haben eine andere Herkunft.

In der Studie PALOMA-1/Phase II stammt der überwiegende Teil der Patientinnen aus Europa (79,8% im Behandlungsarm Palbociclib+Letrozol, 69,1% im Behandlungsarm mit Letrozol). Aus Nordamerika stammen 16,7% der Patientinnen im Behandlungsarm Palbociclib+Letrozol, 27,2% im Behandlungsarm mit Letrozol, jeweils etwa 4% der Patientinnen waren aus anderen Regionen. In der Studie PALOMA-2 stammen 47,7% der Patientinnen im Behandlungsarm mit Palbociclib+Letrozol aus Europa, im Vergleichsarm 42,8% der Patientinnen. Aus Nordamerika stammen 37,8% der Patientinnen im Behandlungsarm mit Palbociclib+Letrozol, im Vergleichsarm 44,6% der Patientinnen. Die übrigen Patientinnen (7,1% bzw. 4,9%) stammen aus der Region Asien/Pazifik.

Auch bezüglich des Gewichts der Patientinnen sind in beiden Studien beide Behandlungsgruppen vergleichbar. In der Studie PALOMA-1/Phase II liegt das mittlere Gewicht der Patientinnen im Behandlungsarm Palbociclib+Letrozol bei 71,0 kg, im Behandlungsarm mit Letrozol bei 68,1 kg. In der Studie PALOMA-2 beträgt das im Mittel gemessene Gewicht der Patientinnen in beiden Behandlungsgruppen 70,7 kg.

Der ECOG-PS zu Baseline betrug in der Studie PALOMA-1/Phase II im Behandlungsarm mit Palbociclib+Letrozol bei 54,8% der Patientinnen 0 und bei 45,2% der Patientinnen 1. Im Behandlungsarm mit Letrozol war der ECOG-PS bei 55,6% der Patientinnen 0 und bei 44,4% der Patientinnen 1. In der Studie PALOMA-2 wiesen 57,9% der Patientinnen im Behandlungsarm Palbociclib+Letrozol einen ECOG-PS von 0 auf und 40,1% einen ECOG-PS

von 1. Im Behandlungsarm Placebo+Letrozol wiesen 45,9% der Patientinnen einen ECOG-PS von 0 auf, 52,7% einen ECOG-PS von 1. Im Unterschied zur Studie PALOMA-1/Phase II gibt es in der Studie PALOMA-2 auch Patientinnen mit einem ECOG-PS von 2, der Anteil ist jedoch in beiden Behandlungsgruppen gering (2% und 1,4%)

In der Studie PALOMA-1/Phase II wurde die Randomisierung stratifiziert nach den Faktoren Ort der Metastasierung (ausschließlich Knochenmetastasen vs. viszerale Metastasen vs. andere nicht-viszerale Metastasen) und Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung (basierend auf Randomisierung) (>12 Monate vs. ≤12 Monate oder de novo metastasiert) durchgeführt. Die Behandlungsgruppen sind bezüglich der Stratifizierungsmerkmale vergleichbar. Ausschließlich Knochenmetastasen weisen etwa jeweils 20% der Patientinnen beider Behandlungsgruppen auf, viszerale Metastasen jeweils knapp die Hälfte der Patientinnen und andere nicht-viszerale Metastasen je ein Drittel der Patientinnen. Das Krankheitsfreie Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung ist bei etwas mehr als der Hälfte der Patientinnen ≤12 Monate bzw. de novo metastasiert.

In der Studie PALOMA-2 wurde die Randomisierung stratifiziert nach den Faktoren Viszerale Metastasen (ja vs. nein), Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung (de novo metastasiert vs. ≤12 Monate vs. >12 Monate) und Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation durchgeführt. Die Behandlungsgruppen sind bezüglich der Stratifizierungsmerkmale vergleichbar. Viszerale Metastasen lagen jeweils bei etwa der Hälfte der Patientinnen vor. Jeweils ein Drittel der Patientinnen hat eine de novo metastasiere Erkrankung, je 20% ein krankheitsfreies Intervall von ≤12 Monaten und jeweils 47% der Patientinnen ein krankheitsfreies Intervall von >12 Monaten. Jeweils 57% der Patientinnen hatte eine vorangegangene hormonelle Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation.

Eine vorangehende Chemotherapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation erhielten in der Studie PALOMA-1/Phase II etwas über 40% der Patientinnen, in der Studie PALOMA-2 die Hälfte der Patientinnen beider Behandlungsgruppen.

Die mediane Behandlungsdauer in der Studie PALOMA-1/Phase II betrug im Behandlungsarm Palbociclib+Letrozol für die Behandlung mit Palbociclib 420 Tage, die Behandlung mit Letrozol 428 Tage. Im Behandlungsarm mit Letrozol betrug die mediane Behandlungsdauer 231 Tage und war damit wesentlich kürzer als im Behandlungsarm mit Palbociclib+Letrozol. In der Studie PALOMA-2 betrug die Behandlungsdauer im Behandlungsarm mit Palbociclib+Letrozol im Median 603 Tage mit Palbociclib und 618 Tage mit Letrozol. Die Behandlungsdauer im Behandlungsarm mit Placebo+Letrozol betrug im Median 413 Tage mit Placebo und 420 Tage mit Letrozol und ist damit ebenfalls wesentlich kürzer als im Behandlungsarm mit Palbociclib+Letrozol.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Nach Ansicht des pharmazeutischen Unternehmers sind die Ergebnisse der Studien PALOMA-1 und PALOMA-2 voll umfänglich auf den deutschen Versorgungskontext

übertragbar. Dies lässt sich anhand der vorstehend dargelegten Studiencharakteristika wie folgt begründen:

- Die Anwendung von Palbociclib in Kombination mit Letrozol im Vergleich zu Letrozol erfolgte Label- und Leitlinienkonform in der vorgesehenen Zielgruppe: zur Behandlung von Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer (9). Durch die Einschlusskriterien zu den vorliegenden Phase-III-Studien, PALOMA-1 und PALOMA-2, wurde gewährleistet, dass die Studienergebnisse die zu erwartenden Therapieerfolge in der vorgesehenen Zielgruppe innerhalb des Versorgungskontextes in Deutschland widerspiegeln.

  Auch wenn nur postmenopausale Frauen in den Studien aufgenommen wurden und im Label keine klar formulierte Einschränkung mehr auf postmenopausale Patientinnen erfolgt, stellt der Zulassungstext die klare Bedingung, dass bei prä- oder perimenopausalen Frauen die endokrine Therapie mit einem Luteinisierendes Hormon Releasing Hormon (LHRH)-Agonisten kombiniert werden sollte. Prämenopausale, mit einem LHRH-Agonisten behandelte Patientinnen entsprechen hormonell/biologisch wie auch klinisch einer postmenopausalen Patientin. Durch diese Maßnahme werden alle Patientinnen somit für die Dauer der Behandlung funktionell in die Postmenopause überführt (vgl. auch Modul 3 B des vorliegenden Dossiers).

- Brustkrebs ist eine Tumorerkrankung, von der nahezu ausschließlich Frauen betroffen sind; nur in sehr seltenen Fällen sind auch Männer betroffen (unter 1%) (97). In den der vorliegenden Bewertung eingeschlossenen Studien PALOMA-1 und PALOMA-2 wurden daher ausschließlich Frauen eingeschlossen. Das durchschnittliche Alter der betrachteten Studienpopulation lag bei 61-63 Jahren. Dies deckt sich mit der Altersverteilung der Erkrankung in der deutschen Bevölkerung, in der das mediane Erkrankungsalter bei 64 Jahren liegt (98). Der Großteil der Patientinnen in beiden Studien war Kaukasier. Eine weitestgehende Übereinstimmung hinsichtlich demografischer Faktoren zwischen der eingeschlossenen Studienpopulation und der deutschen Zielpopulation ist demnach gegeben.

- In beiden Studien waren die Patientinnen zu nahezu gleichen Anteilen von viszeralen bzw. nicht-viszeralen Metastasen betroffen. Ausschließlich an prognostisch günstigeren Knochenmetastasen waren nur etwa jeweils 20% der Patientinnen erkrankt. Aus der oben genannten Kohorte von Patientinnen mit primären Brustkrebs aus dem Tumorregister München (TRM) entwickelten 2.599 Patientinnen innerhalb der ersten 5 Jahre nach initialer Diagnose Metastasen, und zwar waren zu 47% Knochen, zu 29% die Lungen, zu 35% die Leber, zu 22% das Zentralnervensystem, zu 11% die Haut, zu 15% entfernte Lymphknoten und zu 51% andere Stellen betroffen (6). Da wiederum der Großteil der Metastasierungen an zwei oder mehr Stellen auftritt (61% synchron, 82% metachron) (6), erscheint ein Anteil von 20% ausschließlicher Knochenbeteiligung, wie in den Studien, gegenüber 47% Knochenmetastasen insgesamt in der Auswertung des TRM stimmig. Somit ist nachvollziehbar, dass in

den Studien keine bevorzugte Auswahl an prognostisch günstigerer Metastasierung stattgefunden hat, sondern dass eine der Realität entsprechende Aufteilung vorliegt.

- Die Resultate der Studien waren über alle Subgruppen hinweg konsistent. Es konnten keine effektmodifizierenden Einflüsse identifiziert werden, die auf signifikante Ungleichverteilungen innerhalb der Studien schließen lassen könnten.

- Die Bedingungen, unter denen die Studienteilnehmerinnen die Behandlung laut Protokoll abbrechen konnten, entsprechen denen in der klinischen Versorgung, basierend auf den maßgeblichen Leitlinien für Therapieempfehlungen in dieser Indikation (9): bei Krankheitsprogression, symptomatischer Verschlechterung oder unakzeptabler Toxizität. Zusätzliche Möglichkeiten zum Abbruch lagen in der Entscheidungsfreiheit von Arzt oder Patientinnen, so wie es der klinischen Realität entspricht.

Da die Studienpopulationen die vorgesehene Zielpopulation abdecken, und gleichzeitig deren demografische und krankheitsspezifischen Charakteristika erfüllen, sieht der pharmazeutische Unternehmer die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext als gewährleistet an.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
PALOMA-1	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
PALOMA-2	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie PALOMA-1 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, offene Studie, die einen Phase-I- und einen Phase-II-Teil beinhaltet. Eine Randomisierung erfolgte lediglich in Phase II.

Die Randomisierungssequenz wurde adäquat computerbasiert erzeugt. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt mittels IWRS (Interactive Web Response System). Die Patientinnen wurden mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 in den Behandlungsarm Palbociclib plus Letrozol (Arm A) oder Letrozol (Arm B) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem Ort der Metastasierung (viszeral vs. nur in Knochen vs. andere) und nach dem erkrankungsfreien Intervall (>12 Monate vs. ≤12 Monate vom Ende der adjuvanten Behandlung bis zum Wiederauftreten der Erkrankung oder de novo metastasiert). Es war keine Verblindung von Patientinnen oder Behandlern vorgesehen. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass durch das offene Studiendesign bei objektiv gemessenen Endpunkten keine Verzerrung der Ergebnisse hervorgerufen wird. Darüber hinaus wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichtserstattung identifiziert, somit wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie als niedrig eingestuft.

Bei der Studie PALOMA-2 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat computerbasiert erzeugt. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt mittels IRT (Interactive Randomization Technology). Die Patientinnen wurden mit einem Zuteilungsverhältnis von 2:1 in den Behandlungsarm Palbociclib+Letrozol (Arm A) oder Placebo+Letrozol (Arm B) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach viszeralen Metastasen (ja vs. nein), nach dem Krankheitsfreiem Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung (de novo metastasierend vs. ≤12 Monate vs. >12 Monate) und nach der Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-) adjuvanten Situation (hormonelle Therapie vs. keine vorangegangene hormonelle Therapie). Patientinnen und Behandler waren verblindet. Darüber hinaus wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichtserstattung identifiziert, somit wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Gesamtüber-leben (OS)**	**Progressions-freies Überleben (PFS)**	**Symptomatik [EQ-5D VAS]**	**Gesundheitsbezogene Lebensqualität [FACT-B Total Score, FACT-G Total Score, BCS, TOI, FACT-G Subskalen]**	**Unerwünschte Ereignisse**
PALOMA-1 Phase II	ja	ja	nein	nein	ja
PALOMA-2	ja	ja	ja	ja	ja

BCS: Breast Cancer Subscale; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy - General; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; TOI: Trial Outcome Index; VAS: Visuelle Analogskala

Unter dem Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B Total Scores, des FACT-G Total Scores, des BCS, des TOI und der FACT-G Subskalen werden mehrere Endpunkte unter einem Überbegriff gesammelt betrachtet, da sie zusammenhängen und/oder auf der gleichen Analysepopulation basieren bzw. mittels standardisierter Methoden erhoben wurden. Das Verzerrungspotenzial kann für diese Endpunkte gemeinsam bewertet werden.

4.3.1.3.1 Gesamtüberleben (OS) – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-17: Operationalisierung von Gesamtüberleben (OS)

Studie	Operationalisierung
PALOMA-1/ Phase II	Das OS war ein sekundärer Wirksamkeitsendpunkt in der Phase-II-Studie. Er wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod durch jegliche Ursache. Die Gesamtüberlebenszeit der Patientinnen wurde zensiert zum letzten bekannten Zeitpunkt vor der Analyse, an welchem die Patientin nachweislich am Leben war. Die Dauer des OS war der Zeitpunkt des Todes oder des Zensierungszeitpunktes minus dem Randomisierungszeitpunkt plus einen Tag, umgerechnet in Monate.
PALOMA-2	Das OS war ein sekundärer Wirksamkeitsendpunkt in der Studie. Er wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod durch jegliche Ursache. Die Gesamtüberlebenszeit von Patientinnen wurde zensiert zum letzten bekannten Zeitpunkt vor der Analyse, an welchem die Patientin nachweislich am Leben war. Die Dauer des OS war der Zeitpunkt des Todes oder des Zensierungszeitpunktes minus dem Randomisierungszeitpunkt plus einen Tag, umgerechnet in Monate. Das OS liegt zum Datenschnitt nicht vor. Um die finale Analyse aus statistischer Sicht abzusichern, liegen die Daten zum Datenschnitt zwar einem externen Data Monitoring Committee vor, stehen jedoch im Rahmen des Dossiers noch nicht zur Verfügung. Die Analyse des OS wird erst bei der finalen Analyse durchgeführt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben (OS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
PALOMA-1/ Phase II	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

PALOMA-1/Phase II

Die Analyse des Gesamtüberlebens bestand in der Studie PALOMA-1/Phase II aus einem Vergleich von zwei Behandlungsarmen mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests (zweiseitig). Das HR der Mortalität und das entsprechende 95%-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards berechnet. Ein HR kleiner als 1 zeigt eine Reduktion des HR zugunsten von Palbociclib und Letrozol an. Das mediane Gesamtüberleben wurde mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Stratifizierungsfaktor war die Kohorte innerhalb des Phase-II-Teils der Studie.

Die Endpunkterheber und Patientinnen waren in der Studie PALOMA-1 nicht verblindet. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass das offene Studiendesign keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial hat, da es sich beim Gesamtüberleben um einen objektiv gemessenen Endpunkt handelt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt gemäß der Randomisierung ausgewertet wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte können für den Endpunkt Gesamtüberleben nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt in der Studie PALOMA-1/Phase II als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Gesamtüberleben (OS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-1/Phase II, jeweils ITT-Analysis-Set)

	Palbociclib+ Letrozol	**Letrozol**
PALOMA-1/Phase II	**N=84**	**N=81**
Anzahl Ereignisse n (%)	30 (35,7)	31 (38,3)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR	0,81	
[95%-KI]	[0,49; 1,35]	
p-Wert (Log-Rank-Test)	0,4210	
Unstratifizierte Analyse		
HR	0,81	
[95%-KI]	[0,49; 1,34]	
p-Wert (Log-Rank-Test)	0,4118	
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen Überlebens (Monate)[b] [95%-KI][c]	37.5 [28.4; NE]	33.3 [26.4; NE]

a: nach Kohorte innerhalb des Phase-II-Teils der Studie PALOMA-1
b: schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage (365,25/12).
c: nach Brookmeyer and Crowley
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht

Bezüglich des Gesamtüberlebens zeigt sich in der Studie PALOMA-1/Phase II ein numerischer, jedoch statistisch nicht signifikanter Behandlungseffekt zugunsten der Behandlung mit Palbociclib+Letrozol. Das mediane Überleben wurde aufgrund der geringen Anzahl (insgesamt 61) an Ereignissen in beiden Behandlungsgruppen noch nicht erreicht, daher sind die Daten zum Gesamtüberleben als unreif zu betrachten.

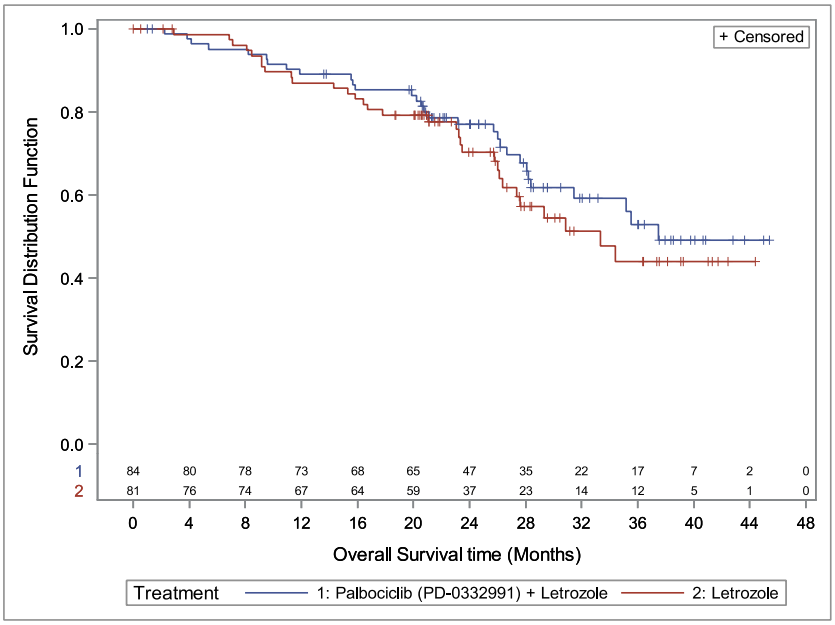

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Plot für OS aus RCT (Studie PALOMA-1/Phase II), Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Für den Endpunkt OS wird keine Meta-Analyse dargestellt, da hier Daten aus nur einer Studie vorliegen. Eine ausführliche Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.2 Progressionsfreies Überleben (PFS) – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-20: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben (PFS)

Studie	Operationalisierung
PALOMA-1/ Phase II	PFS war der primäre Wirksamkeitsendpunkt in der Phase-II-Studie. Er wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierungsdatum (Phase II) und dem Zeitpunkt der ersten Dokumentation einer objektiven Krankheitsprogression oder des Todes durch jegliche Ursache, je nachdem was früher eintrat. Das PFS von Patientinnen, bei denen bekannt war, dass sie noch am Leben waren, dass sie unter Therapie standen oder sich innerhalb von 28 Tagen nach Studienabbruch befanden und dass sie progressionsfrei waren, wurde auf den Zeitpunkt der letzten objektiven Krankheitsbeurteilung ohne Krankheitsprogression zensiert. Das PFS von Patientinnen, die bei Baseline keine adäquate Krankeitsbeurteilung aufwiesen, wurde auf den Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Das PFS von Patientinnen, die keine Krankheitsbeurteilung während der Studie aufweisen, wurde auf den Zeitpunkt der Randomisierung zensiert, außer wenn sie vor der ersten geplanten Beurteilung verstorben waren. Das PFS von Patientinnen mit mindestens einer Kranheitsbeurteilung während der Studie, die aus der Studie ausschieden und bei denen keine Krankheitsprogression oder Tod dokumentiert war, wurde zensiert zum Zeitpunkt der letzten objektiven Tumorbeurteilung ohne Progression. Krankheitsprogression wurde vom Prüfarzt anhand der RECIST v1.0 Kriterien bestimmt. Die Dauer des PFS war der Zeitpunkt des Ereignisses oder des Zensierungszeitpunktes minus dem Randomisierungszeitpunkt plus einen Tag, umgerechnet in Monate.
PALOMA-2	PFS war der primäre Wirksamkeitsendpunkt in der Studie. Er wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierungsdatum und dem Zeitpunkt der ersten Dokumentation einer objektiven Krankheitsprogression oder des Todes durch jegliche Ursache, je nachdem was früher eintrat. Das PFS von Patientinnen, bei denen bekannt war, dass sie noch am Leben und progressionsfrei waren, wurde auf den Zeitpunkt der letzten objektiven Krankheitsbeurteilung ohne Krankheitsprogression zensiert. Das PFS von Patientinnen, die bei Baseline keine adäquate Krankeitsbeurteilung aufwiesen, wurde auf den Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Das PFS von Patientinnen, die keine Krankheitsbeurteilung während der Studie aufwiesen, wurde auf den Zeitpunkt der Randomisierung zensiert, außer wenn sie vor der ersten geplanten Beurteilung verstorben waren. Zudem wurde das PFS von Patientinnen, die vor der dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod eine neue Antikrebsbehandlung starteten, zum Zeitpunkt der letzten Tumorbeurteilung ohne Progression vor Start der neuen Therapie zensiert. Das PFS wurde vom Prüfarzt anhand der RECIST v1.1 Kriterien bestimmt. Die Dauer des PFS war der Zeitpunkt des Ereignisses oder des Zensierungszeitpunktes minus dem Randomisierungszeitpunkt plus einen Tag, umgerechnet in Monate.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreies Überleben (PFS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
PALOMA-1/ Phase II	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
PALOMA-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

PALOMA-1/Phase II

Die Analyse des Progressionsfreien Überlebens bestand in der Studie PALOMA-1/Phase II aus einem Vergleich von zwei Behandlungsarmen mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests (zweiseitig). Das HR des Progressionsfreien Überlebens und das entsprechende 95%-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards berechnet. Ein HR kleiner als 1 zeigt eine Reduktion des HR zugunsten von Palbociclib+Letrozol an. Das mediane progressionsfreie Überleben wurde mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Stratifizierungsfaktoren waren der Ort der Metastasierung (ausschließlich Knochenmetastasen vs. andere nicht-viszerale Metastasen vs. viszerale Metastasen) sowie Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-) adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung (>12 Monate vs. ≤12 Monate oder de novo metastasiert) sowie nach Kohorte innerhalb des Phase-II-Teils der Studie (Kohorte 1 vs. Kohorte 2).

Das durch den Prüfarzt beurteilte PFS wurde anhand der RECIST Kriterien bestimmt. Die verblindete unabhängige zentrale PFS-Einschätzung wird im Rahmen des Dossiers nicht dargestellt, da der primäre Endpunkt der Studie das vom Prüfarzt beurteilte PFS war.

Die Endpunkterheber und Patientinnen waren in der Studie PALOMA-1/Phase II nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt gemäß der Randomisierung ausgewertet wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte können für den Endpunkt progressionsfreies Überleben nicht identifiziert werden.

Da eine Verzerrung aufgrund des offenen Designs der Studie nicht ausgeschlossen werden kann wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PFS als hoch eingestuft.

PALOMA-2

Die Analyse des Progressionsfreien Überlebens (PFS) bestand in einem Vergleich von zwei Behandlungsarmen mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests (zweiseitig). Das HR des PFS und das entsprechende 95%-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards berechnet. Ein HR kleiner als 1 zeigt eine Reduktion des HR zugunsten von Palbociclib und Letrozol an. Das mediane progressionsfreie Überleben wurde mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Stratifizierungsfaktor ist das Vorliegen viszeraler Metastasen (ja vs. nein).

Die Endpunkterheber und die Patientinnen waren in der Studie PALOMA-2 verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt gemäß der Randomisierung ausgewertet wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte können für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt in der Studie PALOMA-2 als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS)für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben (PFS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie PALOMA-1/Phase-I, ITT-Analysis-Set)

	Palbociclib+ Letrozol N=12
Anzahl Ereignisse n (%)	7 (58,3)
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen Überlebens (Monate)[a] [95%-KI][b]	24,8 [6,1; NE]
a: schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage b: nach Brookmeyer and Crowley HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: nicht erreicht	

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben (PFS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie PALOMA-1/Phase II und Studie PALOMA-2, jeweils ITT-Analysis-Set)

	Palbociclib+ Letrozol	**(Placebo+) Letrozol**
PALOMA-1/Phase II	**N=84**	**N=81**
Anzahl Ereignisse n (%)	41 (48,8)	59 (72,8)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[b]	0,49	
[95%-KI]	[0,32; 0,75]	
p-Wert (Log-Rank-Test)	0,0008	
Unstratifizierte Analyse		
HR[b]	0.41	
[95%-KI]	[0,28; 0,62]	
p-Wert (Log-Rank-Test)	<0,0001	
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen Überlebens (Monate)[c] [95%-KI][d]	20,2 [13,8; 27,5]	10,2 [5,7; 12,6]
PALOMA-2	**N=444**	**N=222**
Anzahl Ereignisse n (%)	194 (43,7)	137 (61,7)
Stratifizierte Analyse[e]		
HR[b]	0,58	
[95%-KI]	[0,46; 0,72]	
p-Wert (Log-Rank-Test)	<0,0001	
Unstratifizierte Analyse		
HR[b]	0,57	
[95%-KI]	[0,46; 0,71]	
p-Wert (Log-Rank-Test)	<0,0001	
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen Überlebens (Monate)[d] [95%-KI][d]	24,8 [22,1; NE]	14,5 [12,9; 17,1]
Gesamt [f]		
HR	0,56	
[95%-KI]	[0,46; 0,68]	
p-Wert des Gesamteffekts	<0,0001	

a: nach Ort der Metastasierung und Krankheitsfreiem Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung sowie nach Kohorte innerhalb des Phase-II-Teils der Studie

b: Annahme proportionaler Hazards, ein HR kleiner als 1 zeigt eine Reduktion des HR zugunsten von Palbociclib+Letrozol

c: schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage

d: nach Brookmeyer and Crowley

	Palbociclib+ Letrozol	**(Placebo+) Letrozol**
e: nach viszeralen Metastasen f: Gesamtschätzer der Meta-Analyse(Modell mit zufälligen Effekten) HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: nicht erreicht		

Bezüglich des PFS zeigt sich in der Studie PALOMA-1/Phase II ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten der Behandlung mit Palbociclib+Letrozol. Das mediane PFS ist im Palbociclib+Letrozol-Arm nahezu doppelt so hoch wie im Letrozol-Arm (20,2 vs. 10,2 Monate). Das HR [95%-KI] liegt in der stratifizierten Analyse bei 0,49 [0,32; 0,75], der p-Wert ist 0,0008. Die unstratifizierte Analyse bestätigt dieses Ergebnis. In der Studie PALOMA-2 besteht ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten der Behandlung mit Palbociclib+Letrozol. Das mediane PFS ist im Palbociclib+Letrozol-Arm mehr als 10 Monate länger als im Placebo+Letrozol-Arm (24,8 vs. 14,5 Monate). Das HR [95%-KI] liegt bei 0,58 [0,46; 0,72], der p-Wert ist <0,0001. Auch in dieser Studie wird dieses Ergebnis durch die unstratifizierte Analyse bestätigt. Das längere PFS zeigt sich in einer frühen und deutlichen Abspaltung der Kurven der Kaplan-Meier-Plots der beiden Studien.

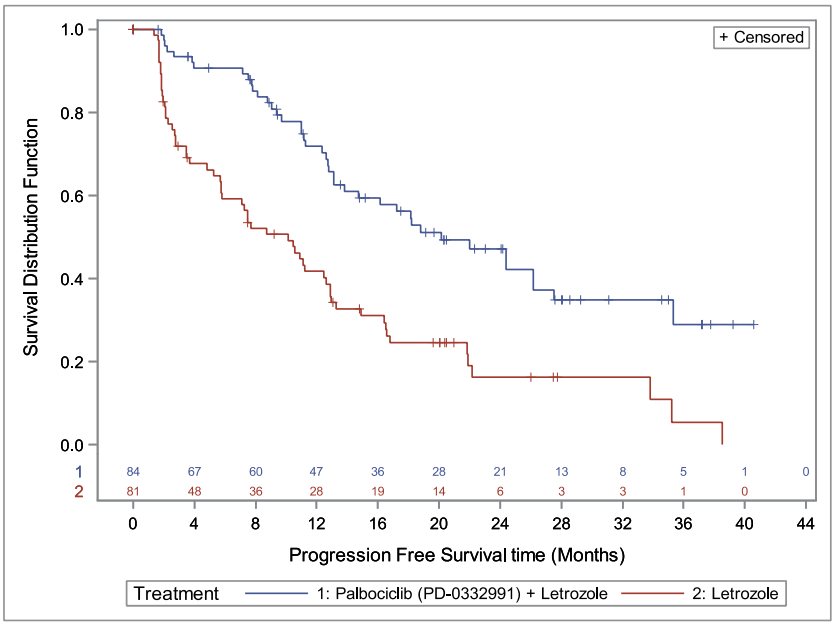

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Plot für PFS aus RCT (Studie PALOMA-1/Phase II), Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol

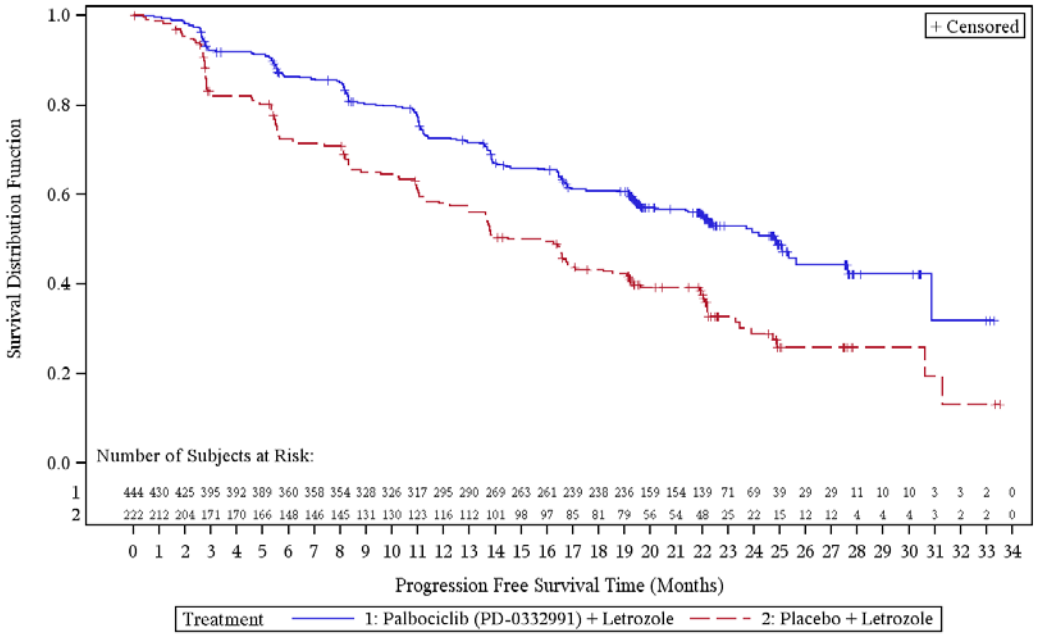

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Plot für PFS aus RCT (Studie PALOMA-2), Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

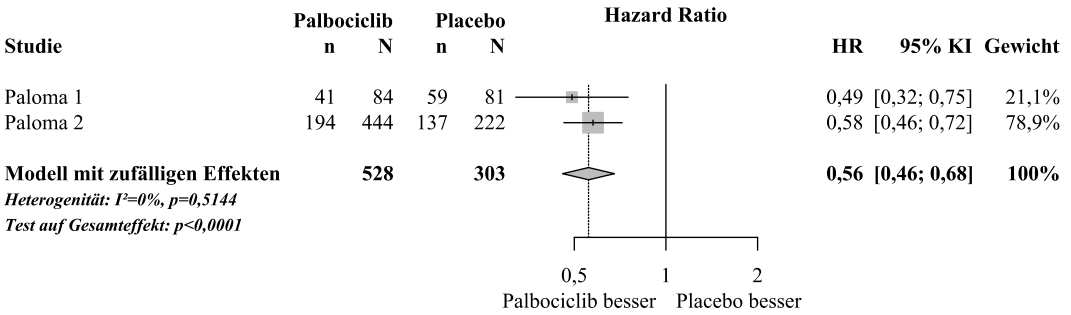

Abbildung 5: Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **PFS** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol

Die Meta-Analyse des PFS ergibt bei homogener Datenlage (I^2=0%; p=0,5144) einen statistisch signifikanten Vorteil für Palbociclib+Letrozol mit einem HR [95%-KI] von 0,56 [0,46; 0,68], und einem p-Wert des Gesamteffekts von <0,0001.

Eine ausführliche Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.3 Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende

Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-24: Operationalisierung von Zeit bis zur ersten nachfolgenden (intravenösen) Chemotherapie

Studie	Operationalisierung
PALOMA-2	Es werden Zwei Endpunkte mit analoger Operationalisierung betrachtet: 1. Die Zeit bis zur ersten nachfolgen Chemotherapie (oral eingenommen oder intravenös verabreicht) 2. Die Zeit bis zur ersten intravenös verabreichten Chemotherapie Die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierungsdatum und dem Zeitpunkt der ersten nachfolgenden Chemotherapie mit einem der folgenden intravenös verabreichten Chemotherapeutika (99): • Cyclophosphamide • Cyclophosphamide Monohydrate • Docetaxel • Doxorubicin • Doxorubicin Hydrochloride • Epirubicin • Epirubicin Hydrochloride • Fluorouracil • Ifosfamid • Methotrexate • Mitomycin • Mitoxantrone • Liposomal Doxorubicin Hydrochloride • Paclitaxel • Paclitaxel Albumin • Pegylated Liposomal Doxorubicin Hydrochloride • Vincristine und/oder auschließlich der Gabe eines der folgenden unter anderem oral eingenommenen Chemotherapeutika: • Capecitabine • Eribulin • Eribulin Mesilate • Gemcitabine • Gemcitabine Hydrochloride • Vinorelbine Tartrate • Vinorelbine Die Dauer der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie war der Zeitpunkt der ersten nachfolgenden Chemotherapie oder des Zensierungszeitpunktes minus dem Randomisierungszeitpunkt plus einen Tag, umgerechnet in Monate. Zensiert wurde bei Tod, Studienabbruch oder zum Zeitpunkt des Datenschnitts.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur ersten nachfolgenden (intravenösen) Chemotherapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
PALOMA-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

PALOMA-2

Die Analyse der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie bestand in einem Vergleich von zwei Behandlungsarmen mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests (zweiseitig). Das HR der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie und das entsprechende 95%-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell unter Annahme proportionaler Hazards berechnet. Ein HR kleiner als 1 zeigt eine Reduktion des HR zugunsten von Palbociclib und Letrozol an. Die mediane Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie wurde mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Stratifizierungsfaktor war der Ort der Metastasierung (viszeral vs. nicht-viszeral).

Die Endpunkterheber und die Patientinnen waren in der Studie PALOMA-2 verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt gemäß der Randomisierung ausgewertet wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte können für den Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt in der Studie PALOMA-2 als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie PALOMA-2, ITT-Analysis-Set)

	Palbociclib+ Letrozol	**Placebo+ Letrozol**
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie	**N=444**	**N=222**
Anzahl Ereignisse n (%)	107 (24,1)	71 (32,0)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[b]	0,70	
[95%-KI]	[0,52; 0,94]	
p-Wert (Log-Rank-Test)	0,0173	
Unstratifizierte Analyse		
HR[b]	0,71	
[95%-KI]	[0,52; 0,95]	
p-Wert (Log-Rank-Test)	0,0215	
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen Überlebens (Monate)[d] [95%-KI][d]	NE [30,8; NE]	NE [NE; NE]
Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie	**N=444**	**N=222**
Anzahl Ereignisse n (%)	71 (16,0)	51 (23,0)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[b]	0,66	
[95%-KI]	[0,46; 0,95]	
p-Wert (Log-Rank-Test)	0,0244	
Unstratifizierte Analyse		
HR[b]	0,70	
[95%-KI]	[0,47; 0,96]	
p-Wert (Log-Rank-Test)	0,0273	
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen Überlebens (Monate)[d] [95%-KI][d]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]

a: nach viszeralen Metastasen
b: Annahme proportionaler Hazards, ein HR kleiner als 1 zeigt eine Reduktion des HR zugunsten von Palbociclib+Letrozol
c: schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage
d: nach Brookmeyer and Crowley
HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, NE: nicht erreicht

Bezüglich der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie zeigt sich in der Studie PALOMA-2 ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten der Behandlung mit

Palbociclib+Letrozol. Das HR [95%-KI] liegt in der stratifizierten Analyse bei 0,70 [0,52; 0,94], der p-Wert ist 0,0173. Die unstratifizierte Analyse bestätigt dieses Ergebnis.

Bezüglich der Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie zeigt sich in der Studie PALOMA-2 ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten der Behandlung mit Palbociclib+Letrozol. Das HR [95%-KI] liegt in der stratifizierten Analyse bei 0,66 [0,46; 0,95], der p-Wert ist 0,0244. Die unstratifizierte Analyse bestätigt dieses Ergebnis.

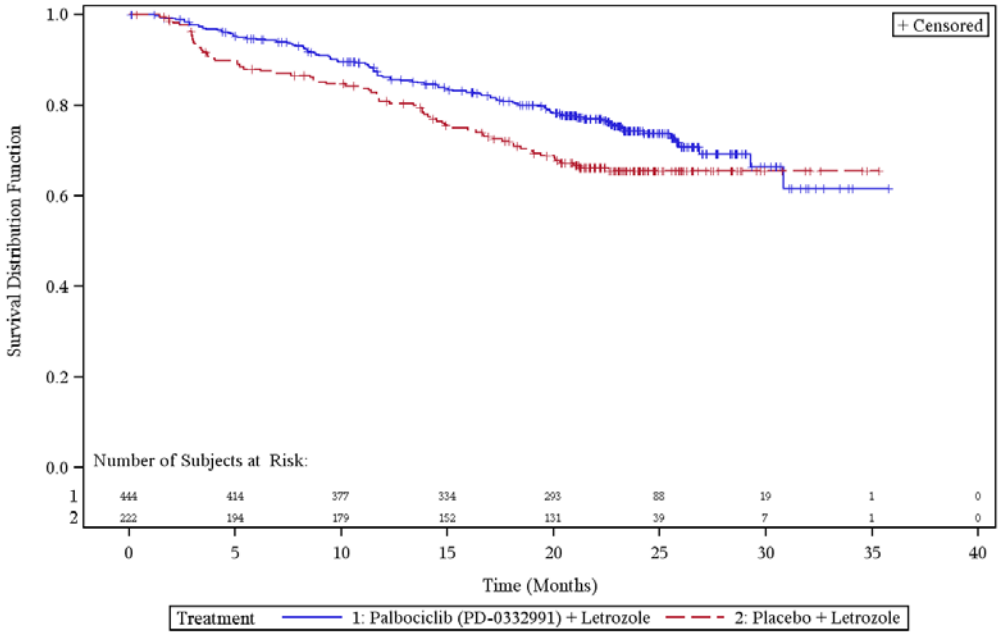

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie aus RCT (Studie PALOMA-2), Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol

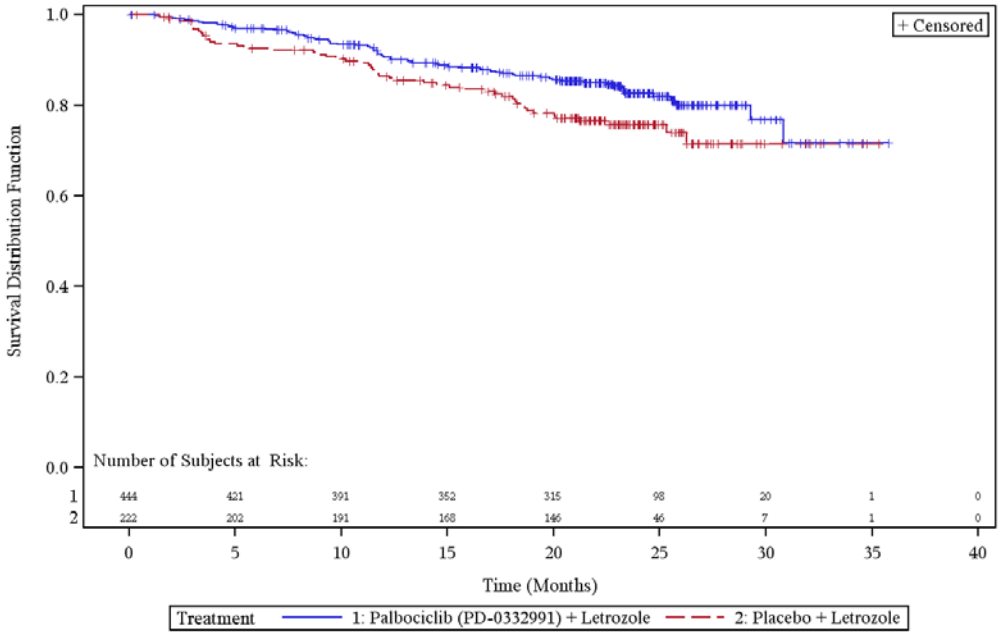

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie aus RCT (Studie PALOMA-2), Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse wird nicht durchgeführt, da die Ergebnisse nur für eine Studie vorliegen. Eine ausführliche Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.4 Symptomatik anhand des Items EQ-5D VAS – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-27: Operationalisierung des Endpunkts Symptomatik anhand des Items EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
PALOMA-2	Der Vergleich der Symptomatik zwischen den Behandlungsarmen war ein sekundärer Endpunkt in der Studie. Anhand des EQ-5D VAS Der EQ-5D ist ein patientenberichtetes generisches Instrument zur Messung des Gesundheitszustands von Patienten. Der Fragebogen umfasst folgende fünf Dimensionen: Mobilität, Selbstsorge, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/ körperliche Beschwerden und Angst/Depression. Anhand einer visuellen Analogskala (EQ-Visual Analogue Scale [VAS]) können die Patientinnen ihren Gesundheitsstatus auf einer 100 Punkte-Skala von 0 (schlechtestmöglicher Gesundheitsstatus) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitsstatus) bewerten. Es wird der Gesundheitsstatus basierend auf EQ-5D VAS dargestellt (Baseline und Veränderung von Baseline zu Behandlungsende mittels MMRM-Analyse). Der EQ-5D VAS wird für Patientinnen der ITT Population evaluiert, die mindestens einen Wert zu und nach Baseline vor Beendigung der Studienmedikation aufweisen (PRO-Analysis-Set).
EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; ITT: Intention to treat; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; VAS: Visuelle Analogskala	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik anhand des Items EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PALOMA-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

PALOMA-2

Der Fragebogen EQ-5D VAS war vor der Einnahme der Studienmedikation am Tag 1 des Zyklus 1 bis 3, dann an Tag 1 der Zyklen 5, 7, 9 etc. und zur letzten Untersuchung am Ende

der Behandlung von den Patientinnen auszufüllen. Dabei sollte das Ausfüllen der Fragebögen in der Regel durch die Patientinnen am Tag der Untersuchung in der Klinik jeweils vor den weiteren studienbezogenen Untersuchungen stattfinden.

Im Rahmen der Nutzenbewertung wird der Gesundheitsstatus basierend auf EQ-5D VAS betrachtet. Subgruppenanalysen werden basierend auf dem EQ-5D VAS nicht durchgeführt. Bezüglich EQ-5D VAS wird eine MMRM-Analyse zur Veränderung des Scores ab Baseline bis Behandlungsende für beide Behandlungsgruppen dargestellt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik anhand des Items EQ-5D VAS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Symptomatik (Baseline und Veränderung von Baseline zu Behandlungsende) anhand des EQ-5D VAS aus RCT (MMRM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie PALOMA-2, PRO-Analysis-Set)

	Palbociclib+Letrozol N | BL (SD) | N | Δ (SD)	**Placebo+Letrozol N | BL (SD) | N | Δ (SD)**	**MWD[a] [95%-KI]; p-Wert**
Gesundheitsstatus basierend auf VAS	432 | 71,3 (21,16) | 179 | -3,4 (21,16)	216 | 72,3 (19,83) | 131 | -0,6 (17,85)	-0,17 [-2,29, 1,93]; 0,8685

a: Analyse basiert auf einem MMRM-Modell
BL: Baseline; KI:Konfidenzintervall; MWD Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala; Δ: Differenz Endwert-Baseline

Hinsichtlich des Endpunktes Symptomatik anhand des Items EQ-5D VAS ergibt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse wird nicht durchgeführt, da die Ergebnisse nur für eine Studie vorliegen. Eine ausführliche Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-30: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
PALOMA-2	Der Vergleich der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen den Behandlungsarmen war ein sekundärer Endpunkt in der Studie. <u>Anhand des FACT-B</u> FACT-B ist ein modulares Instrument, um die Gesundheitsbezogene Lebensqualität zu erfassen. Es besteht aus dem onkologischen Kernfragebogen FACT-G, welcher um ein brustkrebsspezifisches Modul erweitert wird. Der FACT-G ist eine 27 Fragen umfassende Zusammenstellung von generellen Fragen, die in 4 Domänen eingeteilt werden: körperliches Wohlbefinden, soziales/familiäres Wohlbefinden, emotionales Wohlbefinden und funktionales Wohlbefinden. Der FACT-B besteht aus dem Fragebogen FACT-G und einem indikationsspezifischem Modul, welches 10 weitere brustkrebsspezifische Fragen umfasst (Breast Cancer Subscale, BCS). Somit ergeben sich insgesamt 37 Fragen im FACT-B. Niedrige Werte geben keine Übereinstimmung mit den Fragen, hohe Werte eine hohe Übereinstimmung mit den Fragen wieder (0 = gar nicht; 1 = ein bisschen; 2 = etwas; 3= ziemlich viel; 4 = sehr viel). Der Trial Outcome Index (TOI) besteht aus den Domänen körperliches Wohlbefinden, funktionales Wohlbefinden und dem brustspezifischen Modul BCS. Er besteht aus insgesamt 24 Fragen. Dargestellt werden folgende Scores: - FACT-G Gesamtscore - FACT-B Gesamtscore - Breast Cancer Subscale (BCS) - Trial Outcome Score (TOI) sowie die Domänen - körperliches Wohlbefinden - soziales/familiäres Wohlbefinden - emotionales Wohlbefinden - funktionales Wohlbefinden Folgende Analysen werden zu den einzelnen Scores und Domänen dargestellt: - Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskalen (Abnahme des Scores um die jeweilige Minimal Important Difference [MID]) im Vergleich zur Baseline - MMRM-Analyse zur Veränderung des Scores ab Baseline bis Behandlungsende In der Ereigniszeitanalyse wurde eine Patientin als Responder gewertet, sobald er zu mindestens einem Zeitpunkt nach Baseline eine Verschlechterung um die jeweilige MID des Scores aufwies, unabhängig davon, ob und wie viele fehlende Werte vorlagen. Die MID der Scores sind unterschiedlich, abhängig von der Anzahl Fragen, die für den jeweiligen Score/die Domäne herangezogen werden (100, 101): - FACT-B Gesamtscore: 7-8 Punkte - FACT-G Gesamtscore: 5-6 Punkte - Breast Cancer Subscale (BCS): 2-3 Punkte - Trial Outcome Score (TOI): 5-6 Punkte - körperliches Wohlbefinden: 2-3 Punkte - soziales/familiäres Wohlbefinden: 2-3 Punkte - emotionales Wohlbefinden: 2-3 Punkte - funktionales Wohlbefinden: 2-3 Punkte Für die Berechnung der Responder-Analyse wurde jeweils der kleinere Wert der angegebenen

Studie	Operationalisierung
	MID verwendet. Der FACT-B und FACT-G wird für Patientinnen der ITT Population evaluiert, die mindestens einen Wert zu und nach Baseline vor Beendigung der Studienmedikation aufweisen (PRO-Analysis-Set).
BCS: Breast Cancer Subscale; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; ITT: Intention to treat; MID: Minimal Important Difference; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; TOI: Trial Outcome Score;	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PALOMA-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

PALOMA-2

Es erfolgt eine zusammenfassende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität über den gesamten FACT-B und seine Subskalen/untergeordneten Skalen hinweg, da die Aspekte zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials in gleicher Weise gelten.

Der Fragebogen FACT-B war vor der Einnahme der Studienmedikation am Tag 1 des Zyklus 1 bis 3, dann an Tag 1 der Zyklen 5, 7, 9 etc. und zur letzten Untersuchung am Ende der Behandlung von den Patientinnen auszufüllen. Nach Beendigung der aktiven Behandlungsphase, sollte der FACT-B Fragebogen während der Follow-up Periode alle 6 Monate (+/- 7 Tage) nach der letzten Dosis der Studienmedikation bis zum Studienabbruch oder dem Ende der Follow-up Periode gesammelt werden. Dabei sollte das Ausfüllen der

Fragebögen in der Regel durch die Patientinnen am Tag der Untersuchung in der Klinik jeweils vor den weiteren studienbezogenen Untersuchungen stattfinden.

Anhand der FACT-B/FACT-G Total Scores wird jeweils eine MMRM-Analyse zur Veränderung des Scores ab Baseline bis Behandlungsende sowie die Zeit bis zur Verschlechterung für beide Behandlungsgruppen dargestellt. Hierzu werden Ereigniszeitanalysen dargestellt, wobei die MID für FACT-G 5-6 Punkte beträgt, für FACT-B 7-8 Punkte (100, 101).

Neben den FACT-B und FACT-G Total Scores werden auch die vier FACT-G Subskalen körperliches Wohlbefinden, soziales Wohlbefinden, emotionales Wohlbefinden und funktionales Wohlbefinden sowie der BCS und der TOI dargestellt. Die Analysen entsprechen denen der FACT-B und FACT-G Total Scores. Die MID für die FACT-G Subskalen sowie für den BCS beträgt jeweils 2-3 Punkte, für den TOI 5-6 Punkte.

Der Anteil der Patientinnen, die eine Bewertung des FACT-B/FACT-G zu den einzelnen Visiten aufweisen, ist in Tabelle 4-32 dargestellt. Die Auswertungen erfolgen Mittels des PRO-Analysis-Set. Diese beinhaltet alle Patientinnen, bei denen sowohl eine Baseline-Bewertung als auch mindestens eine Post-Baseline-Bewertung vorliegt. Für die Berechnung der MMRM-Modelle und den Analysen der Zeit bis zur Verschlechterung des jeweiligen Scores ist das Vorliegen dieser Messungen eine Voraussetzung, damit entspricht das ITT-Analysis-Set für diese Analysen dem PRO-Analysis-Set. Der Rücklauf der Fragebögen war zu allen Zeitpunkten sehr hoch, so dass der Unterschied zwischen PRO-Analysis-Set und dem ITT-Analysis-Set über alle Zeitpunkte hinweg gering ist. Die Rücklaufquote wird für jeden Erhebungszeitpunkt ermittelt.

Die Anzahl der Patientinnen mit nicht-fehlendem Gesamtwert FACT-B/FACT-G wurde hier für Baseline in Relation zum ITT-Analysis-Set gesetzt. Für alle Zyklen nach Baseline wurde die Anzahl der Patientinnen mit nicht-fehlendem FACT-B/FACT-G Gesamtwert in Relation zur Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt noch behandelten Patientinnen gesetzt.

Tabelle 4-32: Anteil der Patientinnen mit Bewertung des FACT-B (Studie PALOMA-2, ITT-Analysis-Set)

Zeitpunkt	**Palbociclib+ Letrozol N=444**	**Patientinnen, die mindestens eine Frage beantwortet haben**	**Placebo+ Letrozol N=222**	**Patientinnen, die mindestens eine Frage beantwortet haben**
	Patientinnen in der Studie n (%)		**Patientinnen in der Studie n (%)**	
Baseline	444 (100%)	441 (99,3%)	222 (100%)	221 (99,5%)
Zyklus 2 Tag 1	436 (98,2%)	426 (97,7%)	218 (98,2%)	214 (98,2%)
Zyklus 3 Tag 1	428 (96,4%)	421 (98,4%)	207 (93,2%)	205 (99,0%)
Zyklus 5 Tag 1	397 (89,4%)	393 (99,0%)	175 (78,8%)	172 (98,3%)
Zyklus 7 Tag 1	367 (82,7%)	363 (98,9%)	158 (71,2%)	153 (96,8%)
Zyklus 9 Tag 1	359 (80,9%)	352 (98,1%)	149 (67,1%)	146 (98,0%)
Zyklus 11 Tag 1	329 (74,1%)	324 (98,5%)	136 (61,3%)	134 (98,5%)
Zyklus 13 Tag 1	291 (65,5%)	284 (97,6%)	124 (55,9%)	120 (96,8%)
Zyklus 15 Tag 1	282 (63,5%)	277 (98,2%)	116 (52,3%)	113 (97,4%)
Zyklus 17 Tag 1	261 (58,8%)	253 (96,9%)	102 (45,9%)	100 (98,0%)
Zyklus 19 Tag 1	238 (53,6%)	233 (97,9%)	91 (41,0%)	89 (97,8%)
Zyklus 21 Tag 1	221 (49,8%)	216 (97,7%)	85 (38,3%)	84 (98,8%)
Zyklus 23 Tag 1	170 (38,3%)	162 (95,3%)	77 (34,7%)	75 (97,4%)
Zyklus 25 Tag 1	113 (25,5%)	111 (98,2%)	46 (20,7%)	46 (100%)
Zyklus 27 Tag 1	67 (15,1%)	65 (97,0%)	27 (12,2%)	26 (96,3%)
Zyklus 29 Tag 1	33 (7,4%)	33 (100%)	17 (7,7%)	17 (100%)
Zyklus 31 Tag 1	19 (4,3%)	19 (100%)	10 (4,5%)	10 (100%)
Zyklus 33 Tag 1	9 (2,0%)	9 (100%)	5 (2,3%)	4 (80,0%)
Zyklus 35 Tag 1	4 (0,9%)	4 (100%)	2 (0,9%)	2 (100%)
Zyklus 37 Tag 1	3 (0,7%)	3 (100%)	2 (0,9%)	2 (100%)
Behandlungsende	223 (50,2%)	185 (83,0%)	154 (69,4%)	133 (86,4%)

Der FACT-B beinhaltet alle erhobenen Items. Der Anteil der Patientinnen mit beantwortetem FACT-B liegt jeweils zum Beginn des Behandlungszyklus bei über 90%, mit einer Ausnahme (Placebo+Letrozol-Arm, Zyklus 33). Am Behandlungsende lagen die FACT-B Fragebögen von 83% der Patientinnen im Palbociclib+Letrozol-Arm und von 86% der Patientinnen des Placebo+Letrozol-Arms vor. Die Rücklaufquoten, auf das ITT-Analysis-Set bezogen, entsprechen bei Behandlungsende somit den Anforderungen von ≥70%. Die geringeren Anteile an Patientinnen zu Behandlungsende sind durch die hohen Anteile an Patientinnen zu erklären, die sich zum Zeitpunkt des Datenschnitts der Analyse noch unter Behandlung befanden (kein Krankheitsprogress, Tod oder Studienabbruch). Zum Datenschnitt waren noch

205 Patientinnen (46,2%) im Palbociclib+Letrozol-Arm und 61 Patientinnen (27,5%) im Placebo+Letrozol-Arm unter Behandlung. Das ITT-Prinzip ist hier adäquat umgesetzt.

Die Endpunkterheber und die Patientinnen waren in der Studie PALOMA-2 verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patientinnen erhoben wurde, die in die Behandlungsgruppe eingeteilt wurden, in die sie randomisiert wurden sowie zur Baseline und zu mindestens einem weiteren Zeitpunkt den Fragebogen ausgefüllt haben (PRO-Analysis-Set). Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte können für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt in der Studie PALOMA-2 als niedrig eingestuft.

4.3.1.3.5.1 FACT-B Total Score

Tabelle 4-33: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Baseline und Veränderung von Baseline zu Behandlungsende) anhand des FACT-B Total Score aus RCT (MMRM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie PALOMA-2, PRO-Analysis-Set)

	Palbociclib+Letrozol N | BL (SD) | N | Δ (SD)	**Placebo+Letrozol N | BL (SD) | N | Δ (SD)**	**MWD[a] [95%-KI]; p-Wert**
FACT-B Total Score	431 | 101,5 (19,12) | 180 | -4,8 (17,78)	215 | 103,2 (18,66) | 132 | -2,3 (16,55)	-0,325 (-2,63; 1,98); 0,7822

a: Analyse basiert auf einem MMRM-Modell
BL: Baseline; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast; MWD Mittelwertdifferenz der Veränderungen von Baseline zu Behandlungsende; SD: Standardabweichung; Δ: Differenz Endwert-Baseline

Bezüglich des FACT-B Total Scores zeigt sich in der MMRM-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-34: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus anhand des FACT-B Total Score (klinisch signifikante Abnahme des Scores um 7 Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie PALOMA-2, PRO-Analysis-Set)

	Palbociclib+ Letrozol N=439	**Placebo+ Letrozol N=218**
FACT-B Total Score		
Anzahl Ereignisse n (%)	262/439 (59,7)	118/218 (54,1)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[d]	1,06	
[95%-KI]	[0,85; 1,31]	
p-Wert (Log-Rank-Test)[e]	0,6005	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[b]	7,6	9,2
[95%-KI][c]	[5,6; 11,0]	[5,6; 12,9]

a: nach viszeralen Metastasen
b: schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage
c: nach Brookmeyer and Crowley
d: Annahme proportionaler Hazards, ein HR kleiner als 1 zeigt eine Reduktion des HR zugunsten von Palbociclib+Letrozol
e: zweiseitiger p-Wert
FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall

Der FACT-B Total Score zeigt bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung des Scores keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

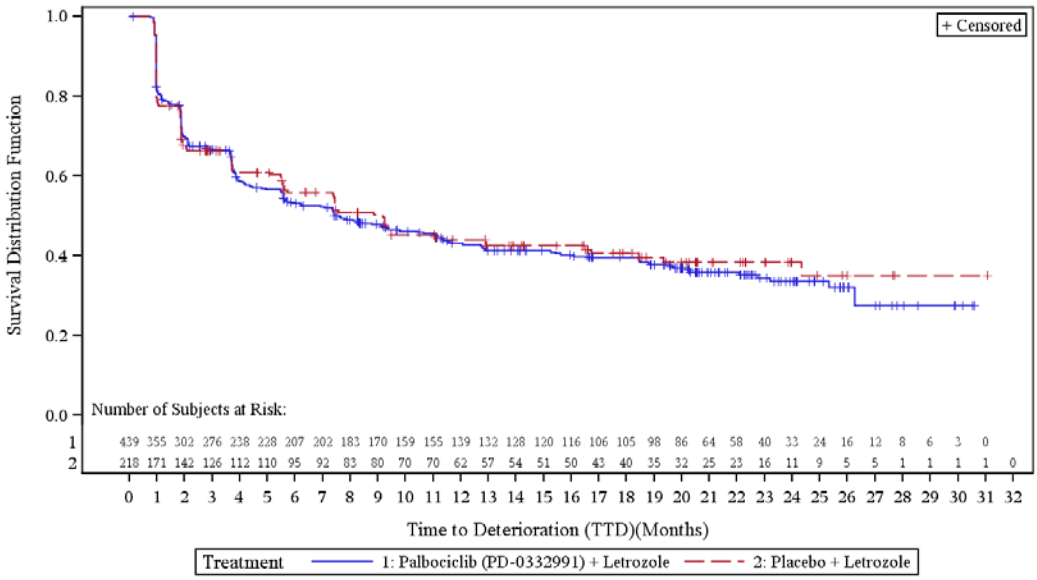

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Plot für FACT-B Total Score aus RCT (Studie PALOMA-2), Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol

4.3.1.3.5.2 FACT-G Total Score

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Baseline und Veränderung von Baseline zu Behandlungsende) anhand des FACT-G Total Score aus RCT (MMRM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie PALOMA-2, PRO-Analysis-Set)

	Palbociclib+Letrozol **N | BL (SD) | N | Δ (SD)**	**Placebo+Letrozol** **N | BL (SD) | N | Δ (SD)**	**MWD[a] [95%-KI];** **p-Wert**
FACT-G Total Score	430 | 77,7 (15,46) | 181 | -4,4 (15,35)	214 | 79,1 (15,43) | 130 | -2,8 (13,31)	0,142 [-1,74; 2,03]; 0,8825
a: Analyse basiert auf einem MMRM-Modell BL: Baseline; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; MWD Mittelwertdifferenz der Veränderungen von Baseline zu Behandlungsende; SD: Standardabweichung; Δ: Differenz Endwert-Baseline			

Bezüglich des FACT-G Total Scores zeigt sich in der MMRM-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus anhand des FACT-G Total Score (klinisch signifikante Abnahme des Scores um 5 Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie PALOMA-2, PRO-Analysis-Set)

	Palbociclib+ Letrozol N=439	**Placebo+ Letrozol N=218**
FACT-G Total Score		
Anzahl Ereignisse n (%)	276 (62,9)	130 (59,6)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[d]	0,98	
[95%-KI]	[0,80; 1,21]	
p-Wert (Log-Rank-Test)[e]	0,9187	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[b] [95%-KI][c]	5,5 [3,7; 8,1]	5,6 [3,7; 9,3]

a: nach viszeralen Metastasen
b: schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage
c: nach Brookmeyer and Crowley
d: Annahme proportionaler Hazards, ein HR kleiner als 1 zeigt eine Reduktion des HR zugunsten von Palbociclib+Letrozol
e: zweiseitiger p-Wert
FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – Global; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall

Der FACT-G Total Score zeigt bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung des Scores keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

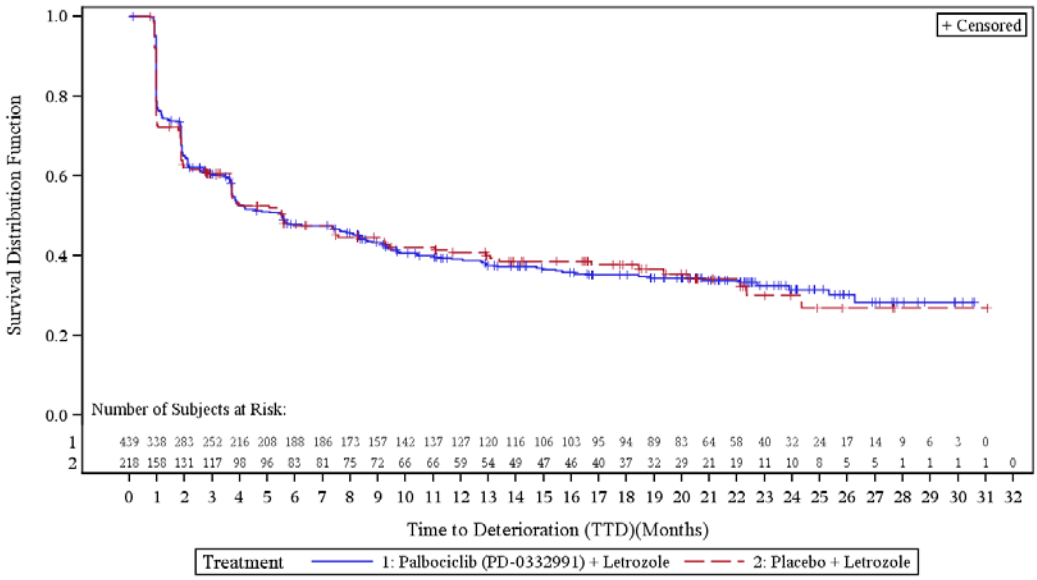

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Plot für FACT-G Total Score aus RCT (Studie PALOMA-2), Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol

4.3.1.3.5.3 Breast Cancer Subscale

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Baseline und Veränderung von Baseline zu Behandlungsende) anhand der Breast Cancer Subscale aus RCT (MMRM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie PALOMA-2, PRO-Analysis-Set)

	Palbociclib+Letrozol **N | BL (SD) | N | Δ (SD)**	**Placebo+Letrozol** **N | BL (SD) | N | Δ (SD)**	**MWD[a] [95%-KI];** **p-Wert**
Breast Cancer Subscale	434 | 24,0 (5,62) | 181 | -0,7 (5,09)	216 | 24,2 (5,46) | 132 | 0,4 (5,27)	-0,639 [-1,29, 0,01]; 0,0552
a: Analyse basiert auf einem MMRM-Modell BL: Baseline; MWD Mittelwertdifferenz der Veränderungen von Baseline zu Behandlungsende; SD: Standardabweichung; Δ: Differenz Endwert-Baseline			

Bezüglich der Breast Cancer Subscale zeigt sich in der MMRM-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-38: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus anhand der Breast Cancer Subscale (klinisch signifikante Abnahme des Scores um 2 Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie PALOMA-2, PRO-Analysis-Set)

	Palbociclib+ Letrozol N=439	**Placebo+ Letrozol N=218**
Breast Cancer Subscale		
Anzahl Ereignisse n (%)	279 (63,6)	120 (55,0)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[d]	1,18	
[95%-KI]	[0,95; 1,46]	
p-Wert (Log-Rank-Test)[e]	0,1213	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[b]	5,6	7,5
[95%-KI][c]	[3,9; 7,5]	[5,5; 12,9]

a: nach viszeralen Metastasen
b: schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage
c: nach Brookmeyer and Crowley
d: Annahme proportionaler Hazards, ein HR kleiner als 1 zeigt eine Reduktion des HR zugunsten von Palbociclib+Letrozol
e: zweiseitiger p-Wert
HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall

In der Breast Cancer Subscale zeigt sich bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung des Scores kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

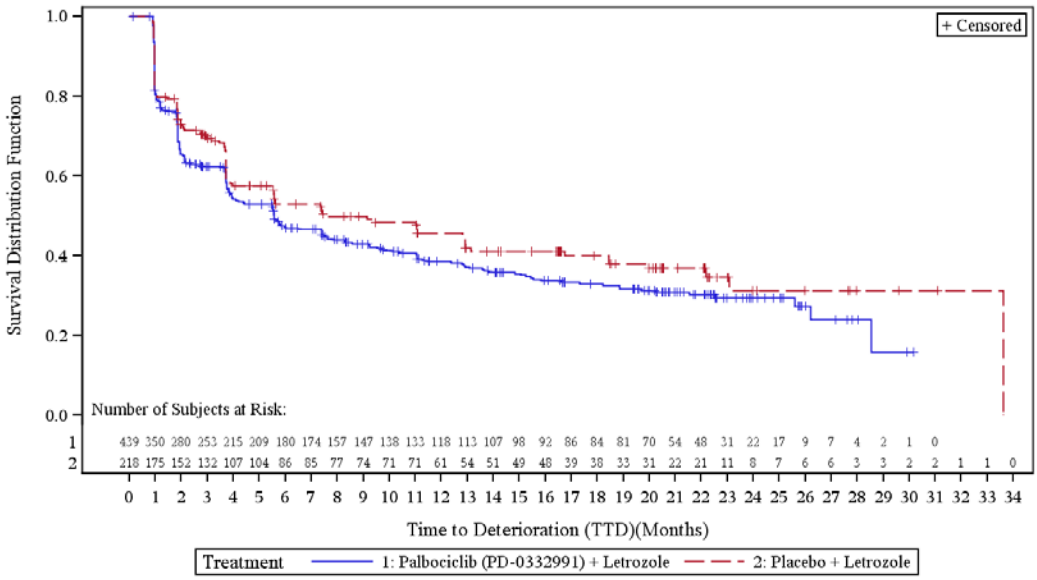

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Plot für Breast Cancer Subscale aus RCT (Studie PALOMA-2), Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol

4.3.1.3.5.4 Trial Outcome Index

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Baseline und Veränderung von Baseline zu Behandlungsende) anhand des Trial Outcome Index aus RCT (MMRM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie PALOMA-2, PRO-Analysis-Set)

	Palbociclib+Letrozol **N | BL (SD) | N | Δ (SD)**	**Placebo+Letrozol** **N | BL (SD) | N | Δ (SD)**	**MWD[a] [95%-KI];** **p-Wert**
Trial Outcome Index	430 | 63,4 (13,62) | 180 | -3,2 (12,47)	214 | 64,3 (13,25) | 130 | -0,5 (12,48)	-0,802 [-2,40, 0,79]; 0,3245
a: Analyse basiert auf einem MMRM-Modell BL: Baseline; KI: Konfidenzintervall; MWD Mittelwertdifferenz der Veränderungen von Baseline zu Behandlungsende; SD: Standardabweichung; Δ: Differenz Endwert-Baseline			

Bezüglich des Trial Outcome Index zeigt sich in der MMRM-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus anhand des Trial Outcome Index (klinisch signifikante Abnahme des Scores um 5 Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie PALOMA-2, PRO-Analysis-Set)

	Palbociclib+ Letrozol N=439	**Placebo+ Letrozol N=218**
Trial Outcome Index		
Anzahl Ereignisse n (%)	265/439 (60,4)	126/218 (57,8)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[d]	0,98	
[95%-KI]	[0,79; 1,21]	
p-Wert (Log-Rank-Test)[e]	0,9171	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[b]	7,4	9,2
[95%-KI][c]	[5,6; 11,0]	[3,7; 11,3]

a: nach viszeralen Metastasen
b: schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage
c: nach Brookmeyer and Crowley
d: Annahme proportionaler Hazards, ein HR kleiner als 1 zeigt eine Reduktion des HR zugunsten von Palbociclib+Letrozol
e: zweiseitiger p-Wert
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall

Im Trial Outcome Index zeigt sich bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung des Scores kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

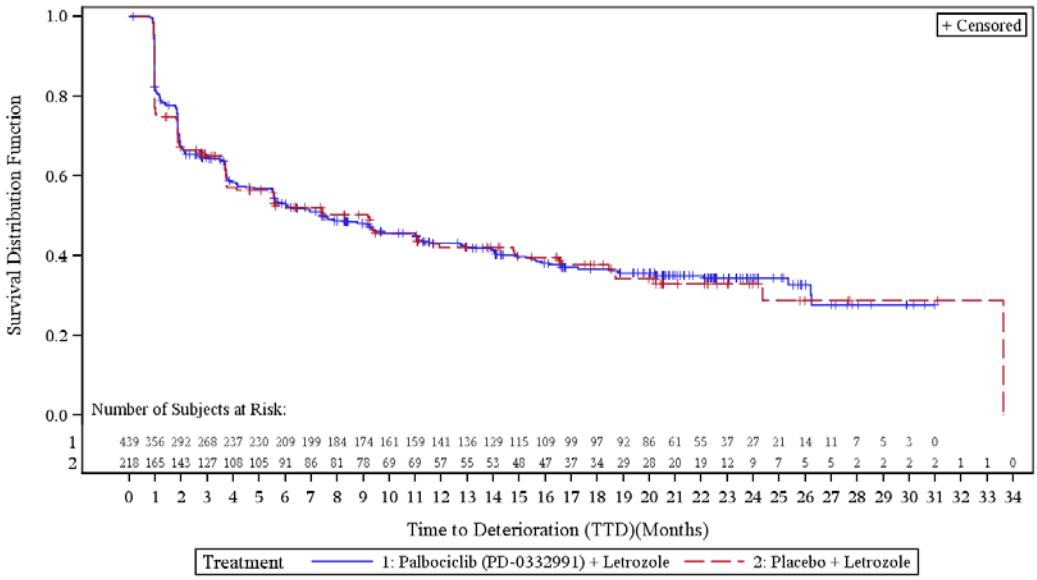

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Plot für Trial Outcome Index aus RCT (Studie PALOMA-2), Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol

4.3.1.3.5.5 FACT-G Subskalen

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Baseline und Veränderung von Baseline zu Behandlungsende) anhand der FACT-G Subskalen aus RCT (MMRM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie PALOMA-2, PRO-Analysis-Set)

	Palbociclib+Letrozol N | BL (SD) | N | Δ (SD)	**Placebo+Letrozol N | BL (SD) | N | Δ (SD)**	**MWD[a] [95%-KI]; p-Wert**
Körperliches Wohlbefinden	436 | 21,9 (5,46) | 185 | -1,7 (6,07)	217 | 21,8 (5,39) | 131 | -0,4 (5,74)	-0,300 [-0,89, 0,37]; 0,4144
Soziales Wohlbefinden	435 | 21,8 (5,91) | 185 | -0,5 (5,67)	216 | 22,2 (5,59) | 132 | -0,9 (5,72)	0,100 [-0,56, 0,77]; 0,7617
Emotionales Wohlbefinden	436 | 16,3 (4,67) | 184 | -1,3 (4,65)	217 | 16,6 (4,71) | 131 | -0,9 (4,89)	0,200 [-0,37, 0,70]; 0,5381
Funktionelles Wohlbefinden	436 | 17,5 (6,02) | 182 | -1,2 (6,23)	216 | 18,3 (5,97) | 132 | -0,5 (5,43)	-0,100 [-0,81, 0,55]; 0,7074

a: Analyse basiert auf einem MMRM-Modell
BL: Baseline; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy - General; MWD Mittelwertdifferenz der Veränderungen von Baseline zu Behandlungsende; SD: Standardabweichung; Δ: Differenz Endwert-Baseline

In keiner der MMRM-Analysen zeigen sich bezüglich der Subskalen des FACT-G statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus anhand der FACT-G Subskalen (klinisch signifikante Abnahme des Scores um ≥2 Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie PALOMA-2, PRO-Analysis-Set)

	Palbociclib+ Letrozol N=439	**Placebo+ Letrozol N=218**
Körperliches Wohlbefinden		
Anzahl Ereignisse n (%)	302 (68,8)	150 (68,8)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[d]	0,92	
[95%-KI]	[0,76; 1,12]	
p-Wert (Log-Rank-Test)[e]	0,4480	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[b] [95%-KI][c]	4,1 [3,7; 5,6]	3,7 [2,0; 5,6]
Soziales Wohlbefinden		
Anzahl Ereignisse n (%)	284 (64,7)	139 (63,8)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[d]	0,86	
[95%-KI]	[0,70; 1,06]	
p-Wert (Log-Rank-Test)[e]	0,1725	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[b] [95%-KI][c]	5,5 [3,7; 6,2]	3,7 [1,9; 5,5]
Emotionales Wohlbefinden		
Anzahl Ereignisse n (%)	260 (59,2)	120 (55,0)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[d]	1,03	
[95%-KI]	[0,83; 1,28]	
p-Wert (Log-Rank-Test)[e]	0,7409	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[b] [95%-KI][c]	8,5 [6,5; 11,2]	11,1 [5,7; 16,7]
Funktionelles Wohlbefinden		
Anzahl Ereignisse n (%)	284 (64,7)	139 (63,8)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[d]	0,91	
[95%-KI]	[0,74; 1,11]	
p-Wert (Log-Rank-Test)[e]	0,3646	

	Palbociclib+ Letrozol N=439	**Placebo+ Letrozol N=218**
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[b] [95%-KI][c]	5,6 [3,8; 7,6]	3,7 [2,6; 7,3]

a: nach Ort der Metastasierung
b: schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage
c: nach Brookmeyer and Crowley
d: Annahme proportionaler Hazards, ein HR kleiner als 1 zeigt eine Reduktion des HR zugunsten von Palbociclib+Letrozol
e: zweiseitiger p-Wert
FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall

In keiner der Subskalen des FACT-G zeigen sich bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung des jeweiligen Scores statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

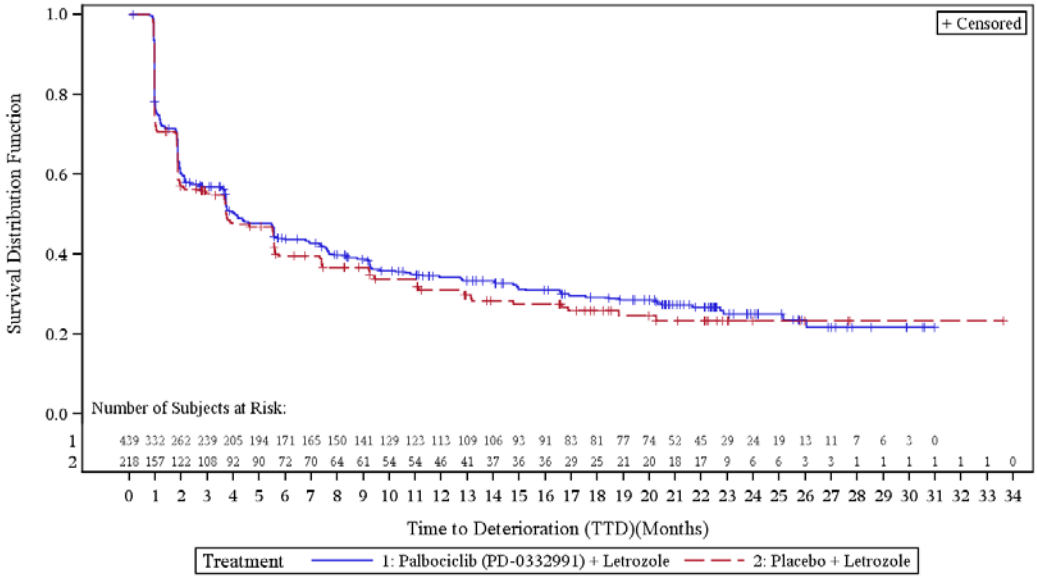

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Plot für Körperliches Wohlbefinden aus RCT (PALOMA-2), Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol

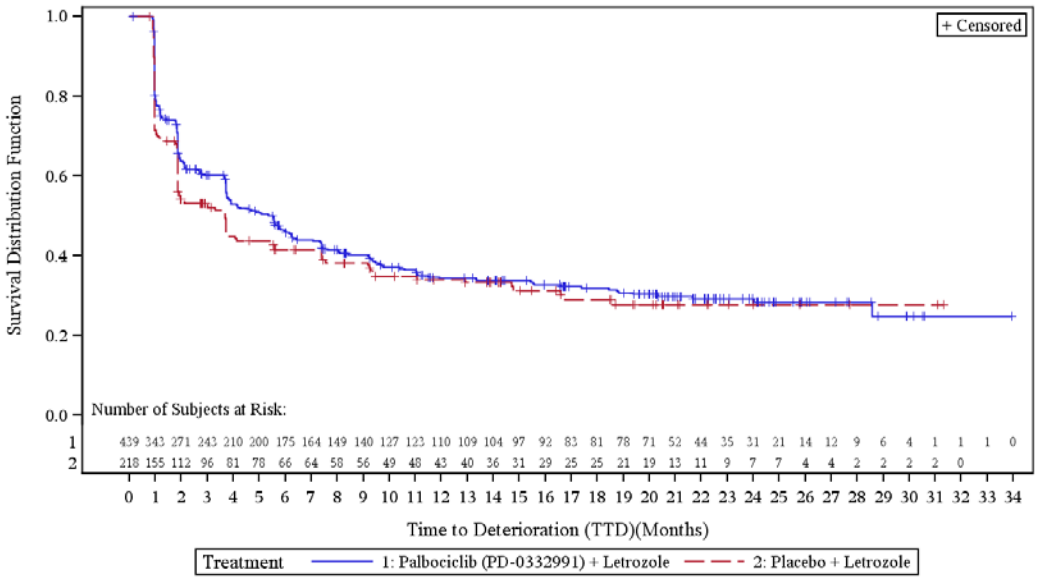

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Plot für Soziales Wohlbefinden aus RCT (PALOMA-2), Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol

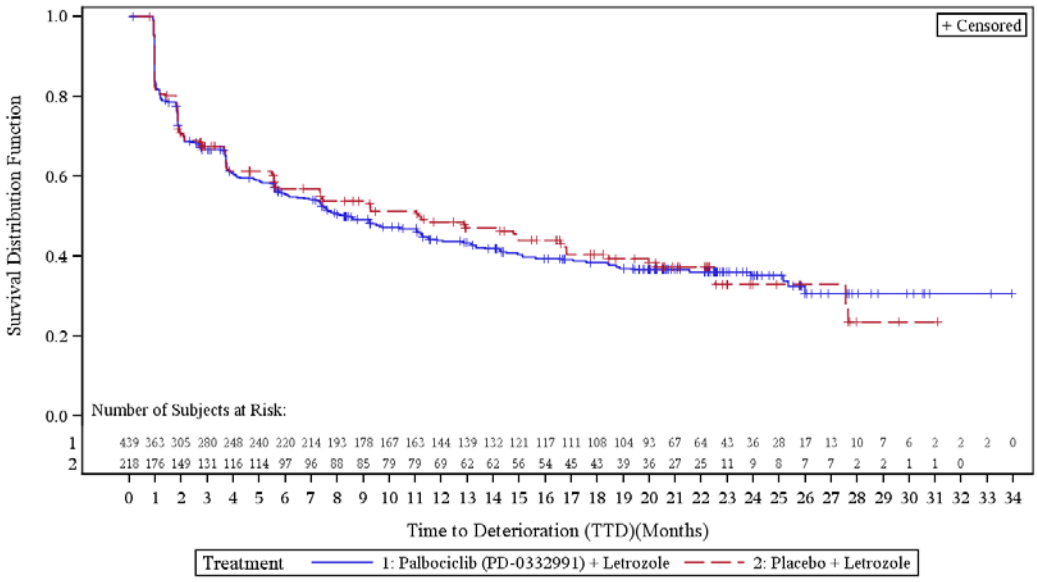

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Plot für Emotionales Wohlbefinden aus RCT (PALOMA-2), Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol

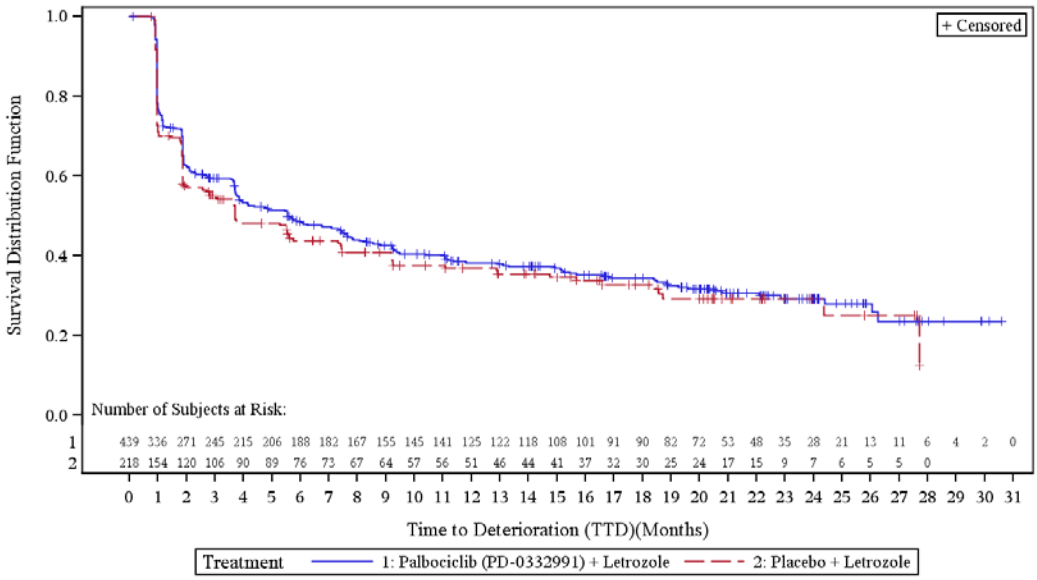

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Plot für Funktionelles Wohlbefinden aus RCT (PALOMA-2), Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität wird keine Meta-Analyse dargestellt, da hier Daten aus nur einer Studie vorliegen. Eine ausführliche Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.6 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-43: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
PALOMA-1/ Phase II	UE wurden gemäß MedDRA Version 15.1 kodiert. Die Daten zu den unerwünschten Ereignissen wurden nach Häufigkeit und nach NCI-CTCAE-Grad, Version 4.0, dargestellt. Patientinnen, bei denen dasselbe Ereignis mehr als einmal auftrat, wurden bei der Berechnung der Häufigkeiten nur einmal mit dem höchsten NCI-CTCAE-Grad gezählt. Berichtet werden UE, die während der Behandlung mit der Studienmedikation bis 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation aufgetreten sind. Dargestellt werden jeweils Anzahl/Anteil Patientinnen, sowie die Schätzer, KI und p-Werte für HR, RR, OR, und RD. Für SUE und UE vom CTCAE-Grad 3 oder 4 werden als Sensitivitätsanalysen zusätzlich die Ergebnisse aus Modellen für rekurrente Ereignisse (Andersen-Gill Modell, Prentice-Williams-Peterson Modell unstratifiziert und stratifiziert) dargestellt. Folgende Endpunkte werden im Rahmen der UE dargestellt: - Anzahl/Anteil Patientinnen mit mindestens einem SUE - Anzahl/Anteil der Patientinnen, die die Therapie aufgrund eines UE abgebrochen hat - Anzahl/Anteil der Patientinnen mit mindestens einem UE vom CTCAE-Grad 3 oder 4 - Weitere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (gemäß Fachinformationen von Palbociclib und zVT) und häufigste unerwünschte Ereignisse (bei ≥10% der Patientinnen in einem der Behandlungsarme), sortiert nach SOC: o Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: ▪ Neutropenie ▪ Anämie ▪ Leukopenie ▪ Thrombozytopenie ▪ Febrile Neutropenie o Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: ▪ Fatigue ▪ Asthenie o Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: ▪ Übelkeit ▪ Diarrhö ▪ Erbrechen ▪ Stomatitis o Erkrankungen des Nervensystems: ▪ Kopfschmerzen ▪ Schwindelgefühl o Untersuchungen: ▪ Verminderte Leukozytenzahl ▪ Erhöhte Aspartat-Aminotransferase ▪ Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase o Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: ▪ Arthralgie ▪ Rückenschmerzen ▪ Schmerzen des Bewegungsapparates ▪ Knochenschmerzen o Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Studie	Operationalisierung
	▪ Haarausfall ▪ Hautausschlag (Cluster: enthält die PT Dermatitis, Dermatitis acneiform, Rash, Rash erythematous, Rash maculo-papular, Rash papular, Rash pruritic oder Toxic skin eruption) o Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: ▪ Verminderter Appetit o Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: ▪ Dyspnoe ▪ Lungenembolie o Infektionen und parasitäre Erkrankungen: ▪ Infektionen (gesamte SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen) ▪ Infektionen der oberen Atemwege ▪ Influenza
PALOMA-2	UE wurden gemäß MedDRA Version 15.1 kodiert. Die Daten zu den unerwünschten Ereignissen wurden nach Häufigkeit und nach NCI-CTCAE-Grad, Version 4.0, dargestellt. Patientinnen, bei denen dasselbe Ereignis mehr als einmal auftrat, wurden bei der Berechnung der Häufigkeiten nur einmal mit dem höchsten NCI-CTCAE-Grad gezählt. Berichtet werden UE, die während der Behandlung mit der Studienmedikation bis 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation aufgetreten sind. Dargestellt werden jeweils Anzahl/Anteil Patientinnen, sowie die Schätzer, KI und p-Werte für HR, RR, OR, und RD. Für SUE und UE vom CTCAE-Grad 3 oder 4 werden als Sensitivitätsanalysen zusätzlich die Ergebnisse aus Modellen für rekurrente Ereignisse (Andersen-Gill Modell, Prentice-Williams-Peterson Modell unstratifiziert und stratifiziert) dargestellt. Folgende Endpunkte werden im Rahmen der UE dargestellt: - Anzahl/Anteil Patientinnen mit mindestens einem SUE - Anzahl/Anteil der Patientinnen, die die Therapie aufgrund eines UE abgebrochen hat - Anzahl/Anteil der Patientinnen mit mindestens einem UE vom CTCAE-Grad 3 oder 4 - Weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse (gemäß Fachinformationen von Palbociclib und zVT) und häufigste unerwünschte Ereignisse (bei ≥10% der Patientinnen in einem der Behandlungsarme), sortiert nach SOC: o Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: ▪ Neutropenie ▪ Anämie ▪ Leukopenie ▪ Thrombozytopenie ▪ Febrile Neutropenie o Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: ▪ Fatigue ▪ Asthenie o Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: ▪ Übelkeit ▪ Diarrhö ▪ Erbrechen ▪ Stomatitis o Erkrankungen des Nervensystems:

Studie	Operationalisierung
	▪ Kopfschmerzen ▪ Schwindelgefühl o Untersuchungen: ▪ Verminderte Leukozytenzahl ▪ Erhöhte Aspartat-Aminotransferase ▪ Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase o Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: ▪ Arthralgie ▪ Rückenschmerzen ▪ Schmerzen des Bewegungsapparates ▪ Knochenschmerzen o Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: ▪ Haarausfall ▪ Hautausschlag (Cluster: enthält die PT Dermatitis, Dermatitis acneiform, Rash, Rash erythematous, Rash maculo-papular, Rash papular, Rash pruritic oder Toxic skin eruption) o Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: ▪ Verminderter Appetit o Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: ▪ Dyspnoe ▪ Lungenembolie o Infektionen und parasitäre Erkrankungen: ▪ Infektionen (gesamte SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen) ▪ Infektionen der oberen Atemwege ▪ Influenza
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI: National Cancer Institute; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

UE von speziellem Interesse wurden in den Studien PALOMA-1 und PALOMA-2 präspezifiziert. In der Studie PALOMA-1 wurden diese hinsichtlich der SOC, in Studie PALOMA-2 hinsichtlich des PT bzw. über eine standardisierte MedDRA-Abfrage (Standardized MedDRA Query [SMQ] enge und breite Suche) definiert:

1. Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) bzw. febrile Neutropenie (PT), neutropenische Sepsis (PT), neutropenische Infektion (PT)

2. Augenerkrankungen (SOC) bzw. Erkrankungen der Linse (SMQ)

3. Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) bzw. Interstitielle Lungenkrankheit (SMQ)

4. Herzerkrankungen entnommen aus der SOC Untersuchungen bzw. Torsade de pointes/QT-Verlängerung (SMQ)

Im vorliegenden Dossier werden die unter 1. genannten UE von speziellem Interesse febrile Neutropenie, neutropenische Sepsis und neutropenische Infektion, soweit Ereignisse auftraten, dargestellt.

Die unter 2. zusammengefassten UE werden nicht dargestellt. In tierexperimentellen Studien wurde in einem 27-Wochen- intermittierenden Dosierungszyklus bei Ratten Veränderungen am Auge (Katarakt, Linsendegeneration, insbesondere bei männlichen Ratten) mit einer Dosis von ≥30 mg/kg/Tag beobachtet. Die Dosis von ≥30 mg/kg/Tag entspricht dem 11-fachen der empfohlenen AUC (Area Under the Curve) beim Menschen und liegt damit weit über dem praktischen Dosierungsbereich (76). Augenerkrankungen im klinischen Setting sind daher nicht zu erwarten. In der Studie PALOMA-1 waren alle UE aus der SOC Augenerkrankungen von milder Ausprägung (CTCAE-Grad 1 oder 2) und keines dieser UE führte zum Therapieabbruch oder zu einer Dosisreduktion. Auch in der Studie PALOMA-2 waren auftretende Augenerkrankung zum größten Teil mild. Das UE Katarakt trat bei 3,2% der Patientinnen auf, bei einer der Patientinnen handelte es sich um einen nuklearen Katarakt. Bei 7 Patientinnen wurde das UE Katarakt mit der Behandlung von Palbociclib+Letrozol in Verbindung gebracht, allerdings wurde dieses UE nur in einer Patientin als SUE eingestuft (CTCAE-Grad 3). Nach Therapieunterbrechung wurde das Ereignis gelöst. In der aktuellen US-Fachinformation wird die Häufigkeit visueller Trübungen mit einer Häufigkeit von 6% vs. 2% (Grad 1 und/oder 2) angegeben (76). Die Exposition der Patientinnen im Palbociclib+Letrozol-Arm der Studie ist aufgrund des längeren progressionsfreien Überlebens länger als im Vergleichsarm, was die angegebenen Häufigkeiten relativiert.

Die unter 3. dargestellten UE werden nicht dargestellt, da sich aus den tierexperimentellen Daten keine spezifischen klinischen Hinweise auf respiratorische Störungen unter Palbociclib ableiten ließen (102). Dies zeigt sich auch in den klinischen Ergebnissen. In der unverblindeten Phase-II-Studie PALOMA-1 wurden entsprechende UE unter Palbociclib bei 47,0% der Patientinnen vs. 27,3% unter Letrozol berichtet (1, 102). Die Ergebnisse nivellierten sich in der verblindeden Phase-III-Studie PALOMA-2. In beiden Armen der Studie traten Nebenwirkungen aus dieser SOC in etwa in gleicher Häufigkeit auf (Palbociclib+Letrozol: 49,5%, Placebo+Letrozol 40,1%). Die Zahl der interstitiellen Lungenerkrankungen/Pneumonitiden ist in beiden Studienarmen gering, unter der Behandlung mit Palbociclib+Letrozol gab es 2 Fälle (0,2%) (ein Grad 2 SUE interstitielle Lungenerkrankung und ein Grad 3 SUE Pneumonitis; beide als therapiebezogen eingestuft), unter der Behandlung mit Placebo+Letrozol 1 Falle (ein Grad 2 UE Pneumonitis).Die Exposition der Patientinnen im Palbociclib+Letrozol-Arm der Studie ist aufgrund des längeren progressionsfreien Überlebens länger als im Vergleichsarm, was die angegebenen Häufigkeiten relativiert. Jeweils zwei Patientinnen unter Palbociclib+Letrozol bzw. Placebo+Letrozol verstarben aufgrund respiratorischer Ereignisse, wobei zu diesen Ereignissen kein Zusammenhang mit Palbociclib+Letrozol dokumentiert wurde (2).

Die unter 4. dargestellten UE werden nicht dargestellt, da bezüglich kardiovaskulärer Erkrankungen kein relevanter Behandlungseffekt zu beobachten ist. Der Effekt von Palbociclib auf das QTc-Intervall (frequenzkorrigierte QT-Zeit) wurde bei 184 Patientinnen

mit fortgeschrittener Krebserkrankung untersucht. Es wurden keine relevanten Veränderungen (>20 ms) im QTc-Intervall unter der therapeutischen Dosierung (125 mg täglich über 3 Wochen gefolgt von einer Woche Therapiepause pro 28-Tage-Zyklus) beobachtet (76). Dies spiegelt sich auch im klinischen Bild wieder: Nur wenige Patientinnen im Palbociclib+Letrozol-Arm in den Studien PALOMA-1 und PALOMA-2 wiesen ein Post-Baseline-QTcS (QT Studien-spezifisch korrigiert)- oder QTcF (QT korrigiert nach Fridericia)-Intervall ≥500 ms bzw. einen Anstieg ≥60 ms ab Baseline auf (1, 2). Insgesamt ist aufgrund dieser Daten ein relevanter kardialer Effekt von Palbociclib nicht zu erkennen.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
PALOMA-1/ Phase II	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
PALOMA-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Aufgrund der einheitlichen Erfassung, Dokumentation und Berichterstattung der UE gemäß Good Clinical Practice (GCP) Standards erfolgt eine zusammenfassende Einstufung des Verzerrungspotenzials für alle UE.

PALOMA-1/Phase II

Die Endpunkterheber sowie die Patientinnen waren bei Erhebung des Endpunktes UE nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patientinnen erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte

Berichterstattung vor. Die UE werden während der Behandlung bis 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben. Durch die durchschnittlich längere Behandlungsdauer mit der Kombinationstherapie im Palbociclib+Letrozol-Arm ergibt sich eine längere Beobachtungszeit für Patientinnen in diesem Arm. Dadurch könnten die Ergebnisse der rohen Raten (RR, OR, RD) zuungunsten des zu bewertenden Arzneimittels verzerrt sein. Dieser möglichen Verzerrung wird durch die Darstellung und Interpretation von Ereigniszeitanalysen Rechnung getragen.

Da eine Verzerrung aufgrund des offenen Designs der Studie nicht ausgeschlossen werden kann wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt UE als hoch eingestuft.

PALOMA-2

Die Endpunkterheber sowie die Patientinnen waren in der Studie PALOMA-2 verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patientinnen erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Es wurden keine unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse präspezifiziert, jedoch wurden im Laufe der Studie unerwünschte Ereignisse aufgrund ihrer Häufigkeit oder ihres Zusammenhangs mit einer Wirkstoffklasse betrachtet. Da dies eine übliche Vorgehensweise ist, ist nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung auszugehen. Durch die durchschnittlich längere Behandlungsdauer mit der Kombinationstherapie im Palbociclib+Letrozol-Arm ergibt sich eine längere Beobachtungszeit für Patientinnen in diesem Arm. Dadurch könnten die Ergebnisse der rohen Raten (RR, OR, RD) zuungunsten des zu bewertenden Arzneimittels verzerrt sein. Dieser möglichen Verzerrung wird durch die Darstellung und Interpretation von Ereigniszeitanalysen Rechnung getragen. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte können für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt in der Studie PALOMA-2 als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-1/Phase-I, Safety-Analysis-Set)

Studie PALOMA-1/Phase-I	**Palbociclib+Letrozol n/N (%)**
SUE	2/12 (16,7)
Therapieabbruch aufgrund UE	0/12 (0,0)
UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4	11/12 (91,7)
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis	

SUE

Tabelle 4-46: Ergebnisse für SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2, jeweils Safety-Analysis-Set)

Studie	Palbociclib+Letrozol n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	(Placebo+)Letrozol n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert[b] RR [95%-KI]; p-Wert[c] OR [95%-KI]; p-Wert[c] RD [95%-KI]; p-Wert[c]
PALOMA-1	18/83 (21,7) NE [NE; NE]	5/77 (6,5) NE [23,7; NE]	2,71 [1,00; 7,35]; 0,0417 3,34 [1,30; 8,56]; 0,0120 3,99 [1,40; 11,35]; 0,0095 0,15 [0,05; 0,26]; 0,0043
PALOMA-2	87/444 (19,6) NE [NE; NE]	28/222 (12,6) NE [NE; NE]	1,63 [1,06; 2,49]; 0,0234 1,55 [1,05; 2,30]; 0,0285 1,69 [1,07; 2,68]; 0,0257 0,07 [0,01; 0,13]; 0,0167
Gesamt[d]			1,76 [1,19; 2,61]; 0,0046 2,01 [0,99; 4,10]; 0,0539 2,27 [1,02; 5,06]; 0,0448 0,10 [0,02; 0,18]; 0,0119

a: schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage, in Studie PALOMA-1 stratifiziert nach Kohorte innerhalb des Phase-II-Teils der Studie; in Studie PALOMA-2 stratifiziert nach viszeralen Metastasen
b: zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Log-Rank-Test
c: zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Wald-Test
d: Gesamtschätzer der Meta-Analyse (Modell mit zufälligen Effekten)
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

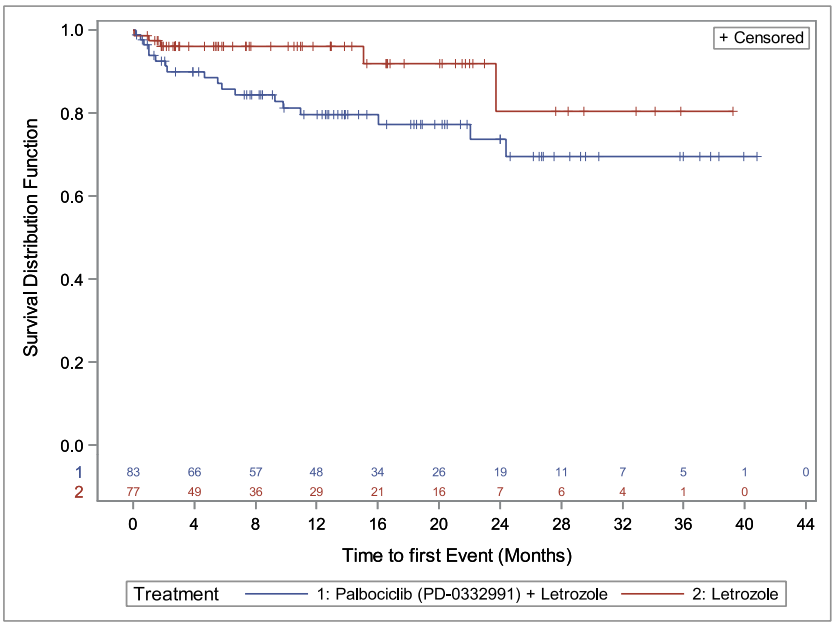

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Plot für SUE aus RCT (PALOMA-1/Phase II), Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol

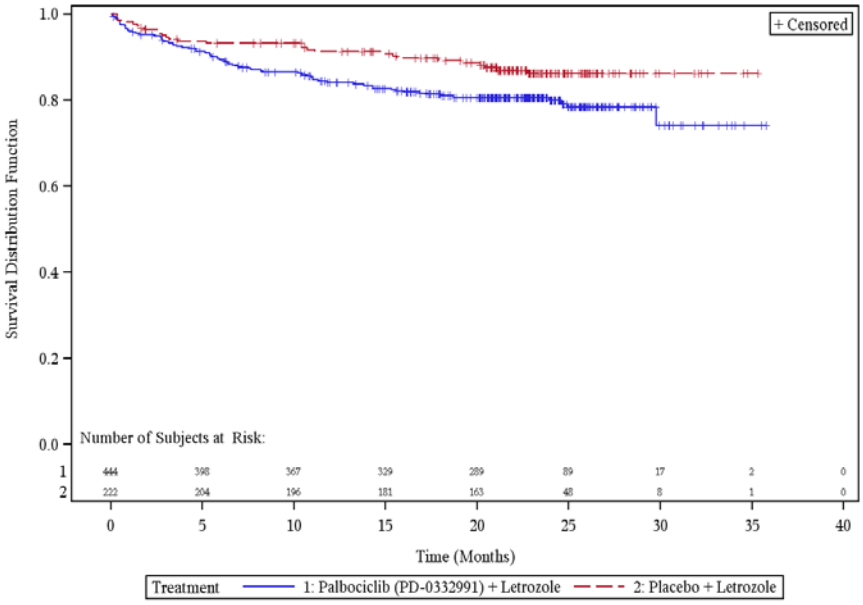

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Plot für SUE aus RCT (PALOMA-2), Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol

Tabelle 4-47: Ergebnisse für rekurrente SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-2, Safety-Analysis-Set)

	Palbociclib+ Letrozol N=444	**Placebo+ Letrozol N=222**
SUE		
Andersen-Gill Modell		
HR	1,74	
[95%-KI]	[1,13; 2,68]	
p-Wert (Maximum-Likelihood)	0,0122	
Prentice-Williams-Peterson Modell (unstratifiziert[a])		
HR	1,60	
[95%-KI]	[1,08; 2,37]	
p-Wert (Maximum-Likelihood)	0,0193	
Prentice-Williams-Peterson Modell (stratifiziert[b])		
Zeit bis zum ersten Ereignis		
HR [95%-KI]	1,63 [1,06; 2,48]	
p-Wert (Maximum-Likelihood)	0,0249	
Zeit bis zum zweiten Ereignis		
HR [95%-KI]	2,23 [0,64; 7,71]	
p-Wert (Maximum-Likelihood)	0,2066	
Overall p-Wert (Wald [Sandwich] Test)	<0,0001	

a: Die Stratifizierung bezieht sich hier auf die Zeit bis zum x-ten Ereignis
b: Zeit vom (x-1)-ten Ereignis bis zum x-ten Ereignis
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis

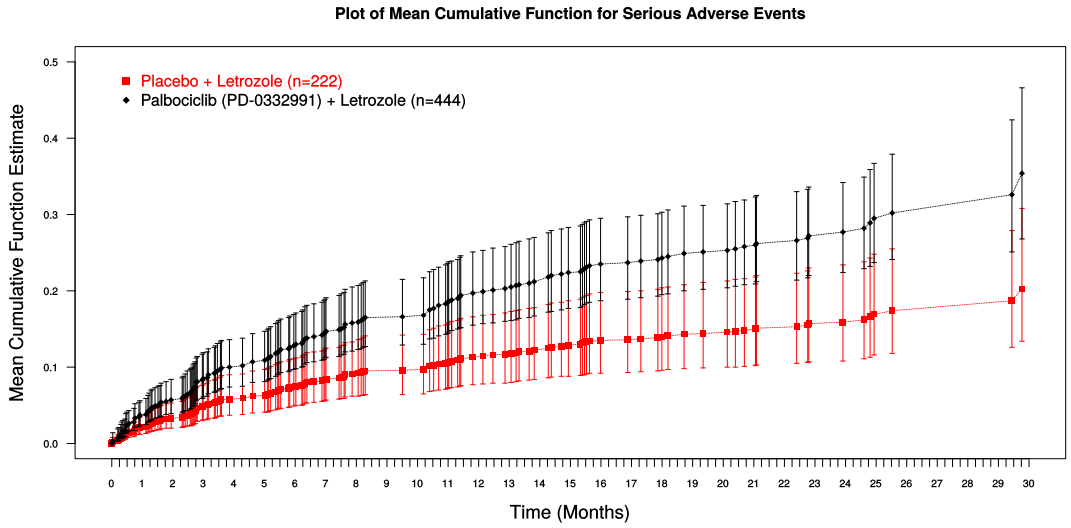

Abbildung 18: Mean-cumulative-function-Plot für SUE aus RCT (PALOMA-2); Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol

In der Studie PALOMA-1 trat im Palbociclib+Letrozol-Arm bei 100% der Patientinnen, im Vergleichsarm bei 84% der Patientinnen (mindestens) ein unerwünschtes Ereignis auf. In der Studie PALOMA-2 wurde im Palbociclib+Letrozol-Arm bei 99% der Patientinnen, im Placebo+Letrozol-Arm bei 96% der Patientinnen (mindestens) ein unerwünschtes Ereignis beobachtet.

SUE traten in der Studie PALOMA-1/Phase II bei 22% der Patientinnen im Palbociclib+Letrozol-Arm und bei 7% der Patientinnen im Vergleichsarm auf. In der Studie PALOMA-2 traten bei 20% der Patientinnen im Palbociclib+Letrozol-Arm SUE auf, im Vergleichsarm bei 13%. Das HR [95%-KI] beträgt in der Studie PALOMA-1/Phase II 2,71 [1,00; 7,35] und in Studie PALOMA-2 1,76 [1,19; 2,61], der p-Wert des Log-Rank-Tests ist in beiden Studien <0,05.

Die Analyse der SUE mittels Modellen für rekurrente Ereignisse zeigt im Andersen-Gill Modell, im unstratifizierten Prentice-Williams-Peterson Modell und dessen stratifizierten Teilmodellen bis zum ersten Ereignis einen statistisch signifikanten Behandlungseffekt zuungunsten von Palbociclib+Letrozol. Das stratifizierte Teilmodell bis zum zweiten Ereignis weist keinen signifikanten Behandlungseffekt auf. Der Overall p-Wert des Wald (Sandwich) Tests zeigt einen signifikanten (p<0,0001) Effekt zuungunsten von Palbociclib+Letrozol.

Therapieabbruch aufgrund UE

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Therapieabbruch aufgrund UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2, jeweils Safety-Analysis-Set)

Studie	Palbociclib+Letrozol n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	(Placebo+)Letrozol n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert[b] RR [95%-KI]; p-Wert[c] OR [95%-KI]; p-Wert[c] RD [95%-KI]; p-Wert[c]
PALOMA-1	12/83 (14,5) NE [NE; NE]	2/77 (2,6) NE [NE; NE]	3,90 [0,86; 17,60]; 0,0572 5,57 [1,29; 24,08]; 0,0216 6,34 [1,37; 29,32]; 0,0181 0,12 [0,04; 0,20]; 0,0054
PALOMA-2	41/444 (9,2) NE [NE; NE]	12/222 (5,4) NE [NE; NE]	1,74 [0,92; 3,32]; 0,0866 1,71 [0,92; 3,18]; 0,0919 1,78 [0,92; 3,46]; 0,0889 0,04 [0,00; 0,08]; 0,0614
Gesamt[d]			1,97 [1,09; 3,57]; 0,0244 2,55 [0,85; 7,67]; 0,0965 2,77 [0,84; 9,11]; 0,0937 0,07 [-0,01; 0,15]; 0,0758

a: schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage, in Studie PALOMA-1 stratifiziert nach Kohorte innerhalb des Phase-II-Teils der Studie; in Studie PALOMA-2 stratifiziert nach viszeralen Metastasen
b: zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Log-Rank-Test
c: zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Wald-Test
d: Gesamtschätzer der Meta-Analyse (Modell mit zufälligen Effekten)
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

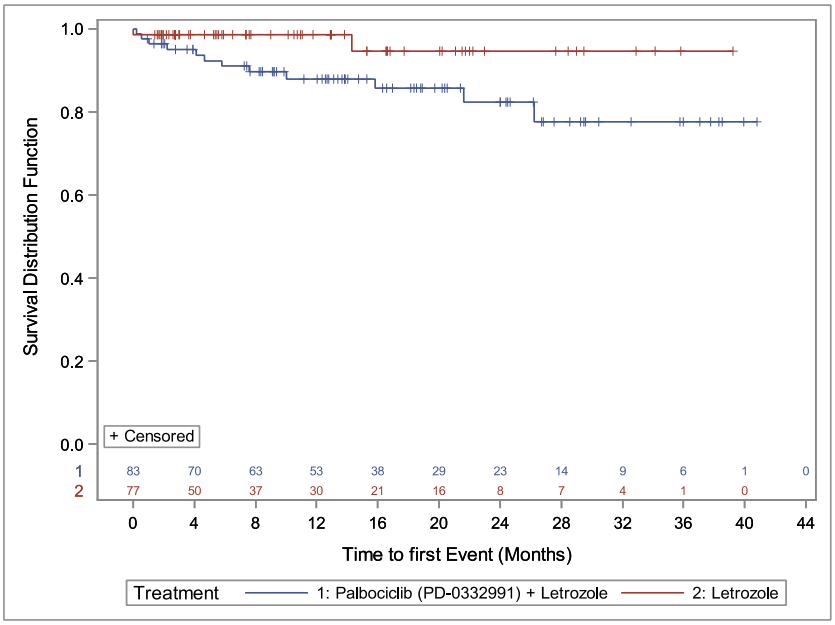

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Plot für Therapieabbruch aufgrund UE aus RCT (PALOMA-1/Phase II), Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol

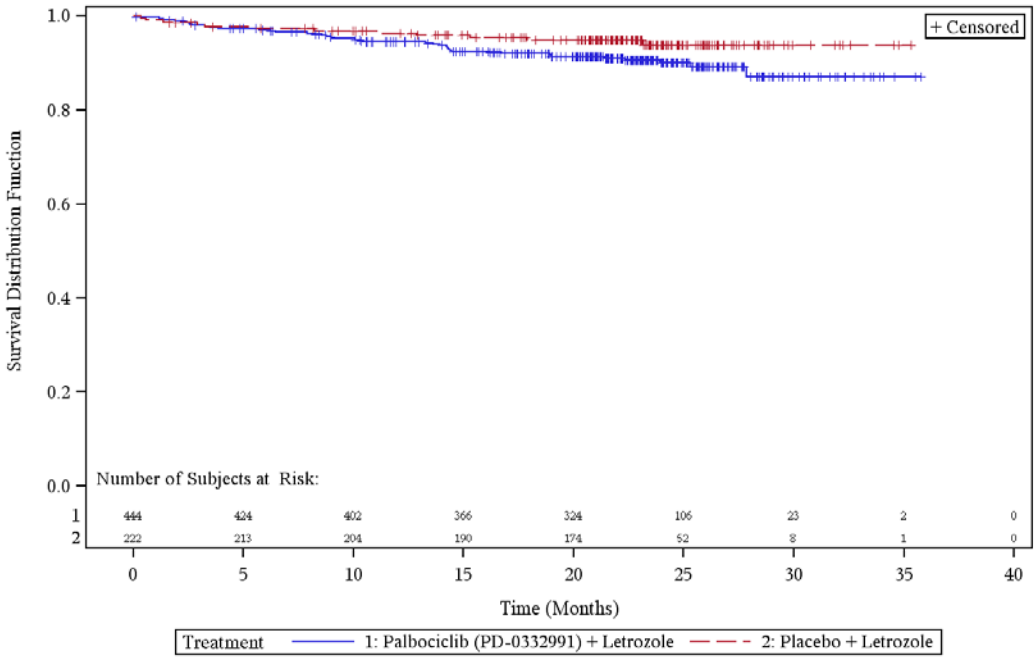

Abbildung 20: Kaplan-Meier-Plot für Therapieabbruch aufgrund UE aus RCT (PALOMA-2), Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol

In der Studie PALOMA-1 Phase-I brach keine der 12 Patientinnen die Therapie aufgrund eines UE ab.

Therapieabbrüche aufgrund UE traten in der Studie PALOMA-1/Phase II bei 15% der Patientinnen im Palbociclib+Letrozol-Arm und bei 3% der Patientinnen im Vergleichsarm auf. In der Studie PALOMA-2 traten bei 9% der Patientinnen im Palbociclib+Letrozol-Arm Therapieabbrüche aufgrund UE auf, im Vergleichsarm bei 5%. Das HR [95%-KI] beträgt in der Studie PALOMA-1 3,90 [0,86; 17,60] und in Studie PALOMA-2 1,74 [0,92; 3,32], der p-Wert des Log-Rank-Tests ist in beiden Studien nicht signifikant.

UE vom CTCAE-Grad 3 oder 4

Tabelle 4-49: Ergebnisse für UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2, jeweils Safety-Analysis-Set)

Studie	**Palbociclib+Letrozol** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a]** **[95%-KI]**	**(Placebo+)Letrozol** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a]** **[95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert [b]** **RR [95%-KI]; p-Wert [c]** **OR [95%-KI]; p-Wert [c]** **RD [95%-KI]; p-Wert [c]**
PALOMA-1	64/83 (77,1) 1,4 [1,0; 2,3]	16/77 (20,8) NE [15,5; NE]	5,47 [3,15; 9,51]; <0,0001 3,71 [2,36; 5,83]; <0,0001 12,84 [6,05; 27,24]; <0,0001 0,56 [0,44; 0,69]; <0,0001
PALOMA-2	344/444 (77,5) 1,0 [1,0; 1,4]	56/222 (25,2) NE [NE; NE]	5,50 [4,14; 7,31]; <0,0001 3,07 [2,44; 3,87]; <0,0001 10,20 [7,00; 14,85]; <0,0001 0,52 [0,45; 0,59]; <0,0001
Gesamt[d]			5,49 [4,26; 7,08]; <0,0001 3,20 [2,60; 3,93]; <0,0001 10,68 [7,63; 14,95]; <0,0001 0,53 [0,47; 0,59]; <0,0001

a: schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage, in Studie PALOMA-1 stratifiziert nach Kohorte innerhalb des Phase-II-Teils der Studie; in Studie PALOMA-2 stratifiziert nach viszeralen Metastasen
b: zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Log-Rank-Test
c: zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Wald-Test
d: Gesamtschätzer der Meta-Analyse (Modell mit zufälligen Effekten)
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

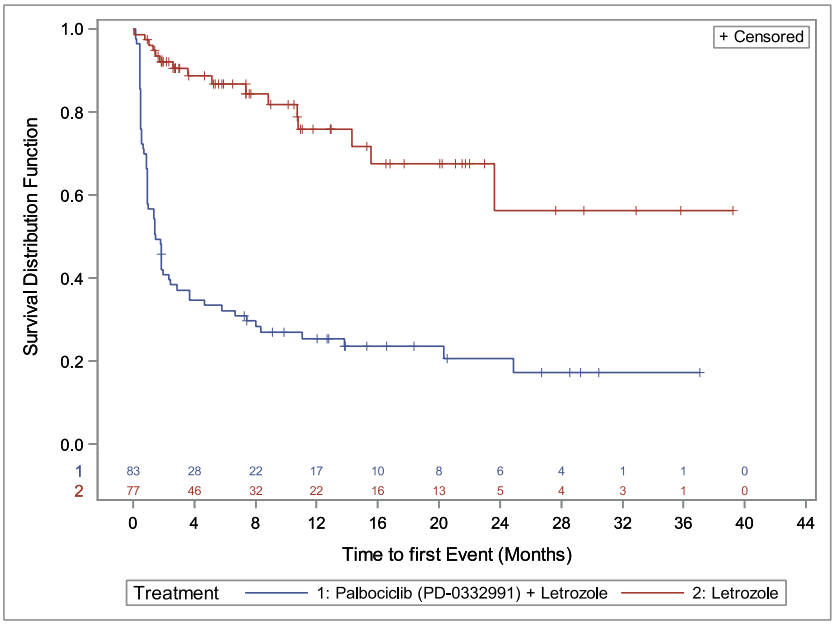

Abbildung 21: Kaplan-Meier-Plot für UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 aus RCT (PALOMA-1/Phase II), Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol

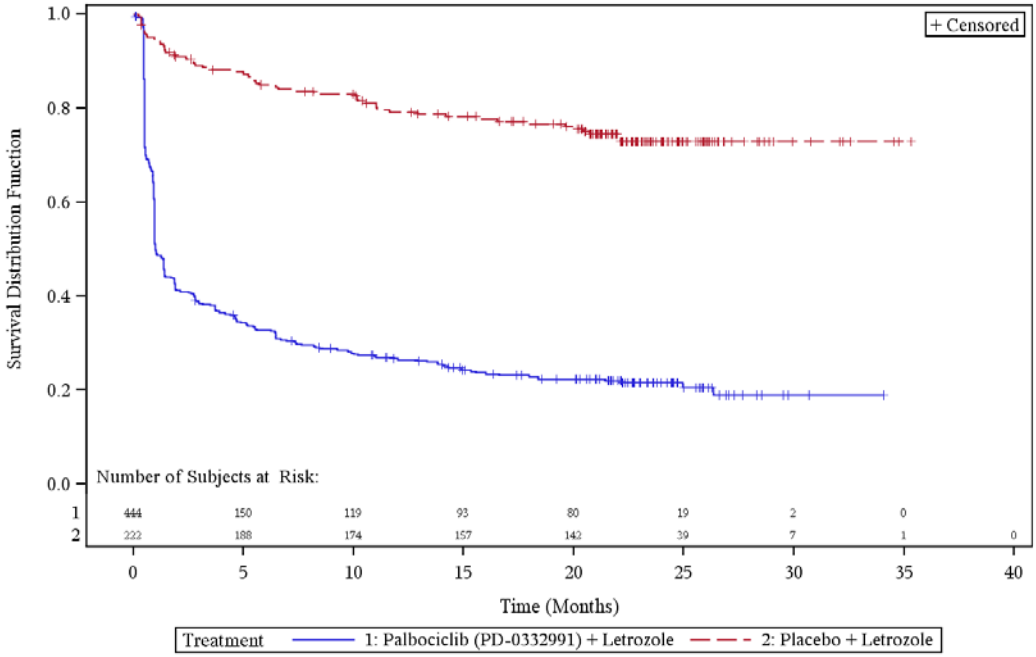

Abbildung 22: Kaplan-Meier-Plot für UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 aus RCT (PALOMA-2), Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol

Tabelle 4-50: Ergebnisse für rekurrente UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-2, Safety-Analysis-Set)

	Palbociclib+ Letrozol N=444	**Placebo+ Letrozol N=222**
UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4		
Andersen-Gill Modell		
HR	4,43	
[95%-KI]	[3,39; 5,78]	
p-Wert (Maximum-Likelihood)	<0,0001	
Prentice-Williams-Peterson Modell (unstratifiziert[a])		
HR	3,87	
[95%-KI]	[2,91; 5,15]	
p-Wert (Maximum-Likelihood)	<0,0001	
Prentice-Williams-Peterson Modell (stratifiziert[b])		
Zeit bis zum ersten Ereignis		
HR [95%-KI]	5,50 [4,18; 7,24]	
p-Wert (Maximum-Likelihood)	<0,0001	
Zeit bis zum zweiten Ereignis		
HR [95%-KI]	2,19 [1,38; 3,47]	
p-Wert (Maximum-Likelihood)	0,0009	
Zeit bis zum dritten Ereignis		
HR [95%-KI]	1,58 [0,35; 7,00]	
p-Wert (Maximum-Likelihood)	0,5506	
Zeit bis zum vierten Ereignis		
HR [95%-KI]	2,70 [0,95; 7,69]	
p-Wert (Maximum-Likelihood)	0,0628	
Overall p-Wert (Wald (Sandwich) Test)	<0,0001	

a: Die Stratifizierung bezieht sich hier auf die Zeit bis zum x-ten Ereignis
b: Zeit vom (x-1)-ten Ereignis bis zum x-ten Ereignis
HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall

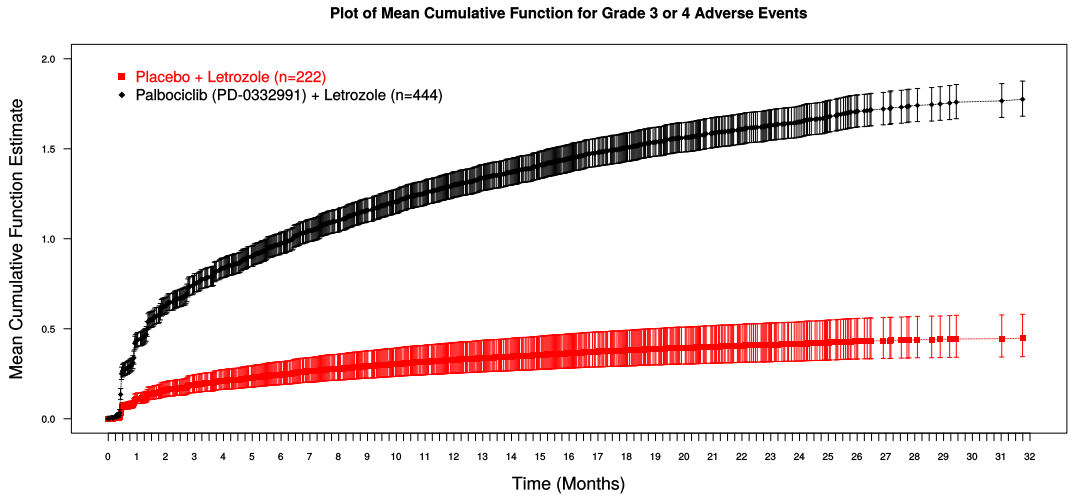

Abbildung 23: Mean-cumulative-function-Plot für UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 aus RCT (PALOMA-2); Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol

In der Studie PALOMA-1/Phase-I trat bei elf der zwölf Patientinnen ein UE vom CTCAE-Grad 3 oder 4 auf.

UE vom CTCAE-Grad 3 oder 4 traten in der Studie PALOMA-1/Phase II bei 77% der Patientinnen im Palbociclib+Letrozol-Arm und bei 21% der Patientinnen im Vergleichsarm auf. In der Studie PALOMA-2 traten bei 78% der Patientinnen im Palbociclib+Letrozol-Arm UE vom CTCAE-Grad 3 oder 4 auf, im Vergleichsarm bei 25%. Das HR [95%-KI] beträgt in der Studie PALOMA-1 5,47 [3,15; 9,51] und in Studie PALOMA-2 5,50 [4,14; 7,31], der p-Wert des Log-Rank-Tests ist in beiden Studien <0,0001.

Die Analyse der UE vom CTCAE-Grad 3 oder 4 mittels Modellen für rekurrente Ereignisse zeigt im Andersen-Gill Modell, im unstratifizierten Prentice-Williams-Peterson Modell und dessen stratifizierten Teilmodellen bis zum zweiten Ereignis einen statistisch signifikanten Behandlungseffekt zuungunsten von Palbociclib. Die stratifizierten Teilmodelle bis zum dritten und vierten Ereignis weisen keinen signifikanten Behandlungseffekt auf. Der Overall p-Wert des Wald (Sandwich) Tests zeigt einen signifikanten (p<0,0001) Effekt zuungunsten von Palbociclib.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Neutropenie

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Neutropenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2, jeweils Safety-Analysis-Set)

Studie	**Palbociclib+Letrozol** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a]** **[95%-KI]**	**(Placebo+)Letrozol** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a]** **[95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert [b]** **RR [95%-KI]; p-Wert [c]** **OR [95%-KI]; p-Wert [c]** **RD [95%-KI]; p-Wert [c]**
PALOMA-1	62/83 (74,7) 1,4 [0,7; 2,8]	4/77 (5,2) NE [NE; NE]	22,30 [8,09; 61,45]; <0,0001 14,38 [5,49; 37,64]; <0,0001 53,88 [17,55; 165,39]; <0,0001 0,70 [0,59; 0,80]; <0,0001
PALOMA-2	294/444 (66,2) 1,0 [1,0; 2,8]	7/222 (3,2) NE [NE; NE]	34,22 [16,16; 72,46]; <0,0001 21,00 [10,10; 43,67]; <0,0001 60,20 [27,65; 131,07]; <0,0001 0,63 [0,58; 0,68]; <0,0001
Gesamt[d]			29,40 [16,09; 53,74]; <0,0001 18,28 [10,21; 32,73]; <0,0001 58,07 [30,64; 110,05]; <0,0001 0,65 [0,59; 0,70]; <0,0001

a: schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage, in Studie PALOMA-1 stratifiziert nach Kohorte innerhalb des Phase-II-Teils der Studie; in Studie PALOMA-2 stratifiziert nach viszeralen Metastasen
b: zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Log-Rank-Test
c: zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Wald-Test
d: Gesamtschätzer der Meta-Analyse (Modell mit zufälligen Effekten)
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

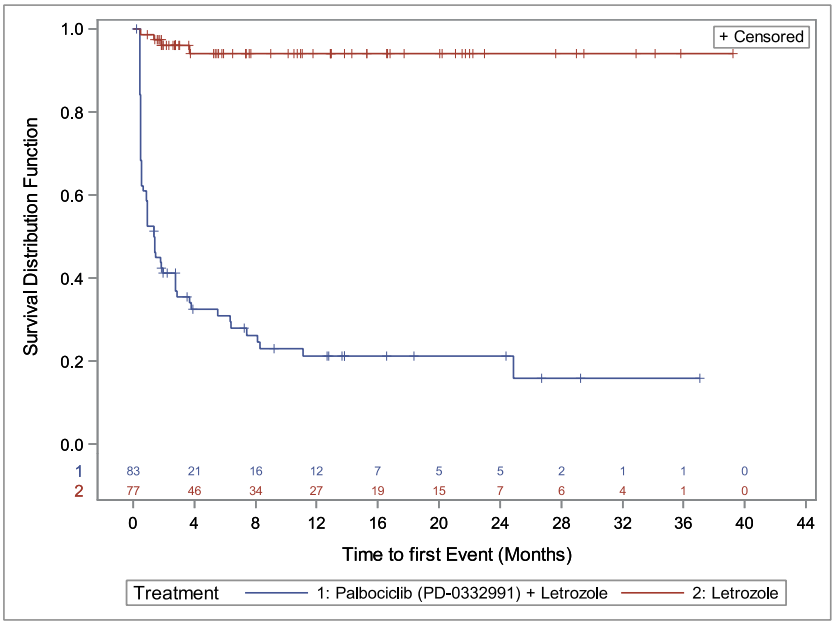

Abbildung 24: Kaplan-Meier-Plot für Neutropenie aus RCT (PALOMA-1/Phase II), Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol

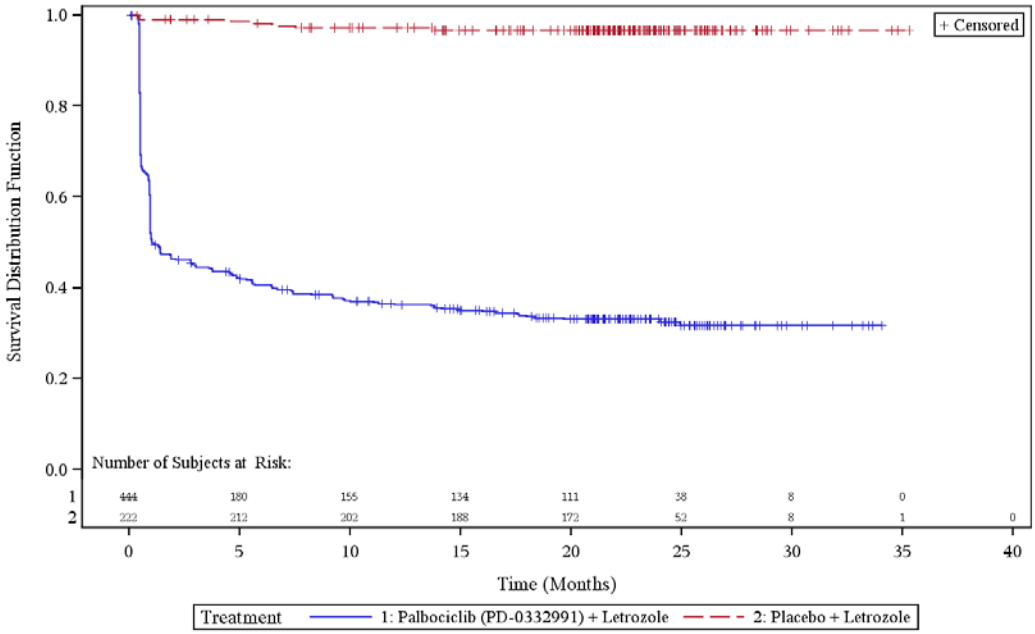

Abbildung 25: Kaplan-Meier-Plot für Neutropenie aus RCT (PALOMA-2), Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol

Neutropenien traten in der Studie PALOMA-1/Phase II bei 75% der Patientinnen im Palbociclib+Letrozol-Arm und bei 5% der Patientinnen im Vergleichsarm auf. In der Studie PALOMA-2 traten bei 66% der Patientinnen im Palbociclib+Letrozol-Arm Neutropenien auf, im Vergleichsarm bei 3%. Das HR [95%-KI] beträgt in der Studie PALOMA-1 22,30

[8,09; 61,45] und in Studie PALOMA-2 34,22 [16,16; 72,46], der p-Wert des Log-Rank-Tests ist in beiden Studien <0,0001.

Anämie

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Anämie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2, jeweils Safety-Analysis-Set)

Studie	**Palbociclib+Letrozol n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**(Placebo+)Letrozol n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert[b]** **RR [95%-KI]; p-Wert[c]** **OR [95%-KI]; p-Wert[c]** **RD [95%-KI]; p-Wert[c]**
PALOMA-1	29/83 (34,9) NE [16,5; NE]	5/77 (6,5) NE [NE; NE]	4,75 [1,84; 12,31]; 0,0004 5,38 [2,19; 13,19]; 0,0002 7,73 [2,81; 21,29]; <0,0001 0,28 [0,17; 0,40]; <0,0001
PALOMA-2	103/444 (23,2) NE [NE; NE]	20/222 (9,0) NE [NE; NE]	2,76 [1,71; 4,46]; <0,0001 2,58 [1,64; 4,04]; <0,0001 3,05 [1,83; 5,08]; <0,0001 0,14 [0,09; 0,20]; <0,0001
Gesamt[d]			3,08 [2,01; 4,73]; <0,0001 3,35 [1,68; 6,69]; 0,0006 4,36 [1,80; 10,60]; 0,0011 0,20 [0,06; 0,34]; 0,0041

a: schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage, in Studie PALOMA-1 stratifiziert nach Kohorte innerhalb des Phase-II-Teils der Studie; in Studie PALOMA-2 stratifiziert nach viszeralen Metastasen
b: zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Log-Rank-Test
c: zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Wald-Test
d: Gesamtschätzer der Meta-Analyse (Modell mit zufälligen Effekten)
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

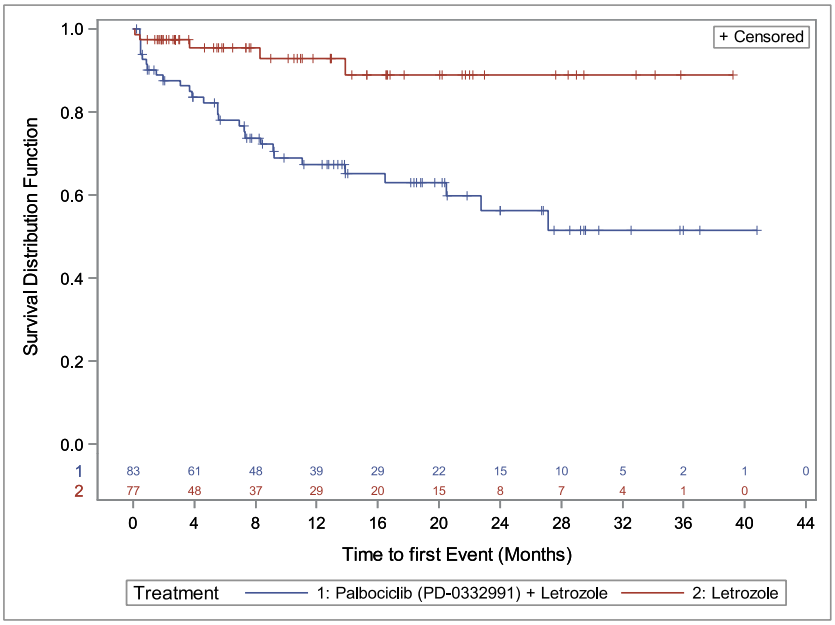

Abbildung 26: Kaplan-Meier-Plot für Anämie aus RCT (PALOMA-1/Phase II), Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol

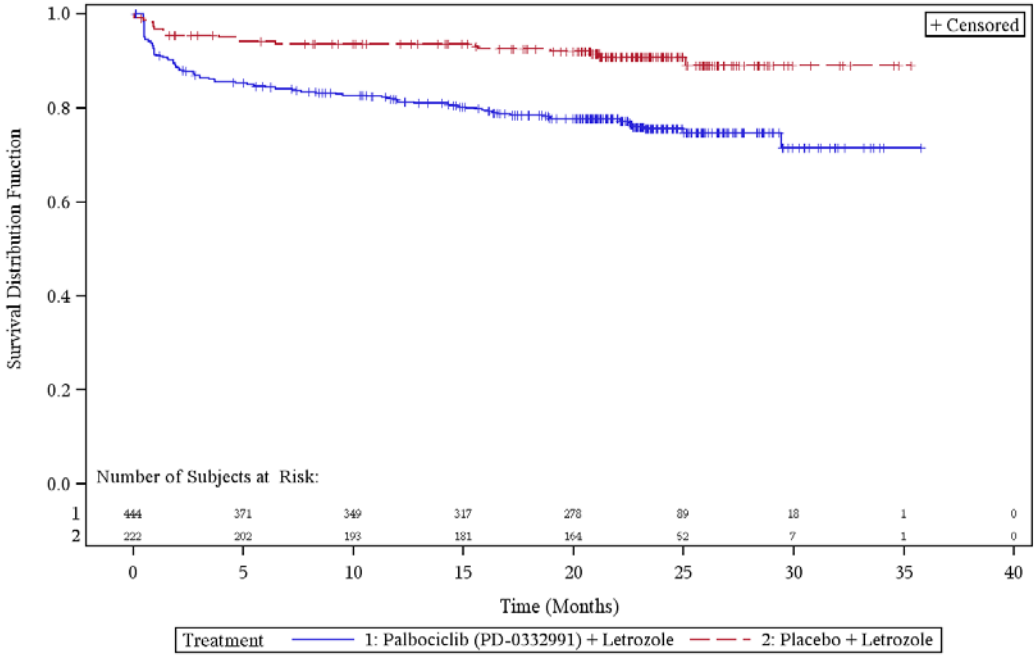

Abbildung 27: Kaplan-Meier-Plot für Anämie aus RCT (PALOMA-2), Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol

Anämien traten in der Studie PALOMA-1/Phase II bei 35% der Patientinnen im Palbociclib+Letrozol-Arm und bei 7% der Patientinnen im Vergleichsarm auf. In der Studie PALOMA-2 traten bei 23% der Patientinnen im Palbociclib+Letrozol-Arm Anämien auf, im

Vergleichsarm bei 9%. Das HR [95%-KI] beträgt in der Studie PALOMA-1 4,75 [1,84; 12,31] und in Studie PALOMA-2 2,76 [1,71; 4,46], der p-Wert des Log-Rank-Tests ist in beiden Studien <0,0005.

Leukopenie

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Leukopenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2, jeweils Safety-Analysis-Set)

Studie	**Palbociclib+Letrozol n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**(Placebo+)Letrozol n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert[b]** **RR [95%-KI]; p-Wert[c]** **OR [95%-KI]; p-Wert[c]** **RD [95%-KI]; p-Wert[c]**
PALOMA-1	36/83 (43,4) 19,3 [10,2; NE]	2/77 (2,6) NE [NE; NE]	17,72 [4,26; 73,65]; <0,0001 16,70 [4,16; 67,02]; <0,0001 28,72 [6,61; 124,90]; <0,0001 0,41 [0,30; 0,52]; <0,0001
PALOMA-2	106/444 (23,9) NE [NE; NE]	1/222 (0,5) NE [NE; NE]	60,41 [8,43; 432,77]; <0,0001 53,00 [7,45; 377,24]; <0,0001 69,31 [9,60; 500,21]; <0,0001 0,23 [0,19; 0,27]; <0,0001
Gesamt[d]			27,01 [8,51; 85,66]; <0,0001 24,76 [7,73; 79,33]; <0,0001 39,31 [12,08; 127,85]; <0,0001 0,31 [0,14; 0,49]; 0,0005

a: schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage, in Studie PALOMA-1 stratifiziert nach Kohorte innerhalb des Phase-II-Teils der Studie; in Studie PALOMA-2 stratifiziert nach viszeralen Metastasen
b: zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Log-Rank-Test
c: zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Wald-Test
d: Gesamtschätzer der Meta-Analyse (Modell mit zufälligen Effekten)
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

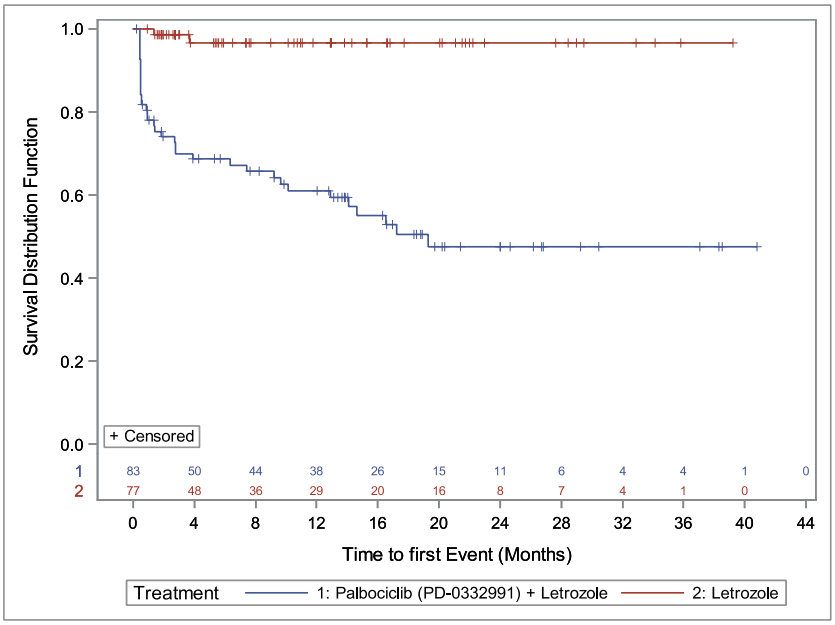

Abbildung 28: Kaplan-Meier-Plot für Leukopenie aus RCT (PALOMA-1/Phase II), Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol

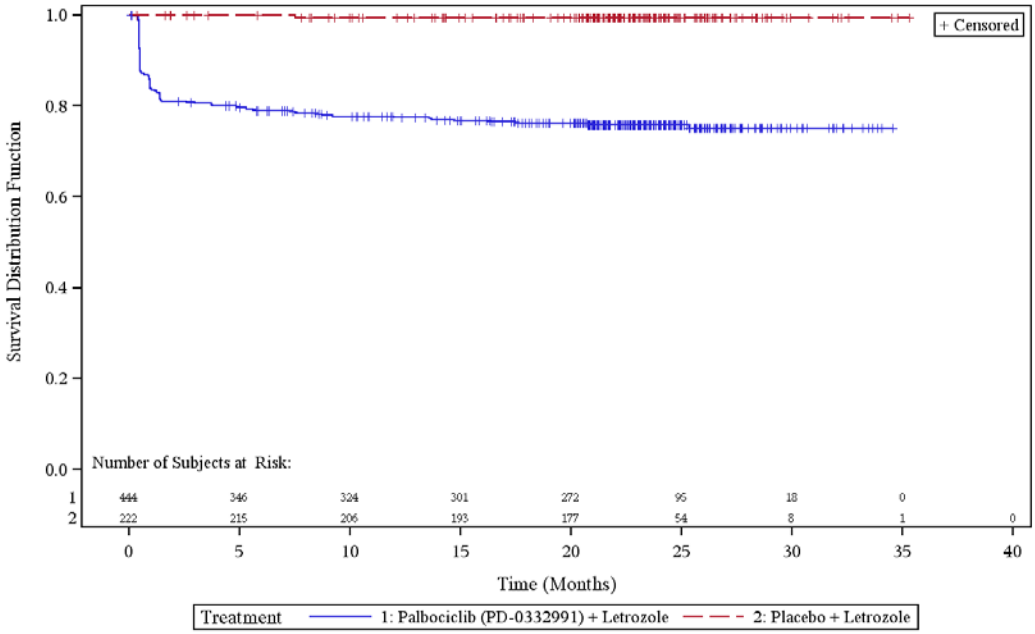

Abbildung 29: Kaplan-Meier-Plot für Leukopenie aus RCT (PALOMA-2), Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol

Leukopenien traten in der Studie PALOMA-1/Phase II bei 43% der Patientinnen im Palbociclib+Letrozol-Arm und bei 3% der Patientinnen im Vergleichsarm auf. In der Studie PALOMA-2 traten bei 24% der Patientinnen im Palbociclib+Letrozol-Arm Leukopenien auf, im Vergleichsarm bei 1%. Das HR [95%-KI] beträgt in der Studie PALOMA-1 17,72

[4,26; 73,65] und in Studie PALOMA-2 60,41 [8,43; 432,77], der p-Wert des Log-Rank-Tests ist in beiden Studien <0,0001.

Thrombozytopenie

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Thrombozytopenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2, jeweils Safety-Analysis-Set)

Studie	**Palbociclib+Letrozol n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**(Placebo+)Letrozol n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert[b]** **RR [95%-KI]; p-Wert[c]** **OR [95%-KI]; p-Wert[c]** **RD [95%-KI]; p-Wert[c]**
PALOMA-1	14/83 (16,9) NE [28,9; NE]	1/77 (1,3) NE [NE; NE]	10,84 [1,42; 82,70]; 0,0040 12,99 [1,75; 96,44]; 0,0122 15,42 [1,98; 120,36]; 0,0091 0,16 [0,07; 0,24]; 0,0003
PALOMA-2	44/444 (9,9) NE [NE; NE]	2/222 (0,9) NE [NE; NE]	11,51 [2,79; 47,48]; <0,0001 11,00 [2,69; 44,96]; 0,0008 12,10 [2,91; 50,39]; 0,0006 0,09 [0,06; 0,12]; <0,0001
Gesamt[d]			11,29 [3,53; 36,09]; <0,0001 11,62 [3,67; 36,78]; <0,0001 13,09 [4,06; 42,26]; <0,0001 0,11 [0,05; 0,17]; 0,0005

a: schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage, in Studie PALOMA-1 stratifiziert nach Kohorte innerhalb des Phase-II-Teils der Studie; in Studie PALOMA-2 stratifiziert nach viszeralen Metastasen
b: zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Log-Rank-Test
c: zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Wald-Test
d: Gesamtschätzer der Meta-Analyse (Modell mit zufälligen Effekten)
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

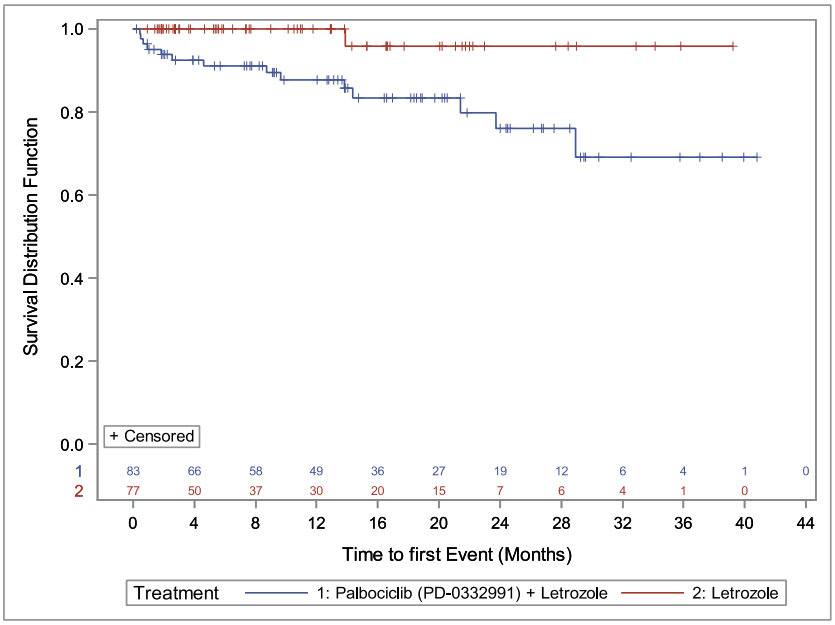

Abbildung 30: Kaplan-Meier-Plot für Thrombozytopenie aus RCT (PALOMA-1/Phase II), Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol

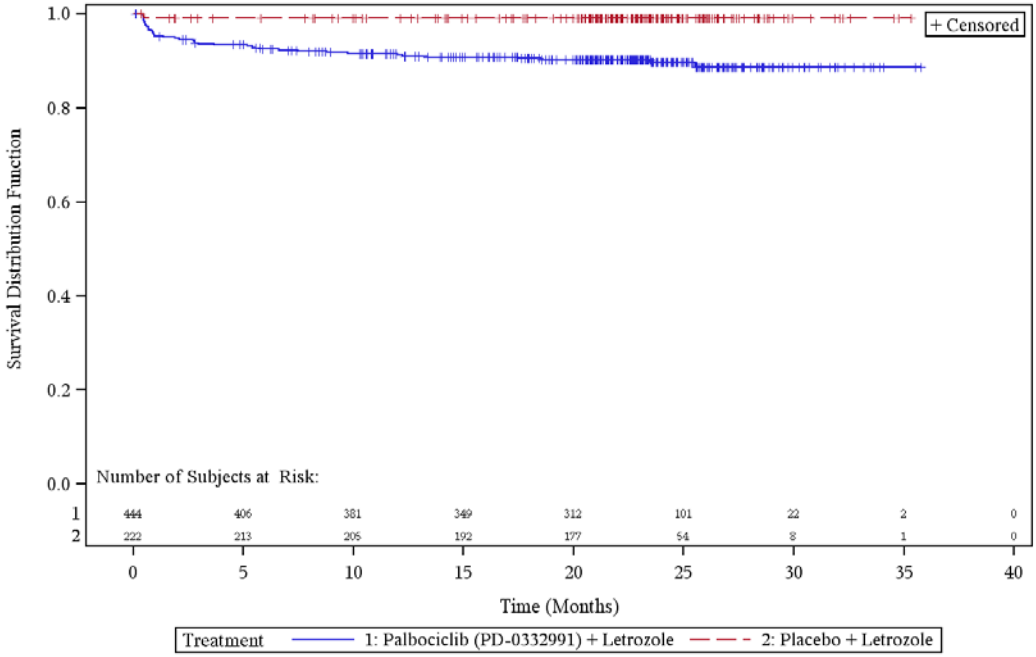

Abbildung 31: Kaplan-Meier-Plot für Thrombozytopenie aus RCT (PALOMA-2), Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol

Thrombozytopenien traten in der Studie PALOMA-1/Phase II bei 17% der Patientinnen im Palbociclib+Letrozol-Arm und bei 1% der Patientinnen im Vergleichsarm auf. In der Studie PALOMA-2 traten bei 10% der Patientinnen im Palbociclib+Letrozol-Arm

Thrombozytopenien auf, im Vergleichsarm bei 1%. Das HR [95%-KI] beträgt in der Studie PALOMA-1 10,84 [1,42; 82,70] und in Studie PALOMA-2 11,51 [2,79; 47,48], der p-Wert des Log-Rank-Tests ist in beiden Studien <0,0050.

Febrile Neutropenie

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Febrile Neutropenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2, jeweils Safety-Analysis-Set)

Studie	**Palbociclib+Letrozol n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**(Placebo+)Letrozol n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert[b]** **RR [95%-KI]; p-Wert[c]** **OR [95%-KI]; p-Wert[c]** **RD [95%-KI]; p-Wert[c]**
PALOMA-1	0/83 (0,0) NE [NE; NE]	0/77 (0,0) NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; NA NA; NA; 0,00 [-0,02; 0,02]; 1,0000
PALOMA-2	11/444 (2,5) NE [NE; NE]	0/222 (0,0) NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; 11,53 [0,68; 194,70]; 0,0901 11,81 [0,69; 201,25]; 0,0880 0,02 [0,01; 0,04]; 0,0024
Gesamt[d]			NA; 11,53 [0,68; 194,70]; 0,0901 11,81 [0,69; 201,25]; 0,0880 0,01 [-0,01; 0,04]; 0,2618

a: schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage, in Studie PALOMA-1 stratifiziert nach Kohorte innerhalb des Phase-II-Teils der Studie; in Studie PALOMA-2 stratifiziert nach viszeralen Metastasen
b: zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Log-Rank-Test
c: zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Wald-Test
d: Gesamtschätzer der Meta-Analyse (Modell mit zufälligen Effekten)
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht zutreffend; NE: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

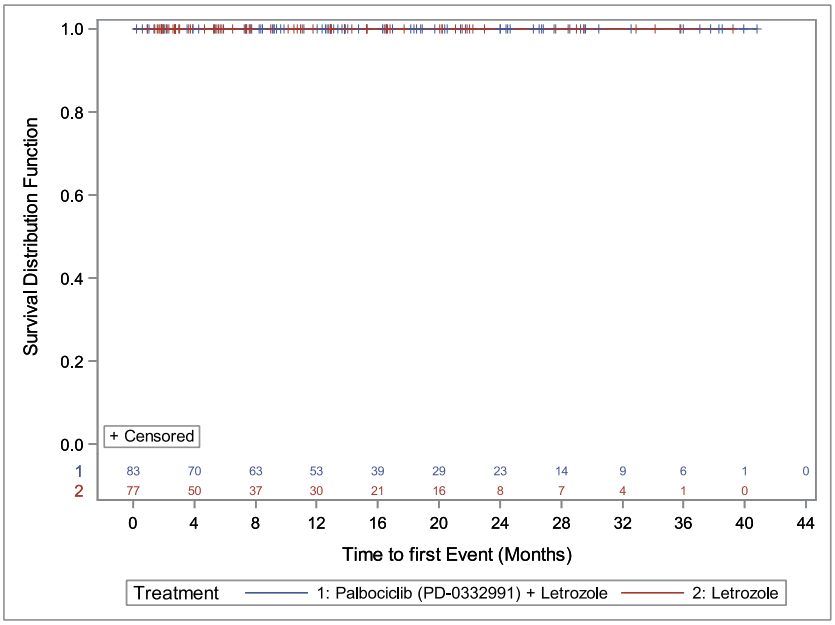

Abbildung 32: Kaplan-Meier-Plot für Febrile Neutropenie aus RCT (PALOMA-1/Phase II), Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol

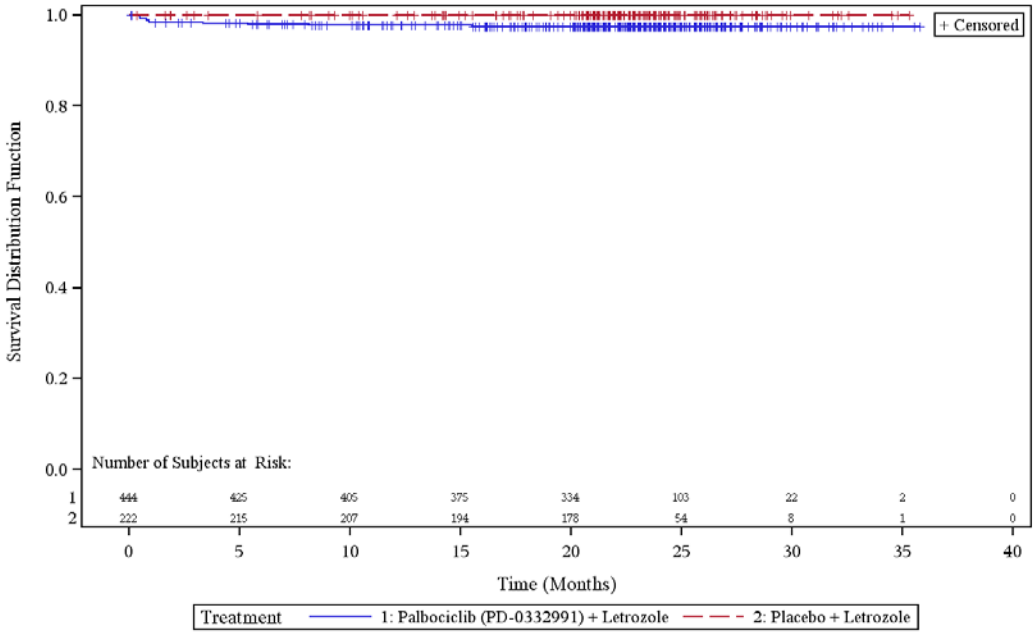

Abbildung 33: Kaplan-Meier-Plot für Febrile Neutropenie aus RCT (PALOMA-2), Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol

Febrile Neutropenien traten bei den Patientinnen der Studie PALOMA-1 in keinem der Behandlungsarme auf. In der Studie PALOMA-2 traten Febrile Neutropenien bei 11 von 444 Patientinnen im Palbociclib+Letrozol-Arm auf, im Vergleichsarm bei keiner der

Patientinnen. Das HR und der p-Wert des Log-Rank-Tests sind jeweils nicht berechenbar, der p-Wert des RR ist nicht signifikant.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Fatigue

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Fatigue aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2, jeweils Safety-Analysis-Set)

Studie	Palbociclib+Letrozol n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	(Placebo+)Letrozol n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert[b] RR [95%-KI]; p-Wert[c] OR [95%-KI]; p-Wert[c] RD [95%-KI]; p-Wert[c]
PALOMA-1	34/83 (41,0) 31,7 [14,2; NE]	18/77 (23,4) NE [20,1; NE]	1,63 [0,91; 2,89]; 0,0935 1,75 [1,08; 2,83]; 0,0219 2,27 [1,15; 4,51]; 0,0188 0,18 [0,03; 0,32]; 0,0151
PALOMA-2	166/444 (37,4) NE [29,0; NE]	61/222 (27,5) NE [NE; NE]	1,45 [1,08; 1,95]; 0,0120 1,36 [1,06; 1,74]; 0,0139 1,58 [1,11; 2,24]; 0,0113 0,10 [0,03; 0,17]; 0,0087
Gesamt[d]			1,49 [1,15; 1,93]; 0,0029 1,43 [1,15; 1,78]; 0,0012 1,70 [1,24; 2,33]; 0,0009 0,12 [0,05; 0,18]; 0,0006

a: schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage, in Studie PALOMA-1 stratifiziert nach Kohorte innerhalb des Phase-II-Teils der Studie; in Studie PALOMA-2 stratifiziert nach viszeralen Metastasen
b: zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Log-Rank-Test
c: zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Wald-Test
d: Gesamtschätzer der Meta-Analyse (Modell mit zufälligen Effekten)
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

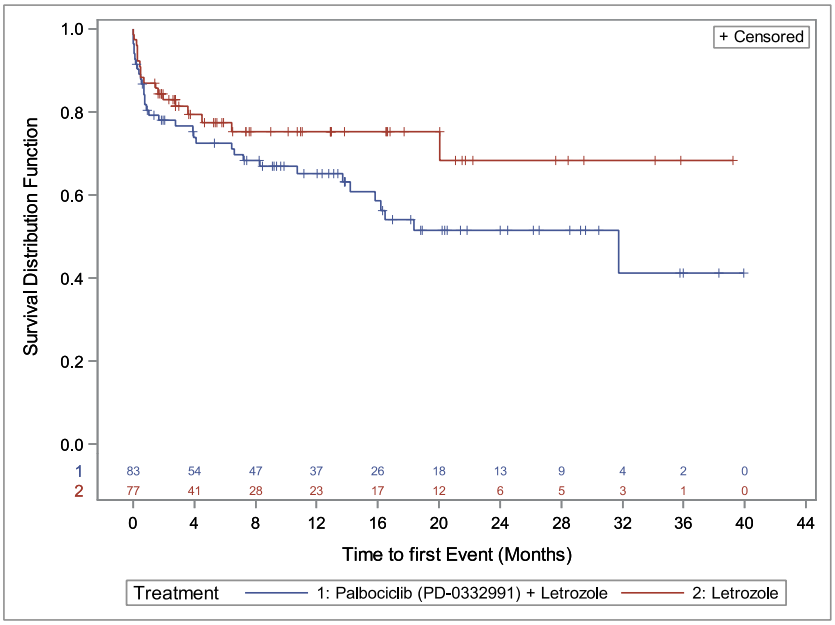

Abbildung 34: Kaplan-Meier-Plot für Fatigue aus RCT (PALOMA-1/Phase II), Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol

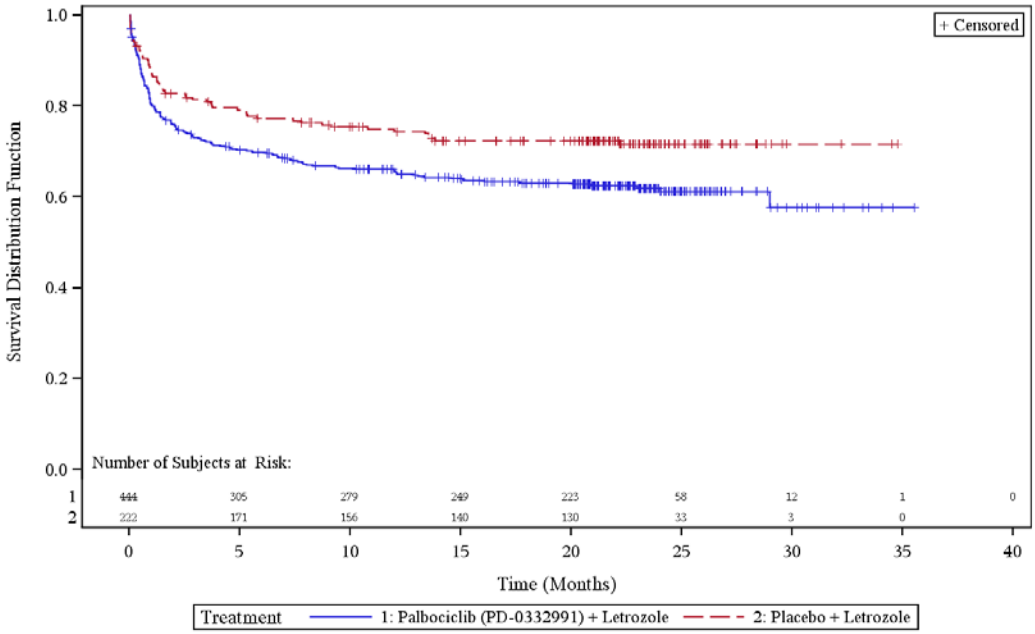

Abbildung 35: Kaplan-Meier-Plot für Fatigue aus RCT (PALOMA-2), Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol

Fatigue trat in der Studie PALOMA-1/Phase II bei 41% der Patientinnen im Palbociclib+Letrozol-Arm und bei 23% der Patientinnen im Vergleichsarm auf. In der Studie PALOMA-2 trat bei 37% der Patientinnen im Palbociclib+Letrozol-Arm Fatigue auf, im Vergleichsarm bei 28%. Das HR [95%-KI] beträgt in der Studie PALOMA-1 1,63

[0,91; 2,89] und in Studie PALOMA-2 1,45 [1,08; 1,95], der p-Wert des Log-Rank-Tests ist in der Studie PALOMA-1 nicht signifikant, in Studie PALOMA-2 ist der p-Wert des Log-Rank-Tests 0,0120.

Asthenie

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Asthenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2, jeweils Safety-Analysis-Set)

Studie	Palbociclib+Letrozol n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	(Placebo+)Letrozol n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert[b] RR [95%-KI]; p-Wert[c] OR [95%-KI]; p-Wert[c] RD [95%-KI]; p-Wert[c]
PALOMA-1	11/83 (13,3) NE [NE; NE]	3/77 (3,9) NE [NE; NE]	3,06 [0,85; 11,03]; 0,0727 3,40 [0,99; 11,74]; 0,0527 3,77 [1,01; 14,07]; 0,0484 0,09 [0,01; 0,18]; 0,0305
PALOMA-2	75/444 (16,9) NE [NE; NE]	26/222 (11,7) NE [NE; NE]	1,46 [0,94; 2,29]; 0,0926 1,44 [0,95; 2,19]; 0,0844 1,53 [0,95; 2,47]; 0,0805 0,05 [0,00; 0,11]; 0,0640
Gesamt[d]			1,64 [0,97; 2,76]; 0,0631 1,80 [0,86; 3,78]; 0,1183 1,93 [0,89; 4,19]; 0,0946 0,06 [0,02; 0,11]; 0,0063

a: schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage, in Studie PALOMA-1 stratifiziert nach Kohorte innerhalb des Phase-II-Teils der Studie; in Studie PALOMA-2 stratifiziert nach viszeralen Metastasen
b: zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Log-Rank-Test
c: zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Wald-Test
d: Gesamtschätzer der Meta-Analyse (Modell mit zufälligen Effekten)
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

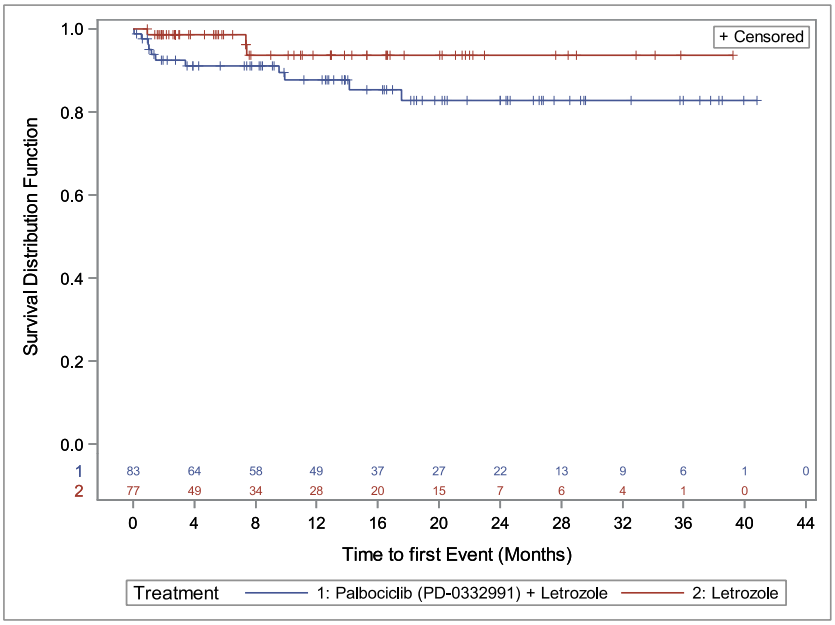

Abbildung 36: Kaplan-Meier-Plot für Asthenie aus RCT (PALOMA-1/Phase II), Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol

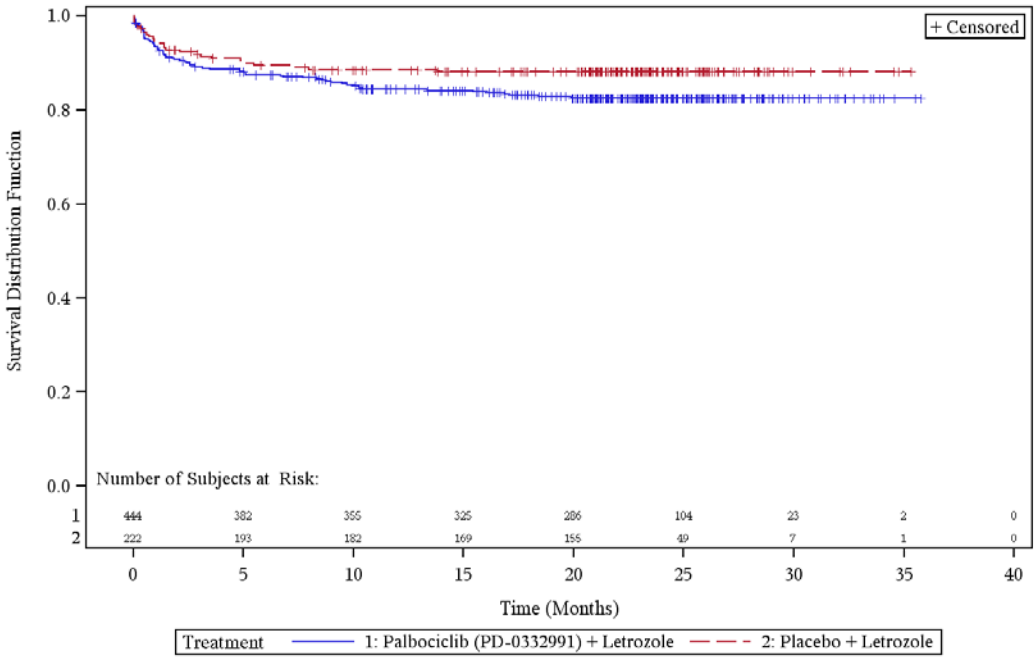

Abbildung 37: Kaplan-Meier-Plot für Asthenie aus RCT (PALOMA-2), Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol

Bei Asthenie zeigte sich bei Betrachtung des Log-Rank-Tests in keiner der Studien ein statistisch signifikanter Effekt.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Übelkeit

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Übelkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2, jeweils Safety-Analysis-Set)

Studie	Palbociclib+Letrozol n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	(Placebo+)Letrozol n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert [b] RR [95%-KI]; p-Wert [c] OR [95%-KI]; p-Wert [c] RD [95%-KI]; p-Wert [c]
PALOMA-1	21/83 (25,3) NE [NE; NE]	10/77 (13,0) NE [23,6; NE]	1,77 [0,83; 3,78]; 0,1331 1,95 [0,98; 3,87]; 0,0568 2,27 [0,99; 5,20]; 0,0525 0,12 [0,00; 0,24]; 0,0442
PALOMA-2	156/444 (35,1) NE [NE; NE]	58/222 (26,1) NE [NE; NE]	1,42 [1,05; 1,92]; 0,0224 1,34 [1,04; 1,74]; 0,0226 1,53 [1,07; 2,19]; 0,0193 0,09 [0,02; 0,16]; 0,0154
Gesamt[d]			1,46 [1,11; 1,94]; 0,0076 1,41 [1,11; 1,79]; 0,0051 1,63 [1,17; 2,26]; 0,0036 0,10 [0,04; 0,16]; 0,0018

a: schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage, in Studie PALOMA-1 stratifiziert nach Kohorte innerhalb des Phase-II-Teils der Studie; in Studie PALOMA-2 stratifiziert nach viszeralen Metastasen
b: zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Log-Rank-Test
c: zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Wald-Test
d: Gesamtschätzer der Meta-Analyse (Modell mit zufälligen Effekten)
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

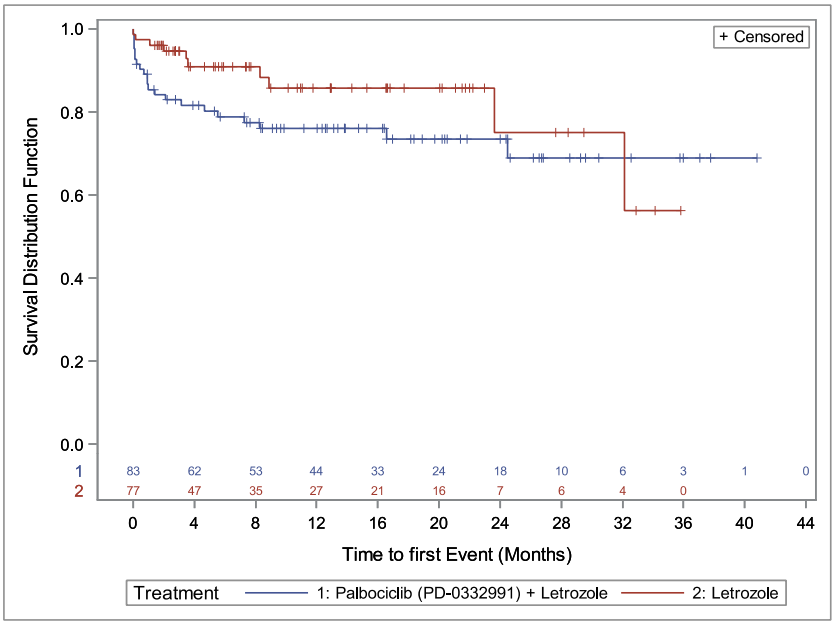

Abbildung 38: Kaplan-Meier-Plot für Übelkeit aus RCT (PALOMA-1/Phase II), Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol

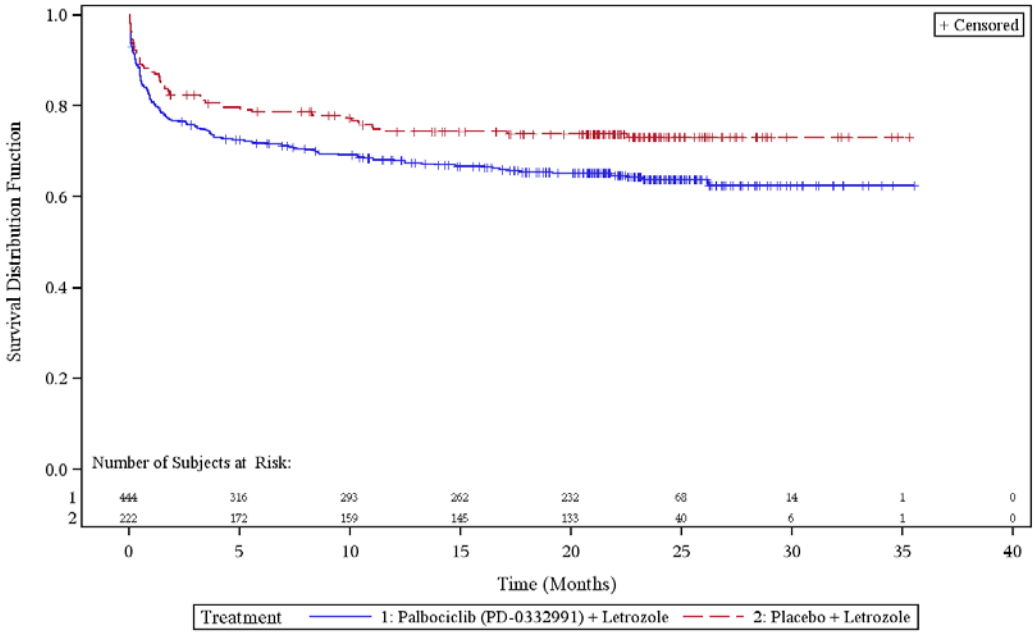

Abbildung 39: Kaplan-Meier-Plot für Übelkeit aus RCT (PALOMA-2), Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol

Übelkeit trat in der Studie PALOMA-1/Phase II bei 25% der Patientinnen im Palbociclib+Letrozol-Arm und bei 13% der Patientinnen im Vergleichsarm auf. In der Studie PALOMA-2 trat bei 35% der Patientinnen im Palbociclib+Letrozol-Arm Übelkeit auf, im Vergleichsarm bei 26%. Das HR [95%-KI] beträgt in der Studie PALOMA-1 1,77

[0,83; 3,78] und in Studie PALOMA-2 1,42 [1,05; 1,92], der p-Wert des Log-Rank-Tests ist in der Studie PALOMA-1 nicht signifikant, in Studie PALOMA-2 ist der p-Wert des Log-Rank-Tests 0,0224.

Diarrhö

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Diarrhö aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2, jeweils Safety-Analysis-Set)

Studie	**Palbociclib+Letrozol n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**(Placebo+)Letrozol n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert[b]** **RR [95%-KI]; p-Wert[c]** **OR [95%-KI]; p-Wert[c]** **RD [95%-KI]; p-Wert[c]**
PALOMA-1	17/83 (20,5) NE [NE; NE]	8/77 (10,4) NE [NE; NE]	1,77 [0,76; 4,11]; 0,1806 1,97 [0,90; 4,30]; 0,0885 2,22 [0,90; 5,49]; 0,0840 0,10 [-0,01; 0,21]; 0,0731
PALOMA-2	116/444 (26,1) NE [NE; NE]	43/222 (19,4) NE [NE; NE]	1,44 [1,01; 2,04]; 0,0419 1,35 [0,99; 1,84]; 0,0590 1,47 [0,99; 2,18]; 0,0547 0,07 [0,00; 0,13]; 0,0452
Gesamt[d]			1,48 [1,07; 2,05]; 0,0174 1,42 [1,06; 1,90]; 0,0171 1,57 [1,09; 2,26]; 0,0142 0,08 [0,02; 0,13]; 0,0083

a: schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage, in Studie PALOMA-1 stratifiziert nach Kohorte innerhalb des Phase-II-Teils der Studie; in Studie PALOMA-2 stratifiziert nach viszeralen Metastasen
b: zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Log-Rank-Test
c: zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Wald-Test
d: Gesamtschätzer der Meta-Analyse (Modell mit zufälligen Effekten)
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

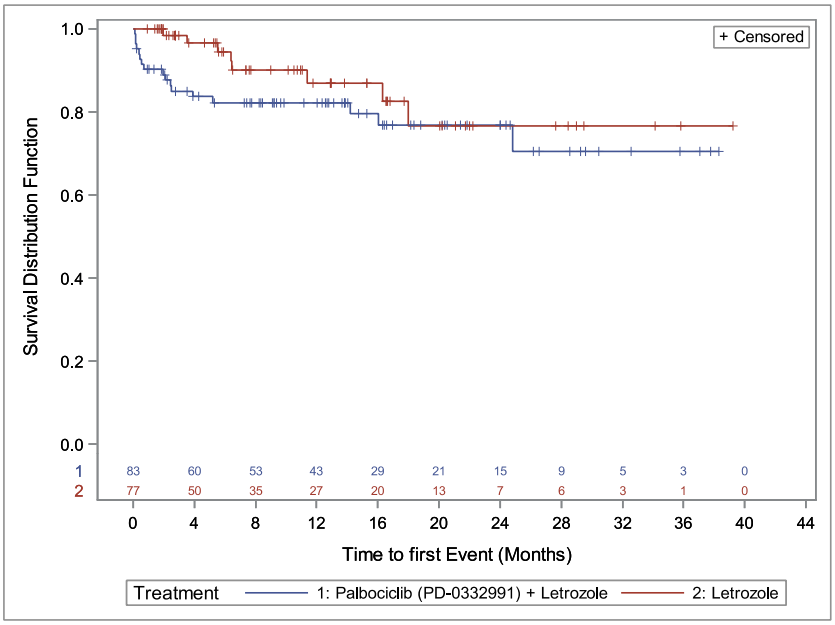

Abbildung 40: Kaplan-Meier-Plot für Diarrhö aus RCT (PALOMA-1/Phase II), Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol

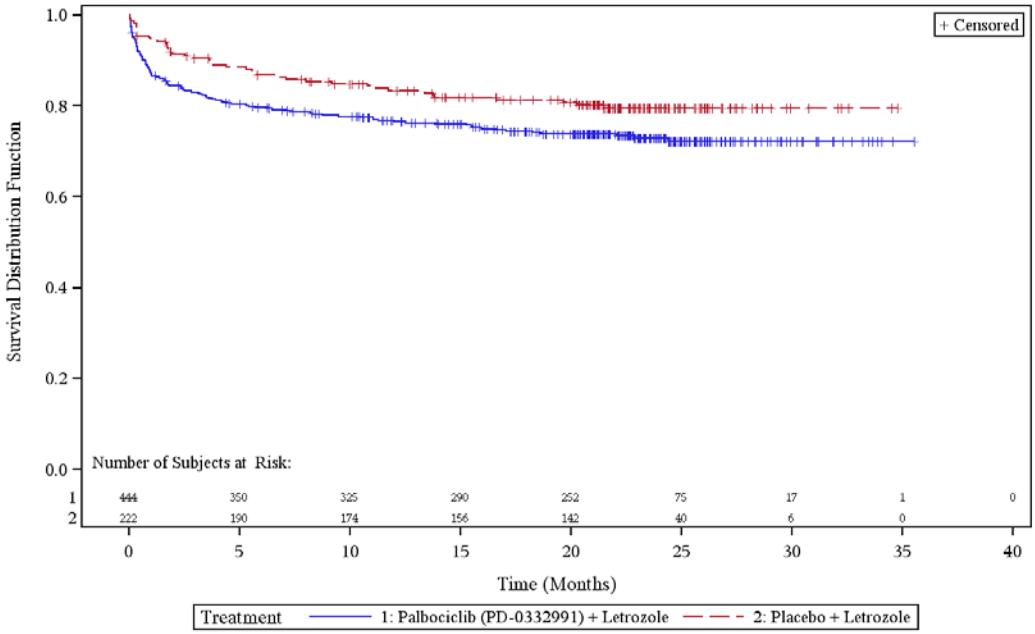

Abbildung 41: Kaplan-Meier-Plot für Diarrhö aus RCT (PALOMA-2), Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol

Diarrhö trat in der Studie PALOMA-1/Phase II bei 21% der Patientinnen im Palbociclib+Letrozol-Arm und bei 10% der Patientinnen im Vergleichsarm auf. In der Studie PALOMA-2 trat bei 26% der Patientinnen im Palbociclib+Letrozol-Arm Übelkeit auf, im Vergleichsarm bei 19%. Das HR [95%-KI] beträgt in der Studie PALOMA-1 1,77

[0,76; 4,11] und in Studie PALOMA-2 1,44 [1,01; 2,04], der p-Wert des Log-Rank-Tests ist in der Studie PALOMA-1 nicht signifikant, in Studie PALOMA-2 ist der p-Wert des Log-Rank-Tests 0,0419.

Erbrechen

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2, jeweils Safety-Analysis-Set)

Studie	**Palbociclib+Letrozol n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**(Placebo+)Letrozol n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert [b] RR [95%-KI]; p-Wert [c] OR [95%-KI]; p-Wert [c] RD [95%-KI]; p-Wert [c]**
PALOMA-1	12/83 (14,5) NE [NE; NE]	3/77 (3,9) NE [23,7; NE]	2,82 [0,79; 10,08]; 0,0958 3,71 [1,09; 12,65]; 0,0361 4,17 [1,13; 15,40]; 0,0322 0,11 [0,02; 0,19]; 0,0175
PALOMA-2	69/444 (15,5) NE [NE; NE]	37/222 (16,7) NE [NE; NE]	0,95 [0,64; 1,42]; 0,8018 0,93 [0,65; 1,34]; 0,7075 0,92 [0,59; 1,42]; 0,7081 -0,01 [-0,07; 0,05]; 0,7106
Gesamt[d]			1,37 [0,50; 3,77]; 0,5374 1,64 [0,43; 6,27]; 0,4709 1,72 [0,40; 7,44]; 0,4678 0,04 [-0,07; 0,16]; 0,4730

a: schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage, in Studie PALOMA-1 stratifiziert nach Kohorte innerhalb des Phase-II-Teils der Studie; in Studie PALOMA-2 stratifiziert nach viszeralen Metastasen
b: zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Log-Rank-Test
c: zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Wald-Test
d: Gesamtschätzer der Meta-Analyse (Modell mit zufälligen Effekten)
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

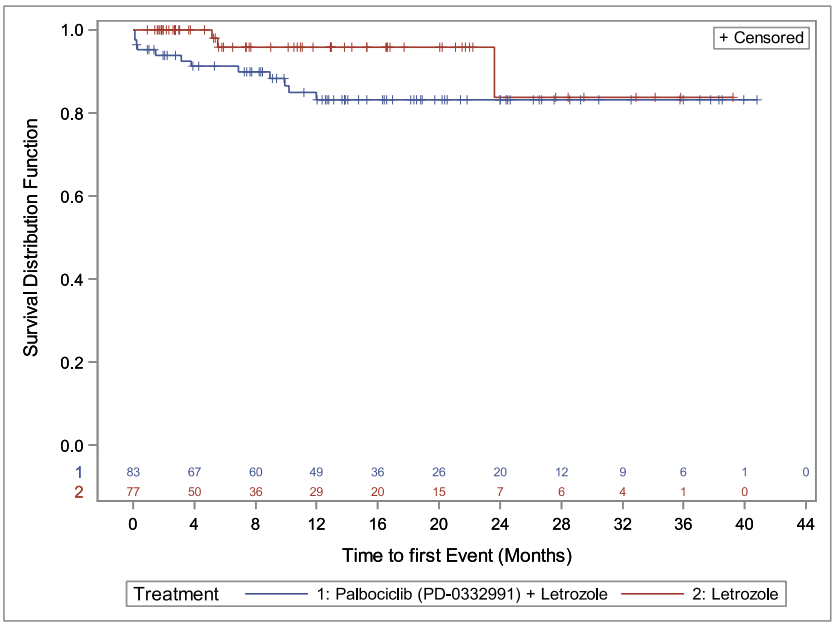

Abbildung 42: Kaplan-Meier-Plot für Erbrechen aus RCT (PALOMA-1/Phase II), Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol

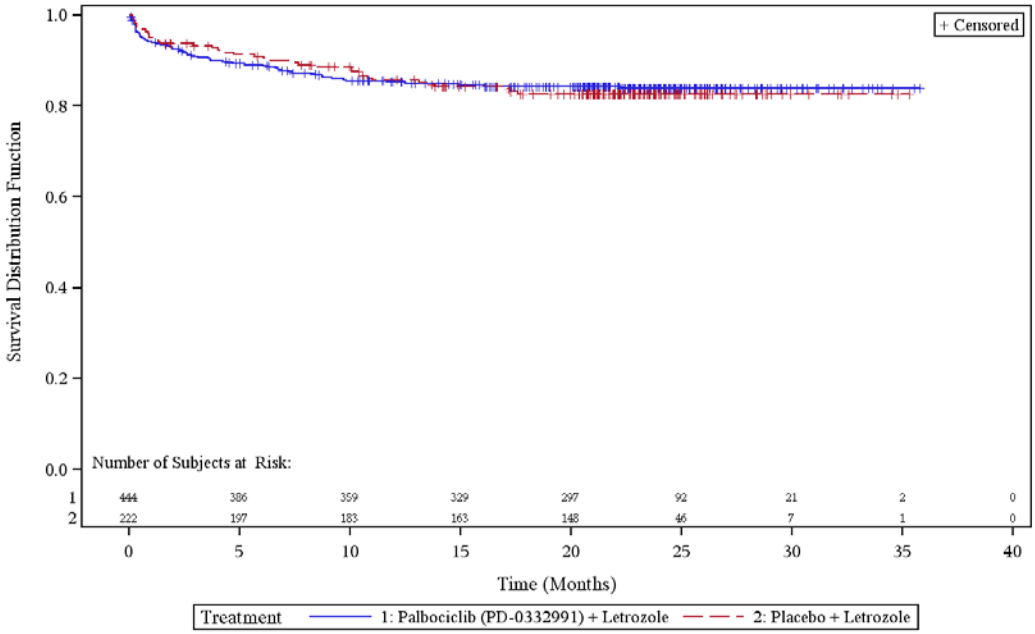

Abbildung 43: Kaplan-Meier-Plot für Erbrechen aus RCT (PALOMA-2), Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol

Bei Erbrechen zeigte sich bei Betrachtung des Log-Rank-Tests in keiner der Studien ein statistisch signifikanter Effekt.

Stomatitis

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Stomatitis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2, jeweils Safety-Analysis-Set)

Studie	**Palbociclib+Letrozol n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**(Placebo+)Letrozol n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert[b]** **RR [95%-KI]; p-Wert[c]** **OR [95%-KI]; p-Wert[c]** **RD [95%-KI]; p-Wert[c]**
PALOMA-1	10/83 (12,0) NE [NE; NE]	2/77 (2,6) NE [29,9; NE]	4,14 [0,91; 18,96]; 0,0466 4,64 [1,05; 20,50]; 0,0430 5,14 [1,09; 24,25]; 0,0388 0,09 [0,02; 0,17]; 0,0183
PALOMA-2	68/444 (15,3) NE [NE; NE]	13/222 (5,9) NE [NE; NE]	2,75 [1,52; 4,98]; 0,0005 2,62 [1,48; 4,63]; 0,0010 2,91 [1,57; 5,39]; 0,0007 0,09 [0,05; 0,14]; <0,0001
Gesamt[d]			2,90 [1,67; 5,04]; 0,0002 2,82 [1,65; 4,80]; 0,0001 3,14 [1,77; 5,57]; <0,0001 0,09 [0,06; 0,13]; <0,0001

a: schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage, in Studie PALOMA-1 stratifiziert nach Kohorte innerhalb des Phase-II-Teils der Studie; in Studie PALOMA-2 stratifiziert nach viszeralen Metastasen
b: zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Log-Rank-Test
c: zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Wald-Test
d: Gesamtschätzer der Meta-Analyse (Modell mit zufälligen Effekten)
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

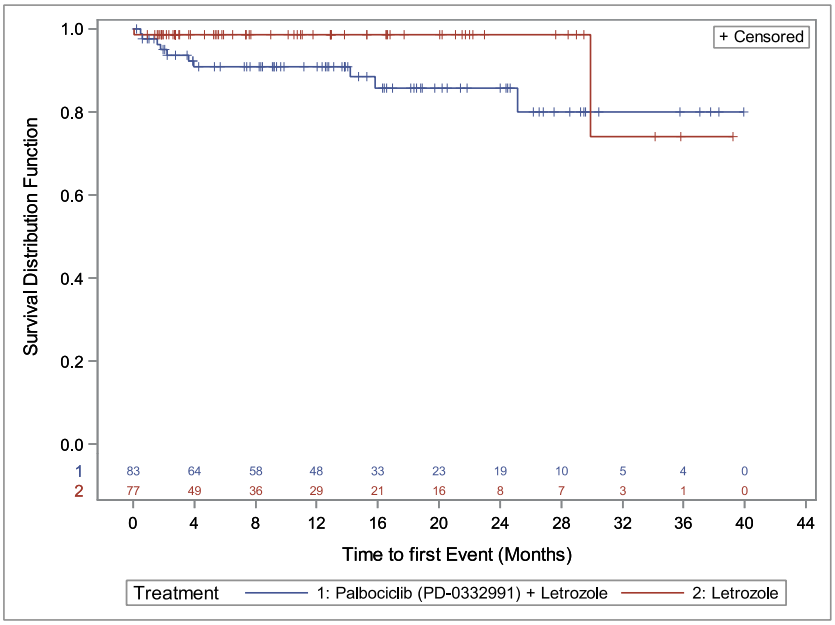

Abbildung 44: Kaplan-Meier-Plot für Stomatitis aus RCT (PALOMA-1/Phase II), Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol

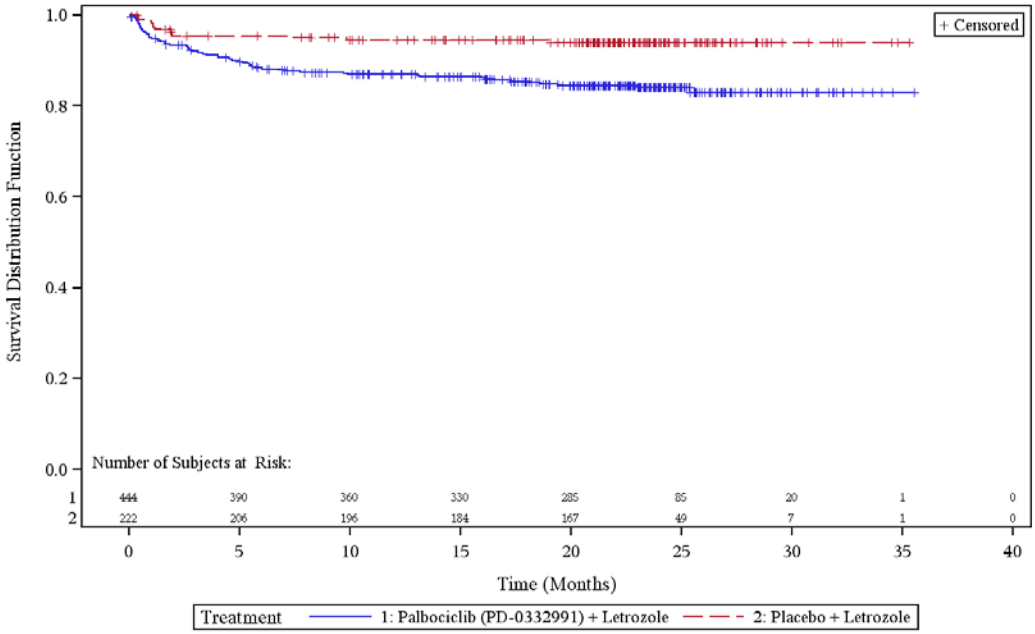

Abbildung 45: Kaplan-Meier-Plot für Stomatitis aus RCT (PALOMA-2), Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol

Stomatitis trat in der Studie PALOMA-1/Phase II bei 12% der Patientinnen im Palbociclib+Letrozol-Arm und bei 3% der Patientinnen im Vergleichsarm auf. In der Studie PALOMA-2 trat bei 15% der Patientinnen im Palbociclib+Letrozol-Arm Stomatitis auf, im Vergleichsarm bei 6%. Das HR [95%-KI] beträgt in der Studie PALOMA-1 4,14

[0,91; 18,96] und in Studie PALOMA-2 2,75 [1,52; 4,98], der p-Wert des Log-Rank-Tests ist in beiden Studien signifikant (PALOMA-1: p=0,0466, PALOMA-2: p=0,0005).

Erkrankungen des Nervensystems

Kopfschmerzen

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Kopfschmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2, jeweils Safety-Analysis-Set)

Studie	**Palbociclib+Letrozol n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**(Placebo+)Letrozol n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert [b] RR [95%-KI]; p-Wert [c] OR [95%-KI]; p-Wert [c] RD [95%-KI]; p-Wert [c]**
PALOMA-1	12/83 (14,5) NE [NE; NE]	8/77 (10,4) NE [NE; NE]	1,05 [0,42; 2,58]; 0,9211 1,39 [0,60; 3,22]; 0,4402 1,46 [0,56; 3,78]; 0,4387 0,04 [-0,06; 0,14]; 0,4336
PALOMA-2	95/444 (21,4) NE [NE; NE]	58/222 (26,1) NE [NE; NE]	0,80 [0,57; 1,11]; 0,1746 0,82 [0,62; 1,09]; 0,1683 0,77 [0,53; 1,12]; 0,1720 -0,05 [-0,12; 0,02]; 0,1807
Gesamt[d]			0,82 [0,61; 1,12]; 0,2147 0,92 [0,60; 1,40]; 0,6891 0,91 [0,52; 1,56]; 0,7217 -0,01 [-0,10; 0,08]; 0,8012

a: schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage, in Studie PALOMA-1 stratifiziert nach Kohorte innerhalb des Phase-II-Teils der Studie; in Studie PALOMA-2 stratifiziert nach viszeralen Metastasen
b: zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Log-Rank-Test
c: zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Wald-Test
d: Gesamtschätzer der Meta-Analyse (Modell mit zufälligen Effekten)
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

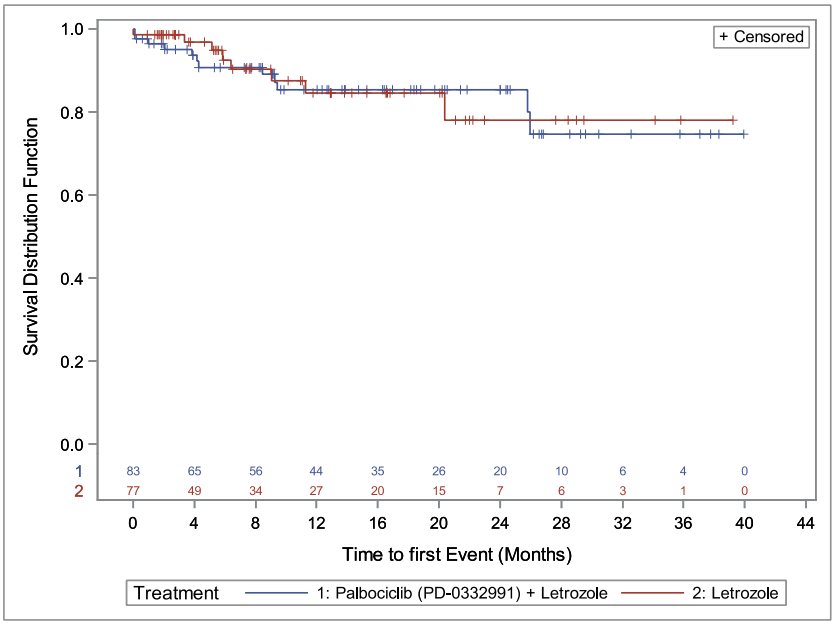

Abbildung 46: Kaplan-Meier-Plot für Kopfschmerzen aus RCT (PALOMA-1/Phase II), Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol

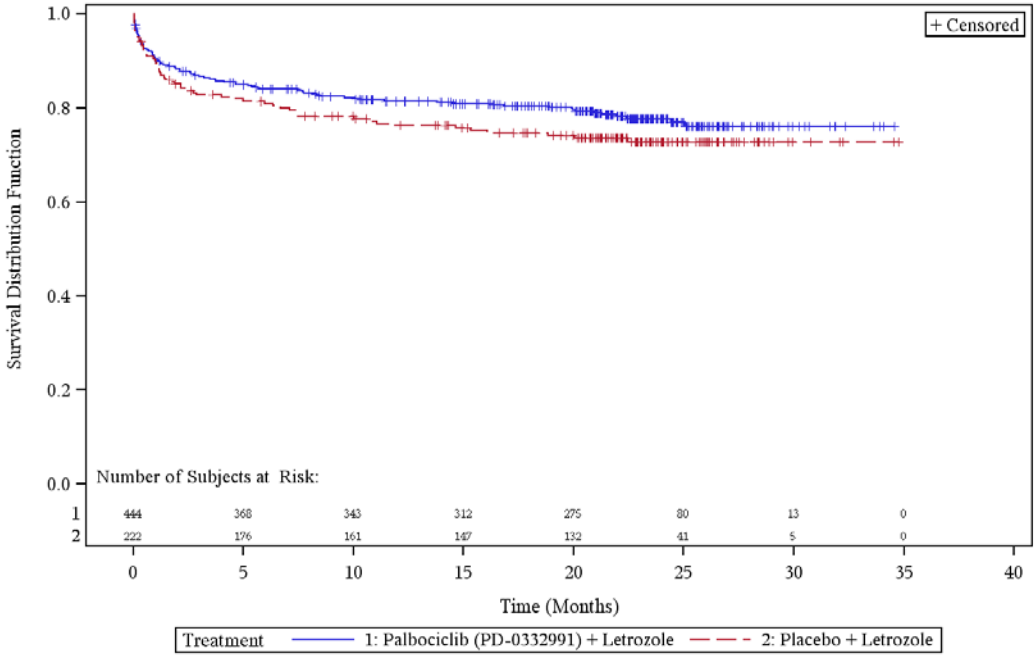

Abbildung 47: Kaplan-Meier-Plot für Kopfschmerzen aus RCT (PALOMA-2), Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol

Bei Kopfschmerzen zeigte sich bei Betrachtung des Log-Rank-Tests in keiner der Studien ein statistisch signifikanter Effekt.

Schwindelgefühl

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Schwindelgefühl aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2, jeweils Safety-Analysis-Set)

Studie	Palbociclib+Letrozol n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	(Placebo+)Letrozol n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert[b] RR [95%-KI]; p-Wert[c] OR [95%-KI]; p-Wert[c] RD [95%-KI]; p-Wert[c]
PALOMA-1	8/83 (9,6) NE [NE; NE]	3/77 (3,9) NE [NE; NE]	1,88 [0,49; 7,22]; 0,3523 2,47 [0,68; 8,99]; 0,1688 2,63 [0,67; 10,30]; 0,1649 0,06 [-0,02; 0,13]; 0,1428
PALOMA-2	63/444 (14,2) NE [NE; NE]	33/222 (14,9) NE [NE; NE]	0,95 [0,62; 1,44]; 0,8004 0,95 [0,65; 1,41]; 0,8147 0,95 [0,60; 1,49]; 0,8150 -0,01 [-0,06; 0,05]; 0,8161
Gesamt[d]			1,01 [0,67; 1,50]; 0,9749 1,25 [0,54; 2,91]; 0,6030 1,28 [0,51; 3,19]; 0,5976 0,02 [-0,04; 0,09]; 0,5377

a: schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage, in Studie PALOMA-1 stratifiziert nach Kohorte innerhalb des Phase-II-Teils der Studie; in Studie PALOMA-2 stratifiziert nach viszeralen Metastasen
b: zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Log-Rank-Test
c: zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Wald-Test
d: Gesamtschätzer der Meta-Analyse (Modell mit zufälligen Effekten)
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

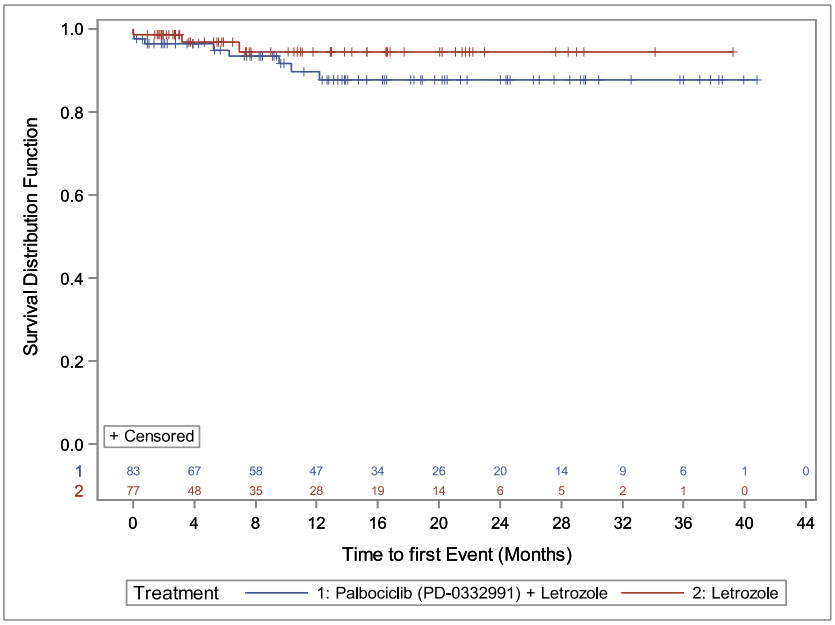

Abbildung 48: Kaplan-Meier-Plot für Schwindelgefühl aus RCT (PALOMA-1/Phase II), Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol

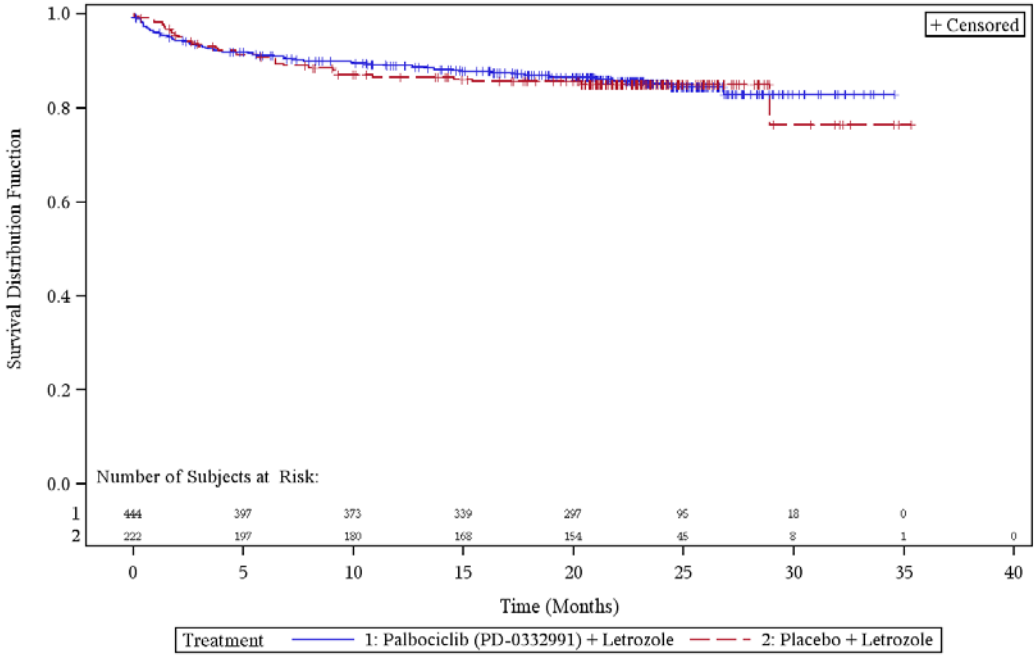

Abbildung 49: Kaplan-Meier-Plot für Schwindelgefühl aus RCT (PALOMA-2), Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol

Bei Schwindelgefühl zeigte sich bei Betrachtung des Log-Rank-Tests in keiner der Studien ein statistisch signifikanter Effekt.

Untersuchungen

Verminderte Leukozytenzahl

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Verminderte Leukozytenzahl aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2, jeweils Safety-Analysis-Set)

Studie	Palbociclib+Letrozol n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	(Placebo+)Letrozol n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert [b] RR [95%-KI]; p-Wert [c] OR [95%-KI]; p-Wert [c] RD [95%-KI]; p-Wert [c]
PALOMA-1	2/83 (2,4) NE [NE; NE]	0/77 (0,0) NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; 0,1788 4,64 [0,23; 95,20]; 0,3192 4,75 [0,22; 100,62]; 0,3167 0,02 [-0,02; 0,06]; 0,2427
PALOMA-2	103/444 (23,2) NE [NE; NE]	20/222 (9,0) NE [NE; NE]	2,76 [1,71; 4,46]; <0,0001 2,58 [1,64; 4,04]; <0,0001 3,05 [1,83; 5,08]; <0,0001 0,14 [0,09; 0,20]; <0,0001
Gesamt[d]			2,76 [1,71; 4,46]; <0,0001 2,61 [1,67; 4,07]; <0,0001 3,09 [1,87; 5,10]; <0,0001 0,08 [-0,07; 0,24]; 0,3000

a: schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage, in Studie PALOMA-1 stratifiziert nach Kohorte innerhalb des Phase-II-Teils der Studie; in Studie PALOMA-2 stratifiziert nach viszeralen Metastasen
b: zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Log-Rank-Test
c: zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Wald-Test
d: Gesamtschätzer der Meta-Analyse (Modell mit zufälligen Effekten)
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

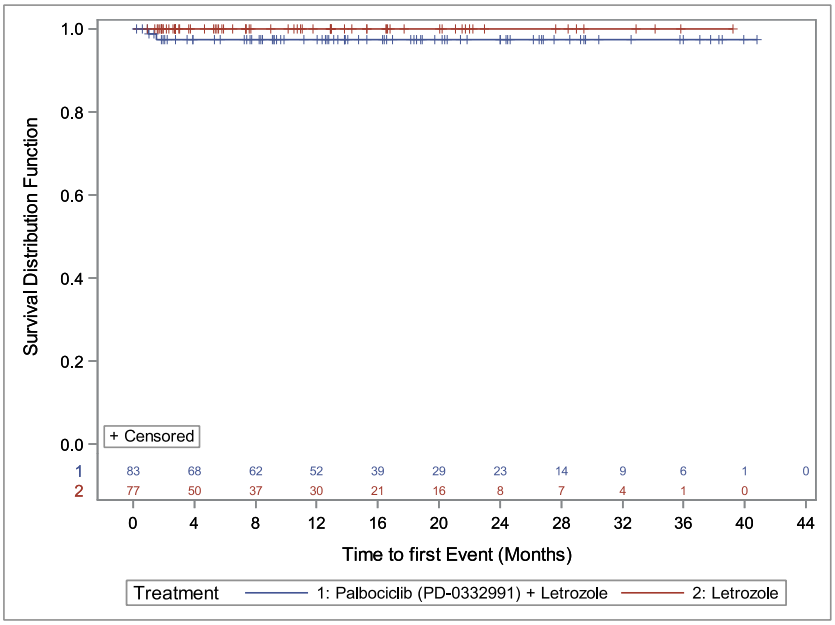

Abbildung 50: Kaplan-Meier-Plot für Verminderte Leukozytenzahl aus RCT (PALOMA-1/Phase II), Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol

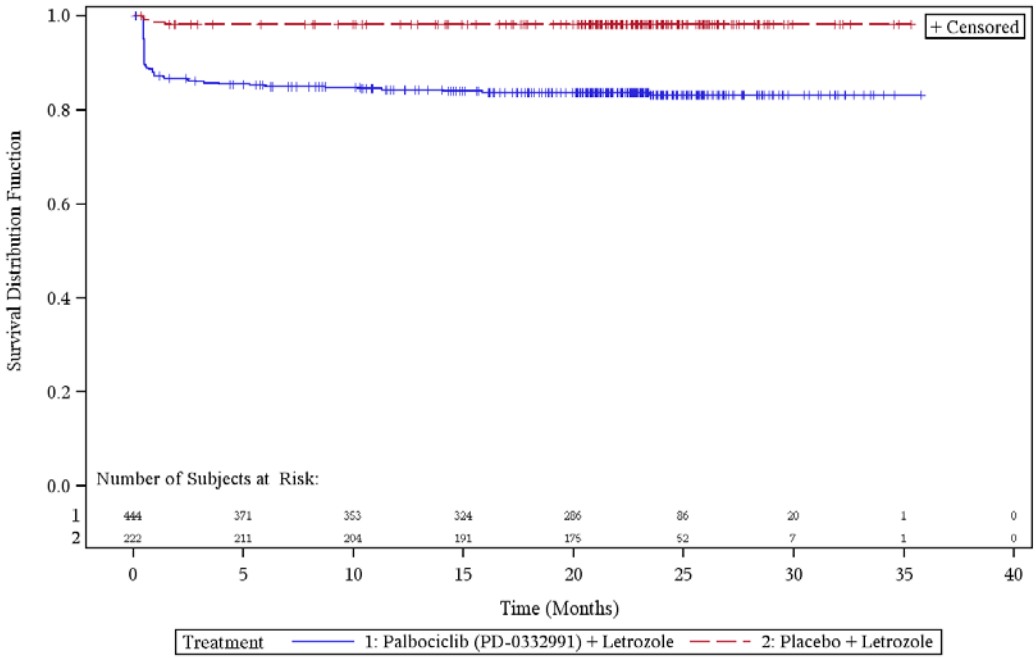

Abbildung 51: Kaplan-Meier-Plot für Verminderte Leukozytenzahl aus RCT (PALOMA-2), Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol

Verminderte Leukozytenzahl trat in der Studie PALOMA-1/Phase II bei 2% der Patientinnen im Palbociclib+Letrozol-Arm und bei keiner der Patientinnen im Vergleichsarm auf. In der Studie PALOMA-2 trat bei 23% der Patientinnen im Palbociclib+Letrozol-Arm Verminderte

Leukozytenzahl auf, im Vergleichsarm bei 9%. Das HR [95%-KI] ist in der Studie PALOMA-1 nicht berechenbar, in Studie PALOMA-2 2,76 [1,71; 4,46], der p-Wert des Log-Rank-Tests ist in der Studie PALOMA-1 nicht signifikant, in Studie PALOMA-2 ist der p-Wert des Log-Rank-Tests <0,0001.

Erhöhte Aspartat-Aminotransferase

Tabelle 4-65: Ergebnisse für Erhöhte Aspartat-Aminotransferase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2, jeweils Safety-Analysis-Set)

Studie	**Palbociclib+Letrozol n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**(Placebo+)Letrozol n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert [b]** **RR [95%-KI]; p-Wert [c]** **OR [95%-KI]; p-Wert [c]** **RD [95%-KI]; p-Wert [c]**
PALOMA-1	6/83 (7,2) NE [NE; NE]	1/77 (1,3) NE [NE; NE]	4,64 [0,55; 38,83]; 0,1202 5,57 [0,69; 45,19]; 0,1081 5,92 [0,70; 50,36]; 0,1034 0,06 [0,00; 0,12]; 0,0575
PALOMA-2	43/444 (9,7) NE [NE; NE]	11/222 (5,0) NE [NE; NE]	2,05 [1,05; 3,97]; 0,0304 1,95 [1,03; 3,72]; 0,0409 2,06 [1,04; 4,07]; 0,0385 0,05 [0,01; 0,09]; 0,0194
Gesamt[d]			2,20 [1,17; 4,14]; 0,0145 2,14 [1,16; 3,95]; 0,0153 2,27 [1,18; 4,35]; 0,0136 0,05 [0,02; 0,08]; 0,0027

a: schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage, in Studie PALOMA-1 stratifiziert nach Kohorte innerhalb des Phase-II-Teils der Studie; in Studie PALOMA-2 stratifiziert nach viszeralen Metastasen
b: zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Log-Rank-Test
c: zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Wald-Test
d: Gesamtschätzer der Meta-Analyse (Modell mit zufälligen Effekten)
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

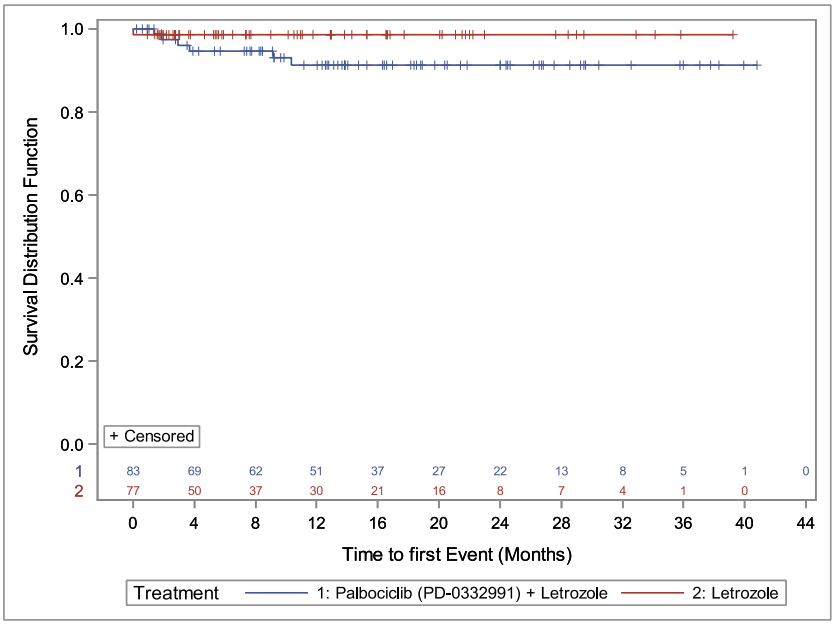

Abbildung 52: Kaplan-Meier-Plot für Erhöhte Aspartat-Aminotransferase aus RCT (PALOMA-1/Phase II), Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol

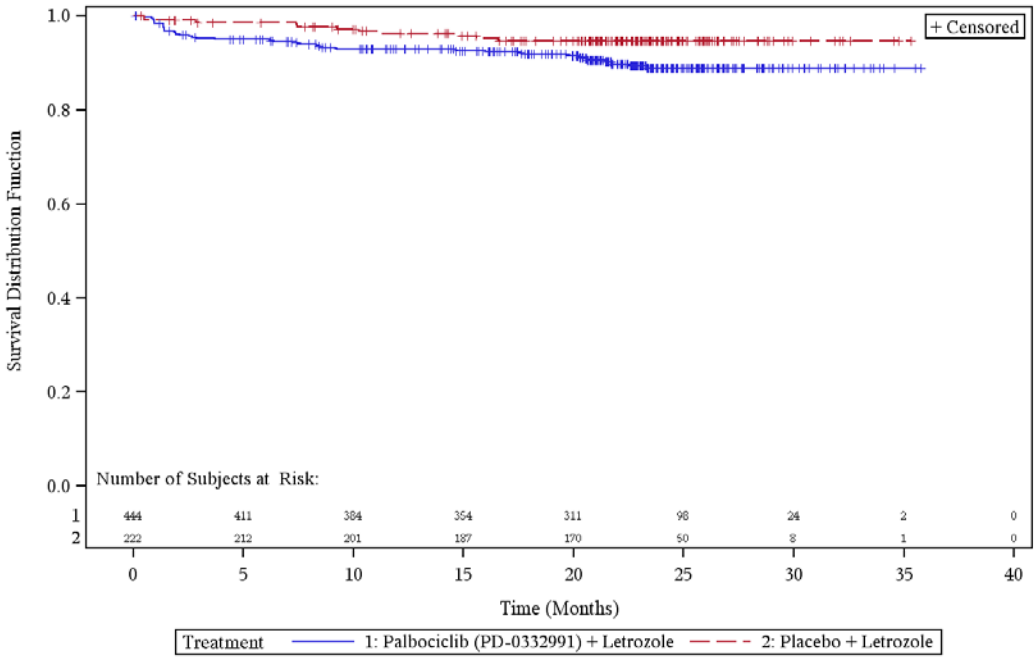

Abbildung 53: Kaplan-Meier-Plot für Erhöhte Aspartat-Aminotransferase aus RCT (PALOMA-2), Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol

Erhöhte Aspartat-Aminotransferase trat in der Studie PALOMA-1/Phase II bei 7% der Patientinnen im Palbociclib+Letrozol-Arm und bei 1% der Patientinnen im Vergleichsarm auf. In der Studie PALOMA-2 trat bei 10% der Patientinnen im Palbociclib+Letrozol-Arm

Erhöhte Aspartat-Aminotransferase auf, im Vergleichsarm bei 5%. Das HR [95%-KI] beträgt in der Studie PALOMA-1 4,64 [0,55; 38,83] und in Studie PALOMA-2 2,05 [1,05; 3,97], der p-Wert des Log-Rank-Tests ist in Studie PALOMA-1 nicht signifikant, in Studie PALOMA-2 ist der p-Wert des Log-Rank-Tests 0,0304.

Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2, jeweils Safety-Analysis-Set)

Studie	**Palbociclib+Letrozol n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**(Placebo+)Letrozol n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert [b]** **RR [95%-KI]; p-Wert [c]** **OR [95%-KI]; p-Wert [c]** **RD [95%-KI]; p-Wert [c]**
PALOMA-1	3/83 (3,6) NE [NE; NE]	1/77 (1,3) NE [NE; NE]	2,03 [0,20; 20,15]; 0,5386 2,78 [0,30; 26,19]; 0,3708 2,85 [0,29; 28,00]; 0,3690 0,02 [-0,02; 0,07]; 0,3388
PALOMA-2	3/444 (0,7) NE [NE; NE]	4/222 (1,8) NE [NE; NE]	0,38 [0,09; 1,69]; 0,1867 0,38 [0,08; 1,66]; 0,1965 0,37 [0,08; 1,67]; 0,1965 -0,01 [-0,03; 0,01]; 0,2475
Gesamt[d]			0,69 [0,14; 3,36]; 0,6484 0,85 [0,12; 5,96]; 0,8727 0,85 [0,12; 6,17]; 0,8751 0,00 [-0,03; 0,03]; 0,9563

a: schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage, in Studie PALOMA-1 stratifiziert nach Kohorte innerhalb des Phase-II-Teils der Studie; in Studie PALOMA-2 stratifiziert nach viszeralen Metastasen
b: zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Log-Rank-Test
c: zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Wald-Test
d: Gesamtschätzer der Meta-Analyse (Modell mit zufälligen Effekten)
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

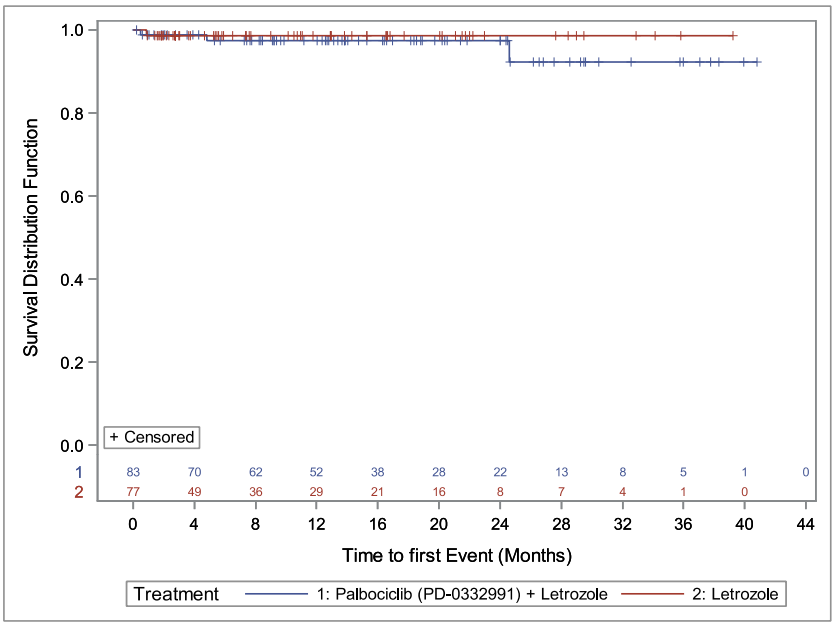

Abbildung 54: Kaplan-Meier-Plot für Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase aus RCT (PALOMA-1/Phase II), Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol

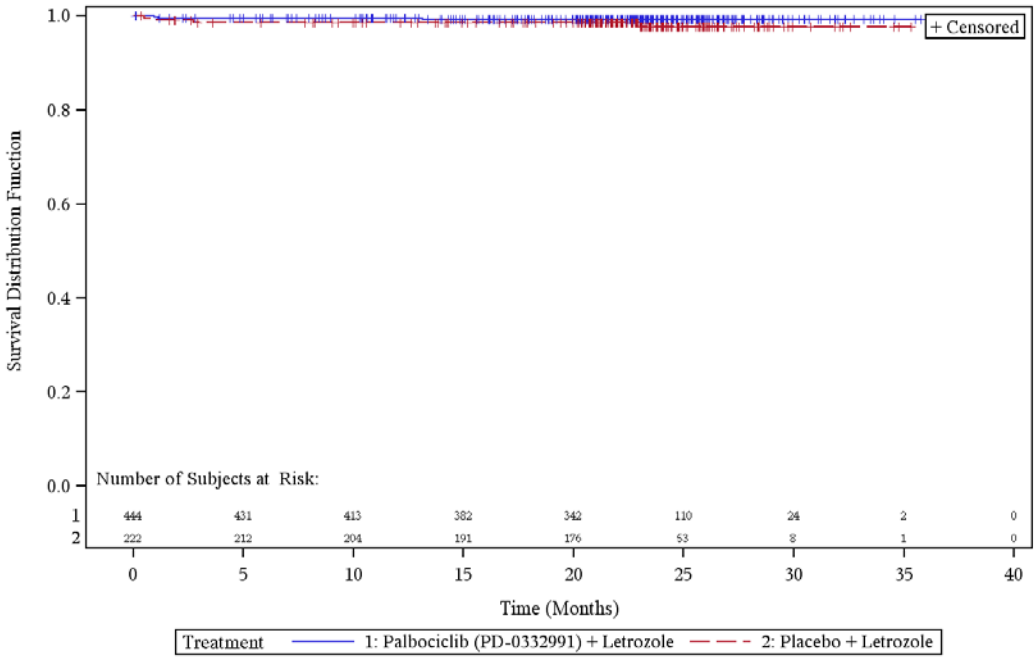

Abbildung 55: Kaplan-Meier-Plot für Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase aus RCT (PALOMA-2), Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol

Bezüglich Erhöhter Gamma-Glutamyltransferase zeigte sich bei Betrachtung des Log-Rank-Tests in keiner der Studien ein statistisch signifikanter Effekt.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:

Arthralgie

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Arthralgie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2, jeweils Safety-Analysis-Set)

Studie	Palbociclib+Letrozol n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	(Placebo+)Letrozol n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert [b] RR [95%-KI]; p-Wert [c] OR [95%-KI]; p-Wert [c] RD [95%-KI]; p-Wert [c]
PALOMA-1	19/83 (22,9) NE [34,4; NE]	12/77 (15,6) NE [NE; NE]	1,16 [0,56; 2,42]; 0,6850 1,47 [0,76; 2,82]; 0,2483 1,61 [0,72; 3,58]; 0,2450 0,07 [-0,05; 0,19]; 0,2380
PALOMA-2	148/444 (33,3) NE [29,7; NE]	75/222 (33,8) NE [NE; NE]	0,95 [0,72; 1,26]; 0,7300 0,99 [0,79; 1,24]; 0,9075 0,98 [0,70; 1,38]; 0,9076 0,00 [-0,08; 0,07]; 0,9077
Gesamt[d]			0,98 [0,75; 1,27]; 0,8567 1,07 [0,78; 1,45]; 0,6864 1,09 [0,73; 1,64]; 0,6637 0,02 [-0,05; 0,09]; 0,5890

a: schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage, in Studie PALOMA-1 stratifiziert nach Kohorte innerhalb des Phase-II-Teils der Studie; in Studie PALOMA-2 stratifiziert nach viszeralen Metastasen
b: zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Log-Rank-Test
c: zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Wald-Test
d: Gesamtschätzer der Meta-Analyse (Modell mit zufälligen Effekten)
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

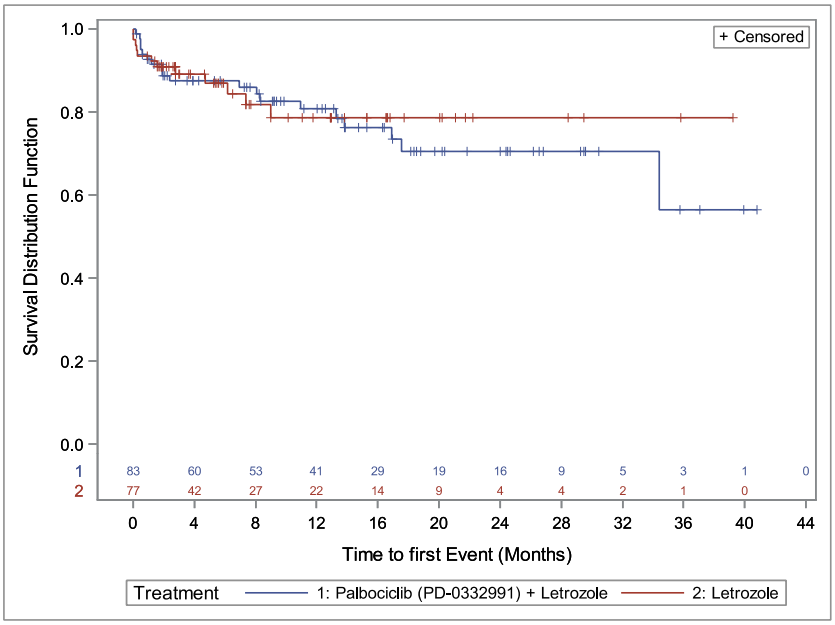

Abbildung 56: Kaplan-Meier-Plot für Arthralgie aus RCT (PALOMA-1/Phase II), Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol

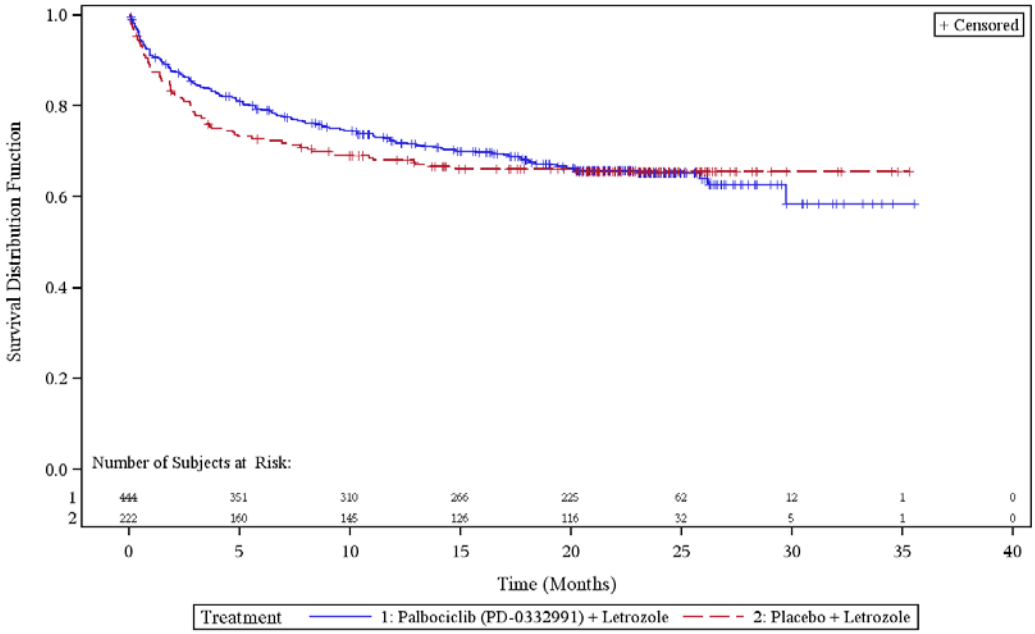

Abbildung 57: Kaplan-Meier-Plot für Arthralgie aus RCT (PALOMA-2), Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol

Bezüglich Arthralgie zeigte sich bei Betrachtung des Log-Rank-Tests in keiner der Studien ein statistisch signifikanter Effekt.

Rückenschmerzen

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Rückenschmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2, jeweils Safety-Analysis-Set)

Studie	Palbociclib+Letrozol n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	(Placebo+)Letrozol n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert [b] RR [95%-KI]; p-Wert [c] OR [95%-KI]; p-Wert [c] RD [95%-KI]; p-Wert [c]
PALOMA-1	12/83 (14,5) NE [NE; NE]	12/77 (15,6) NE [25,8; NE]	0,61 [0,27; 1,37]; 0,2267 0,93 [0,44; 1,94]; 0,8420 0,92 [0,38; 2,18]; 0,8420 -0,01 [-0,12; 0,10]; 0,8421
PALOMA-2	96/444 (21,6) NE [NE; NE]	48/222 (21,6) NE [NE; NE]	0,98 [0,69; 1,39]; 0,9163 1,00 [0,74; 1,36]; 1,0000 1,00 [0,68; 1,48]; 1,0000 0,00 [-0,07; 0,07]; 1,0000
Gesamt[d]			0,90 [0,62; 1,29]; 0,5564 0,99 [0,75; 1,31]; 0,9390 0,99 [0,69; 1,41]; 0,9347 0,00 [-0,06; 0,05]; 0,9185

a: schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage, in Studie PALOMA-1 stratifiziert nach Kohorte innerhalb des Phase-II-Teils der Studie; in Studie PALOMA-2 stratifiziert nach viszeralen Metastasen
b: zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Log-Rank-Test
c: zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Wald-Test
d: Gesamtschätzer der Meta-Analyse (Modell mit zufälligen Effekten)
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

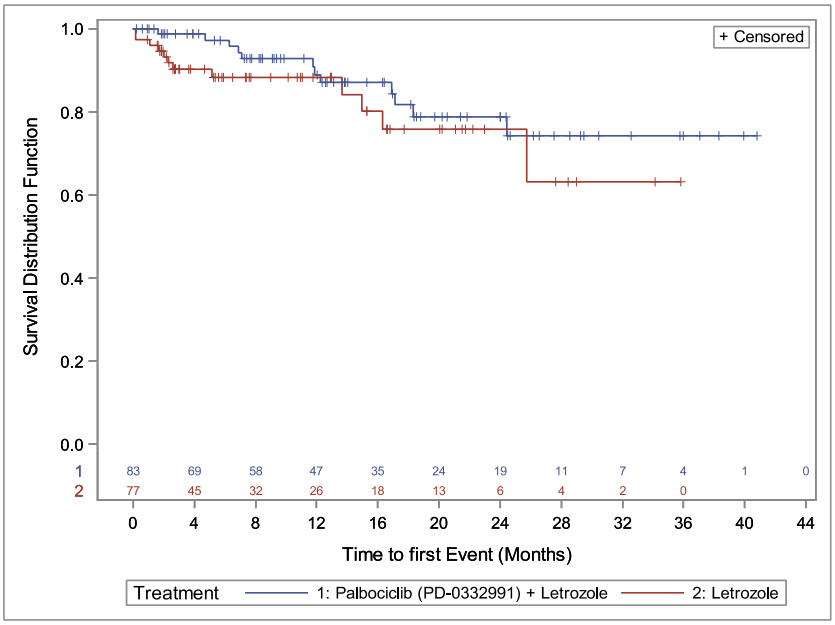

Abbildung 58: Kaplan-Meier-Plot für Rückenschmerzen aus RCT (PALOMA-1/Phase II), Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol

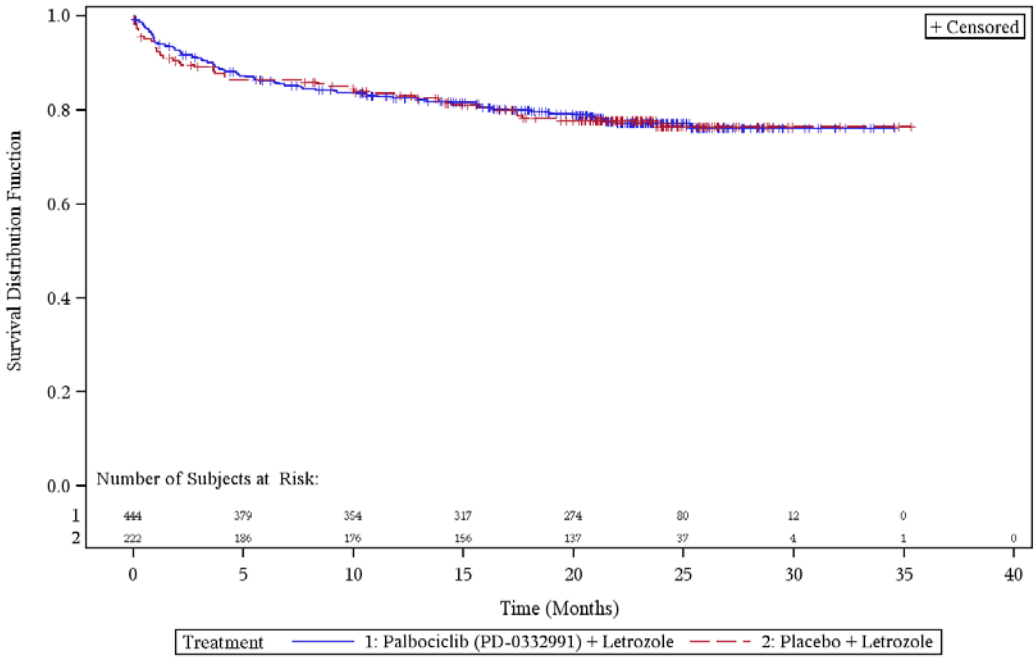

Abbildung 59: Kaplan-Meier-Plot für Rückenschmerzen aus RCT (PALOMA-2), Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol

Bezüglich Rückenschmerzen zeigte sich bei Betrachtung des Log-Rank-Tests in keiner der Studien ein statistisch signifikanter Effekt.

Schmerzen des Bewegungsapparates

Tabelle 4-69: Ergebnisse für Schmerzen des Bewegungsapparates aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2, jeweils Safety-Analysis-Set)

Studie	**Palbociclib+Letrozol n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**(Placebo+)Letrozol n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert[b]** **RR [95%-KI]; p-Wert[c]** **OR [95%-KI]; p-Wert[c]** **RD [95%-KI]; p-Wert[c]**
PALOMA-1	9/83 (10,8) NE [NE; NE]	5/77 (6,5) NE [NE; NE]	1,23 [0,41; 3,72]; 0,7160 1,67 [0,59; 4,76]; 0,3377 1,75 [0,56; 5,48]; 0,3355 0,04 [-0,04; 0,13]; 0,3250
PALOMA-2	37/444 (8,3) NE [NE; NE]	16/222 (7,2) NE [NE; NE]	1,16 [0,65; 2,09]; 0,6146 1,16 [0,66; 2,03]; 0,6138 1,17 [0,64; 2,15]; 0,6130 0,01 [-0,03; 0,05]; 0,6047
Gesamt[d]			1,18 [0,70; 1,98]; 0,5380 1,26 [0,76; 2,06]; 0,3689 1,28 [0,75; 2,19]; 0,3680 0,02 [-0,02; 0,06]; 0,3686

a: schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage, in Studie PALOMA-1 stratifiziert nach Kohorte innerhalb des Phase-II-Teils der Studie; in Studie PALOMA-2 stratifiziert nach viszeralen Metastasen
b: zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Log-Rank-Test
c: zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Wald-Test
d: Gesamtschätzer der Meta-Analyse (Modell mit zufälligen Effekten)
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

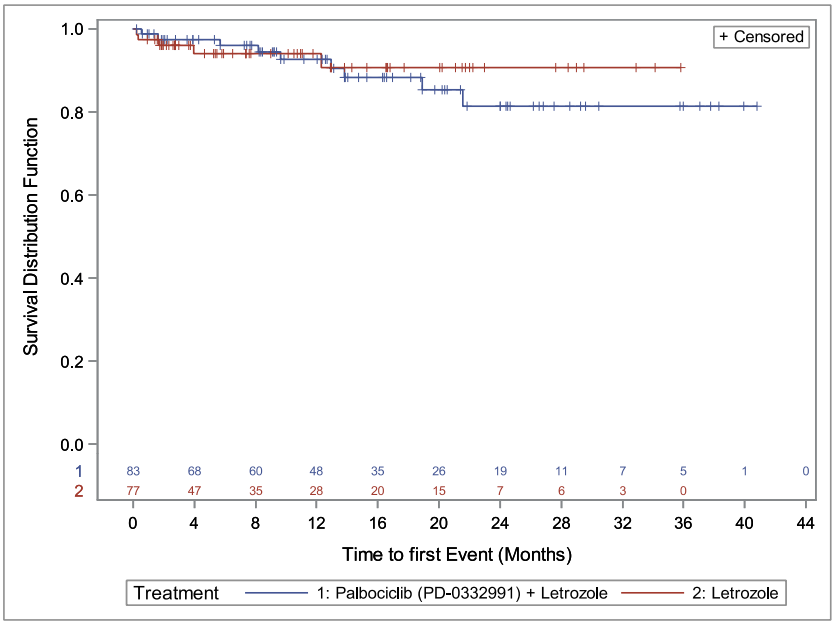

Abbildung 60: Kaplan-Meier-Plot für Schmerzen des Bewegungsapparates aus RCT (PALOMA-1/Phase II), Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol

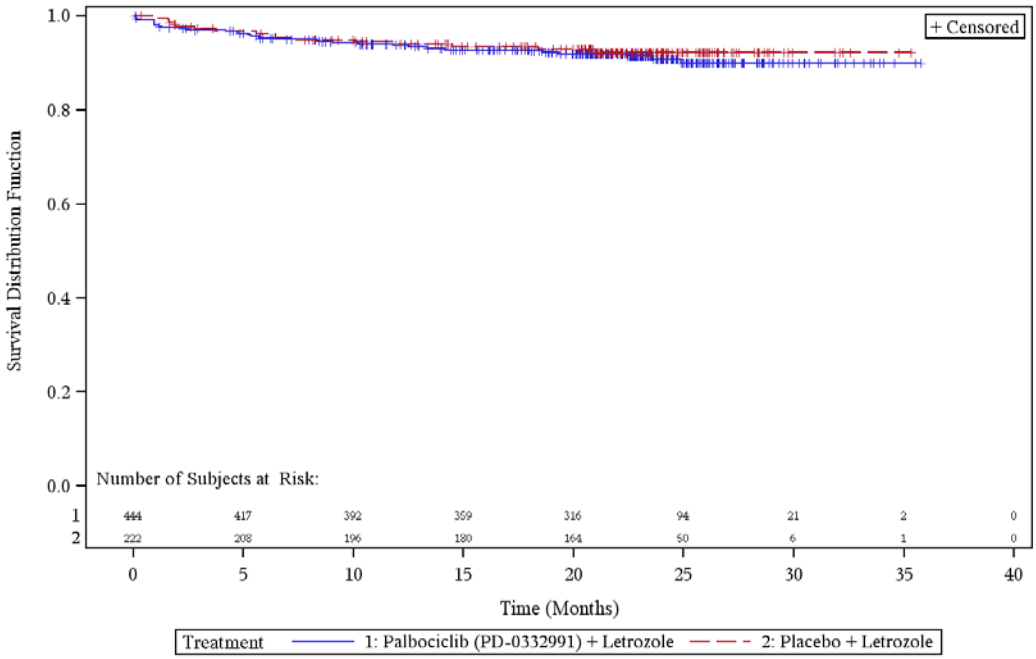

Abbildung 61: Kaplan-Meier-Plot für Schmerzen des Bewegungsapparates aus RCT (PALOMA-2), Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol

Bezüglich Schmerzen des Bewegungsapparates zeigte sich bei Betrachtung des Log-Rank-Tests in keiner der Studien ein statistisch signifikanter Effekt.

Knochenschmerzen

Tabelle 4-70: Ergebnisse für Knochenschmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2, jeweils Safety-Analysis-Set)

Studie	**Palbociclib+Letrozol n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**(Placebo+)Letrozol n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert[b]** **RR [95%-KI]; p-Wert[c]** **OR [95%-KI]; p-Wert[c]** **RD [95%-KI]; p-Wert[c]**
PALOMA-1	10/83 (12,0) NE [NE; NE]	3/77 (3,9) NE [NE; NE]	2,82 [0,77; 10,28]; 0,1002 3,09 [0,88; 10,82]; 0,0773 3,38 [0,89; 12,78]; 0,0728 0,08 [0,00; 0,16]; 0,0522
PALOMA-2	38/444 (8,6) NE [NE; NE]	22/222 (9,9) NE [NE; NE]	0,84 [0,50; 1,42]; 0,5105 0,86 [0,52; 1,42]; 0,5653 0,85 [0,49; 1,48]; 0,5662 -0,01 [-0,06; 0,03]; 0,5742
Gesamt[d]			1,32 [0,42; 4,18]; 0,6333 1,43 [0,42; 4,89]; 0,5680 1,48 [0,39; 5,58]; 0,5644 0,03 [-0,06; 0,12]; 0,5562

a: schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage, in Studie PALOMA-1 stratifiziert nach Kohorte innerhalb des Phase-II-Teils der Studie; in Studie PALOMA-2 stratifiziert nach viszeralen Metastasen
b: zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Log-Rank-Test
c: zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Wald-Test
d: Gesamtschätzer der Meta-Analyse (Modell mit zufälligen Effekten)
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

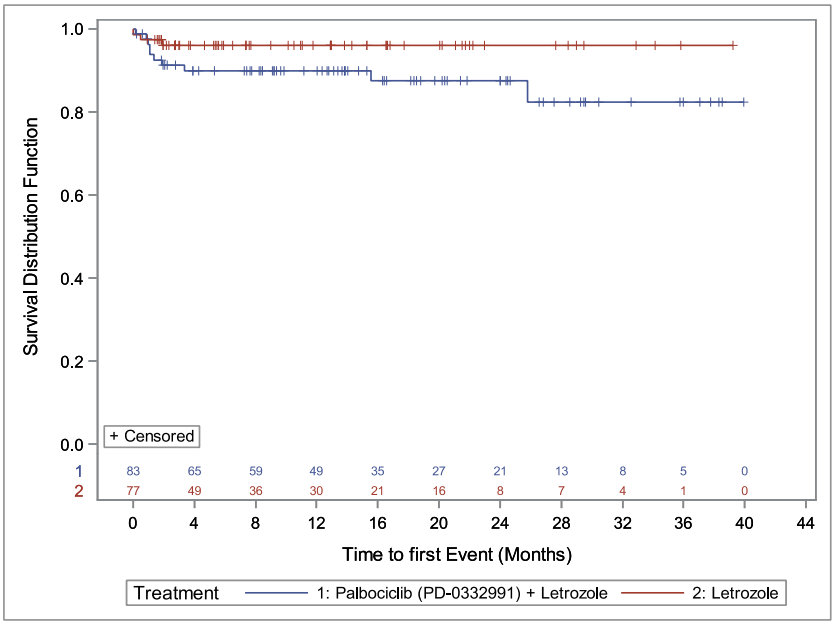

Abbildung 62: Kaplan-Meier-Plot für Knochenschmerzen aus RCT (PALOMA-1/Phase II), Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol

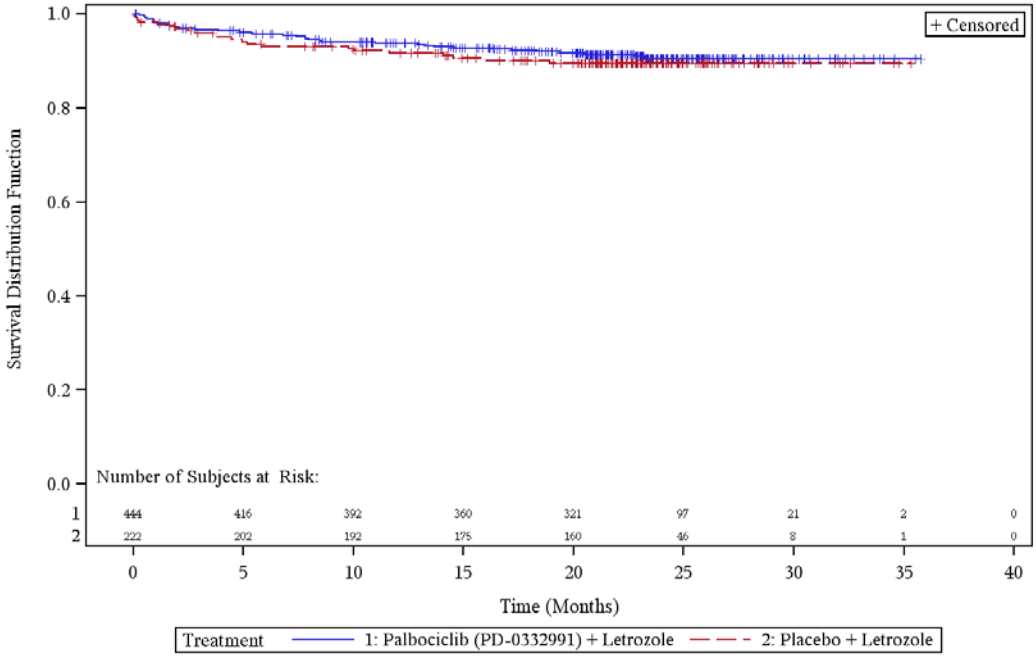

Abbildung 63: Kaplan-Meier-Plot für Knochenschmerzen aus RCT (PALOMA-2), Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol

Bezüglich Knochenschmerzen zeigte sich bei Betrachtung des Log-Rank-Tests in keiner der Studien ein statistisch signifikanter Effekt.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Haarausfall

Tabelle 4-71: Ergebnisse für Haarausfall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2, jeweils Safety-Analysis-Set)

Studie	Palbociclib+Letrozol n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	(Placebo+)Letrozol n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert [b] RR [95%-KI]; p-Wert [c] OR [95%-KI]; p-Wert [c] RD [95%-KI]; p-Wert [c]
PALOMA-1	18/83 (21,7) NE [NE; NE]	2/77 (2,6) NE [NE; NE]	7,98 [1,85; 34,42]; 0,0009 8,35 [2,00; 34,81]; 0,0036 10,38 [2,32; 46,45]; 0,0022 0,19 [0,10; 0,29]; <0,0001
PALOMA-2	146/444 (32,9) NE [NE; NE]	35/222 (15,8) NE [NE; NE]	2,30 [1,59; 3,33]; <0,0001 2,09 [1,50; 2,91]; <0,0001 2,62 [1,73; 3,95]; <0,0001 0,17 [0,11; 0,24]; <0,0001
Gesamt[d]			3,47 [1,10; 10,95]; 0,0335 3,50 [0,92; 13,25]; 0,0653 4,30 [1,17; 15,83]; 0,0285 0,18 [0,12; 0,23]; <0,0001

a: schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage, in Studie PALOMA-1 stratifiziert nach Kohorte innerhalb des Phase-II-Teils der Studie; in Studie PALOMA-2 stratifiziert nach viszeralen Metastasen
b: zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Log-Rank-Test
c: zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Wald-Test
d: Gesamtschätzer der Meta-Analyse (Modell mit zufälligen Effekten)
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

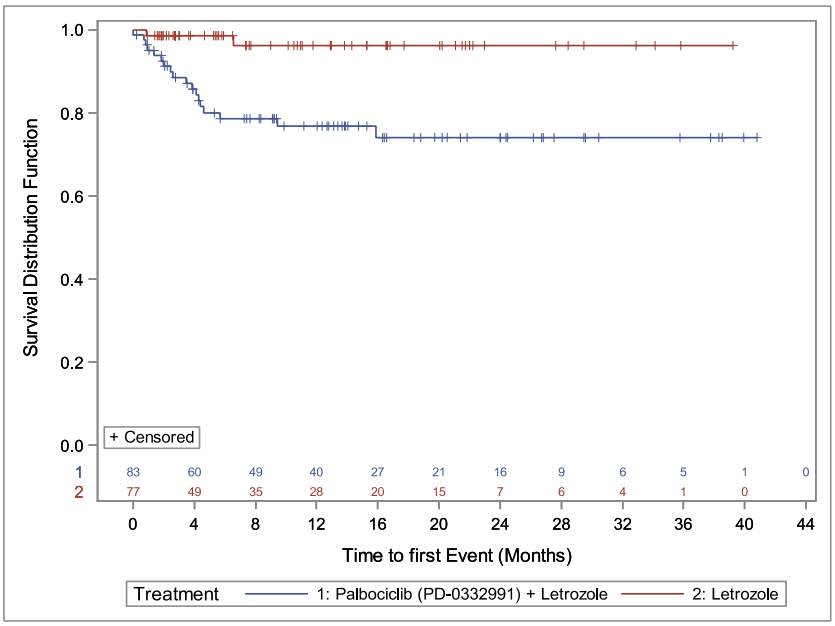

Abbildung 64: Kaplan-Meier-Plot für Haarausfall aus RCT (PALOMA-1/Phase II), Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol

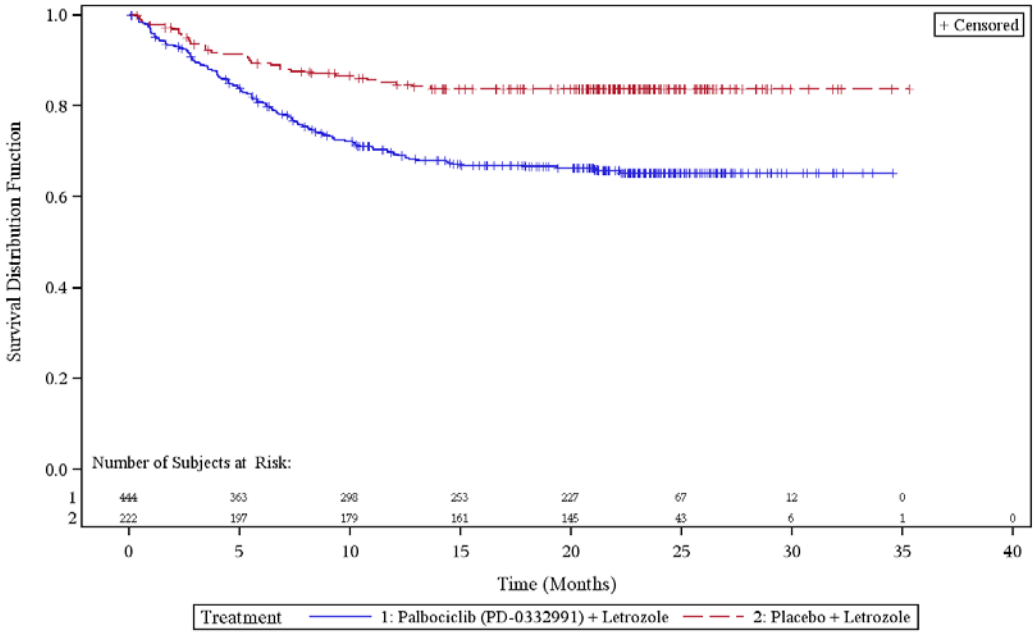

Abbildung 65: Kaplan-Meier-Plot für Haarausfall aus RCT (PALOMA-2), Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol

Haarausfall trat in der Studie PALOMA-1/Phase II bei 22% der Patientinnen im Palbociclib+Letrozol-Arm und bei 3% der Patientinnen im Vergleichsarm auf. In der Studie PALOMA-2 trat bei 33% der Patientinnen im Palbociclib+Letrozol-Arm Haarausfall auf, im Vergleichsarm bei 16%. Das HR [95%-KI] beträgt in der Studie PALOMA-1 7,98

[1,85; 34,42] und in Studie PALOMA-2 2,30 [1,59; 3,33], der p-Wert des Log-Rank-Tests ist in beiden Studien <0,0010.

Hautausschlag

Tabelle 4-72: Ergebnisse für Hautausschlag aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2, jeweils Safety-Analysis-Set)

Studie	**Palbociclib+Letrozol n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**(Placebo+)Letrozol n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert[b]** **RR [95%-KI]; p-Wert[c]** **OR [95%-KI]; p-Wert[c]** **RD [95%-KI]; p-Wert[c]**
PALOMA-1	12/83 (14,5) NE [NE; NE]	2/77 (2,6) NE [NE; NE]	3,90 [0,86; 17,60]; 0,0572 5,57 [1,29; 24,08]; 0,0216 6,34 [1,37; 29,32]; 0,0181 0,12 [0,04; 0,20]; 0,0054
PALOMA-2	79/444 (17,8) NE [NE; NE]	26/222 (11,7) NE [NE; NE]	1,60 [1,02; 2,49]; 0,0366 1,52 [1,01; 2,30]; 0,0471 1,63 [1,01; 2,63]; 0,0438 0,06 [0,01; 0,12]; 0,0310
Gesamt[d]			1,84 [0,97; 3,50]; 0,0621 2,39 [0,70; 8,15]; 0,1623 2,63 [0,73; 9,41]; 0,1375 0,08 [0,03; 0,14]; 0,0039

a: schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage, in Studie PALOMA-1 stratifiziert nach Kohorte innerhalb des Phase-II-Teils der Studie; in Studie PALOMA-2 stratifiziert nach viszeralen Metastasen
b: zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Log-Rank-Test
c: zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Wald-Test
d: Gesamtschätzer der Meta-Analyse (Modell mit zufälligen Effekten)
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

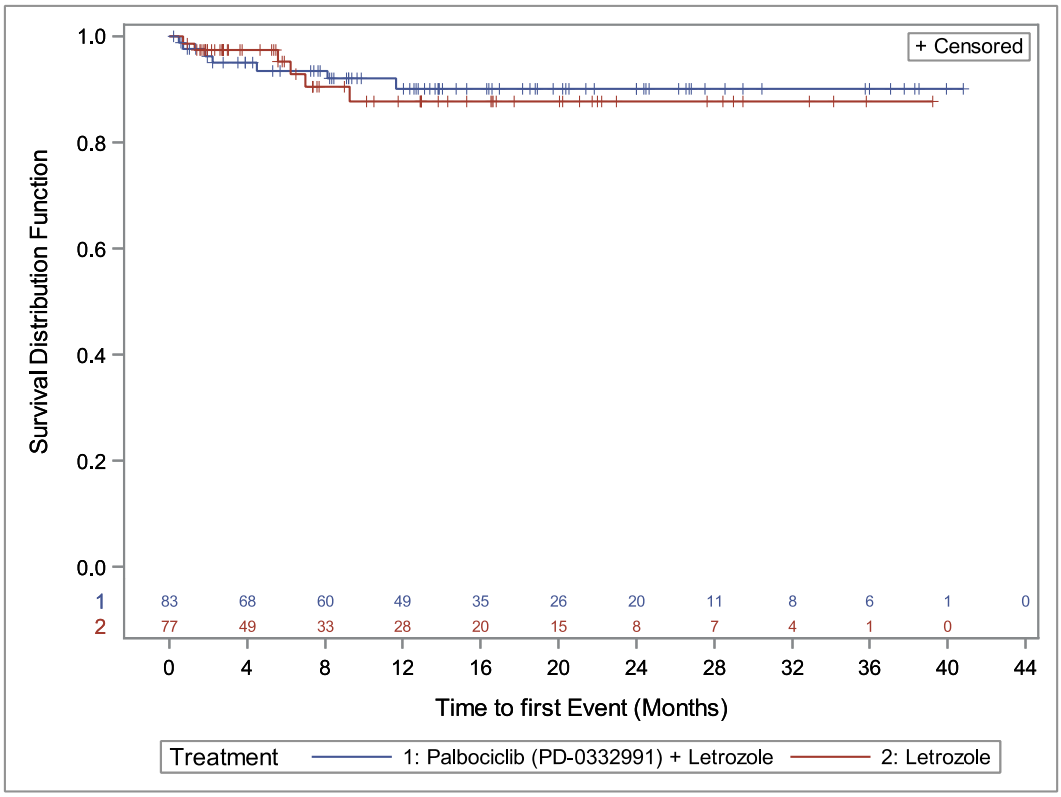

Abbildung 66: Kaplan-Meier-Plot für Hautausschlag aus RCT (PALOMA-1/Phase II), Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol

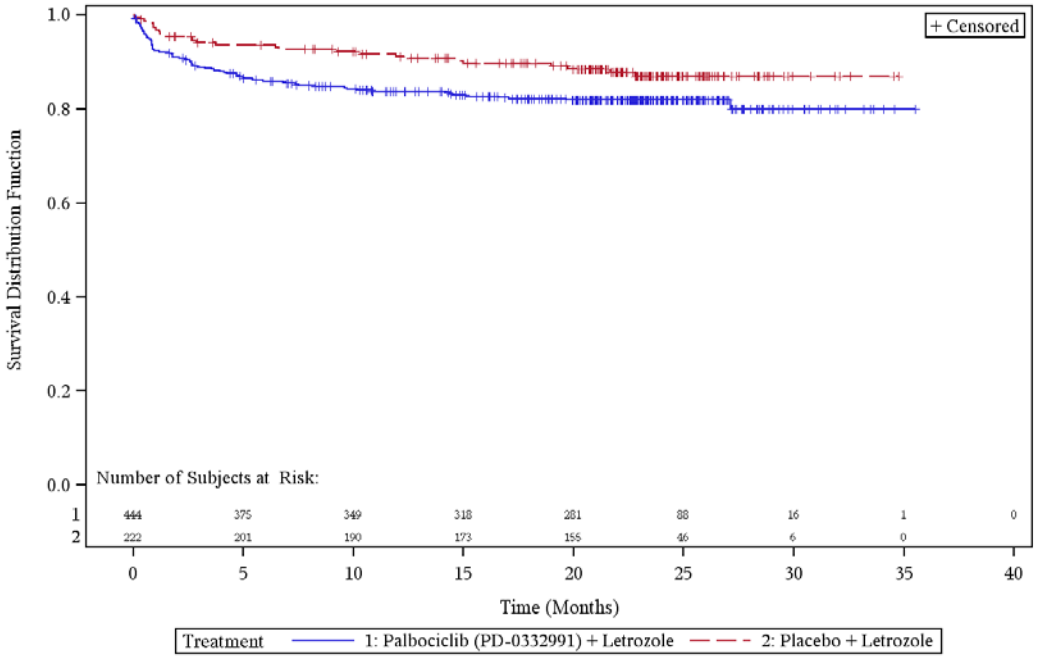

Abbildung 67: Kaplan-Meier-Plot für Hautausschlag aus RCT (PALOMA-2), Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol

Hautausschlag trat in der Studie PALOMA-1/Phase II bei 14,5% der Patientinnen im Palbociclib+Letrozol-Arm und bei 2,6% der Patientinnen im Vergleichsarm auf. In der Studie PALOMA-2 trat bei 17,8% der Patientinnen im Palbociclib+Letrozol-Arm Hautausschlag auf, im Vergleichsarm bei 11,7%. Das HR [95%-KI] beträgt in der Studie PALOMA-2 1,60 [1,02; 2,49] der p-Wert des Log-Rank-Tests ist 0,0366. In der PALOMA-1 zeigte sich anhand des Log-Rank-Tests kein statistisch signifikanter Unterschied.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Verminderter Appetit

Tabelle 4-73: Ergebnisse für Verminderter Appetit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2, jeweils Safety-Analysis-Set)

Studie	Palbociclib+Letrozol n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	(Placebo+)Letrozol n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert[b] RR [95%-KI]; p-Wert[c] OR [95%-KI]; p-Wert[c] RD [95%-KI]; p-Wert[c]
PALOMA-1	13/83 (15,7) NE [NE; NE]	5/77 (6,5) NE [NE; NE]	1,86 [0,65; 5,29]; 0,2370 2,41 [0,90; 6,45]; 0,0794 2,67 [0,91; 7,90]; 0,0749 0,09 [0,00; 0,19]; 0,0602
PALOMA-2	66/444 (14,9) NE [NE; NE]	20/222 (9,0) NE [NE; NE]	1,70 [1,03; 2,81]; 0,0353 1,65 [1,03; 2,65]; 0,0382 1,76 [1,04; 2,99]; 0,0354 0,06 [0,01; 0,11]; 0,0221
Gesamt[d]			1,73 [1,10; 2,72]; 0,0174 1,77 [1,16; 2,72]; 0,0086 1,91 [1,19; 3,07]; 0,0076 0,07 [0,02; 0,11]; 0,0037

a: schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage, in Studie PALOMA-1 stratifiziert nach Kohorte innerhalb des Phase-II-Teils der Studie; in Studie PALOMA-2 stratifiziert nach viszeralen Metastasen
b: zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Log-Rank-Test
c: zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Wald-Test
d: Gesamtschätzer der Meta-Analyse (Modell mit zufälligen Effekten)
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

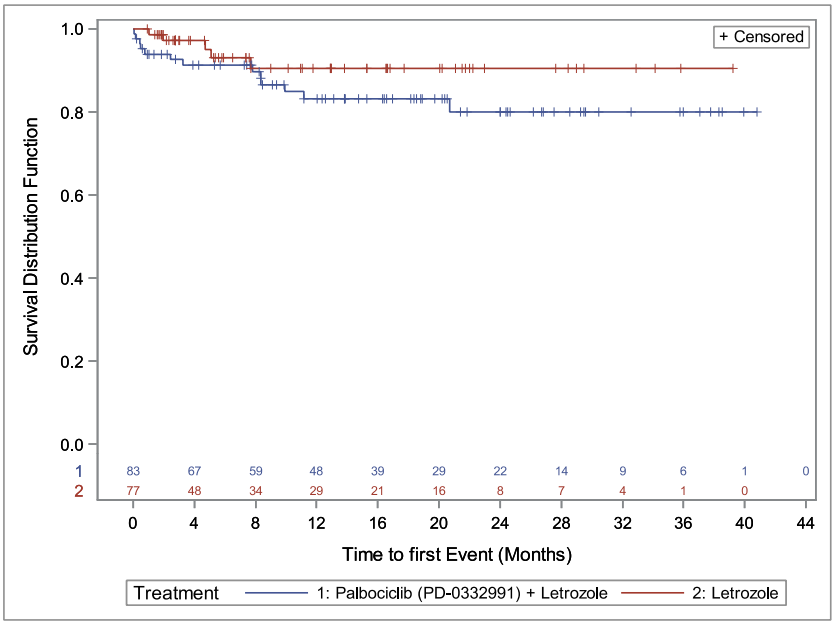

Abbildung 68: Kaplan-Meier-Plot für Verminderter Appetit aus RCT (PALOMA-1/Phase II), Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol

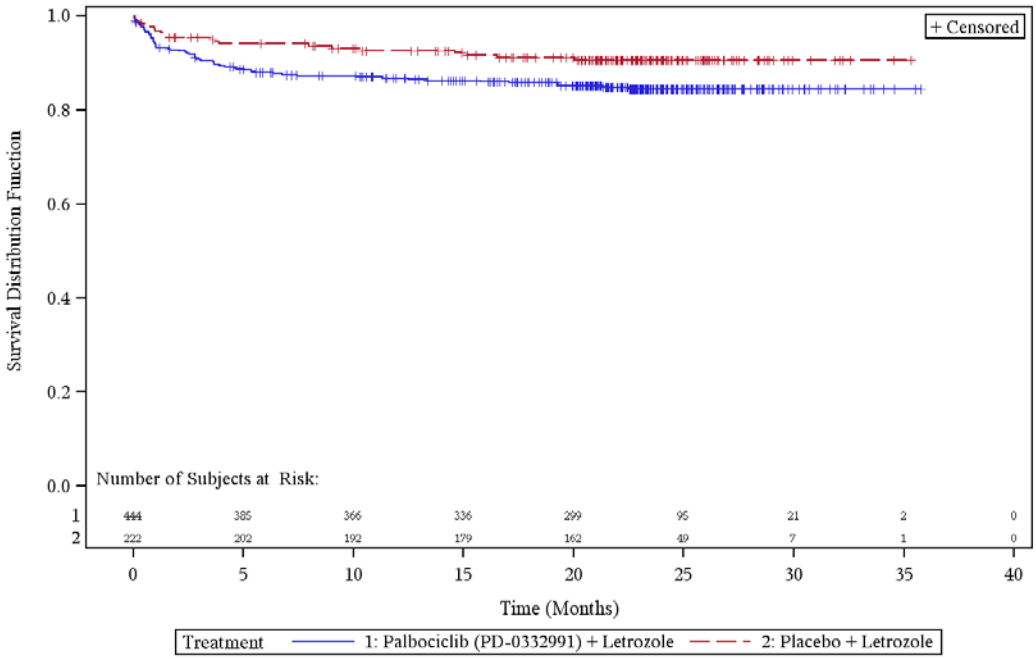

Abbildung 69: Kaplan-Meier-Plot für Verminderter Appetit aus RCT (PALOMA-2), Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol

Verminderter Appetit trat in der Studie PALOMA-1/Phase II bei 16% der Patientinnen im Palbociclib+Letrozol-Arm und bei 7% der Patientinnen im Vergleichsarm auf. In der Studie PALOMA-2 trat bei 15% der Patientinnen im Palbociclib+Letrozol-Arm Verminderter

Appetit auf, im Vergleichsarm bei 9%. Das HR [95%-KI] beträgt in der Studie PALOMA-1 1,86 [0,65; 5,29] und in Studie PALOMA-2 1,70 [1,03; 2,81], der p-Wert des Log-Rank-Tests ist in der Studie PALOMA-1 nicht signifikant, in Studie PALOMA-2 ist der p-Wert des Log-Rank-Tests 0,0353.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Dyspnoe

Tabelle 4-74: Ergebnisse für Dyspnoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2, jeweils Safety-Analysis-Set)

Studie	Palbociclib+Letrozol n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	(Placebo+)Letrozol n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert[b] RR [95%-KI]; p-Wert[c] OR [95%-KI]; p-Wert[c] RD [95%-KI]; p-Wert[c]
PALOMA-1	13/83 (15,7) NE [NE; NE]	6/77 (7,8) NE [NE; NE]	1,83 [0,69; 4,84]; 0,2141 2,01 [0,80; 5,03]; 0,1353 2,20 [0,79; 6,11]; 0,1311 0,08 [-0,02; 0,18]; 0,1173
PALOMA-2	66/444 (14,9) NE [NE; NE]	30/222 (13,5) NE [NE; NE]	1,10 [0,71; 1,69]; 0,6730 1,10 [0,74; 1,64]; 0,6408 1,12 [0,70; 1,78]; 0,6399 0,01 [-0,04; 0,07]; 0,6352
Gesamt[d]			1,19 [0,80; 1,77]; 0,3782 1,28 [0,77; 2,15]; 0,3425 1,34 [0,74; 2,40]; 0,3312 0,03 [-0,03; 0,09]; 0,2698

a: schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage, in Studie PALOMA-1 stratifiziert nach Kohorte innerhalb des Phase-II-Teils der Studie; in Studie PALOMA-2 stratifiziert nach viszeralen Metastasen
b: zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Log-Rank-Test
c: zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Wald-Test
d: Gesamtschätzer der Meta-Analyse (Modell mit zufälligen Effekten)
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

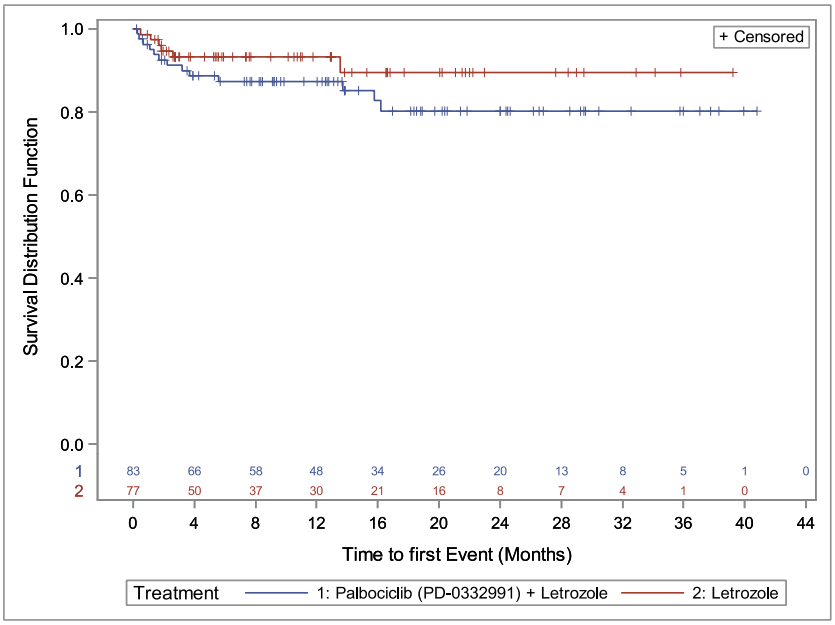

Abbildung 70: Kaplan-Meier-Plot für Dyspnoe aus RCT (PALOMA-1/Phase II), Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol

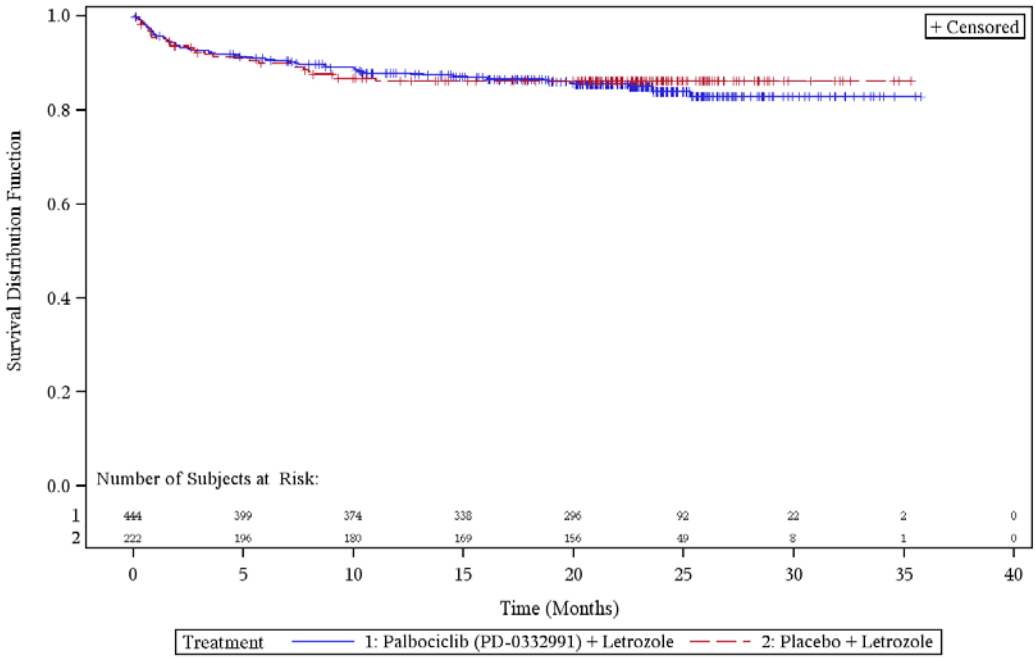

Abbildung 71: Kaplan-Meier-Plot für Dyspnoe aus RCT (PALOMA-2), Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol

Bezüglich Dyspnoe zeigte sich bei Betrachtung des Log-Rank-Tests in keiner der Studien ein statistisch signifikanter Effekt.

Lungenembolie

Tabelle 4-75: Ergebnisse für Lungenembolie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2, jeweils Safety-Analysis-Set)

Studie	**Palbociclib+Letrozol n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**(Placebo+)Letrozol n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert[b]** **RR [95%-KI]; p-Wert[c]** **OR [95%-KI]; p-Wert[c]** **RD [95%-KI]; p-Wert[c]**
PALOMA-1	4/83 (4,8) NE [NE; NE]	0/77 (0,0) NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; 0,1014 8,36 [0,46; 152,71]; 0,1521 8,77 [0,46; 165,70]; 0,1475 0,05 [0,00; 0,10]; 0,0656
PALOMA-2	7/444 (1,6) NE [NE; NE]	5/222 (2,3) NE [NE; NE]	0,70 [0,22; 2,20]; 0,5398 0,70 [0,22; 2,18]; 0,5384 0,70 [0,22; 2,22]; 0,5387 -0,01 [-0,03; 0,02]; 0,5596
Gesamt[d]			0,70 [0,22; 2,20]; 0,5423 1,71 [0,15; 19,63]; 0,6648 1,75 [0,15; 21,08]; 0,6599 0,02 [-0,04; 0,07]; 0,5625

a: schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage, in Studie PALOMA-1 stratifiziert nach Kohorte innerhalb des Phase-II-Teils der Studie; in Studie PALOMA-2 stratifiziert nach viszeralen Metastasen
b: zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Log-Rank-Test
c: zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Wald-Test
d: Gesamtschätzer der Meta-Analyse (Modell mit zufälligen Effekten)
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

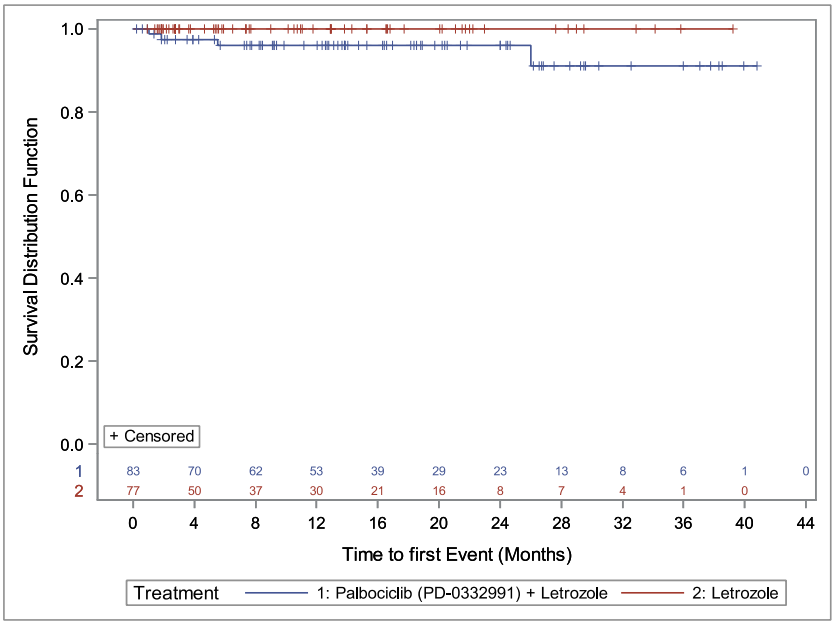

Abbildung 72: Kaplan-Meier-Plot für Lungenembolie aus RCT (PALOMA-1/Phase II), Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol

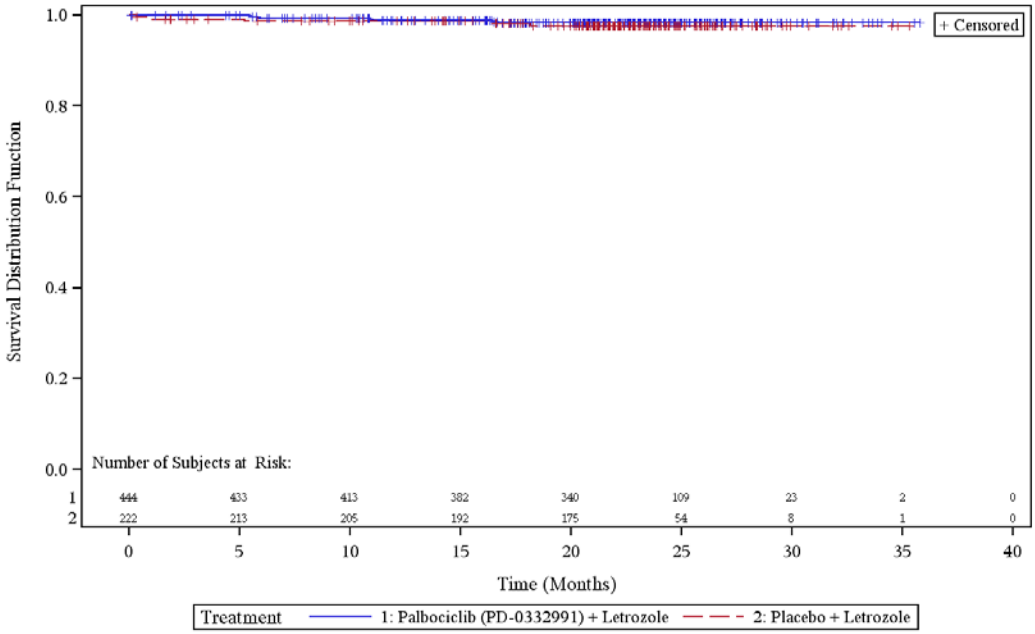

Abbildung 73: Kaplan-Meier-Plot für Lungenembolie aus RCT (PALOMA-2), Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol

Bezüglich Lungenembolie zeigte sich bei Betrachtung des Log-Rank-Tests in keiner der Studien ein statistisch signifikanter Effekt.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen:

Infektionen (SOC)

Tabelle 4-76: Ergebnisse für Infektionen (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2, jeweils Safety-Analysis-Set)

Studie	Palbociclib+Letrozol n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	(Placebo+)Letrozol n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert [b] RR [95%-KI]; p-Wert [c] OR [95%-KI]; p-Wert [c] RD [95%-KI]; p-Wert [c]
PALOMA-1	12/83 (14,5) NE [NE; NE]	2/77 (2,6) NE [NE; NE]	3,90 [0,86; 17,60]; 0,0572 5,57 [1,29; 24,08]; 0,0216 6,34 [1,37; 29,32]; 0,0181 0,12 [0,04; 0,20]; 0,0054
PALOMA-2	265/444 (59,7) 11,0 [8,3; 14,3]	94/222 (42,3) NE [21,5; NE]	1,69 [1,34; 2,14]; <0,0001 1,41 [1,19; 1,67]; <0,0001 2,02 [1,45; 2,80]; <0,0001 0,17 [0,09; 0,25]; <0,0001
Gesamt[d]			1,82 [1,15; 2,87]; 0,0103 2,31 [0,62; 8,56]; 0,2116 2,78 [1,01; 7,63]; 0,0478 0,15 [0,09; 0,21]; <0,0001

a: schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage, in Studie PALOMA-1 stratifiziert nach Kohorte innerhalb des Phase-II-Teils der Studie; in Studie PALOMA-2 stratifiziert nach viszeralen Metastasen
b: zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Log-Rank-Test
c: zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Wald-Test
d: Gesamtschätzer der Meta-Analyse (Modell mit zufälligen Effekten)
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

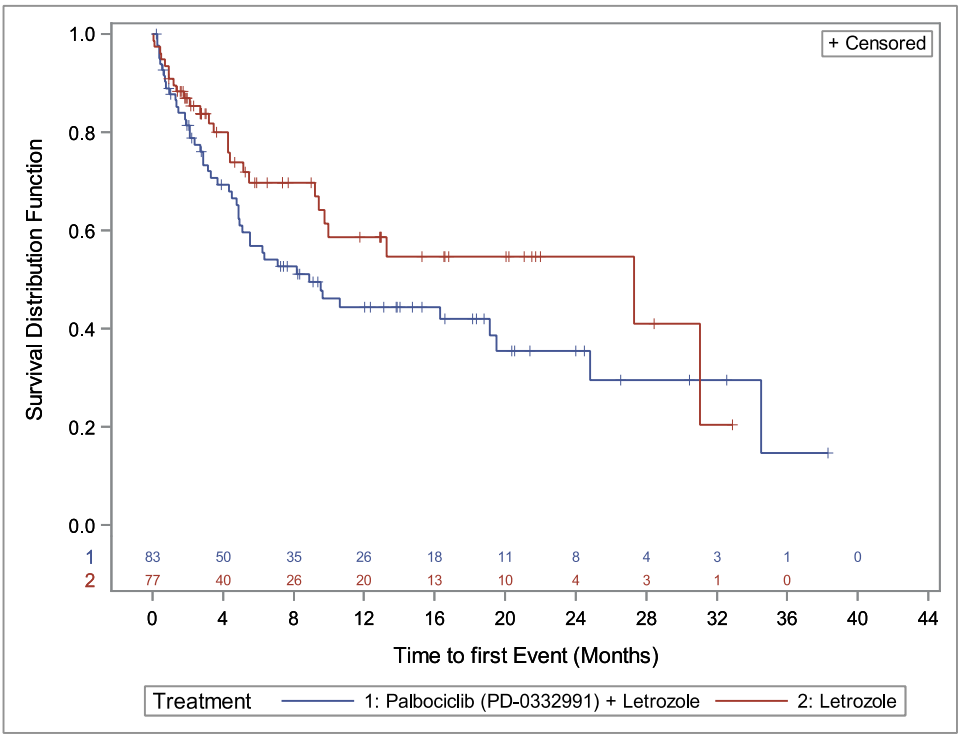

Abbildung 74: Kaplan-Meier-Plot für Infektion (SOC) aus RCT (PALOMA-1/Phase II), Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol

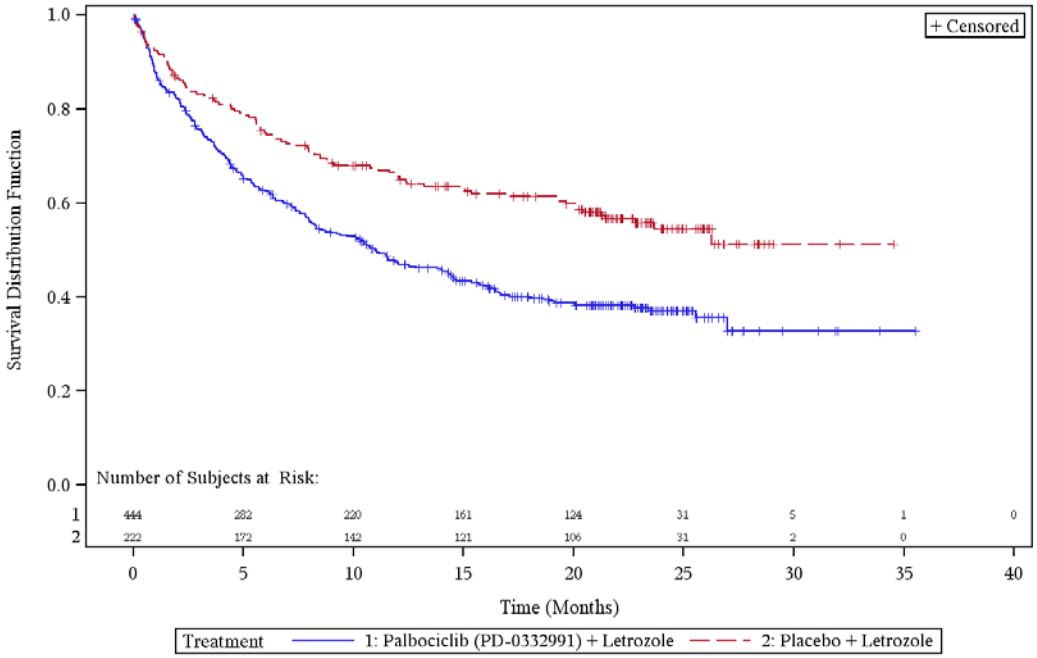

Abbildung 75: Kaplan-Meier-Plot für Infektion (SOC) aus RCT (PALOMA- 2), Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol

In der Studie PALOMA-1/Phase II lagen bei 14,5% der Patientinnen im Palbociclib+Letrozol-Arm und bei 2,6% der Patientinnen im Vergleichsarm Infektionen vor. In der Studie PALOMA-2 traten bei 59,7% der Patientinnen im Palbociclib+Letrozol-Arm Infektionen auf, im Vergleichsarm bei 42,3%. Der p-Wert des Log-Rank-Tests ist in der Studie PALOMA-1 nicht statistisch signifikant. In der Studie PALOMA-2 ist der p-Wert des Log-Rank-Tests statistisch signifikant (p=<0,0001), das HR [95%-KI] beträgt 1,69 [1,34; 2,14].

Infektionen der oberen Atemwege

Tabelle 4-77: Ergebnisse für Infektionen der oberen Atemwege aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2, jeweils Safety-Analysis-Set)

Studie	**Palbociclib+Letrozol n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**(Placebo+)Letrozol n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert[b]** **RR [95%-KI]; p-Wert[c]** **OR [95%-KI]; p-Wert[c]** **RD [95%-KI]; p-Wert[c]**
PALOMA-1	9/83 (10,8) NE [38,0; NE]	2/77 (2,6) NE [23,2; NE]	2,67 [0,57; 12,47]; 0,1944 4,17 [0,93; 18,72]; 0,0619 4,56 [0,95; 21,82]; 0,0574 0,08 [0,01; 0,16]; 0,0329
PALOMA-2	59/444 (13,3) NE [NE; NE]	25/222 (11,3) NE [29,5; NE]	1,20 [0,75; 1,91]; 0,4503 1,18 [0,76; 1,83]; 0,4600 1,21 [0,73; 1,99]; 0,4581 0,02 [-0,03; 0,07]; 0,4467
Gesamt[d]			1,28 [0,82; 2,00]; 0,2786 1,80 [0,56; 5,84]; 0,3271 1,89 [0,55; 6,53]; 0,3115 0,05 [-0,02; 0,11]; 0,1476

a: schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage, in Studie PALOMA-1 stratifiziert nach Kohorte innerhalb des Phase-II-Teils der Studie; in Studie PALOMA-2 stratifiziert nach viszeralen Metastasen
b: zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Log-Rank-Test
c: zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Wald-Test
d: Gesamtschätzer der Meta-Analyse (Modell mit zufälligen Effekten)
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

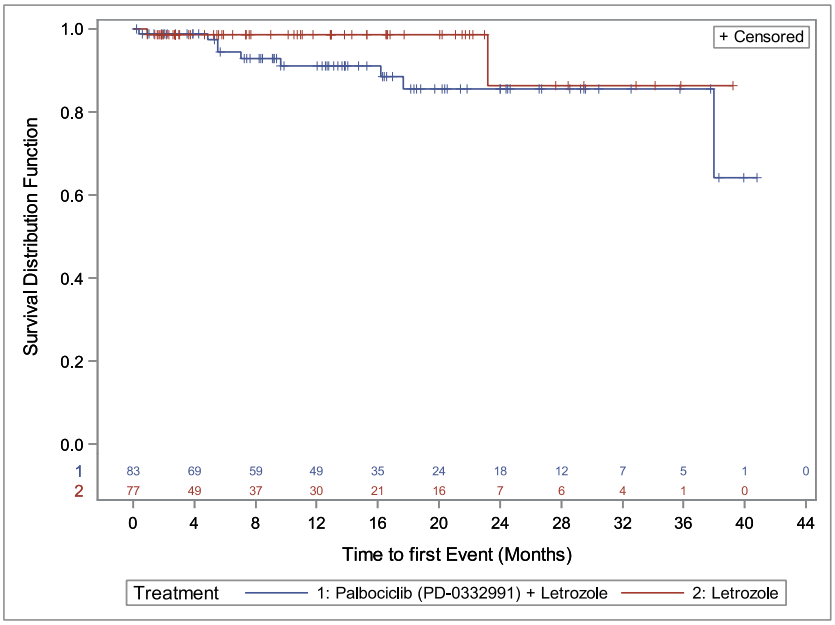

Abbildung 76: Kaplan-Meier-Plot für Infektionen der oberen Atemwege aus RCT (PALOMA-1/Phase II), Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol

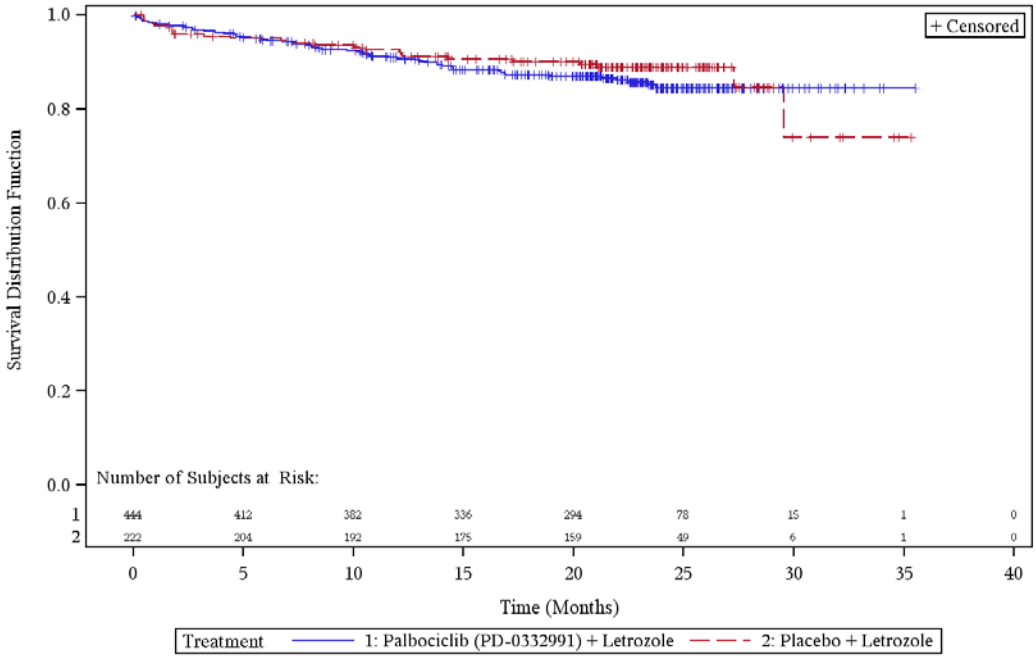

Abbildung 77: Kaplan-Meier-Plot für Infektionen der oberen Atemwege aus RCT (PALOMA-2), Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol

Bezüglich Infektionen der oberen Atemwege zeigte sich bei Betrachtung des Log-Rank-Tests in keiner der Studien ein statistisch signifikanter Effekt.

Influenza

Tabelle 4-78: Ergebnisse für Influenza aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2, jeweils Safety-Analysis-Set)

Studie	Palbociclib+Letrozol n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	(Placebo+)Letrozol n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert[b] RR [95%-KI]; p-Wert[c] OR [95%-KI]; p-Wert[c] RD [95%-KI]; p-Wert[c]
PALOMA-1	9/83 (10,8) NE [30,7; NE]	1/77 (1,3) NE [NE; NE]	6,27 [0,79; 49,74]; 0,0472 8,35 [1,08; 64,38]; 0,0417 9,24 [1,14; 74,78]; 0,0371 0,10 [0,02; 0,17]; 0,0089
PALOMA-2	17/444 (3,8) NE [NE; NE]	3/222 (1,4) NE [NE; NE]	2,89 [0,85; 9,86]; 0,0758 2,83 [0,84; 9,57]; 0,0934 2,91 [0,84; 10,02]; 0,0912 0,02 [0,00; 0,05]; 0,0383
Gesamt[d]			3,53 [1,23; 10,16]; 0,0191 3,76 [1,32; 10,70]; 0,0130 3,92 [1,35; 11,39]; 0,0119 0,05 [-0,02; 0,13]; 0,1547

a: schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage, in Studie PALOMA-1 stratifiziert nach Kohorte innerhalb des Phase-II-Teils der Studie; in Studie PALOMA-2 stratifiziert nach viszeralen Metastasen
b: zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Log-Rank-Test
c: zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Wald-Test
d: Gesamtschätzer der Meta-Analyse (Modell mit zufälligen Effekten)
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

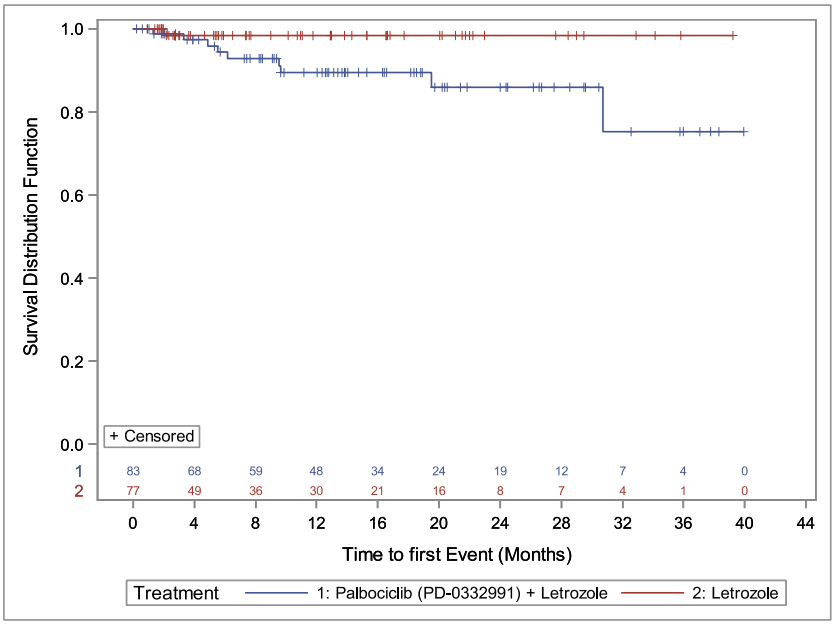

Abbildung 78: Kaplan-Meier-Plot für Influenza aus RCT (PALOMA-1/Phase II), Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol

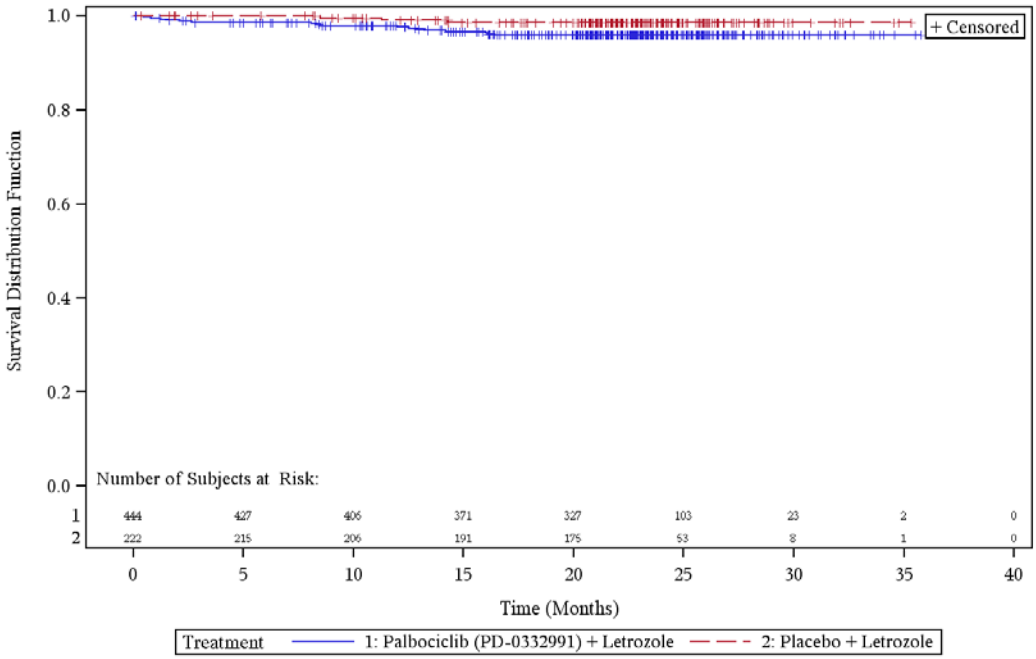

Abbildung 79: Kaplan-Meier-Plot für Influenza aus RCT (PALOMA-2), Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol

Influenza trat in der Studie PALOMA-1/Phase II bei 11% der Patientinnen im Palbociclib+Letrozol-Arm und bei 1% der Patientinnen im Vergleichsarm auf. In der Studie PALOMA-2 trat bei 4% der Patientinnen im Palbociclib+Letrozol-Arm Influenza auf, im

Vergleichsarm bei 1%. Das HR [95%-KI] beträgt in der Studie PALOMA-1 6,27 [0,79; 49,74] und in Studie PALOMA-2 2,89 [0,85; 9,86], der p-Wert des Log-Rank-Tests ist in der Studie PALOMA-1 0,0472, in Studie PALOMA-2 ist der p-Wert des Log-Rank-Tests nicht signifikant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

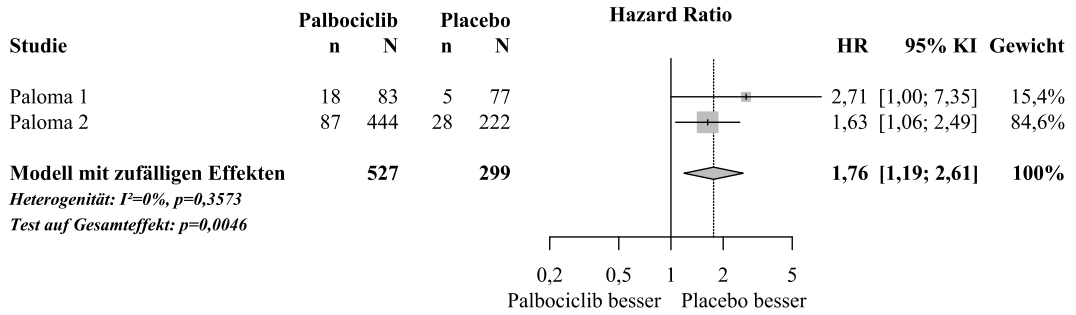

Abbildung 80: Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **SUE** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol

Bezüglich der Anzahl der Patientinnen mit SUE ergibt die Meta-Analyse bei homogener Datenlage (I^2=0%; p=0,3573) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Palbociclib. Das HR [95%-KI] liegt bei 1,76 [1,19; 2,61].

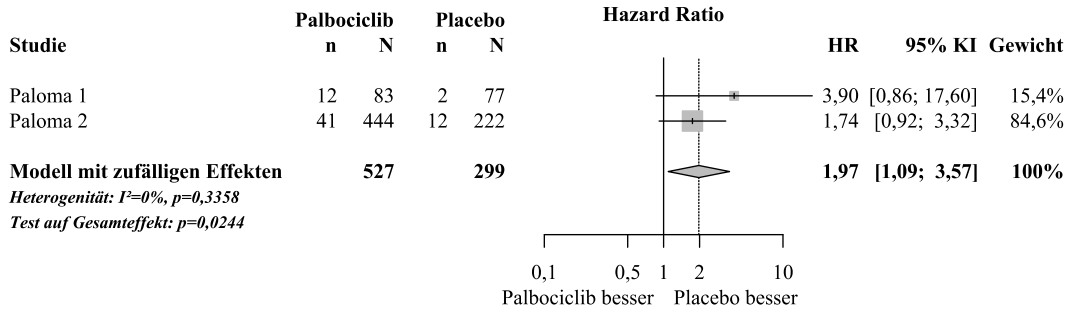

Abbildung 81: Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Therapieabbruch aufgrund UE** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol

Bezüglich der Anzahl der Patientinnen mit UE, die zum Studienabbruch führen ergibt die Meta-Analyse bei homogener Datenlage (I^2=0%, p=0,3358) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Palbociclib. Das HR [95%-KI] liegt bei 1,97 [1,09; 3,57].

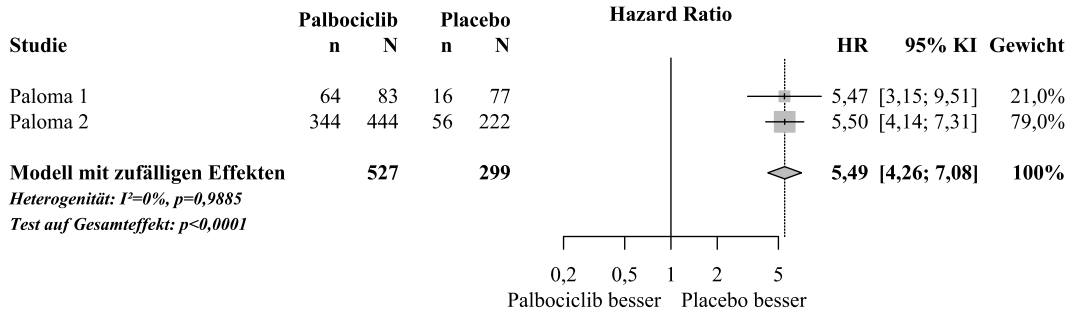

Abbildung 82: Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol

Bezüglich der Anzahl der Patientinnen mit UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 ergibt die Meta-Analyse bei homogener Datenlage (I^2=0%; p=0,9885) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Palbociclib. Das HR [95%-KI] liegt bei 5,49 [4,26; 7,08].

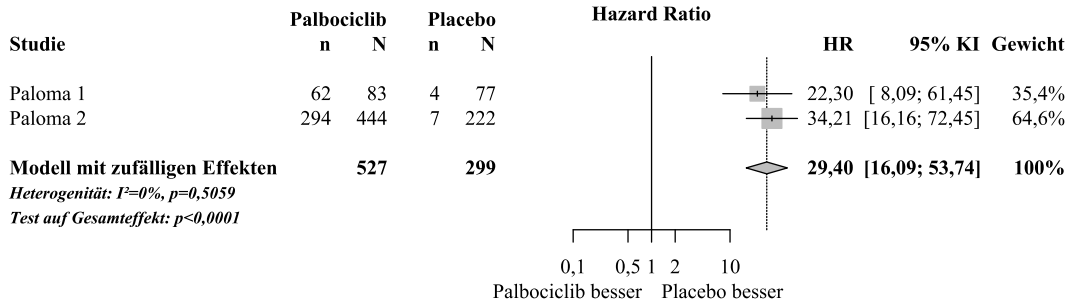

Abbildung 83: Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Neutropenie** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol

Bezüglich der Anzahl der Patientinnen mit Neutropenie ergibt die Meta-Analyse bei homogener Datenlage (I^2=0%; p=0,5059) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Palbociclib. Das HR [95%-KI] liegt bei 29,40 [16,09; 53,74].

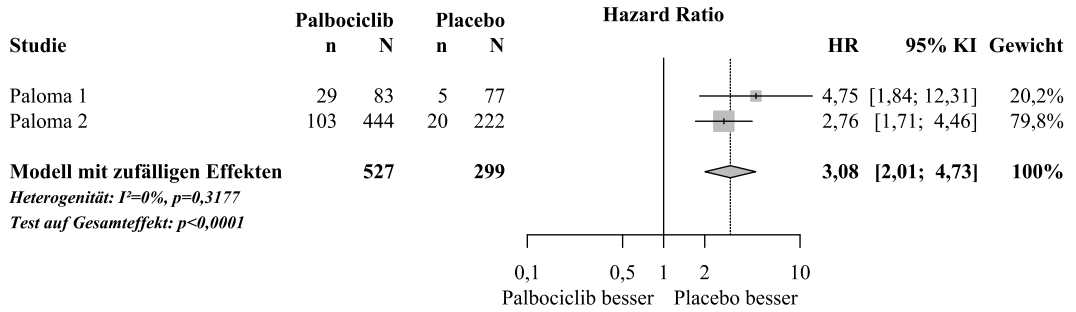

Abbildung 84: Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Anämie** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol

Bezüglich der Anzahl der Patientinnen mit Anämie ergibt die Meta-Analyse bei homogener Datenlage (I^2=0%, p=0,3177) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Palbociclib. Das HR [95%-KI] liegt bei 3,08 [2,01; 4,73].

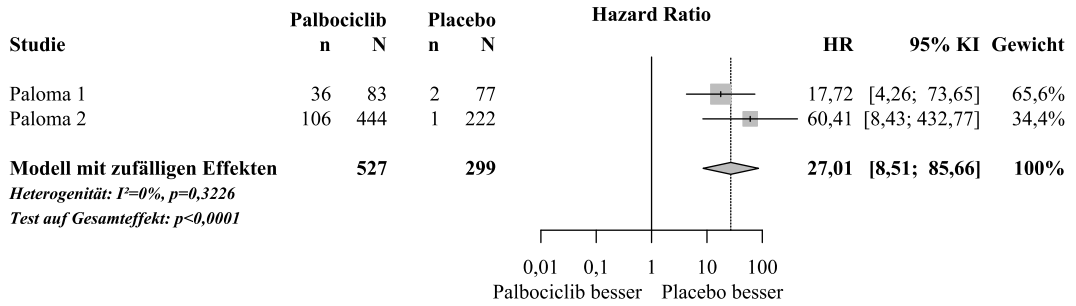

Abbildung 85: Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Leukopenie** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol

Bezüglich der Anzahl der Patientinnen mit Leukopenie ergibt die Meta-Analyse bei homogener Datenlage (I^2=0%; p=0,3226) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Palbociclib. Das HR [95%-KI] liegt bei 27,01 [8,51; 85,66].

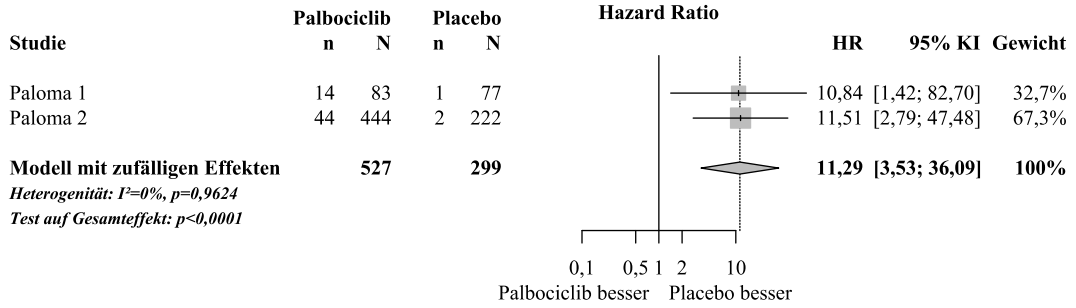

Abbildung 86: Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Thrombozytopenie** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol

Bezüglich der Anzahl der Patientinnen mit Thrombozytopenie ergibt die Meta-Analyse bei homogener Datenlage (I^2=0%, p=0,9624) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Palbociclib. Das HR [95%-KI] liegt bei 11,29 [3,53; 36,09].

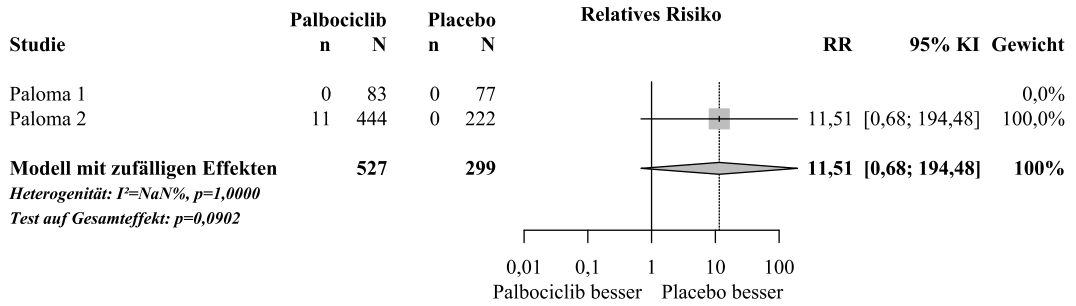

Abbildung 87: Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Febrile Neutropenie** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol

Für den Endpunkt Febrile Neutropenie ist aufgrund fehlender Ereignisse im Kontrollarm der Studien PALOMA-1 und PALOMA-2 keine Meta-Analyse des HR möglich. Eine Meta-Analyse des RR ist ebenfalls nicht durchführbar, da im Placebo+Letrozol-Arm der Studie PALOMA-1 ebenfalls keine Febrilen Neutropenien aufgetreten sind. Der mit dem RR gemessene Behandlungseffekt in der Studie PALOMA-2 ist statistisch nicht signifikant.

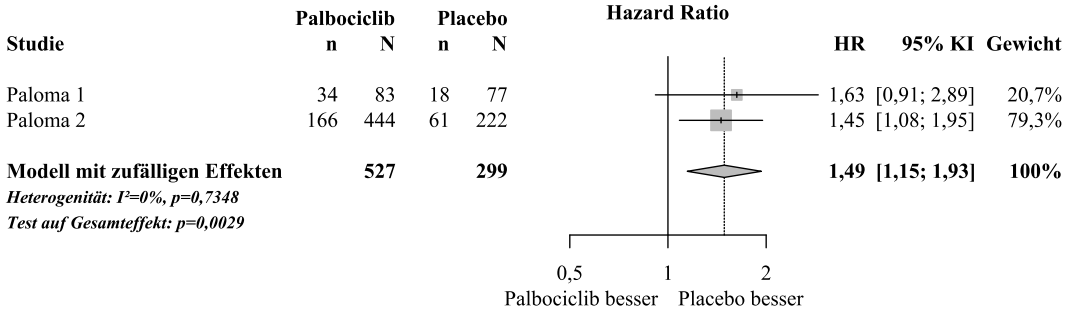

Abbildung 88: Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Fatigue** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol

Bezüglich der Anzahl der Patientinnen mit Fatigue ergibt die Meta-Analyse bei homogener Datenlage (I^2=0%; p=0,7348) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Palbociclib. Das HR [95%-KI] liegt bei 1,49 [1,15; 1,93].

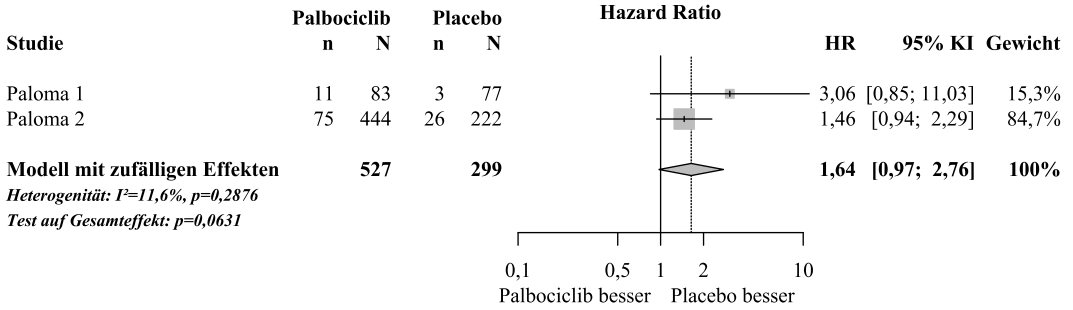

Abbildung 89: Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Asthenie** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol

Bezüglich der Anzahl der Patientinnen mit Asthenie ergeben sich bei homogener Datenlage (I^2=12%, p=0,2876) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

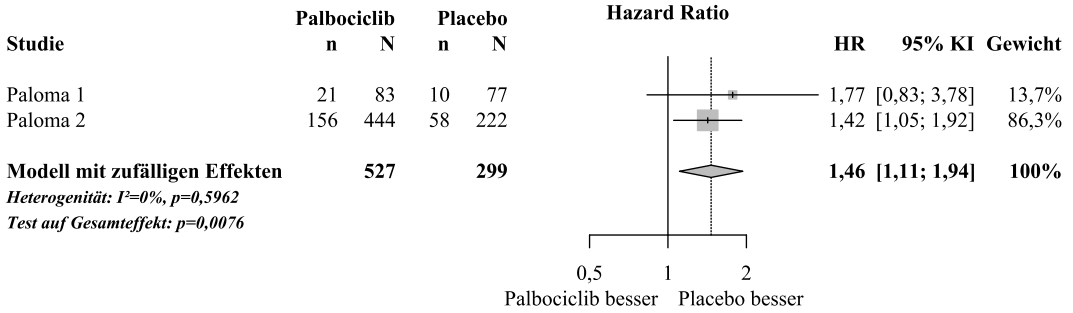

Abbildung 90: Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Übelkeit** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol

Bezüglich der Anzahl der Patientinnen mit Übelkeit ergibt die Meta-Analyse bei homogener Datenlage (I^2=0%; p=0,5962) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Palbociclib. Das HR [95%-KI] liegt bei 1,46 [1,11; 1,94].

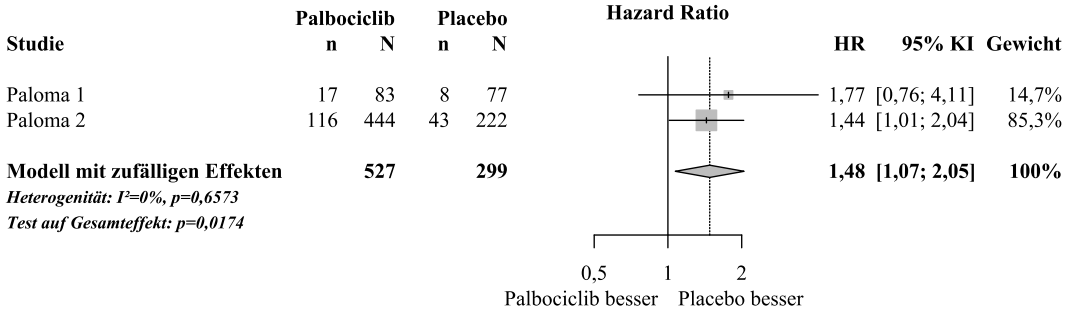

Abbildung 91: Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Diarrhö** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol

Bezüglich der Anzahl der Patientinnen mit Diarrhö ergibt die Meta-Analyse bei homogener Datenlage (I^2=0%, p=0,6573) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Palbociclib. Das HR [95%-KI] liegt bei 1,48 [1,07; 2,05].

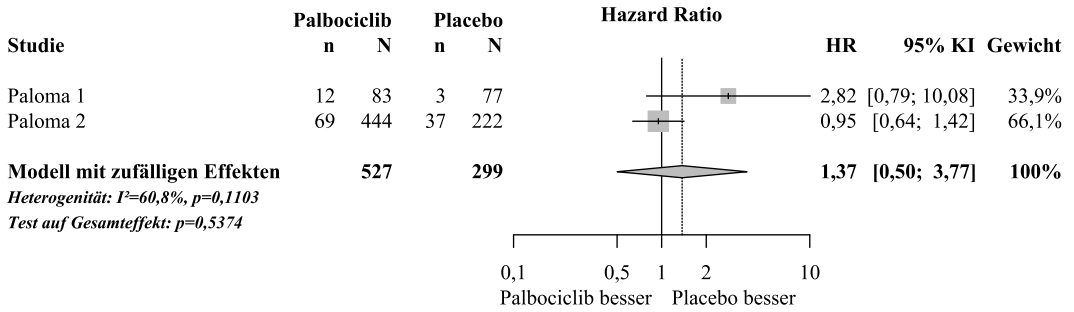

Abbildung 92: Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Erbrechen** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol

Bezüglich des Endpunktes Erbrechen zeigt sich substanzielle Heterogenität (I^2=61%; p=0,1103), die Effektschätzer sind nicht gleichgerichtet. Ein gemeinsamer Effektschätzer ist damit nicht sinnvoll interpretierbar.

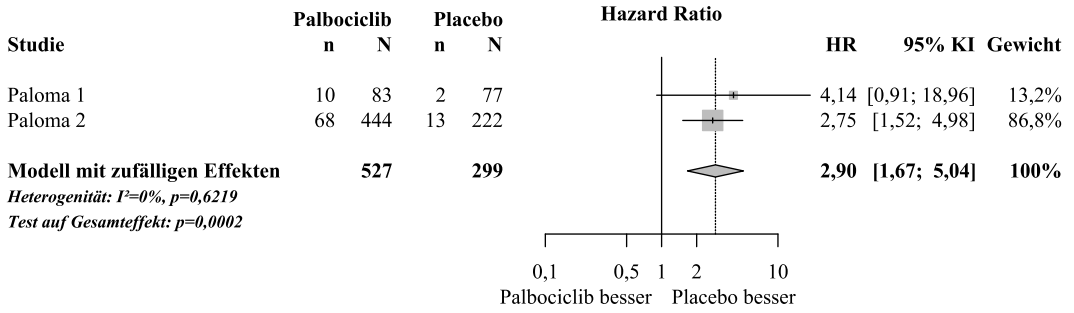

Abbildung 93: Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Stomatitis** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol

Bezüglich der Anzahl der Patientinnen mit Stomatitis ergibt die Meta-Analyse bei homogener Datenlage (I^2=0%, p=0,6219) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Palbociclib. Das HR [95%-KI] liegt bei 2,90 [1,67; 5,04].

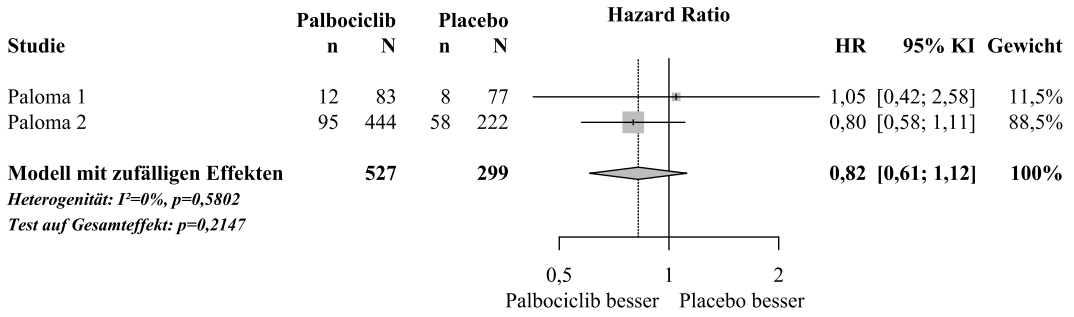

Abbildung 94: Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Kopfschmerzen** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol

Bezüglich der Anzahl der Patientinnen mit Kopfschmerzen ergeben sich bei homogener Datenlage (I^2=0%; p=0,5802) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

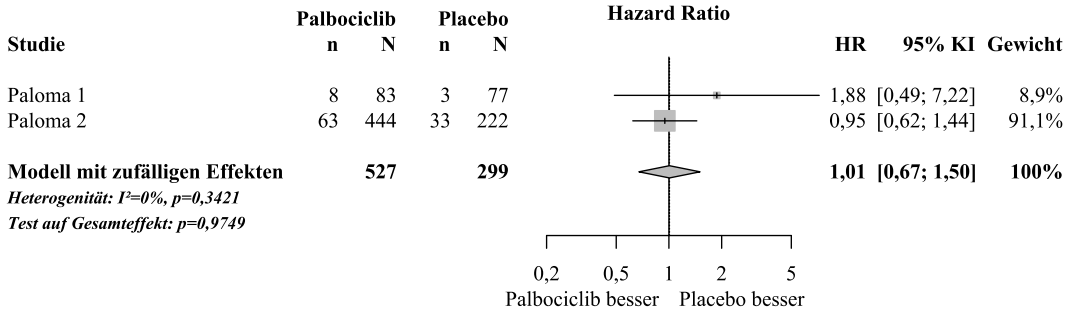

Abbildung 95: Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Schwindelgefühl** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol

Bezüglich der Anzahl der Patientinnen mit Schwindelgefühl ergeben sich bei homogener Datenlage (I^2=0%, p=0,3421) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

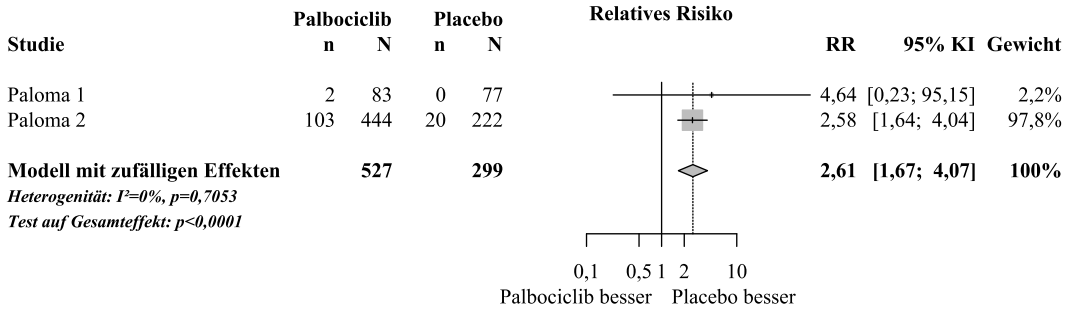

Abbildung 96: Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Verminderte Leukozytenzahl** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol

Bei dem Endpunkt Verminderte Leukozytenzahl traten in der Studie PALOMA-1 im Vergleichsarm keine Ereignisse auf. Ein gemeinsamer Effektschätzer für das HR ist damit nicht berechenbar. Bei Betrachtung des RR zeigt sich bei homogener Datenlage (I^2=0%; p=0,7053), statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Palbociclib. Das RR [95%-KI] liegt bei 2,61 [1,67; 4,07].

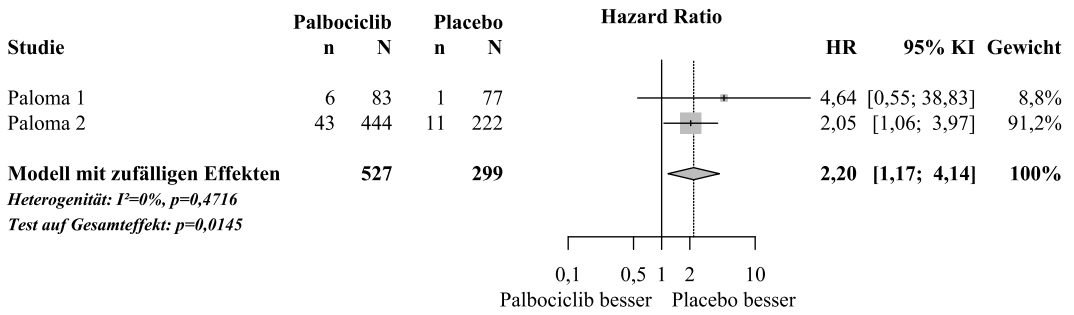

Abbildung 97: Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Erhöhte Aspartat-Aminotransferase** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol

Bezüglich der Anzahl der Patientinnen mit Erhöhte Aspartat-Aminotransferase ergibt die Meta-Analyse bei homogener Datenlage (I^2=0%; p=0,4716) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Palbociclib. Das HR [95%-KI] liegt bei 2,20 [1,17; 4,14].

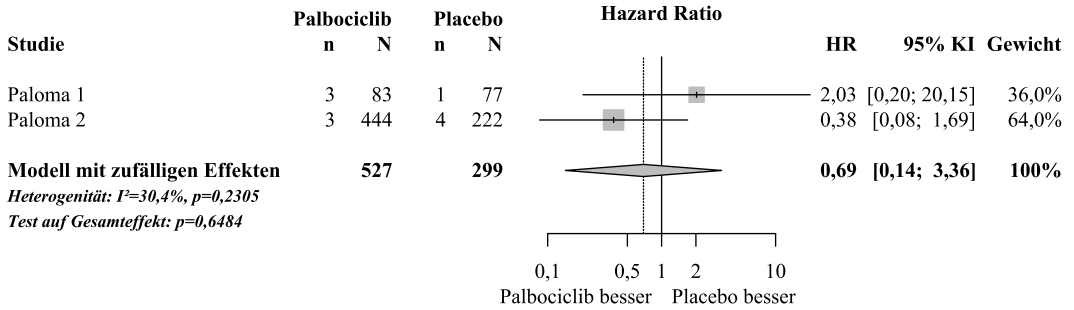

Abbildung 98: Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol

Bezüglich der Anzahl der Patientinnen mit Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase ergeben sich bei homogener Datenlage (I^2=30%; p=0,2305) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

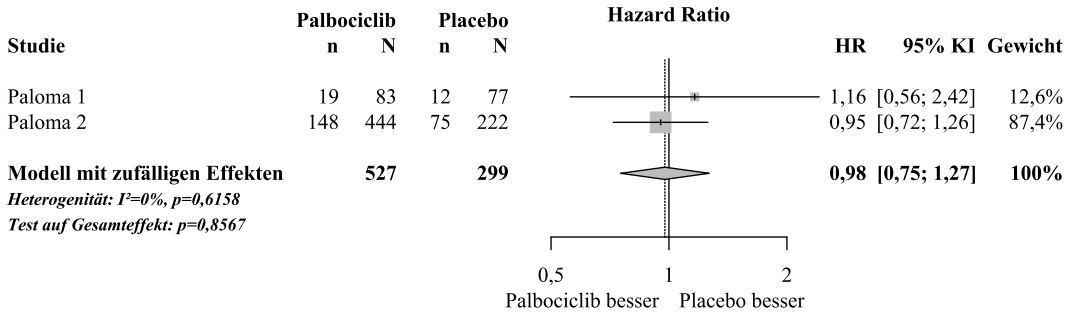

Abbildung 99: Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Arthralgie** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol

Bezüglich der Anzahl der Patientinnen mit Arthralgie ergeben sich bei homogener Datenlage (I^2=0%; p=0,6158) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

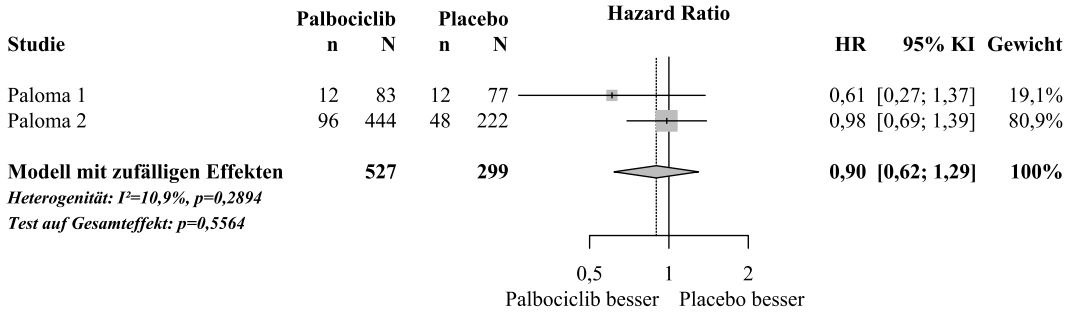

Abbildung 100: Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Rückenschmerzen** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol

Bezüglich der Anzahl der Patientinnen mit Rückenschmerzen ergeben sich bei homogener Datenlage (I^2=11%; p=0,2894) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

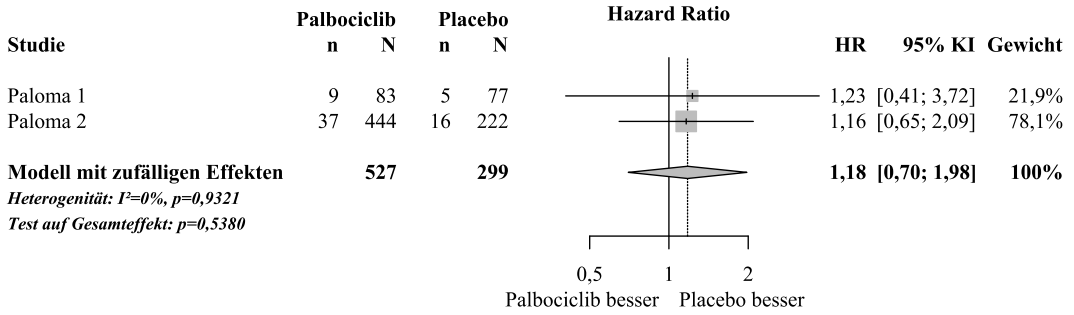

Abbildung 101: Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Schmerzen des Bewegungsapparates** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol

Bezüglich der Anzahl der Patientinnen mit Schmerzen des Bewegungsapparates ergeben sich bei homogener Datenlage (I^2=0%; p=0,9321) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

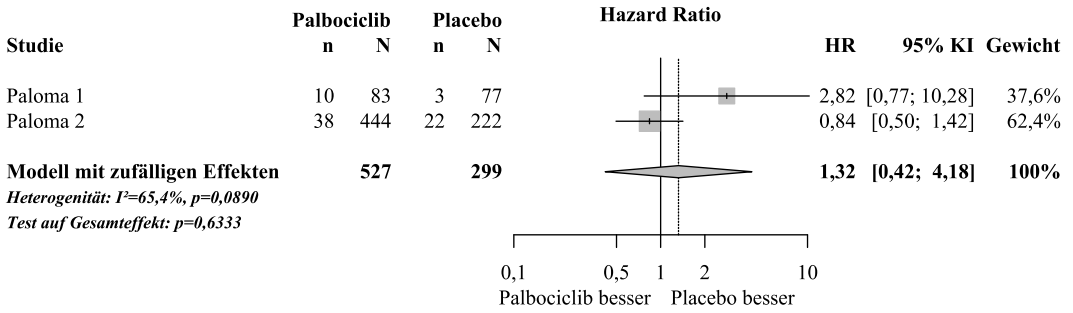

Abbildung 102: Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Knochenschmerzen** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol

Bezüglich des Endpunktes Knochenschmerzen ist die Datenlage substanziell heterogen (I^2=65%; p=0,0890), die Effektschätzer sind nicht gleichgerichtet. Ein gemeinsamer Effektschätzer ist damit nicht sinnvoll berechenbar.

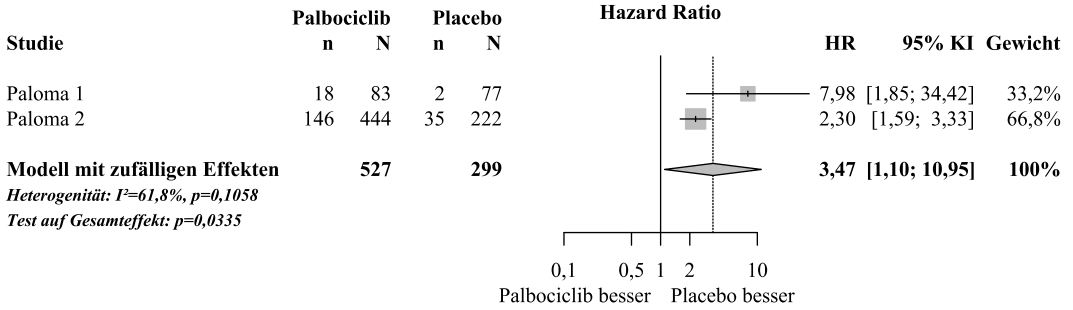

Abbildung 103: Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Haarausfall** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol

Bezüglich des Endpunktes Haarausfall ist die Datenlage substanziell heterogen (I^2=62%; p=0,1058), die Effektschätzer sind jedoch gleichgerichtet. Ein gemeinsamer Effektschätzer wird daher berechnet. Das HR [95%-KI] liegt bei 3,47 [1,10; 10,95].

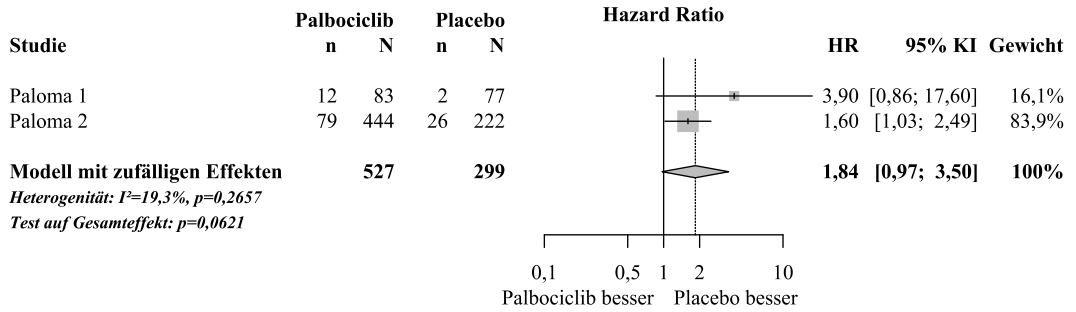

Abbildung 104: Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Hautausschlag** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol

Bezüglich der Anzahl der Patientinnen mit Hautausschlag ergibt die Meta-Analyse bei homogener Datenlage (I^2=19%; p=0,2657) keinen statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

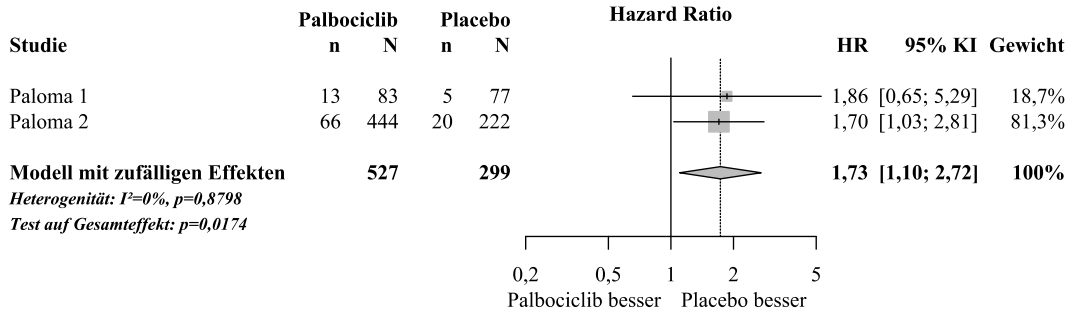

Abbildung 105: Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Verminderter Appetit** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol

Bezüglich der Anzahl der Patientinnen mit Verminderter Appetit ergibt die Meta-Analyse bei homogener Datenlage (I^2=0%; p=0,8798) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Palbociclib. Das HR [95%-KI] liegt bei 1,73 [1,10; 2,72].

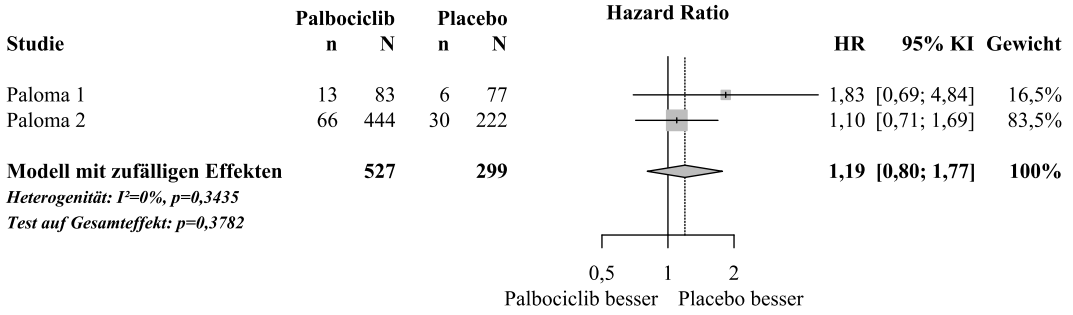

Abbildung 106: Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für Dyspnoe aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol

Bezüglich der Anzahl der Patientinnen mit Dyspnoe ergeben sich bei homogener Datenlage (I^2=0%; p=0,3435) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

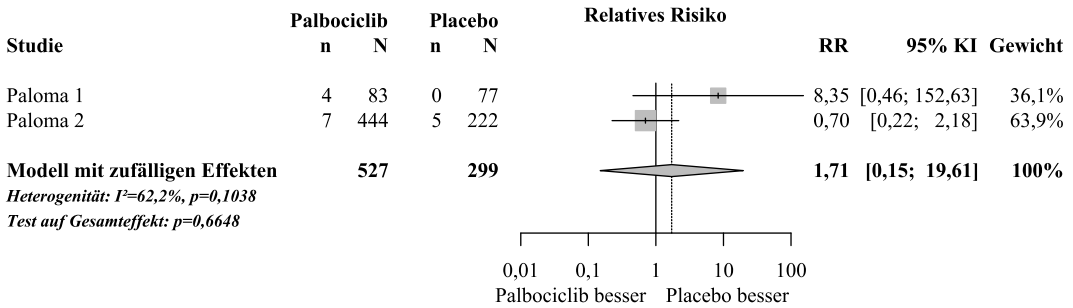

Abbildung 107: Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Lungenembolie** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol

Bei dem Endpunkt Lungenembolie traten in der Studie PALOMA-1 im Vergleichsarm keine Ereignisse auf. Ein gemeinsamer Effektschätzer für das HR ist damit nicht berechenbar. Bei Betrachtung des RR zeigt sich substanzielle Heterogenität (I^2=62%; p=0,1038), die Effektschätzer sind nicht gleichgerichtet. Ein gemeinsamer Effektschätzer ist damit nicht sinnvoll berechenbar.

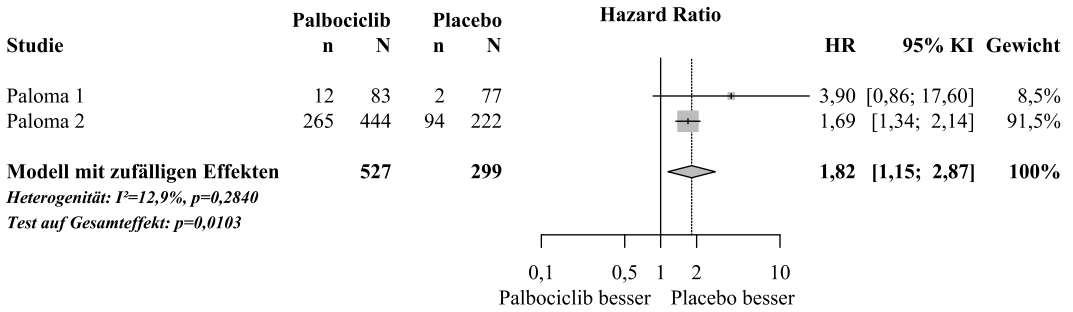

Abbildung 108: Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Infektionen** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol

Bezüglich der Anzahl der Patientinnen mit mindestens einer Infektion ergeben sich bei homogener Datenlage (I^2=13%; p=0,2840) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Palbociclib. Das HR [95%-KI] liegt bei 1,82 [1,15; 2,87].

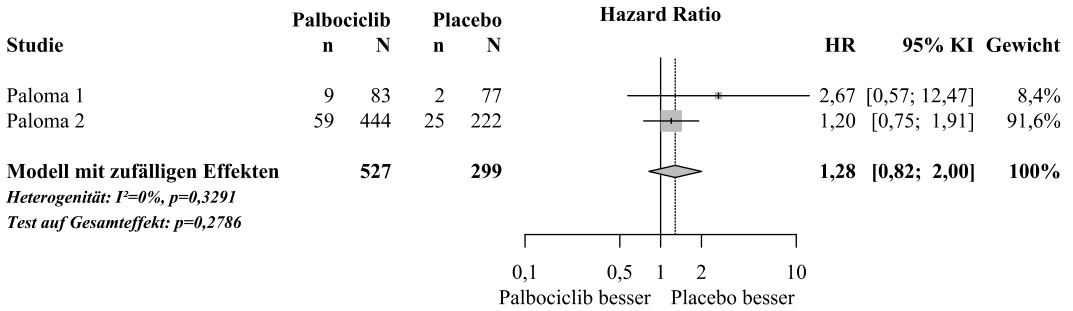

Abbildung 109: Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Infektionen der oberen Atemwege** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol

Bei dem Endpunkt Infektionen der oberen Atemwege ergeben sich bei homogener Datenlage (I^2=0%; p=0,3291) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

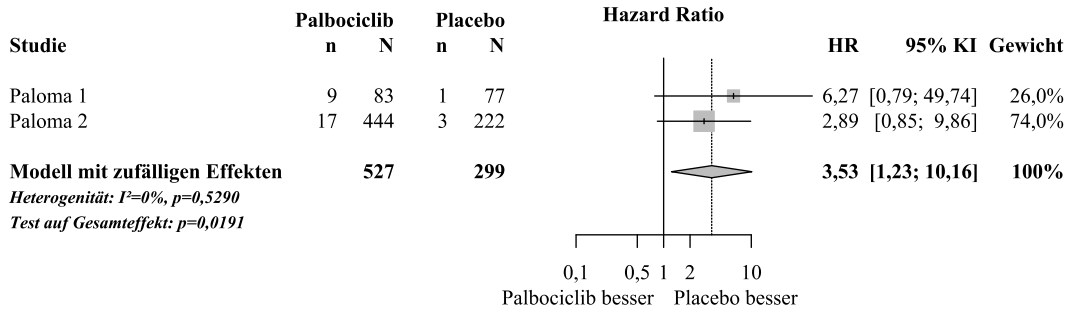

Abbildung 110: Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Influenza** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol

Bezüglich der Anzahl der Patientinnen mit Influenza ergibt die Meta-Analyse bei homogener Datenlage (I^2=0%; p=0,5290) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Palbociclib. Das HR [95%-KI] liegt bei 3,53 [1,23; 10,16].

Eine ausführliche Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.7 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Subgruppenanalysen werden für die Studie PALOMA-1/Phase II und für die Studie PALOMA-2 für die Endpunkte OS, PFS, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und UE dargestellt.

Folgende Faktoren bzw. Stratifizierungsvariablen sind im Rahmen der Subgruppenanalysen für die Studie PALOMA-1 gemäß Dossiervorlage gefordert:

- Alter (<65 Jahre oder ≥65 Jahre),
- Geografische Region (Europa, Nordamerika, andere)
- Ort der Metastasierung (ausschließlich Knochenmetastasen, andere nicht-viszerale Metastasen vs. viszerale Metastasen)
- Krankheitsfreies Intervall seit Ende der adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung (≤12 Monate oder de novo metastasiert, >12 Monate)
- ECOG-PS (0, 1)

Folgende Faktoren bzw. Stratifizierungsvariablen sind im Rahmen der Subgruppenanalysen für die Studie PALOMA-2 gemäß Dossiervorlage gefordert:

- Alter (<65 Jahre oder ≥65 Jahre),
- Geografische Region (Asien/Pazifik, Europa, Nordamerika)
- Viszerale Metastasen (ja, nein)
- Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung (de novo metastasiert, ≤12 Monate, >12 Monate)
- Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation (hormonelle Therapie, keine vorangegangene hormonelle Therapie)
- ECOG-PS (0, 1, 2)

Für folgende Faktoren werden Meta-Analysen im Rahmen von Subgruppenanalysen durchgeführt:

- Alter (<65 Jahre oder ≥65 Jahre),
- Geografische Region (Europa, Nordamerika, Asien/Pazifik und andere zusammengefasst zu andere)
- Viszerale Metastasen (ja, nein)

- Ort der Metastasierung (ausschließlich Knochenmetastasen, andere nicht-viszerale Metastasen vs. viszerale Metastasen)
- Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung (de novo metastasiert, ≤12 Monate, >12 Monate)
- Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation (hormonelle Therapie, keine vorangegangene hormonelle Therapie)
- ECOG-PS (0, 1 und 2 zusammengefasst zu ≥1)

Für den Faktor Krankheitsfreies Intervall seit Ende der adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung (≤12 Monate oder de novo metastasiert, >12 Monate) liegen die Daten nur für die Studie PALOMA-1 vor. Die Subgruppenanalyse erfolgt im Rahmen der Meta-Analyse mit der Kategorisierung de novo metastasiert, ≤12 Monate, >12 Monate.

Auf die Analyse von Zentrumseffekten wird aufgrund einer großen Anzahl an Zentren (PALOMA-1: 50 Zentren, PALOMA-2: 186 Zentren) mit einer geringen Patientenzahl pro Zentrum in der vorliegenden Studie verzichtet. Ebenso wird auf die Darstellung der Ländereffekte verzichtet. Die Studie PALOMA-1/Phase II wurde in 12 Ländern durchgeführt (Kanada, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Irland, Italien, Russland, Südafrika, Südkorea, Spanien, Ukraine und USA). Die Studie PALOMA-2 wurde in 19 Ländern (Australien, Belgien, Kanada, Deutschland, Frankreich, Irland, Italien, Japan, Neuseeland, Polen, Russland, Spanien, Südkorea, Taiwan, Tschechische Republik, Ungarn, Ukraine, Vereinigtes Königreich, USA) durchgeführt. Es wird davon ausgegangen, dass die getrennte Darstellung nach geografischer Region mögliche Unterschiede hinsichtlich der medizinischen Versorgung und Patientenpopulation hinreichend abdeckt. Zudem kann dadurch eine ausreichend große Patientenzahl gewährleistet werden, um valide Aussagen treffen zu können.

Im Folgenden wird die Wahl der Trennpunkte bei den Variablen begründet. Für das stetige Subgruppenmerkmal Alter entspricht der zur Unterscheidung der Subgruppen-Kategorien herangezogene Trennwert den in den Leitlinien und der Literatur üblichen Kategorisierungen.

Alter

Der Trennpunkt für den Faktor Alter wird bei 65 Jahren gesetzt (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre). Dieser Trennpunkt ist üblich, um die unterschiedlichen Effekte auf eine jüngere bzw. ältere Patientenpopulation abschätzen zu können (103, 104).

Für die kategorialen Variablen gelten folgende Betrachtungen:

Geografische Region

Die geografische Region wurde in der Studie PALOMA-1 in die Regionen Europa, Nordamerika und andere unterteilt. In Studie PALOMA-2 erfolgte die Unterteilung in Asien/Pazifik, Europa und Nordamerika. Die Meta-Analyse erfolgt bei gemeinsamer

Betrachtung der Subgruppe „andere“ der Studie PALOMA-1 mit der Subgruppe „Asien/Pazifik“ der Studie PALOMA-2, als Bezeichnung wird „andere“ verwendet.

Die Inzidenz von Brustkrebs-Neuerkrankungen und vor allem auch die Mortalitätsraten unterscheiden sich bei globalen epidemiologischen Erhebungen in Abhängigkeit von der betrachteten Region, wobei vor allem der Unterschied zwischen höher und geringer entwickelten Regionen ins Auge fällt: die Inzidenzrate liegt in den höher entwickelten Regionen im Vergleich höher – prozentual gesehen fällt der Unterschied nur gering aus, altersstandardisierte Raten sind jedoch mehr als doppelt so hoch – die Mortalitätsraten liegen umgekehrt jedoch in den weniger entwickelten Regionen deutlich höher (105). Eine differenzierte Betrachtung der Studienresultate nach geografischen Regionen ist daher sinnvoll, um potenzielle Effekte dieses Faktors zu identifizieren.

ECOG-PS

Der Allgemeinzustand wird mittels des ECOG-PS zu Baseline und zu verschiedenen Zeitpunkten gemessen. Die Differenzierung erfolgt nach den Stadien, welche die Skala zur Messung des ECOG-PS vorgibt. Die Einteilung des ECOG-PS erfolgte gemäß Präspezifizierung in 0, 1 und 2. In die Studie PALOMA-1 wurden nur Patientinnen mit ECOG-PS 0 und 1 eingeschlossen, in der Studie PALOMA-2 wurden zudem auch wenige Patientinnen mit ECOG-PS 2 eingeschlossen.

ECOG-PS 0 bedeutet, dass der Patient ohne oder mit nur sehr geringen Krankheitszeichen ohne Einschränkungen normal aktiv ist. ECOG-PS 1 bedeutet, dass der Patient in seiner körperlichen Aktivität leicht eingeschränkt ist, jedoch noch leichtere Arbeiten durchführen kann und noch eine ambulante Behandlung möglich ist (106). Die ECOG-PS Stadien 0 und 1 werden in der Regel als guter Allgemeinzustand zusammengefasst, die Stadien 2 und mehr stehen für einen reduzierten Allgemeinzustand. Kriterium für den Studieneinschluss waren in der Studie PALOMA-1 die Werte 0 und 1, in Studie PALOMA-2 die Werte 0, 1 und 2.

Viszerale Metastasen

Viszerale Metastasen (z. B. Lunge, Leber, Gehirn) gelten gegenüber Knochenmetastasen und anderen nicht viszeralen Metastasen (z. B. Haut) als negativer prognostischer Faktor (6). In der Studie PALOMA-2 wurde nach dem Faktor Viszerale Metastasen (ja, nein) stratifiziert, daher werden für diesen Faktor Subgruppenanalysen durchgeführt. Als viszerale Metastasen zählen Metastasen in Lunge, Leber und inneren Organen (inklusive pleuraler und peritonealer Beteiligung) sowie im Gehirn.

Ort der Metastasierung

In der Studie PALOMA-1 wurde nach dem Faktor Ort der Metastasierung stratifiziert. Daher werden für diese Variable Subgruppenanalysen mit den Kategorien ausschließlich Knochenmetastasen vs. andere nicht-viszerale Metastasen vs. viszerale Metastasen durchgeführt.

Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung

In der Studie PALOMA-2 wurde nach der Variablen Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung (basierend auf Randomisierung) stratifiziert. Daher werden für diese Variable Subgruppenanalysen mit den Kategorien de novo metastasiert vs. ≤12 Monate vs. >12 Monate durchgeführt. In der Studie PALOMA-1 gab es ebenfalls eine Stratifizierung nach diesem Faktor. Hierbei wurden jedoch die Kategorien de novo metastasiert und ≤12 Monate zusammengefasst. Die Kategorisierung wie in der Studie PALOMA-2 erscheint medizinisch adäquat. Es wurden daher Zusatzanalysen mit derselben Kategorisierung wie in der Studie PALOMA-2 durchgeführt, so dass eine meta-analytische Zusammenfassung möglich wurde. Die Ergebnisse dieser Analysen sind hier dargestellt.

Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation

In der Studie PALOMA-2 wurde nach der Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation (basierend auf Randomisierung) stratifiziert. Daher werden für diese Variable Subgruppenanalysen mit den Kategorien vorangegangene hormonelle Therapie vs. keine vorangegangene hormonelle Therapie durchgeführt.

In den folgenden Tabellen sind die p-Werte der Interaktionstests eingetragen. Ergibt sich ein Hinweis (p<0,2) oder ein Beleg (p<0,05) für eine Effektmodifikation, wird diese Subgruppenbetrachtung detailliert für den entsprechenden Endpunkt (OS, PFS, Gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie UE) in den folgenden Abschnitten dargestellt.

Tabelle 4-79: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Endpunkt OS: Tabelle der p-Werte des Interaktionstests mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-1/Phase II, ITT-Analysis-Set)

Endpunkt	**Alter**	**Geografische Region**	**ECOG-PS**	**Viszerale Metastasen**	**Ort der Metastasierung**	**Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung**	**Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation**
OS	0,9627	0,9162	0,7592	0,4623	0,7187	0,9431	0,8839
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; OS: Gesamtüberleben							

Tabelle 4-80: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Endpunkt PFS: Tabelle der p-Werte des Interaktionstests mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2, ITT-Analysis-Set)

Endpunkt	**Alter**	**Geografische Region**	**ECOG-PS**	**Viszerale Metastasen**	**Ort der Metastasierung**	**Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung**	**Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation**
PFS	0,5129	0,864	0,5783	**0,1358**	**0,0589**	0,7992	0,9807
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; PFS: Progressionsfreies Überleben							

Tabelle 4-81: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Tabelle der p-Werte des Interaktionstests mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-2, PRO-Analysis-Set)

Endpunkt	**Alter**	**Geografische Region**	**ECOG-PS**	**Viszerale Metastasen**	**Ort der Metastasierung**	**Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung[a]**	**Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-) adjuvanten Situation**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT, TTD)							
FACT-G Total Score	0,5285	0,4911	0,4888	0,5633	0,7331	0,4170	0,8449
FACT-B Total Score	0,3261	0,9659	0,6453	0,5338	0,7423	0,9622	0,6766
Breast Cancer Subscale	0,2052	0,4835	0,7328	0,4112	0,748	0,9006	0,7260
Trial Outcome Index	0,3841	0,8987	0,7385	0,3399	0,6478	0,8463	0,3154
FACT-G Subskalen							
Körperliches Wohlbefinden	0,5825	0,2784	0,8400	0,7505	0,4409	0,6557	0,4036
Soziales Wohlbefinden	0,9485	**0,1540**	0,4532	0,3385	0,6137	0,3727	0,4477
Emotionales Wohlbefinden	0,2639	0,9408	0,6690	0,2661	0,3340	0,6596	0,9441
Funktionelles Wohlbefinden	0,6450	0,9951	0,7723	0,8397	0,8324	0,8475	0,7663

a: mit den Subgruppen ≤12 Monate vs. >12 Monate vs. de novo metastasiert

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy - General, FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast, TTD: Zeit bis zur Verschlechterung

Tabelle 4-82: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Endpunkt Unerwünschte Ereignisse: Tabelle der p-Werte des Interaktionstests mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2, Safety-Analysis-Set)

Endpunkt	**Alter**	**Geografische Region**	**ECOG-PS**	**Viszerale Metastasen**	**Ort der Metastasierung**	**Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung**	**Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation**
Unerwünschte Ereignisse							
SUE	0,7158	0,8884	0,7978	0,5781	0,8043	0,6820	0,3649
Therapieabbruch aufgrund UE	0,7465	0,6252	0,9584	0,8649	0,9370	0,8615	0,4848
UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4	0,6101	0,2912	**0,0279**	0,6888	0,8972	0,4943	0,2913
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:							
Neutropenie	0,3817	0,2515	0,9409	0,7394	0,6089	0,7663	0,9710
Anämie	**0,0114**	0,7267	0,6413	0,6749	0,8739	0,8424	0,6061
Leukopenie	n. b.	n. b.	0,3204	n. b.	n. b.	0,5186	n. b.
Thrombozytopenie	0,9653	0,6967	0,744	0,8441	0,3134	0,5358	0,7528
Febrile Neutropenie	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:							
Fatigue	0,5004	0,8854	0,2113	0,7604	0,8896	**0,0905**	**0,1361**
Asthenie	0,5902	0,9550	0,7490	0,5939	0,8214	0,9629	0,5627
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:							
Übelkeit	0,7919	**0,0947**	0,6039	0,6694	0,8185	0,7602	0,8690
Diarrhö	**0,0367**	0,9295	0,9522	0,7750	0,4826	0,5220	0,5891
Erbrechen	**0,0228**	0,8555	0,7083	0,3350	0,6785	0,3905	0,8399
Stomatitis	0,3166	0,9593	0,8410	0,3486	0,7059	0,3811	**0,1784**
Erkrankungen des Nervensystems:							
Kopfschmerzen	0,5499	0,8242	0,8143	0,4562	0,8682	0,9631	0,9705
Schwindelgefühl	0,4278	0,5299	0,2509	0,6077	0,8690	0,3622	0,3715

Endpunkt	**Alter**	**Geografische Region**	**ECOG-PS**	**Viszerale Metastasen**	**Ort der Metastasierung**	**Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung**	**Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation**
Untersuchungen:							
Verminderte Leukozytenzahl	0,5051	0,4967	0,6970	0,2684	0,7463	0,9438	0,5381
Erhöhte Aspartat-Aminotransferase	0,3145	0,6547	**0,1401**	0,3492	0,6541	0,3335	0,2029
Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase	0,2673	n. b.	0,2635	0,4962	0,8244	0,6199	0,9522
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:							
Arthralgie	0,2341	0,8358	0,3658	0,3732	0,7151	0,5068	0,8913
Rückenschmerzen	0,2027	0,5510	0,2006	0,8164	0,8923	**0,1346**	0,6080
Schmerzen des Bewegungsapparates	0,2454	0,2643	0,3273	0,3416	0,5010	0,6975	0,7893
Knochenschmerzen	0,5623	0,4987	0,9757	0,9576	0,3419	0,9086	0,5127
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:							
Haarausfall	0,5101	0,3110	**0,1205**	0,6922	0,4496	**0,0867**	0,8416
Hautausschlag	0,3560	0,3262	0,4811	00,4671	0,4450	0,5830	0,5257
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:							
Verminderter Appetit	**0,0052**	0,6870	0,7264	0,6543	0,9042	0,6150	**0,1015**
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:							
Dyspnoe	0,8382	**0,1662**	0,6945	**0,1759**	0,2998	0,8062	0,7202
Lungenembolie	**0,1560**	0,7542	n. b.	0,5717	0,7366	n. b.	0,3298
Infektionen und parasitäre Erkrankungen:							
Infektionen	**0,0429**	0,4627	0,5871	0,8483	0,6736	0,6195	0,9036
Infektionen der oberen Atemwege	0,3906	0,8394	0,6649	0,2859	0,5730	0,2414	0,8040
Influenza	0,2496	n. b.	n. b.	0,9638	0,9453	0,8230	0,9509

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; n. b.: nicht berechenbar, UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

Um einzelne Subgruppen als mögliche Effektmodifikatoren zu untersuchen, wird eine Prüfung der Interaktionstests aufgrund kombinatorischer, statistischer und medizinischer Überlegungen durchgeführt.

Gemäß der Definition des p-Wertes führen unter Unabhängigkeit im Mittel 5% bzw. 15% der durchgeführten Interaktionstests zu einem falsch positiven Beleg ($p<0,05$) bzw. Hinweis ($0,05 \leq p<0,2$). Wird nicht adjustiert, ergeben sich zu erwartende falsch-positive Testergebnisse.

Gesamtüberleben

Die Subgruppenanalysen zum Endpunkt OS (Studie PALOMA-1) ergeben weder Hinweise noch Belege auf/für Effektmodifikationen.

Progressionsfreies Überleben

Die Subgruppenanalysen zum Endpunkt PFS (Meta-Analyse der Studien PALOMA-1 und PALOMA-2) ergeben zwei Hinweise auf und keine Belege für Effektmodifikationen. Die Subgruppen, bei denen Hinweise auf Effektmodifikationen vorliegen, zeigen gleichgerichtete Effekte. Von einer relevanten Effektmodifikation kann daher nicht ausgegangen werden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Subgruppenanalysen zum Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Studie PALOMA-2) ergeben einen Hinweis auf Effektmodifikation, Belege für Effektmodifikationen liegen nicht vor. In Anbetracht der Anzahl durchgeführter Interaktionstests ist die Anzahl tatsächlicher Hinweise auf Effektmodifikationen geringer als die unter Unabhängigkeit erwartete Anzahl an Effektmodifikationen. Von einer relevanten Effektmodifikation kann daher nicht ausgegangen werden.

Unerwünschte Ereignisse

Es werden 31 Sicherheitsendpunkte betrachtet. Somit ergibt sich in der Kategorie „Beleg“ eine rein zufällig zu erwartende Anzahl von 1,55 (=31*0,05) Interaktionstests pro Subgruppe, in der Kategorie „Hinweis“ eine rein zufällig zu erwartende Anzahl von 4,65 (=31*0,15) signifikanten Interaktionstests pro Subgruppe.

In Tabelle 4-83 wird die tatsächliche Anzahl von Hinweisen und Belegen der zufällig erwarteten Anzahl gegenübergestellt.

Tabelle 4-83: Gegenüberstellung der tatsächlichen Anzahl und der unter Unabhängigkeit erwarteten Anzahl von Hinweisen auf und Belegen für Effektmodifikationen beim Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2, Safety-Analysis-Set)

	Belege	**Hinweise**
	Anzahl erwarteter Belege: 1,55	Anzahl erwarteter Hinweise: 4,65
Alter	5	1
Geografische Region	0	2
ECOG-PS	1	2
Viszerale Metastasen	0	1
Ort der Metastasierung	0	0
Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung	0	3
Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation	0	3

Alter:

Bezüglich der Hinweise ist die tatsächliche Anzahl von vermuteten Effektmodifikationen unterhalb der Anzahl zufällig zu erwartender Effektmodifikationen. Die Anzahl Belege für Effektmodifikationen ist jedoch höher als die zu erwartende Anzahl an Belegen. So zeigen sich für die Ereignisse Anämie, Diarrhö, Erbrechen, Verminderter Appetit und Infektionen Belege für Effektmodifikationen.

Für die Endpunkte Anämie, Diarrhö, Erbrechen und Infektionen zeigen sich in keiner der Behandlungsgruppen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen oder die Effekte sind gleichgerichtet. Daher ist für diese Endpunkte von relevanten Effektmodifikationen nicht auszugehen.

Bei Betrachtung der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Verminderter Appetit lässt sich erkennen, dass sich nur in der Altersgruppe der mindestens 65-Jährigen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Behandlung mit Palbociclib zeigt. Das HR [95%-KI] liegt bei 3,79 [1,70; 8,45]. Bei den unter 65-Jährigen ist kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen erkennbar (HR [95%-KI]: 0,92 [0,51; 1,65]. Aufgrund einer fehlenden medizinischen Rationale wird nicht von einer relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Geografische Region:

Sowohl bezüglich der Hinweise als auch bezüglich der Belege ist die tatsächliche Anzahl von vermuteten Effektmodifikationen unterhalb der Anzahl zufällig zu erwartender

Effektmodifikationen. Von relevanten Effektmodifikationen kann daher nicht ausgegangen werden.

ECOG-PS:

Sowohl bezüglich der Hinweise als auch bezüglich der Belege ist die tatsächliche Anzahl von vermuteten Effektmodifikationen unterhalb der Anzahl zufällig zu erwartender Effektmodifikationen. Von relevanten Effektmodifikationen kann daher nicht ausgegangen werden.

Viszerale Metastasen:

Sowohl bezüglich der Hinweise als auch bezüglich der Belege ist die tatsächliche Anzahl von vermuteten Effektmodifikationen unterhalb der Anzahl zufällig zu erwartender Effektmodifikationen. Von relevanten Effektmodifikationen kann daher nicht ausgegangen werden.

Ort der Metastasierung:

Sowohl bezüglich der Hinweise als auch bezüglich der Belege ist die tatsächliche Anzahl von vermuteten Effektmodifikationen unterhalb der Anzahl zufällig zu erwartender Effektmodifikationen. Von relevanten Effektmodifikationen kann daher nicht ausgegangen werden.

Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung:

Sowohl bezüglich der Hinweise als auch bezüglich der Belege ist die tatsächliche Anzahl von vermuteten Effektmodifikationen unterhalb der Anzahl zufällig zu erwartender Effektmodifikationen. Von relevanten Effektmodifikationen kann daher nicht ausgegangen werden.

Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation:

Sowohl bezüglich der Hinweise als auch bezüglich der Belege ist die tatsächliche Anzahl von vermuteten Effektmodifikationen unterhalb der Anzahl zufällig zu erwartender Effektmodifikationen. Von relevanten Effektmodifikationen kann daher nicht ausgegangen werden.

Fazit

In der Gesamtschau der Argumente und Überlegungen werden die meisten Ergebnisse der Subgruppenanalysen als zufällig einstuft. Es lässt sich bis auf eine Ausnahme keine Subgruppe erkennen, die konsistent eine unterschiedliche Wirksamkeit und/oder Sicherheit aufweist. Für den Endpunkt Verminderter Appetit zeigt die Subgruppenanalyse nur in der Gruppe der mindestens 65-Jährigen ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten der Behandlung mit Palbociclib+Letrozol.

Gesamtdarstellung aller Subgruppenanalysen

Aus Gründen der Vollständigkeit sind im Folgenden alle Ergebnisse der Subgruppenanalysen tabellarisch (sofern Ergebnisse aus nur einer Studie vorliegen) oder als Forest Plot (bei Meta-Analysen) dargestellt, bei denen es einen Beleg für oder Hinweis auf eine Effektmodifikation gibt. Für alle Subgruppen/Endpunktkombinationen, bei denen Belege für Effektmodifikationen vorliegen, werden Kaplan-Meier-Plots dargestellt

4.3.1.3.7.1 Subgruppenergebnisse zu OS

Die Subgruppenanalysen zum Endpunkt OS (Studie PALOMA-1) ergeben weder Hinweise noch Belege auf/für Effektmodifikationen.

4.3.1.3.7.2 Subgruppenergebnisse zu PFS

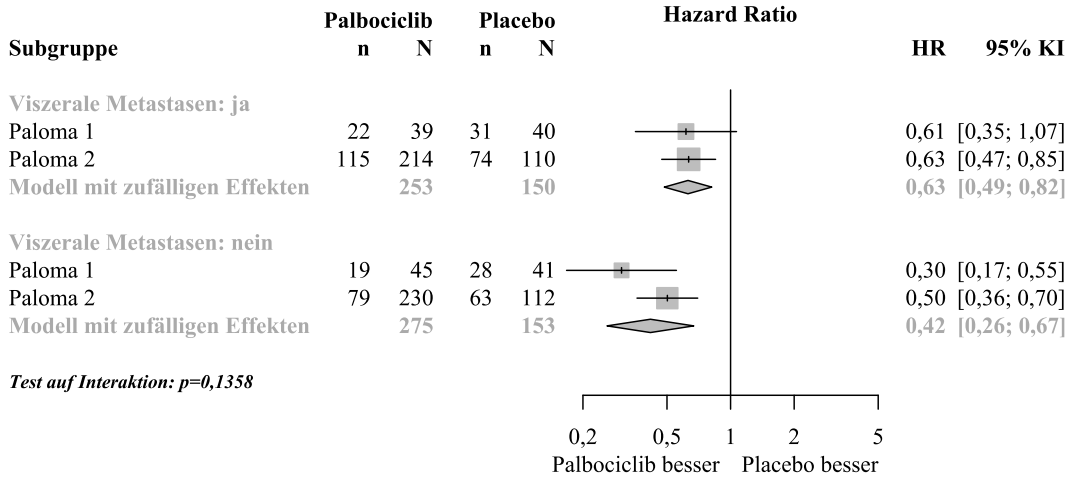

Abbildung 111: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **PFS** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol: **Viszerale Metastasen**

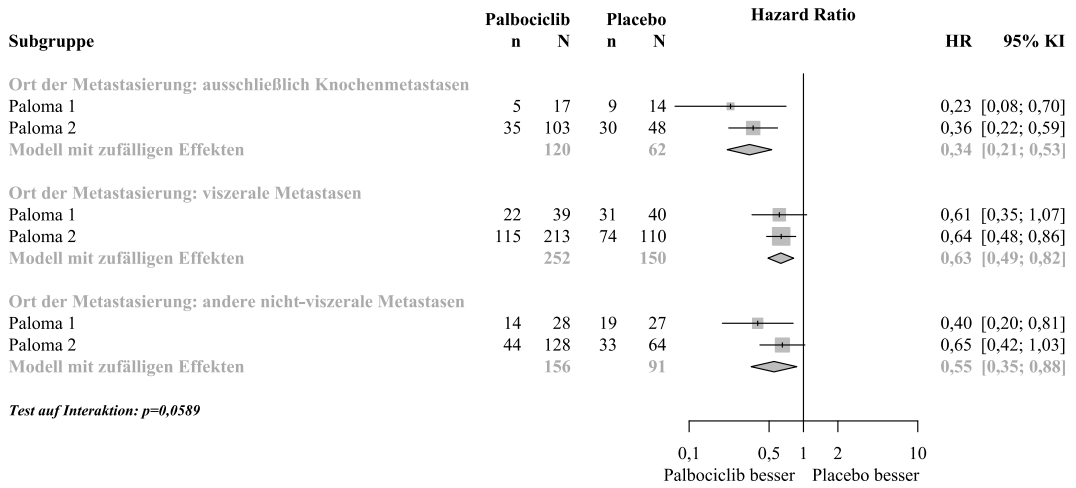

Abbildung 112: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **PFS** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol: **Ort der Metastasierung**

4.3.1.3.7.3 Subgruppenergebnisse zu Gesundheitsbezogener Lebensqualität

Tabelle 4-84: Subgruppenergebnisse für Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-2, PRO-Analysis-Set)

Endpunkt **Merkmal**	**Ausprägung**	**Palbociclib+Letrozol n/N (%)**	**Placebo+Letrozol n/N (%)**	**HR [95%-KI]; p-Wert [b]**
FACT-G Subskalen: Soziales Wohlbefinden				
Geografische Region				
	Asien-Pazifik	37/64 (57,8)	19/28 (67,9)	0,75 [0,43; 1,31]; 0,2856
	Europa	150/209 (71,8)	58/93 (62,4)	1,07 [0,79; 1,45]; 0,5860
	Nordamerika	97/166 (58,4)	62/97 (63,9)	0,70 [0,51; 0,96]; 0,0277

a: schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage
b: zweiseitiger p-Wert des unstratifizierten Log-Rank-Tests
FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy - General; KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

4.3.1.3.7.4 Subgruppenergebnisse zu Unerwünschten Ereignissen

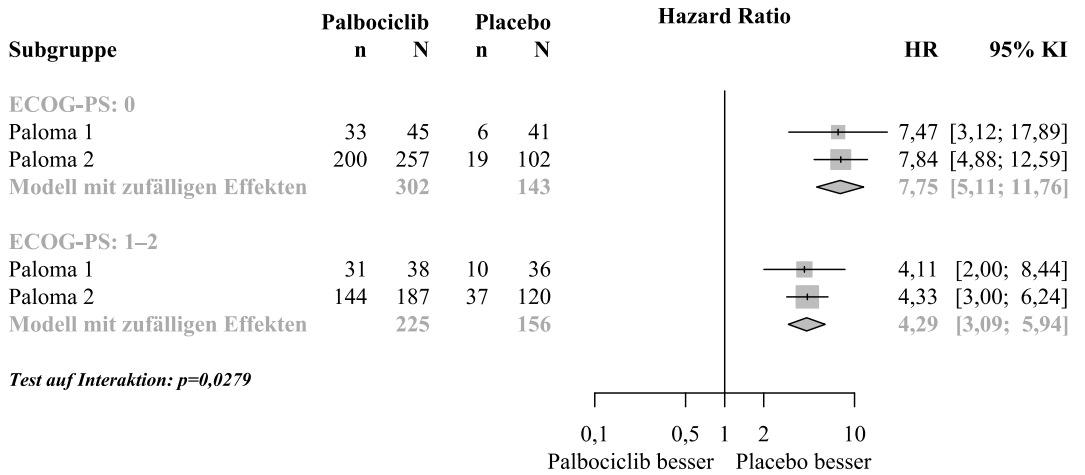

Abbildung 113: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol: **ECOG-PS**

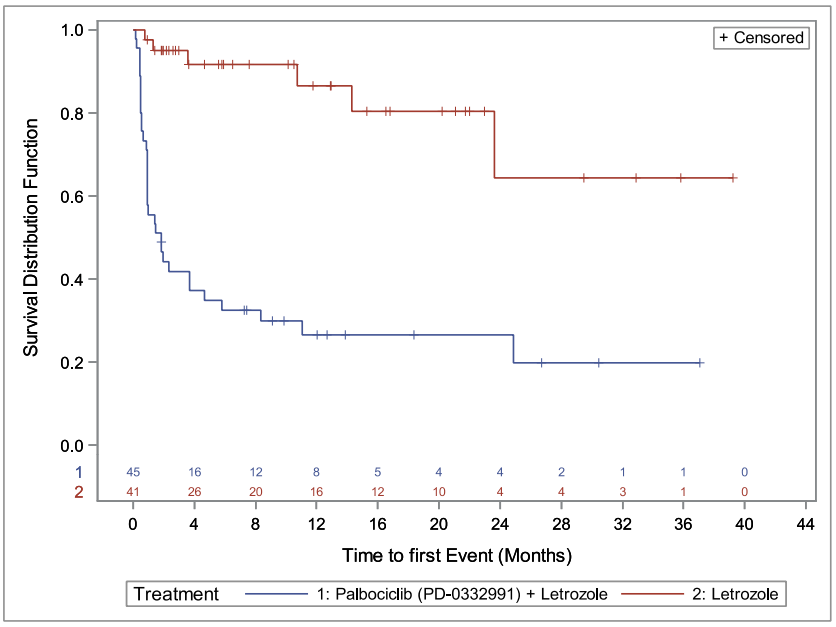

Abbildung 114: Kaplan-Meier-Plot für UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 aus RCT (PALOMA-1/Phase II); ECOG-PS – 0; Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol

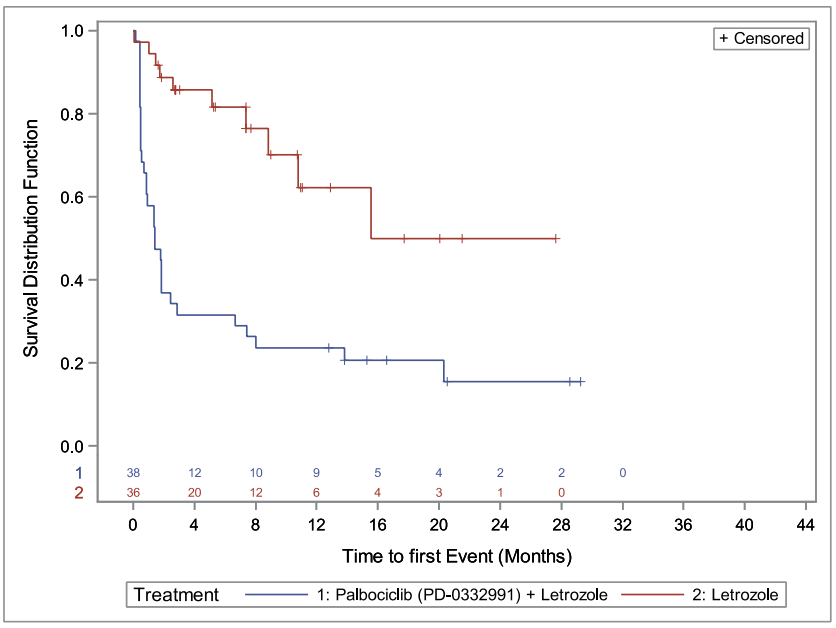

Abbildung 115: Kaplan-Meier-Plot für UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 aus RCT (PALOMA-1/Phase II); ECOG-PS – 1-2 Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol

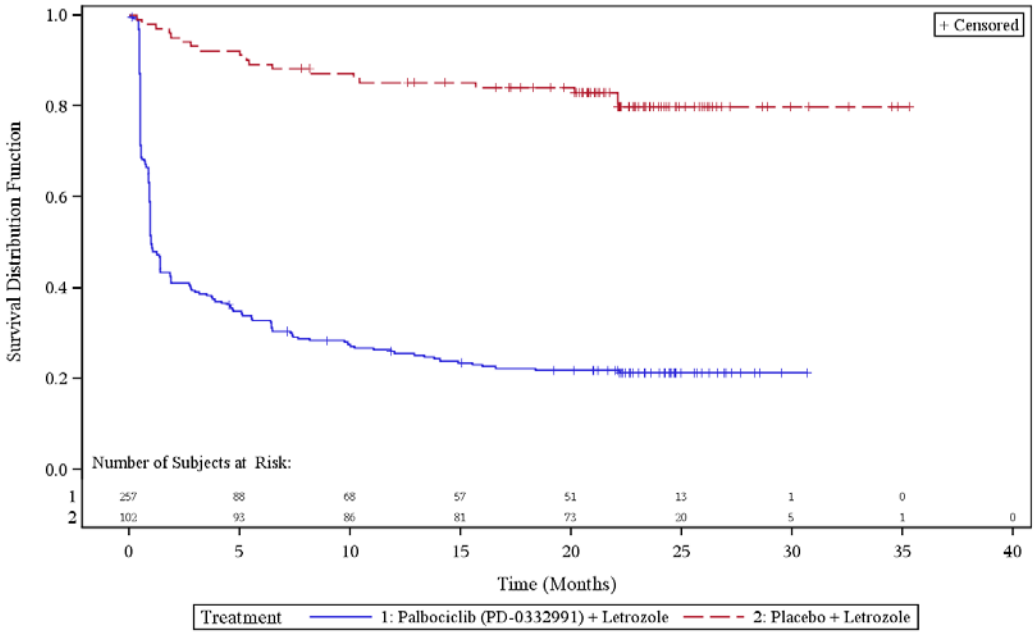

Abbildung 116: Kaplan-Meier-Plot für UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 aus RCT (PALOMA-2); ECOG-PS – 0; Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol

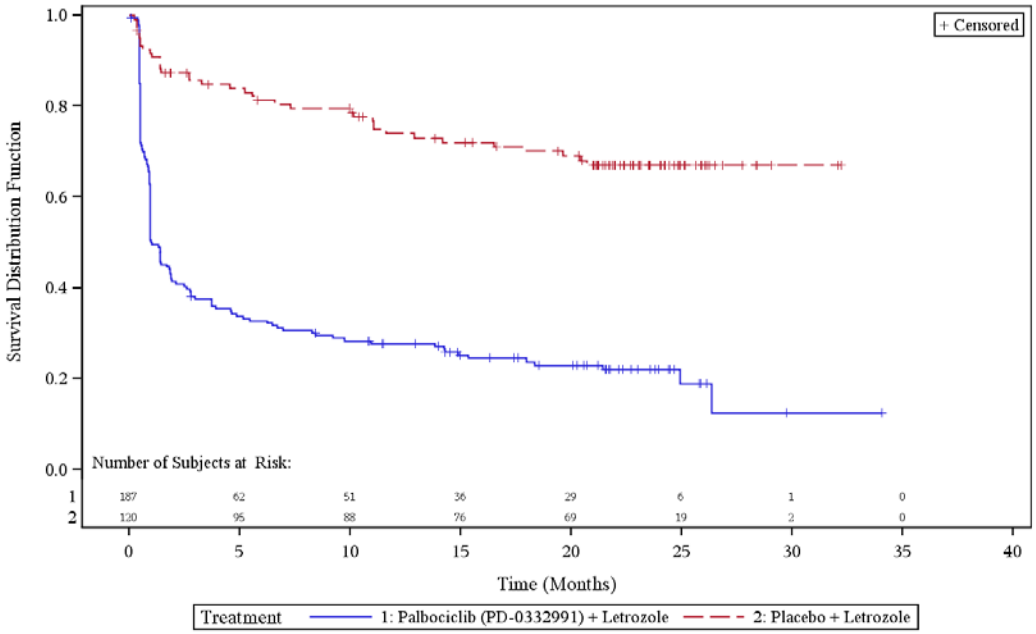

Abbildung 117: Kaplan-Meier-Plot für UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 aus RCT (PALOMA-2); ECOG-PS – 1-2; Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol

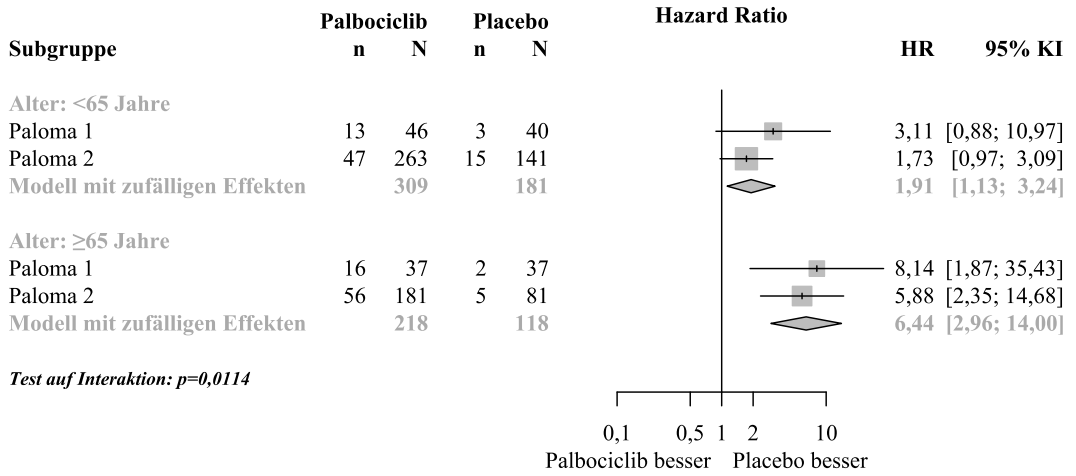

Abbildung 118: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Anämie** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol: **Alter**

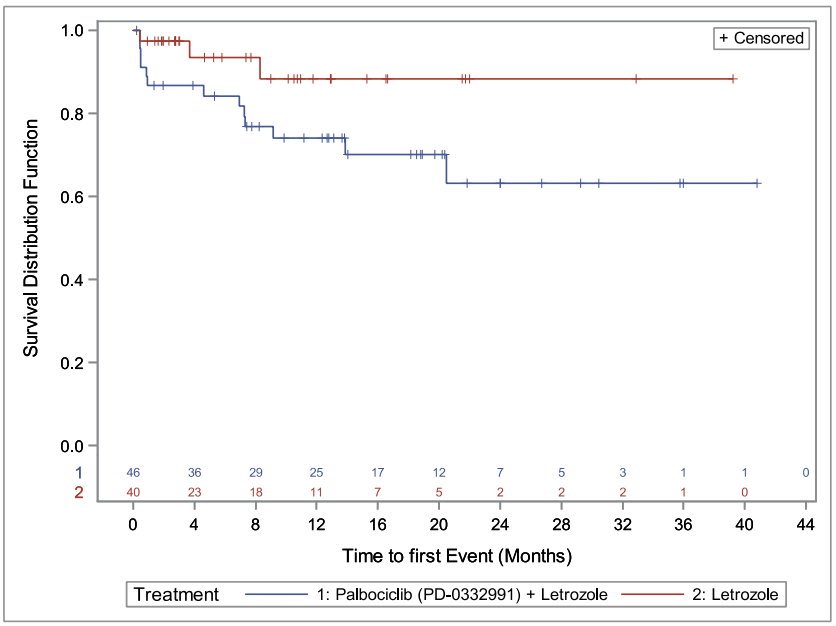

Abbildung 119: Kaplan-Meier-Plot für Anämie aus RCT (PALOMA-1/Phase II); Alter – <65 Jahre; Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol

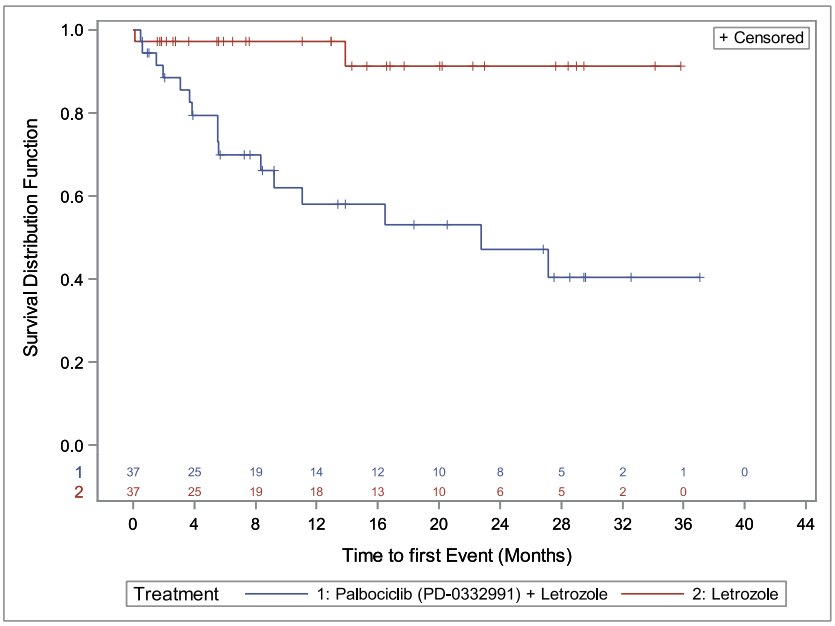

Abbildung 120: Kaplan-Meier-Plot für Anämie aus RCT (PALOMA-1/Phase II); Alter – ≥65 Jahre; Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol

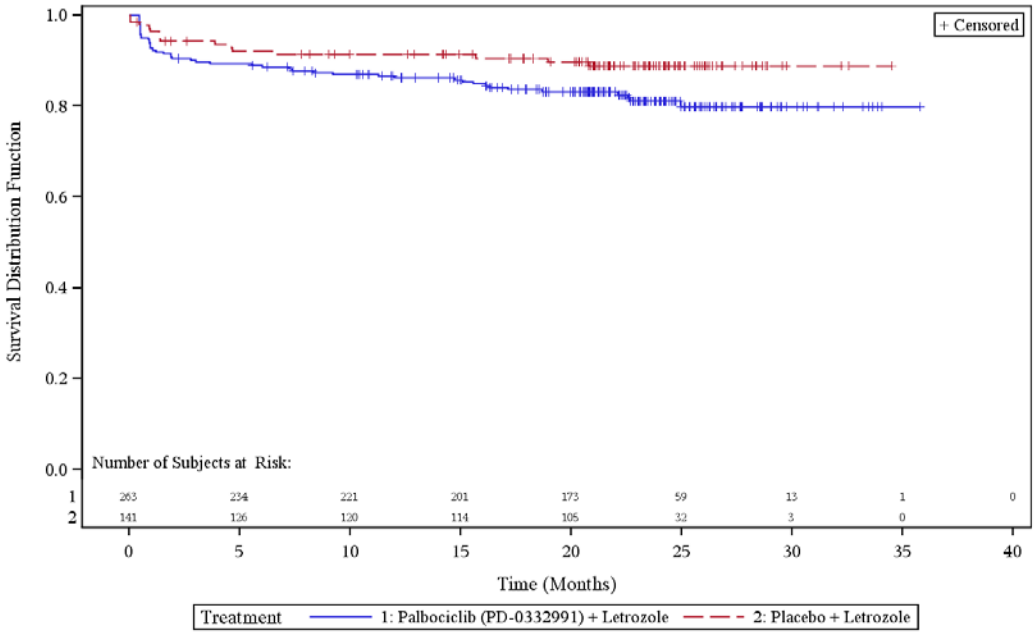

Abbildung 121: Kaplan-Meier-Plot für Anämie aus RCT (PALOMA-2); Alter – <65 Jahre; Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol

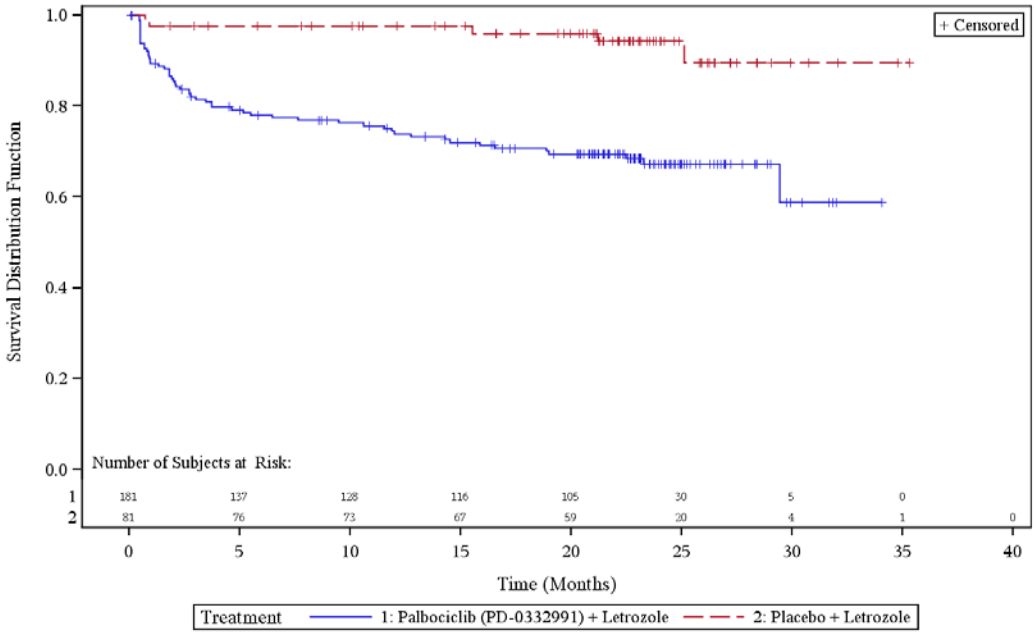

Abbildung 122: Kaplan-Meier-Plot für Anämie aus RCT (PALOMA-2); Alter – ≥65 Jahre; Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol

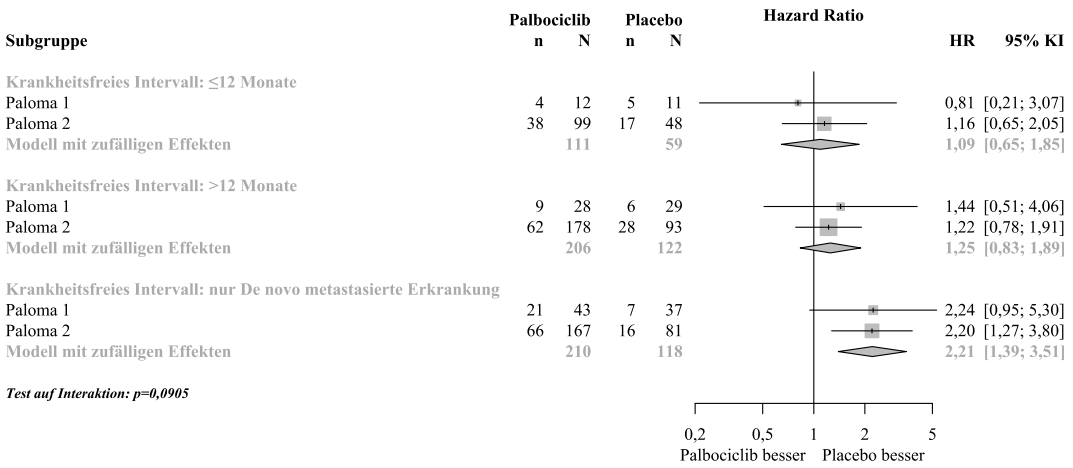

Abbildung 123: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Fatigue** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo)+Letrozol: **Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung**

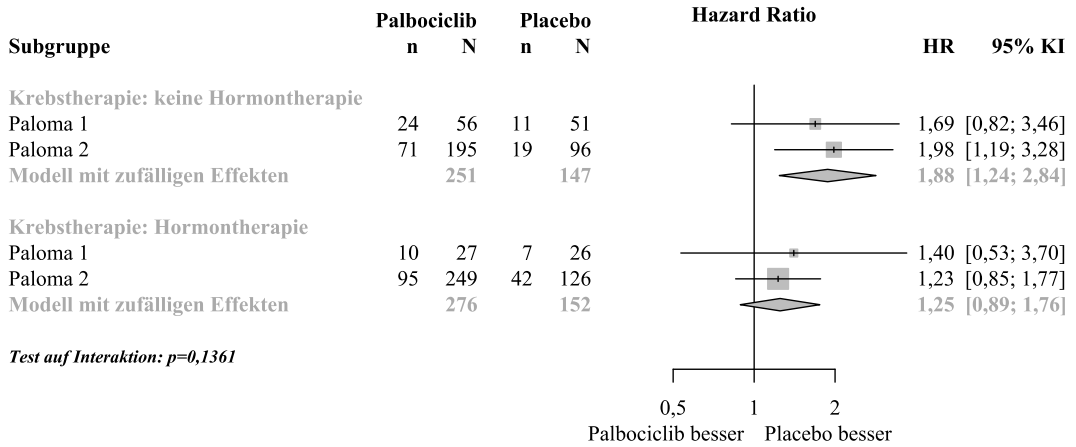

Abbildung 124: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Fatigue** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol: **Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation**

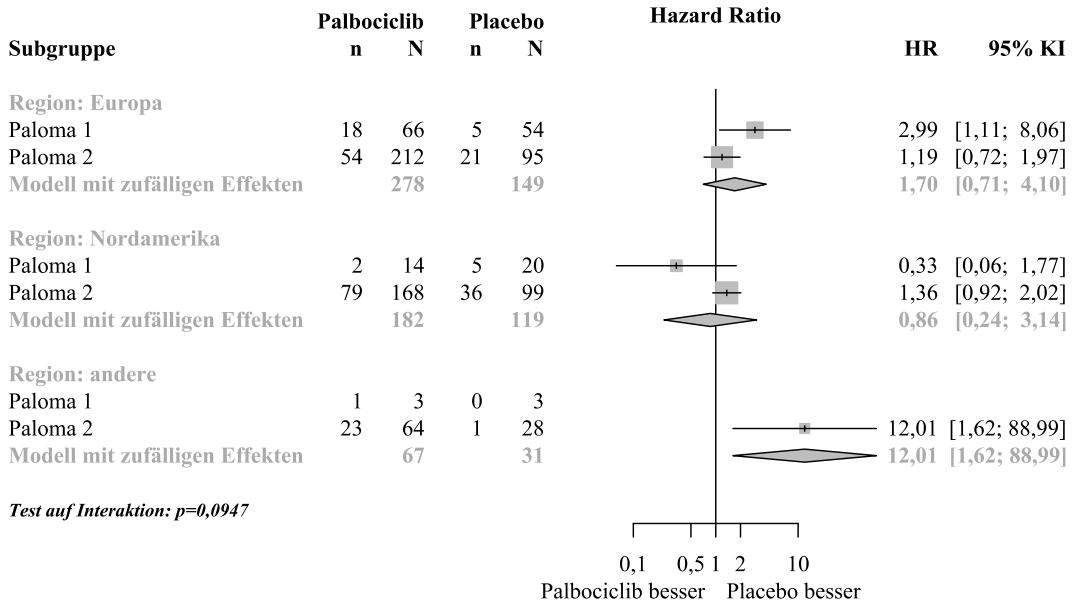

Abbildung 125: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Übelkeit** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol: **Geografische Region**

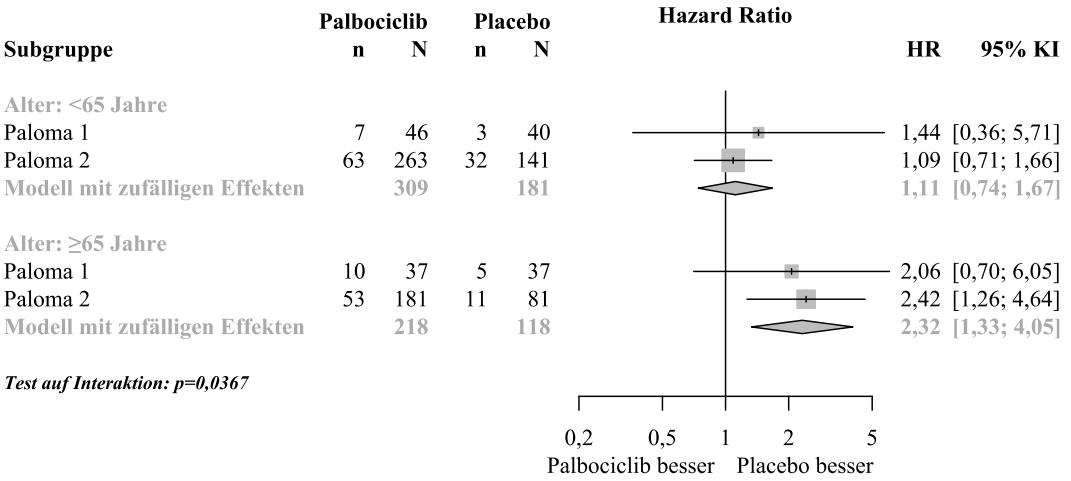

Abbildung 126: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Diarrhö** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol: **Alter**

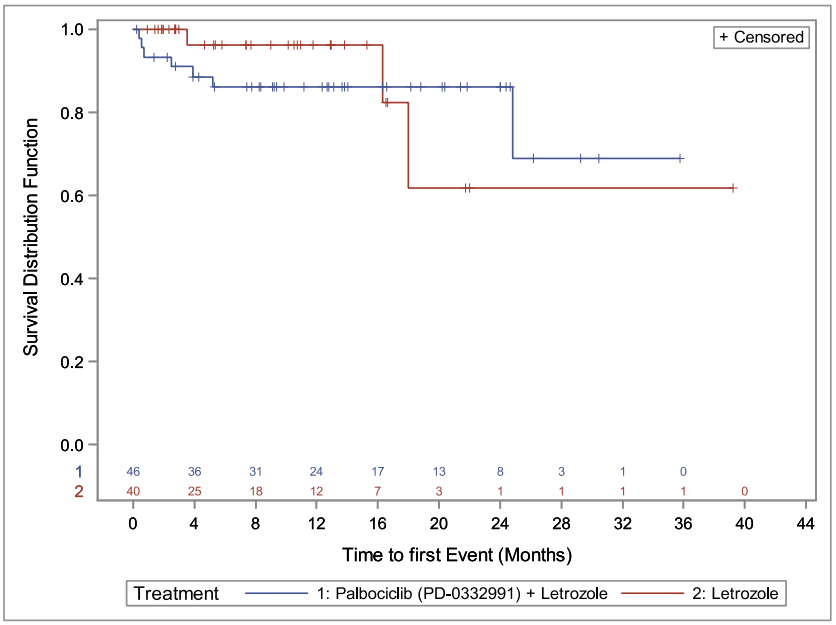

Abbildung 127: Kaplan-Meier-Plot für Diarrhö aus RCT (PALOMA-1/Phase II); Alter – <65 Jahre; Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol

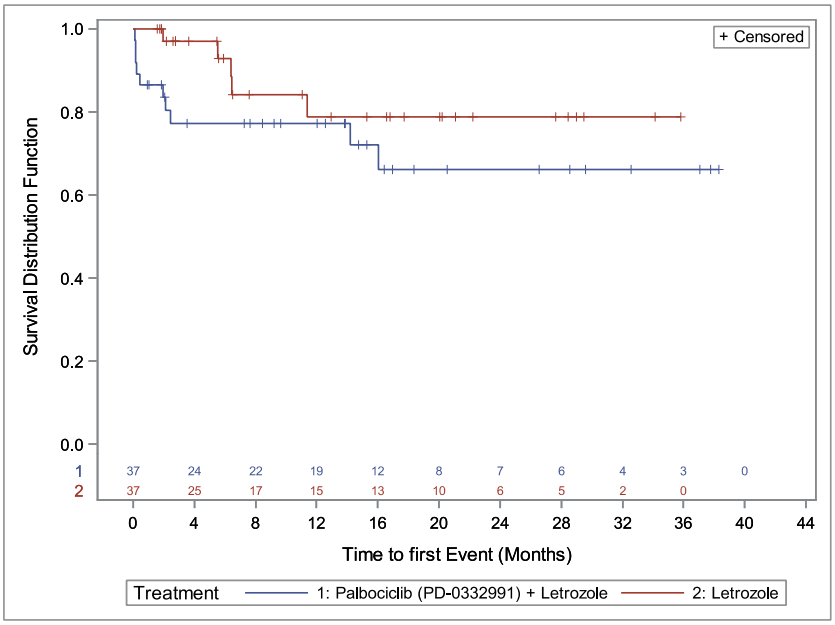

Abbildung 128: Kaplan-Meier-Plot für Diarrhö aus RCT (PALOMA-1/Phase II); Alter – ≥65 Jahre; Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol

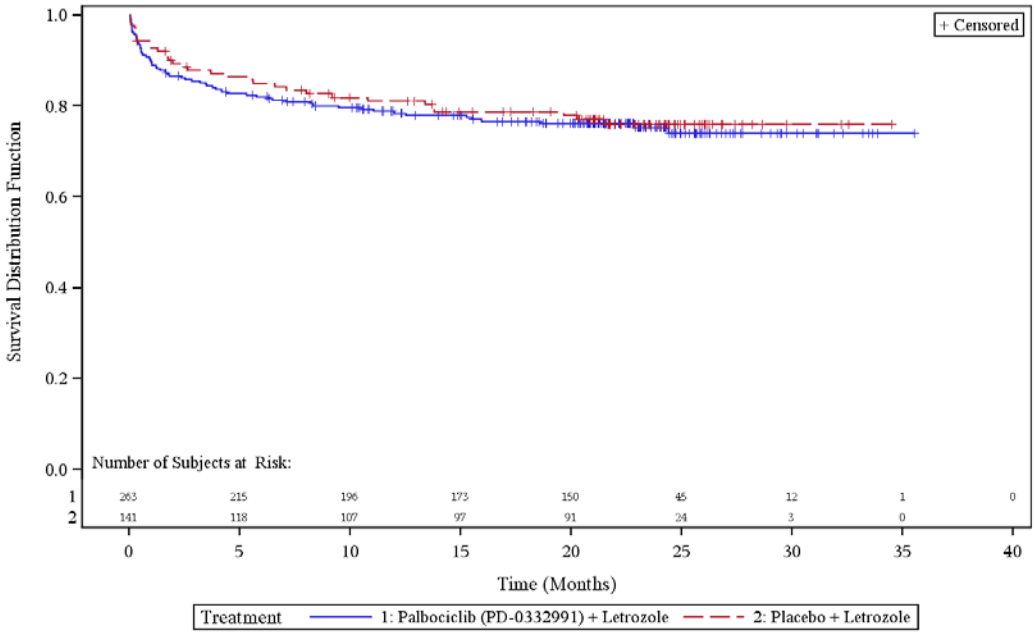

Abbildung 129: Kaplan-Meier-Plot für Diarrhö aus RCT (PALOMA-2); Alter – <65 Jahre; Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol

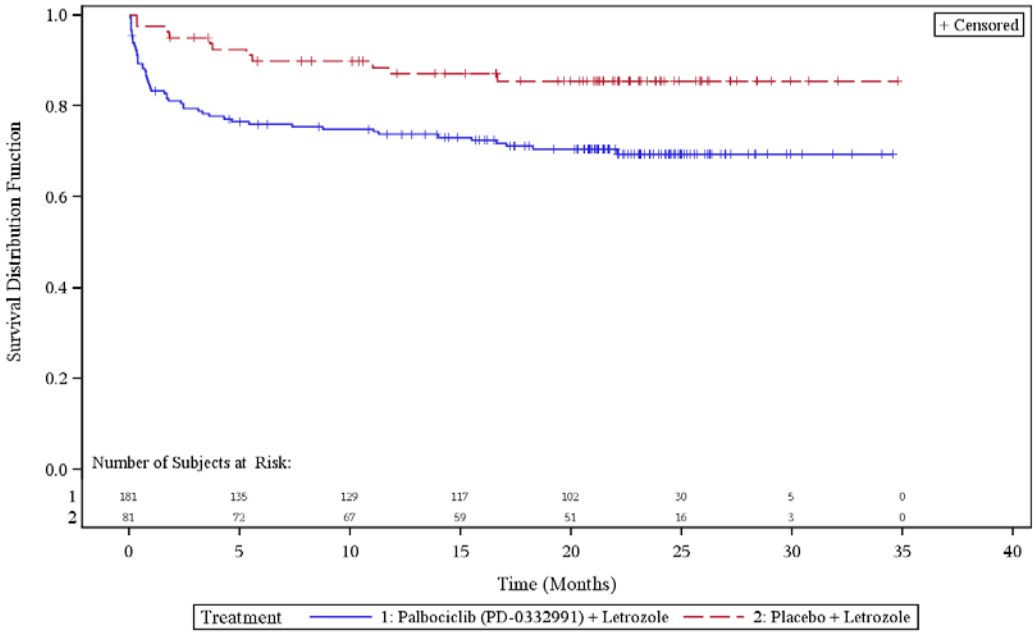

Abbildung 130: Kaplan-Meier-Plot für Diarrhö aus RCT (PALOMA-2); Alter – ≥65 Jahre; Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol

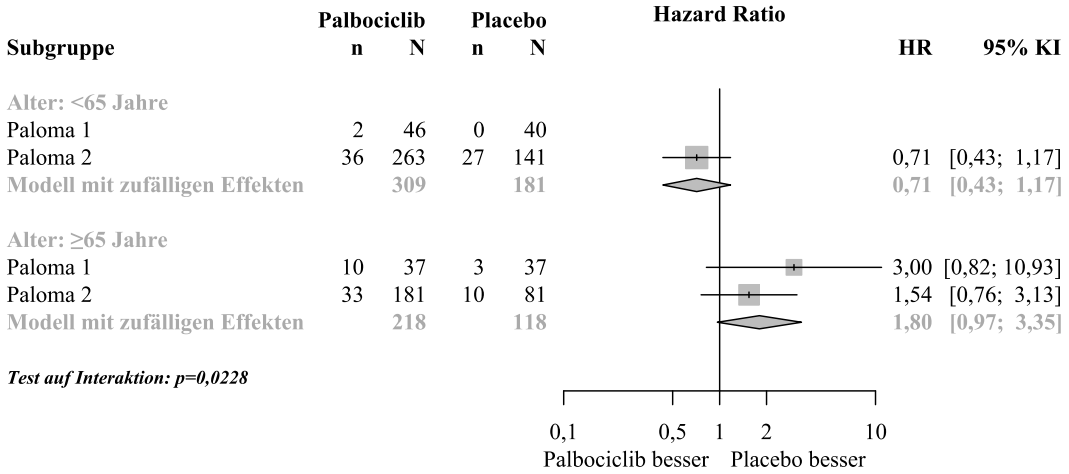

Abbildung 131: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Erbrechen** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol: **Alter**

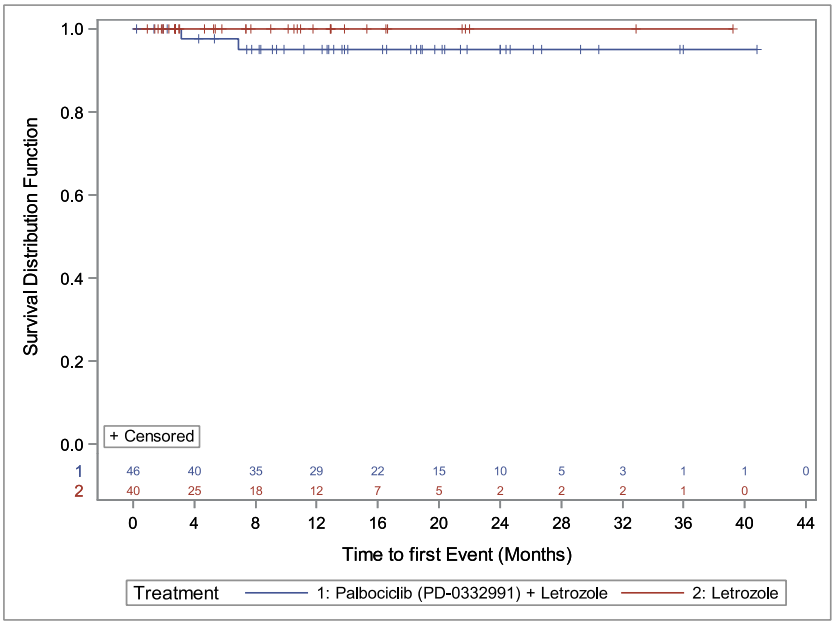

Abbildung 132: Kaplan-Meier-Plot für Erbrechen aus RCT (PALOMA-1/Phase II); Alter – <65 Jahre; Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol

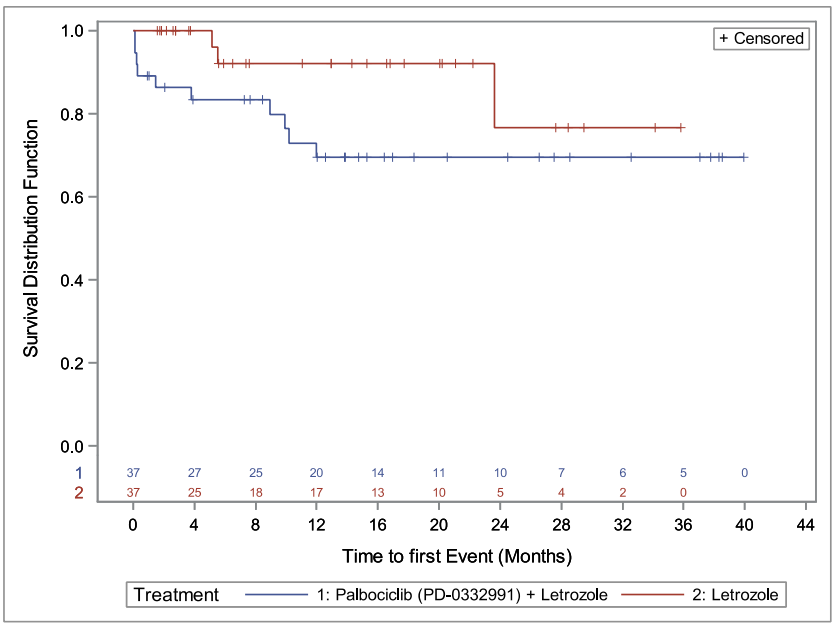

Abbildung 133: Kaplan-Meier-Plot für Erbrechen aus RCT (PALOMA-1/Phase II); Alter – ≥65 Jahre; Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol

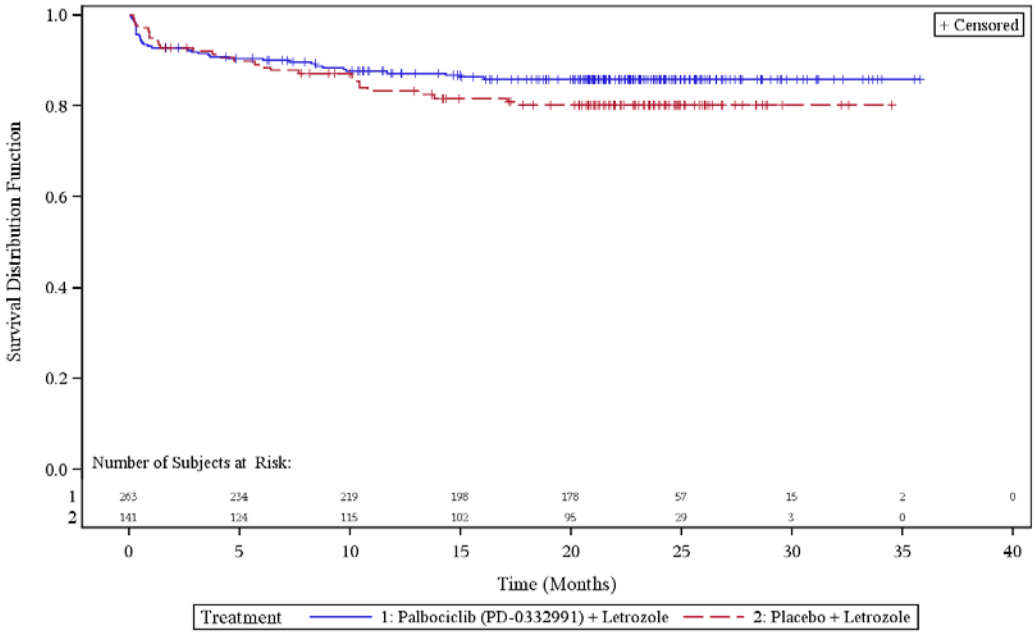

Abbildung 134: Kaplan-Meier-Plot für Erbrechen aus RCT (PALOMA-2); Alter – <65 Jahre; Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol

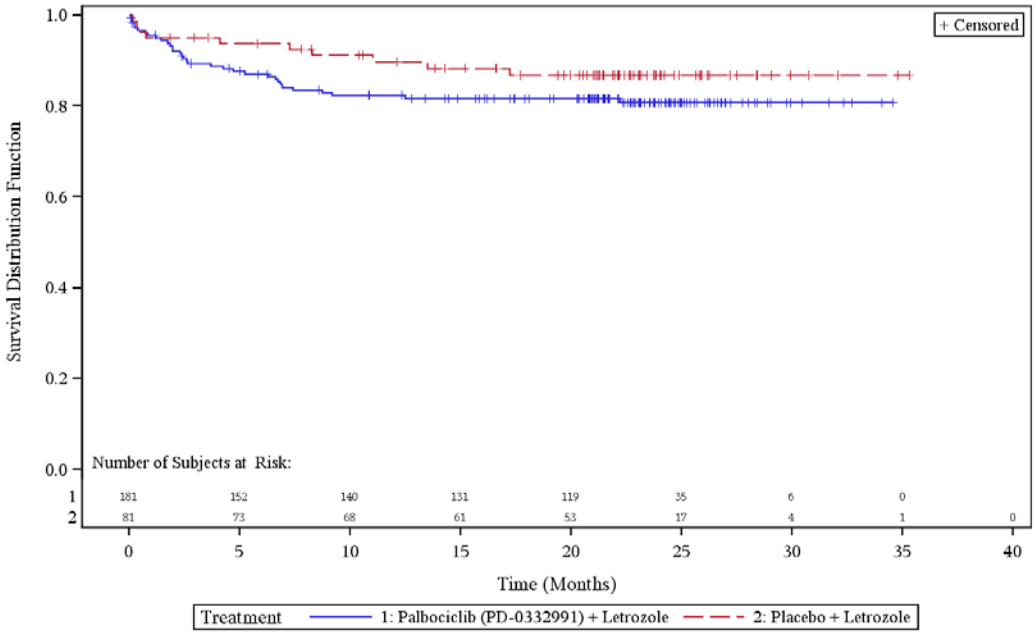

Abbildung 135: Kaplan-Meier-Plot für Erbrechen aus RCT (PALOMA-2); Alter – ≥65 Jahre; Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol

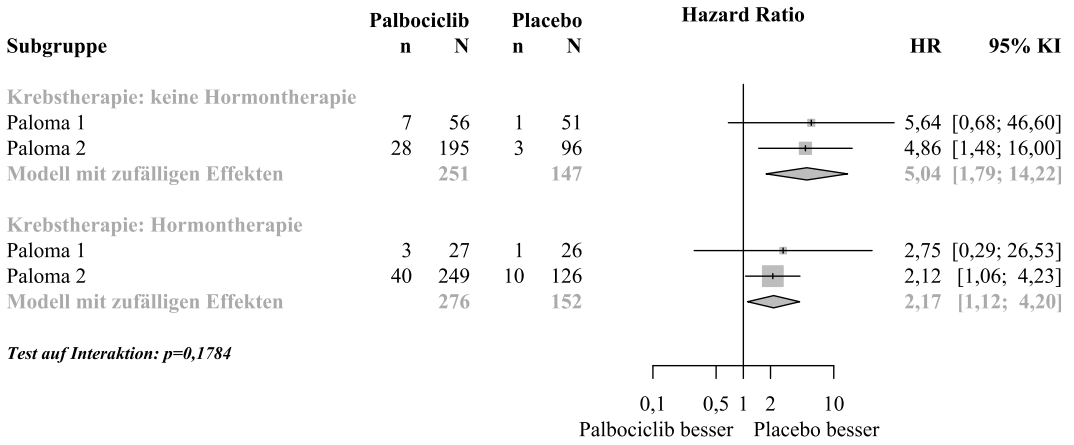

Abbildung 136: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Stomatitis** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol: **Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation**

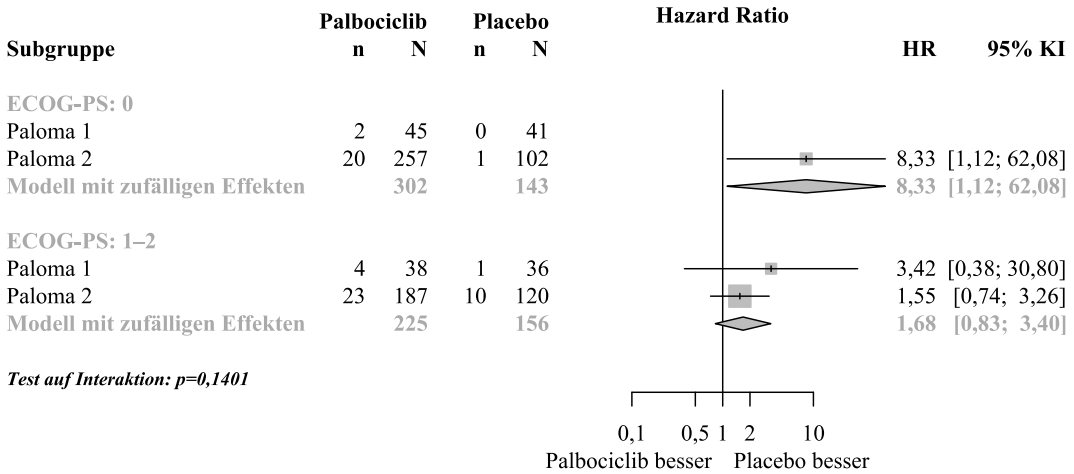

Abbildung 137: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Erhöhte Aspartat-Aminotransferase** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol: **ECOG-PS**

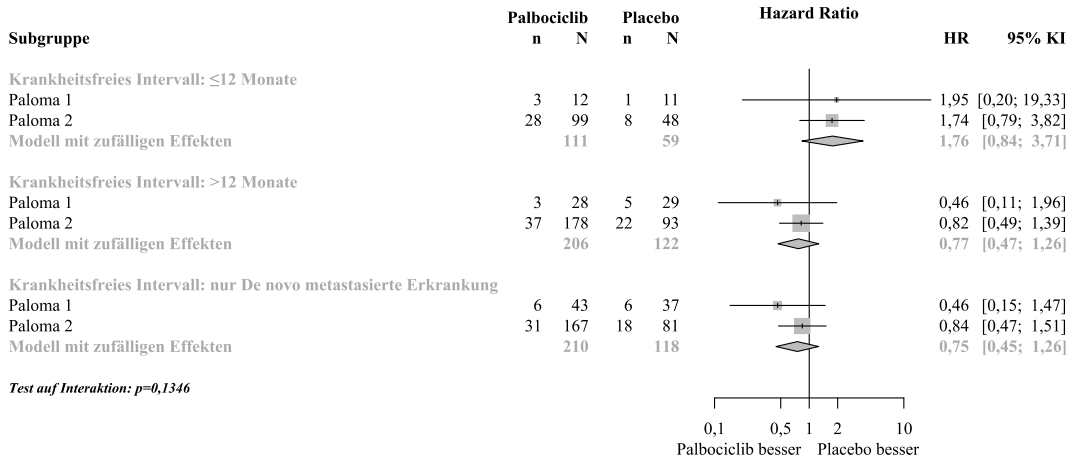

Abbildung 138: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Rückenschmerzen** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol: **Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung**

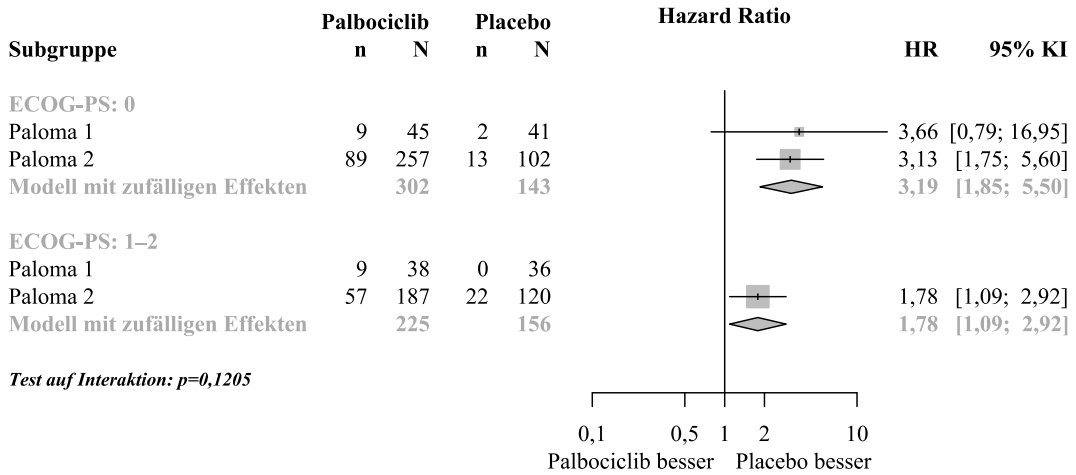

Abbildung 139: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Haarausfall** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol: **ECOG-PS**

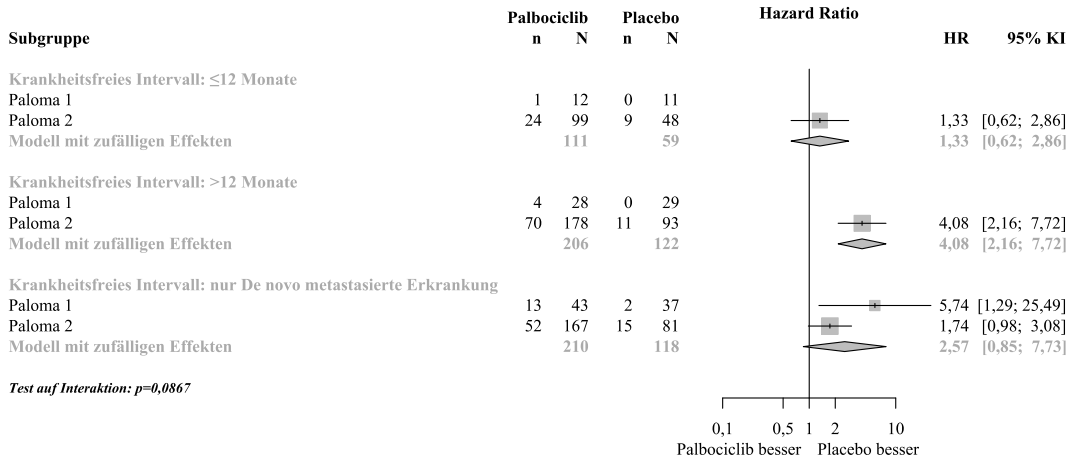

Abbildung 140: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Haarausfall** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol: **Krankheitsfreies Intervall seit Ende der (neo-)adjuvanten Therapie bis Wiederauftreten der Erkrankung**

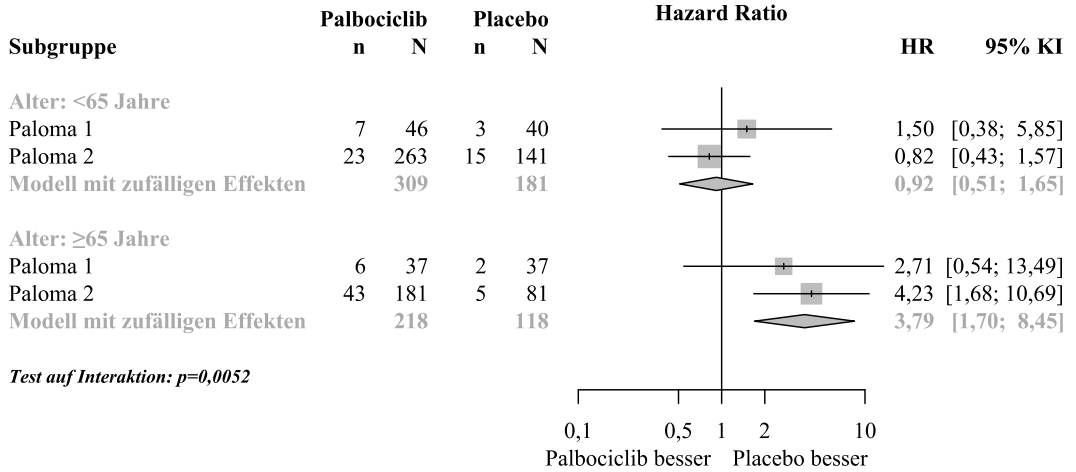

Abbildung 141: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Verminderter Appetit** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol: **Alter**

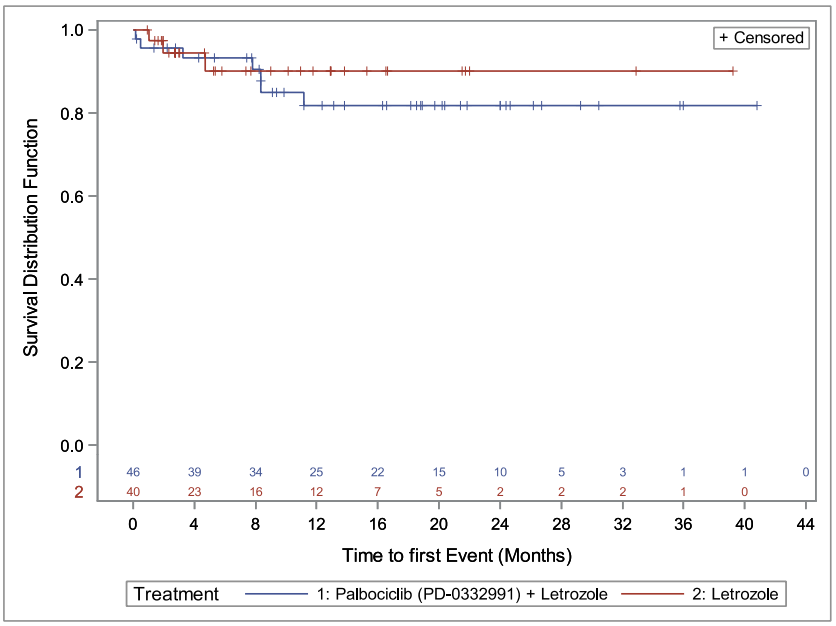

Abbildung 142: Kaplan-Meier-Plot für Verminderter Appetit aus RCT (PALOMA-1/Phase II); Alter – <65 Jahre; Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol

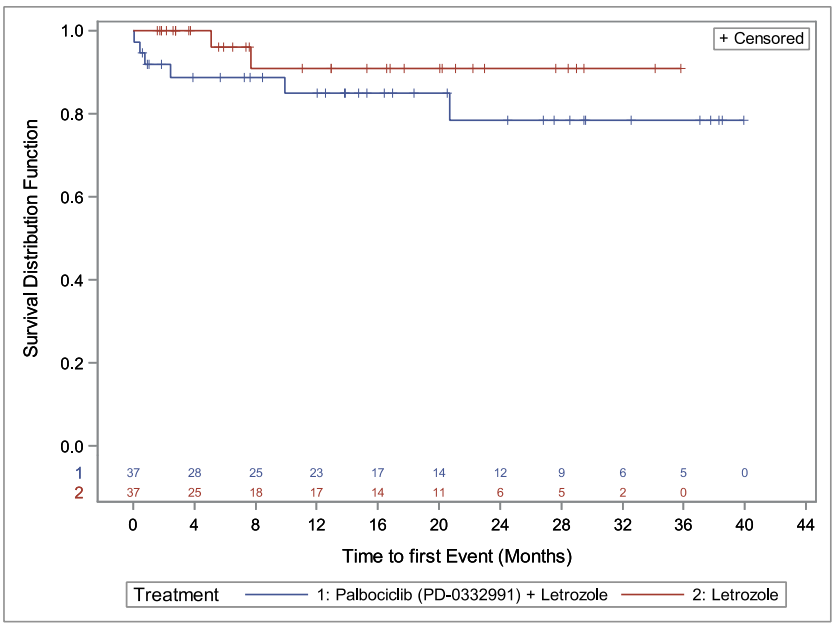

Abbildung 143: Kaplan-Meier-Plot für Verminderter Appetit aus RCT (PALOMA-1/Phase II); Alter – ≥65 Jahre; Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol

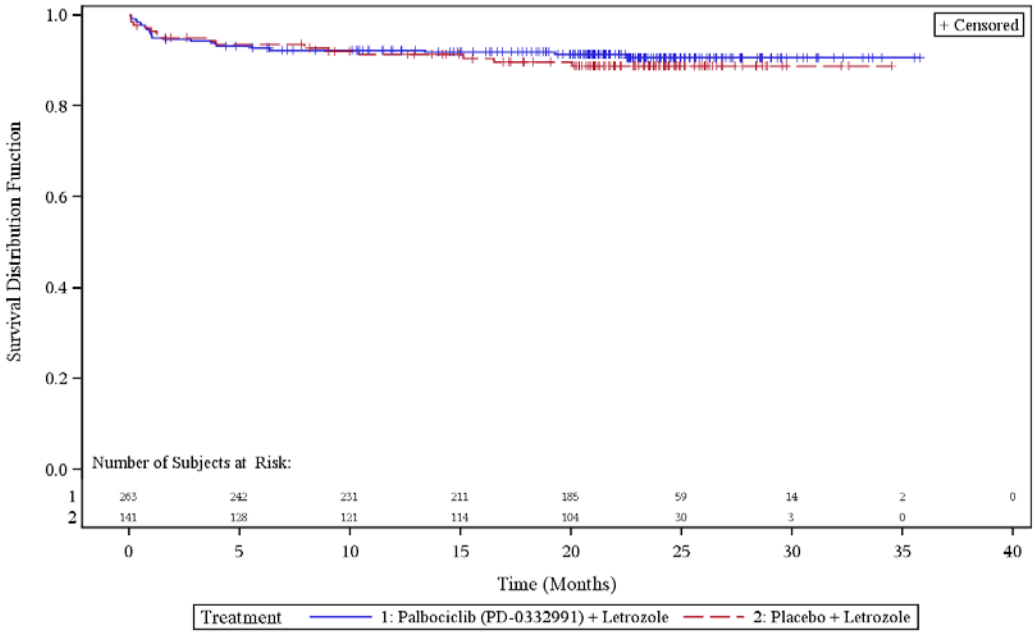

Abbildung 144: Kaplan-Meier-Plot für Verminderter Appetit aus RCT (PALOMA-2); Alter – <65 Jahre; Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol

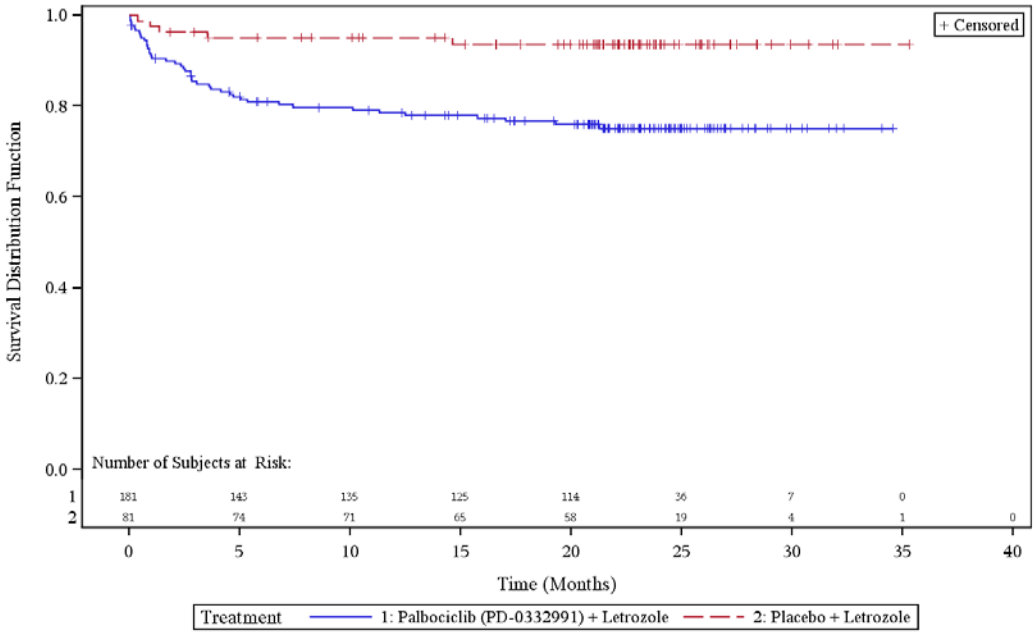

Abbildung 145: Kaplan-Meier-Plot für Verminderter Appetit aus RCT (PALOMA-2); Alter – ≥65 Jahre; Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol

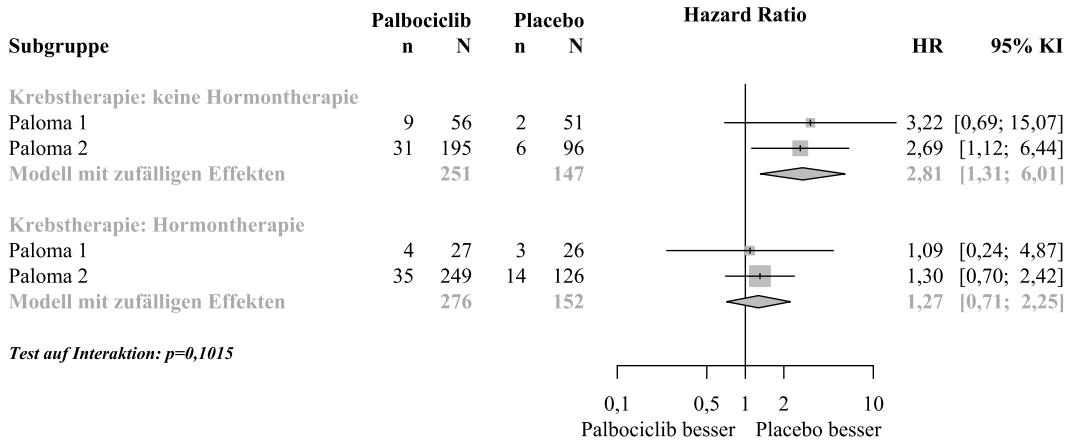

Abbildung 146: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Verminderter Appetit** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol: **Art vorangegangener Krebstherapie in der (neo-)adjuvanten Situation**

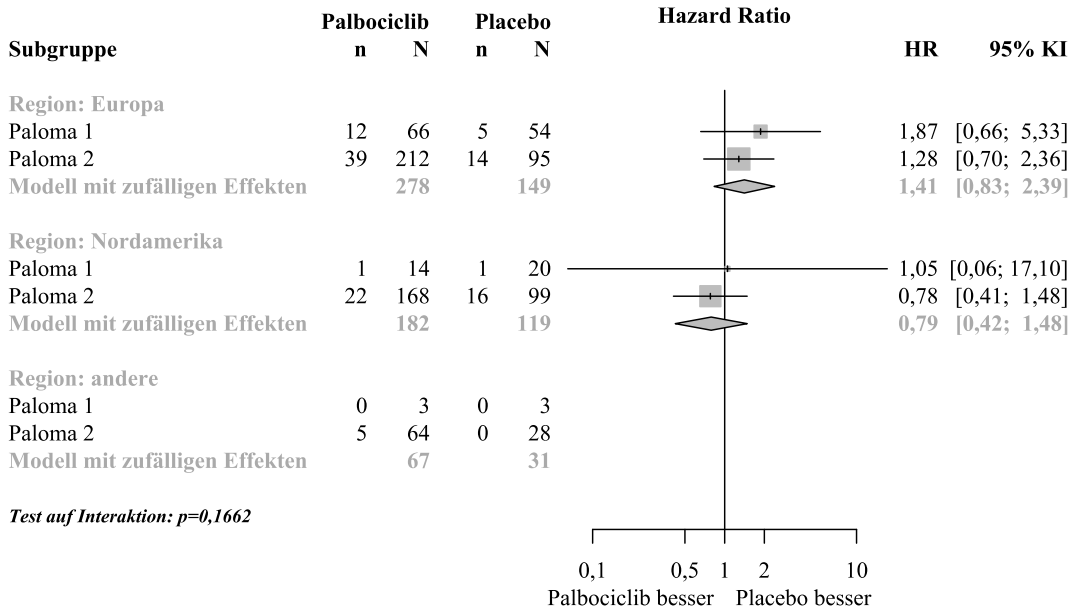

Abbildung 147: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Dyspnoe** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol: **Geografische Region**

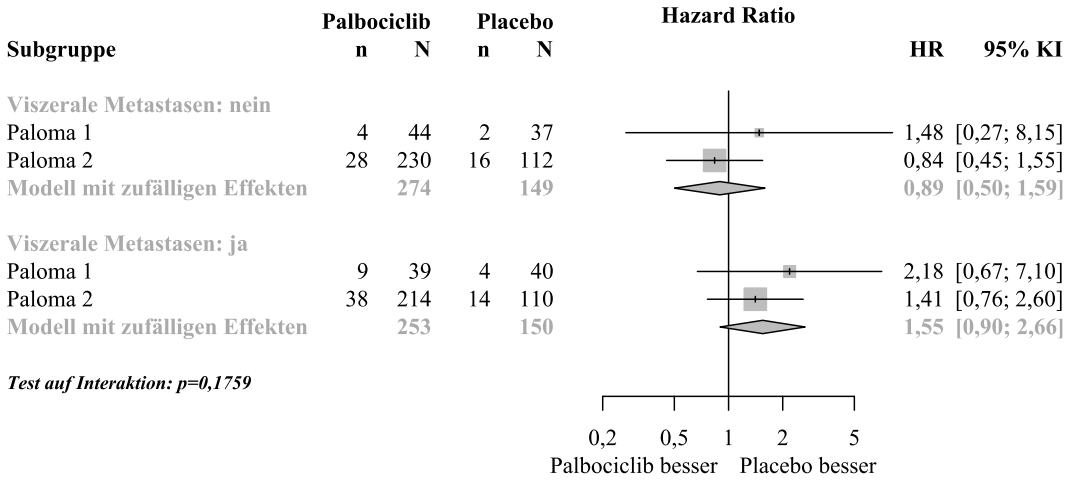

Abbildung 148: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Dyspnoe** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol: **Viszerale Metastasen**

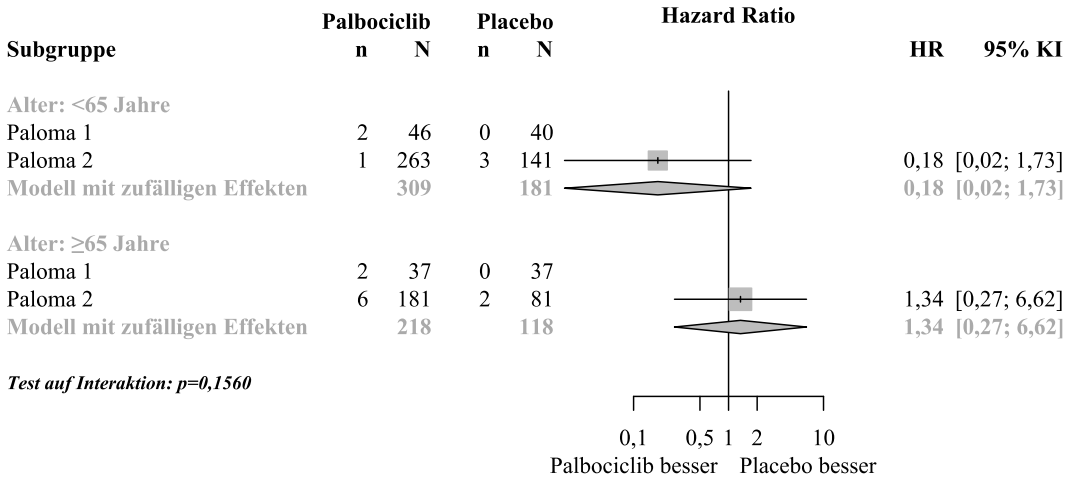

Abbildung 149: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Lungenembolie** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol: **Alter**

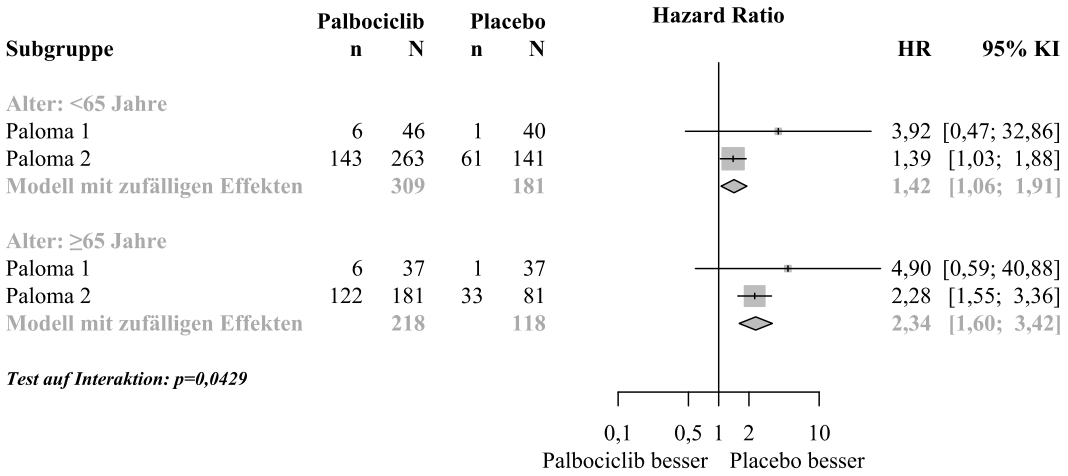

Abbildung 150: Subgruppenergebnisse der Meta-Analyse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 für **Infektionen** aus RCT, Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol: **Alter**

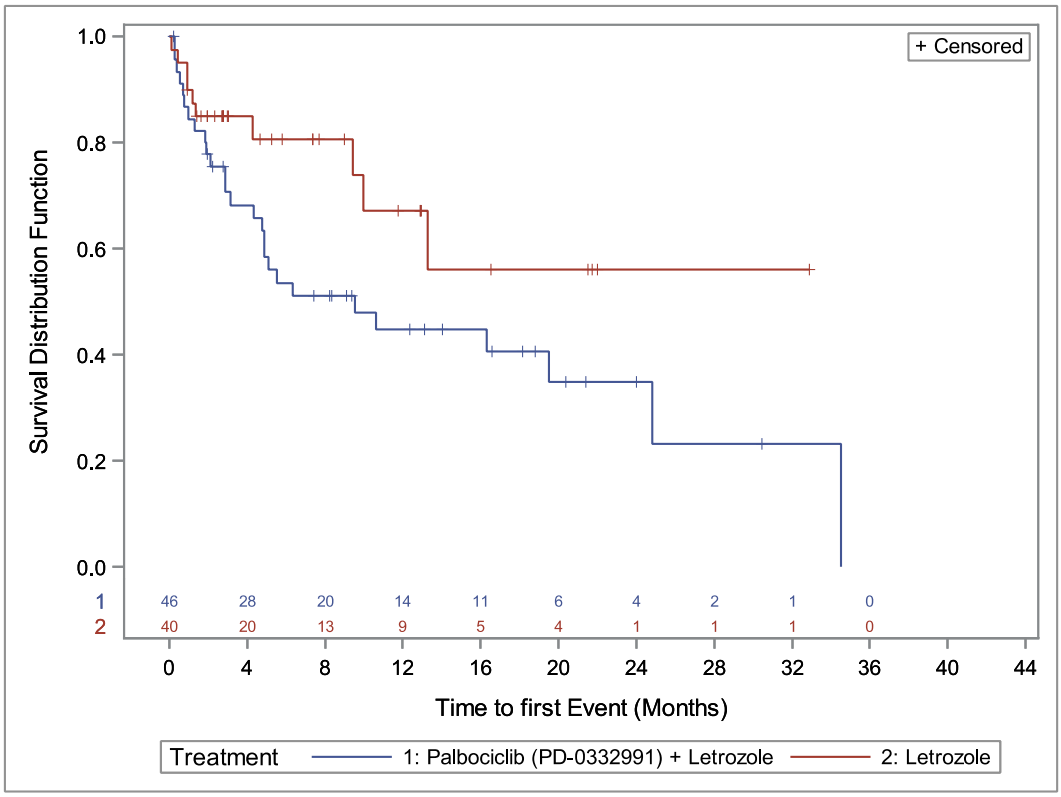

Abbildung 151: Kaplan-Meier-Plot für Infektionen aus RCT (PALOMA-1/Phase II); Alter – <65 Jahre; Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol

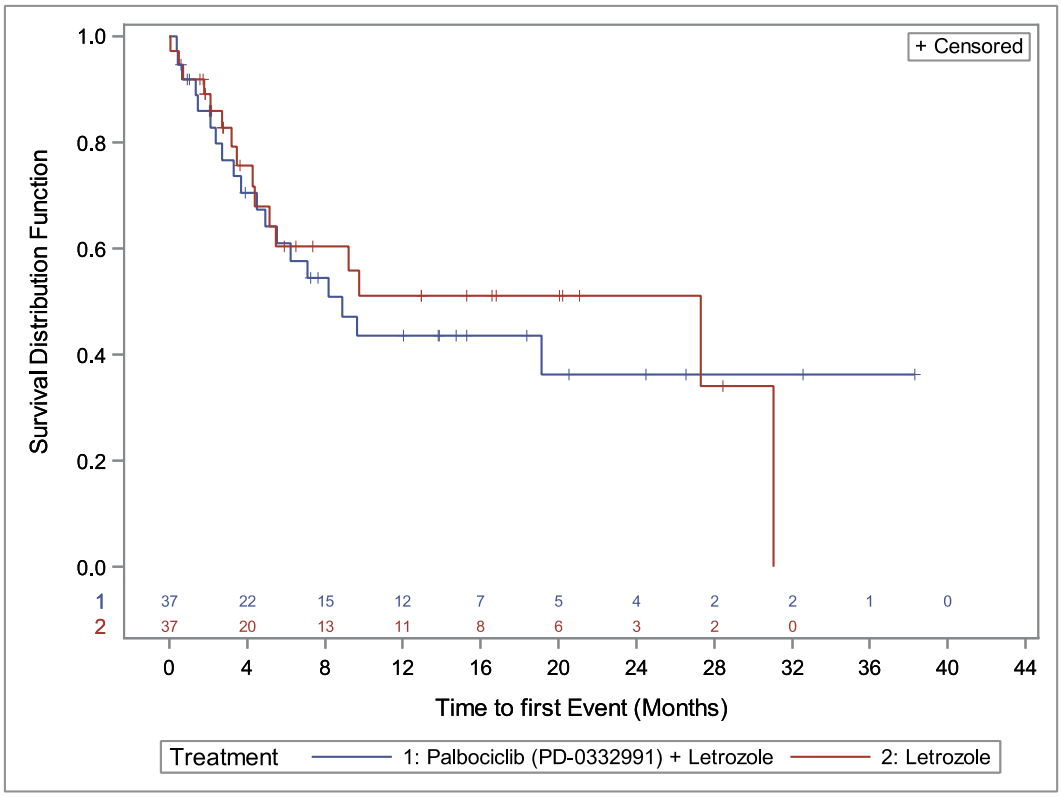

Abbildung 152: Kaplan-Meier-Plot für Infektionen aus RCT (PALOMA-1/Phase II); Alter – ≥65 Jahre; Palbociclib+Letrozol vs. Letrozol

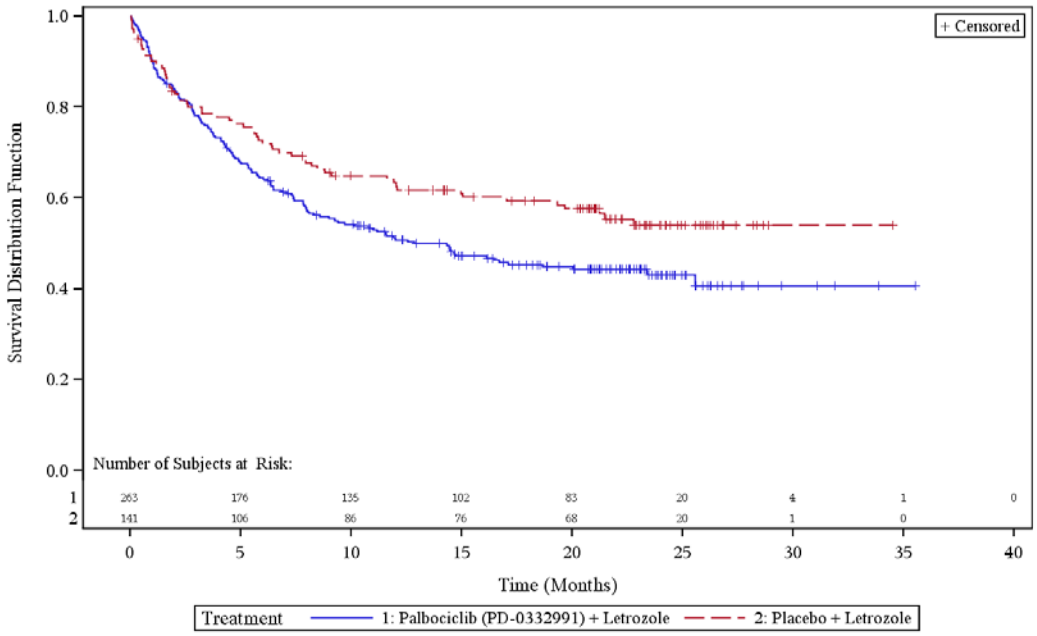

Abbildung 153: Kaplan-Meier-Plot für Infektionen aus RCT (PALOMA-2); Alter – <65 Jahre; Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol

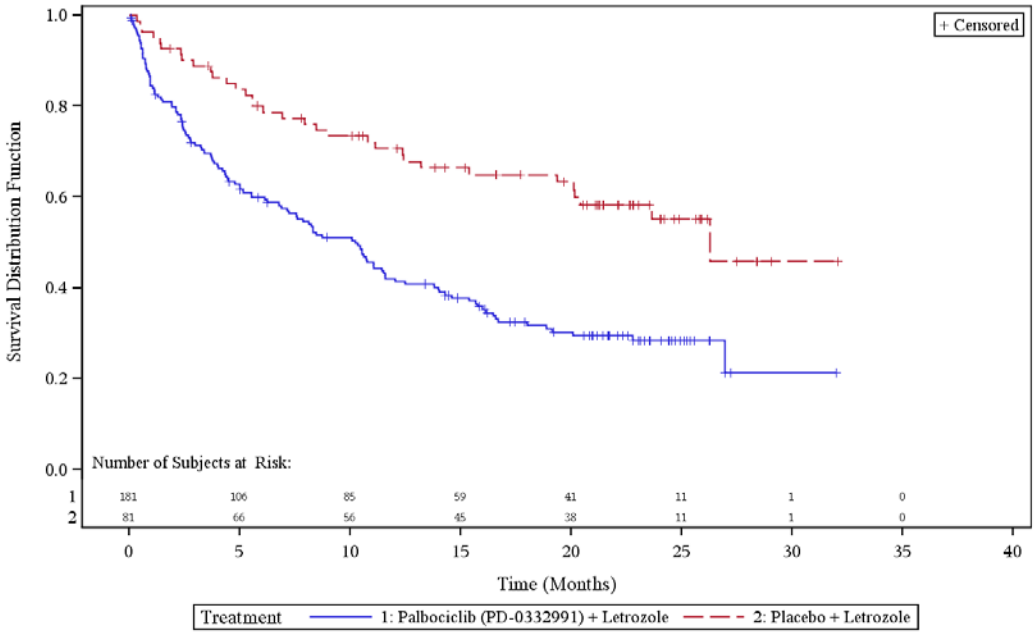

Abbildung 154: Kaplan-Meier-Plot für Infektionen aus RCT (PALOMA-2); Alter – ≥65 Jahre; Palbociclib+Letrozol vs. Placebo+Letrozol

4.3.1.3.8 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

In die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens von Palbociclib+Letrozol im Vergleich zur Gabe von Letrozol wurden zwei direkt vergleichende RCT eingeschlossen.

Im Rahmen der Studie PALOMA-1 wurden postmenopausale Patientinnen mit ER-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenen Brustkrebs ohne vorangegangene Therapie behandelt. PALOMA-1 ist eine multinationale, randomisierte, offene Phase-I/II-Studie. Im Phase-I Teil der Studie wurden alle Patientinnen mit Palbociclib behandelt, das Behandlungsschema weicht vom zugelassenen Behandlungsschema ab, die Ergebnisse werden in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt, aber in der Zusammenfassung nicht weiter berücksichtigt. Im Phase-II-Teil der Studie wurden die Patientinnen im Verhältnis 1:1 in den Behandlungsarm mit Palbociclib+Letrozol bzw. Letrozol randomisiert. Das Verzerrungspotenzial der Studie

PALOMA-1/Phase II wird als niedrig eingestuft. Da die Dauer der Behandlung patientenindividuell ist, werden Ereigniszeitanalysen für die Bewertung des Behandlungseffekts herangezogen.

Im Rahmen der Studie PALOMA-2 wurden postmenopausale Patientinnen mit ER-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenen Brustkrebs ohne vorangegangene systemische Therapie behandelt. PALOMA-2 ist eine multinationale, randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie. Die Patientinnen wurden im Verhältnis 2:1 in den Behandlungsarm mit Palbociclib+Letrozol bzw. Placebo+Letrozol randomisiert. Das Verzerrungspotenzial der Studie PALOMA-2 wird als niedrig eingestuft. Da die Dauer der Behandlung patientenindividuell ist, werden Ereigniszeitanalysen für die Bewertung des Behandlungseffekts herangezogen.

Die Ergebnisse der Studien PALOMA-1/Phase II und PALOMA-2 wurden meta-analysiert soweit für beide Studien Ergebnisse vorlagen.

Mortalität

Die Analyse des Gesamtüberlebens zeigt in der Studie PALOMA-1/Phase II keinen signifikanten Behandlungseffekt. Der Endpunkt wurde in der Studie PALOMA-2 zum vorliegenden Datenschnitt nicht betrachtet.

Morbidität

Die Analyse des PFS der beiden Studien zeigt in der stratifizierten Analyse in beiden Studien eine signifikante Verbesserung des PFS unter Behandlung mit Palbociclib+Letrozol (PALOMA-1/Phase II: HR [95%-KI]: 0,49 [0,32; 0,75]; p=0,0008; PALOMA-2: HR [95%-KI]: 0,58 [0,46; 0,72]; p<0,0001). Die Meta-Analyse ergibt bei homogener Datenlage (I^2=0%; p=0,5144) ein HR [95%-KI] von 0,56 [0,46; 0,68], der zugehörige p-Wert des Gesamteffekts ist <0,0001. Dies entspricht einer Reduktion des Risikos einer Progression oder des Versterbens um 44%. Das mit dem Kaplan-Meier-Schätzer geschätzte mediane PFS verlängert sich in beiden Studien um etwa 10 Monate unter Behandlung mit Palbociclib+Letrozol im Vergleich zur Behandlung mit (Placebo+)Letrozol.

Unter Therapie mit Palbociclib+Letrozol konnte neben der deutlichen Verlängerung des PFS gegenüber der zVT auch eine signifikante Verbesserung im Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie beobachtet werden (HR [95%-KI]: 0,70 [0,52; 0,94]; p=0,0173). Auch die Zeit bis ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie konnte statistisch signifikant verlängert werden (HR [95%-KI]: 0,66 [0,46; 0,95]; p=0,0244). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde für beide Endpunkte noch nicht erreicht.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen wurde mittels des FACT-B Fragebogens erhoben. Betrachtet werden die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des FACT-B oder seiner Subskalen sowie verschiedene Teilskalen. Mit Ausnahme der Domäne Emotionales Wohlbefinden zeigte sich in allen FACT-G Skalen und im FACT-G Total Score ein numerischer Vorteil von Palbociclib, der jedoch nicht statistisch signifikant

war. Im FACT-B Total Score sowie in der Brustkrebs-spezifischen Skala BCS zeigten sich ebenso keine statistisch signifikanten Ergebnisse zwischen den Behandlungsarmen.

Unerwünschte Ereignisse

Bezüglich der Anzahl der Patientinnen mit SUE ergibt die Meta-Analyse bei homogener Datenlage (I^2=0%; p=0,3573) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Palbociclib. Das HR [95%-KI] liegt bei 1,76 [1,19; 2,61].

Bezüglich der Anzahl der Patientinnen mit UE, die zum Studienabbruch führen ergibt die Meta-Analyse bei homogener Datenlage (I^2=0%; p=0,3358) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Palbociclib. Das HR [95%-KI] liegt bei 1,97 [1,09; 3,57].

Bezüglich der Anzahl der Patientinnen mit UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 ergibt die Meta-Analyse bei homogener Datenlage (I^2=0%; p=0,9885) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Palbociclib. Das HR [95%-KI] liegt bei 5,49 [4,26; 7,08].

Bezüglich der Anzahl der Patientinnen mit Neutropenie ergibt die Meta-Analyse bei homogener Datenlage (I^2=0%; p=0,5059) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Palbociclib. Das HR [95%-KI] liegt bei 29,40 [16,09; 53,74].

Bezüglich der Anzahl der Patientinnen mit Anämie ergibt die Meta-Analyse bei homogener Datenlage (I^2=0%; p=0,3177) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Palbociclib. Das HR [95%-KI] liegt bei 3,08 [2,01; 4,73].

Bezüglich der Anzahl der Patientinnen mit Leukopenie ergibt die Meta-Analyse bei homogener Datenlage (I^2=0%; p=0,3226) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Palbociclib. Das HR [95%-KI] liegt bei 27,01 [8,51; 85,66].

Bezüglich der Anzahl der Patientinnen mit Thrombozytopenie ergibt die Meta-Analyse bei homogener Datenlage (I^2=0%; p=0,9624) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Palbociclib. Das HR [95%-KI] liegt bei 11,29 [3,53; 36,09].

Bezüglich der Anzahl der Patientinnen mit Fatigue ergibt die Meta-Analyse bei homogener Datenlage (I^2=0%; p=0,7348) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Palbociclib. Das HR [95%-KI] liegt bei 1,49 [1,15; 1,93].

Bezüglich der Anzahl der Patientinnen mit Übelkeit ergibt die Meta-Analyse bei homogener Datenlage (I^2=0%; p=0,5962) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den

Behandlungsgruppen zuungunsten von Palbociclib. Das HR [95%-KI] liegt bei 1,46 [1,11; 1,94].

Bezüglich der Anzahl der Patientinnen mit Diarrhö ergibt die Meta-Analyse bei homogener Datenlage (I^2=0%; p=0,6573) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Palbociclib. Das HR [95%-KI] liegt bei 1,48 [1,07; 2,05].

Bezüglich der Anzahl der Patientinnen mit Stomatitis ergibt die Meta-Analyse bei homogener Datenlage (I^2=0%; p=0,6219) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Palbociclib. Das HR [95%-KI] liegt bei 2,90 [1,67; 5,04].

Bezüglich der Anzahl der Patientinnen mit Verminderter Leukozytenzahl ergibt die Meta-Analyse des RR bei homogener Datenlage (I^2=0%; p=7053) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Palbociclib. Das RR [95%-KI] liegt bei 2,61 [1,67; 4,07]. Ein gemeinsamer Effektschätzer für das HR ist für diesen Endpunkt nicht berechenbar.

Bezüglich der Anzahl der Patientinnen mit Erhöhte Aspartat-Aminotransferase ergibt die Meta-Analyse bei homogener Datenlage (I^2=0%; p=0,4716) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Palbociclib. Das HR [95%-KI] liegt bei 2,20 [1,17; 4,14].

Bezüglich des Endpunktes Haarausfall ist die Datenlage substanziell heterogen (I^2=62%; p=0,1058), die Effektschätzer sind jedoch gleichgerichtet. Ein gemeinsamer Effektschätzer wird daher berechnet. Das HR [95%-KI] liegt bei 3,47 [1,10; 10,95].

Bezüglich der Anzahl der Patientinnen mit Verminderter Appetit ergibt die Meta-Analyse bei homogener Datenlage (I^2=0%; p=0,8798) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Palbociclib. Das HR [95%-KI] liegt bei 1,73 [1,10; 2,72].

Bezüglich des Endpunktes Infektion ergibt sich bei homogener Datenlage (I^2=13%; p=0,2840) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Palbociclib. Das HR [95%-KI] liegt bei 1,82 [1,15; 2,87].

Bezüglich der Anzahl der Patientinnen mit Influenza ergibt die Meta-Analyse bei homogener Datenlage (I^2=0%; p=0,5290) einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Palbociclib. Das HR [95%-KI] liegt bei 3,53 [1,23; 10,16].

Bezüglich der Endpunkte Asthenie, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase, Arthralgie, Rückenschmerzen, Schmerzen des Bewegungsapparates, Hautausschlag und Dyspnoe zeigen sich in den durchgeführten Meta-Analysen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Endpunkte febrile Neutropenie, Erbrechen, Knochenschmerzen und Infektionen der oberen Atemwege waren Meta-Analysen nicht durchführbar. Die Einzelstudien zeigen jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen.

Die Subgruppenanalysen hinsichtlich der Endpunkte Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und UE zeigen über alle betrachteten Subgruppen hinweg keine fazitrelevanten Hinweise auf Effektmodifikationen.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-85: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-86: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Studie**	**Intervention**	**<Vergleichs-therapie 1>**	**<Vergleichs-therapie 2>**	**<Vergleichs-therapie 3>**
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2>	●		●	
	<Studie 3>	●		●	
1	<Studie 4>		●	●	●
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-87: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-89: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)**
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.7.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-90: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-91: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-92: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.7.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-93: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.7.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse

die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Zur Beurteilung des Zusatznutzens der Wirkstoffkombination Palbociclib+Letrozol gegenüber der zVT erfolgt ein direkter Vergleich anhand der RCT PALOMA-1 und PALOMA-2. Die Studien PALOMA-1 und PALOMA-2 sind nach § 5 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung des G-BA der Evidenzstufe Ib (randomisierte klinische Studie) zuzuordnen (107). PALOMA-1 ist eine offene Studie, hier erfolgt der Vergleich gegen Letrozol als Monotherapie. PALOMA-2 ist eine doppelblinde Studie, hier erfolgt der Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Palbociclib in Kombination mit Letrozol und Placebo mit Letrozol auf Seiten der zVT. Die Behandlungsdauer ist in beiden Studien patientenindividuell. Die Behandlung erfolgt bis zur Krankheitsprogression, zur Verschlechterung der Symptome, zu einer inakzeptablen Toxizität, zum Tod und auf Entscheidung des Arztes oder der Patientin.

Die Studie PALOMA-1 ist auf Studienebene niedrig verzerrt. Für die in der Studie PALOMA-1 erhobenen Endpunkte PFS und UE wird aufgrund des offenen Designs von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen, für den Endpunkt OS wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Die Studie PALOMA-2 ist auf Studienebene niedrig verzerrt. Durch das randomisierte und doppelblinde Design der Studie wird bei allen Endpunkten, einschließlich der patientenberichteten Endpunkte zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Den patientenindividuell unterschiedlichen Behandlungsdauern wird in beiden Studien durch die Verwendung von Ereigniszeitanalysen Rechnung getragen.

Die Studienpopulationen der Studien PALOMA-1 und PALOMA-2 sind sowohl hinsichtlich der allgemeinen Patientencharakteristika als auch hinsichtlich der krankheitsspezifischen Kriterien auf die Behandlungsrealität in Deutschland übertragbar. Eine ausführliche Einschätzung der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext liefert Abschnitt 4.3.1.2.1.

Die Operationalisierungen der in beiden Studien erhobenen Endpunkte sind in den Studien PALOMA-1 und PALOMA-2 in allen wesentlichen Punkten gleich. Daher können die Ergebnisse der beiden Studien in einer Meta-Analyse (Modell mit zufälligen Effekten) quantitativ zusammengefasst werden.

Alle im vorliegenden Nutzendossier zur Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte sind gemäß der Begründung in Abschnitt 4.2.5.2 patientenrelevant, sie wurden mit validen Instrumenten erhoben und unter Verwendung adäquater Methoden analysiert.

Im Rahmen der Betrachtung der Studien PALOMA-1 und PALOMA-2 kann für die Endpunkte

- OS maximal ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden, da der Endpunkt nur für eine Studie vorliegt,

- PFS und UE maximal ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden,
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität maximal ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden da der Endpunkt nur für eine Studie vorliegt.

Bei Endpunkten, bei denen z. B. aufgrund fehlender Ereignisse in einem der beiden Studienarme zur Ermittlung eines Effekts andere Größen als das HR herangezogen werden müssen (z. B. RR), wird von einem dadurch erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen und die Evidenzstufe in diesen Fällen auf einen **Anhaltspunkt** herabgesetzt.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die Ergebnisse zum Zusatznutzen von Palbociclib+Letrozol gegenüber der zVT auf Endpunktebene. Im Anschluss an die Tabellen

erfolgt eine Diskussion der Ergebnisse hinsichtlich der Ableitbarkeit eines Zusatznutzens, dessen eventuellen Ausmaßes sowie hinsichtlich der Aussagekraft.

Tabelle 4-94: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Endpunkt	**Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol** **HR [95%-KI]; p-Wert** **Wahrscheinlichkeit der Aussage**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Mortalität (basierend auf den Studien PALOMA-1 und PALOMA-2)		
Gesamtüberleben	PALOMA-1[a]: 0,81 [0,49; 1,35]; 0,4210 STE-Analyse: Ableitung aus PFS über STE-Analyse für PALOMA-1 und PALOMA-2 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen, Ausmaß nicht quantifizierbar
Morbidität (basierend auf der Meta-Analyse der Studien PALOMA-1 und PALOMA-2)		
PFS	0,56 [0,46; 0,68]; <0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen, Ausmaß erheblich
Morbidität (basierend auf der Studie PALOMA-2)		
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie	0,70 [0,52; 0,94]; 0,0173 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen, Ausmaß gering
Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie	0,66 [0,46; 0,95]; 0,0244 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen, Ausmaß gering
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (basierend auf der Studie PALOMA-2)		
FACT, TTD		
FACT-B Total Score	1,06 [0,85; 1,31]; 0,6005	Zusatznutzen nicht belegt
FACT-G Total Score	0,98 [0,80; 1,21]; 0,9187	Zusatznutzen nicht belegt
Breast Cancer Subscale	1,18 [0,95; 1,46]; 0,1213	Zusatznutzen nicht belegt
Trial Outcome Index	0,98 [0,79; 1,21]; 0,9171	Zusatznutzen nicht belegt
Körperliches Wohlbefinden	0,92 [0,76; 1,12]; 0,4480	Zusatznutzen nicht belegt
Soziales Wohlbefinden	0,86 [0,70; 1,06]; 0,1725	Zusatznutzen nicht belegt
Emotionales Wohlbefinden	1,03 [0,83; 1,28]; 0,7409	Zusatznutzen nicht belegt
Funktionelles Wohlbefinden	0,91 [0,74; 1,11]; 0,3506	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit (basierend auf der Meta-Analyse der Studien PALOMA-1 und PALOMA-2)		
SUE	1,76 [1,19; 2,61]; 0,0046 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
Therapieabbruch aufgrund UE	1,97 [1,09; 3,57]; 0,0244 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT

Endpunkt	**Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol** **HR [95%-KI]; p-Wert** **Wahrscheinlichkeit der Aussage**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4	5,49 [4,26; 7,08]; <0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Neutropenie	29,40 [16,09; 53,74]; <0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
Anämie	3,08 [2,01; 4,73]; <0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
Leukopenie	27,01 [8,51; 85,66]; <0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
Thrombozytopenie	11,29 [3,53; 36,09]; <0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
Febrile Neutropenie	HR nicht berechenbar PALOMA-1: keine Ereignisse RR der Studie PALOMA-2: 11,53 [0,68; 194,70]; 0,0902	Zusatznutzen nicht belegt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Fatigue	1,49 [1,15; 1,93]; 0,0029 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
Asthenie	1,64 [0,97; 2,76]; 0,0631	Zusatznutzen nicht belegt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Übelkeit	1,46 [1,11; 1,94]; 0,0076	Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	1,48 [1,07; 2,05]; 0,0174	Zusatznutzen nicht belegt
Erbrechen	Heterogene Datenlage, Meta-Analyse nicht sinnvoll. PALOMA-1: 2,82 [0,79; 10,08]; 0,0958 PALOMA-2: 0,95 [0,64; 1,42]; 0,8018	Zusatznutzen nicht belegt
Stomatitis	2,90 [1,67; 5,04]; 0,0002 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
Erkrankungen des Nervensystems		
Kopfschmerzen	0,82 [0,61; 1,12]; 0,2147	Zusatznutzen nicht belegt
Schwindelgefühl	1,01 [0,67; 1,50]; 0,9749	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	**Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol** **HR [95%-KI]; p-Wert** **Wahrscheinlichkeit der Aussage**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Untersuchungen		
Verminderte Leukozytenzahl	HR nicht berechenbar RR: 2,61 [1,67; 4,07]; <0,0001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
Erhöhte Aspartat-Aminotransferase	2,20 [1,17; 4,14]; 0,0145 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase	0,69 [0,14; 3,36]; 0,6484	Zusatznutzen nicht belegt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Arthralgie	0,98 [0,75; 1,27]; 0,8567	Zusatznutzen nicht belegt
Rückenschmerzen	0,90 [0,62; 1,29]; 0,5564	Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen des Bewegungsapparates	1,18 [0,70; 1,98]; 0,5380	Zusatznutzen nicht belegt
Knochenschmerzen	Heterogene Datenlage, Meta-Analyse nicht sinnvoll. PALOMA-1: 2,82 [0,77; 10,28]; 0,1002 PALOMA-2: 0,84 [0,50; 1,42]; 0,5105	Zusatznutzen nicht belegt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
Haarausfall	3,47 [1,10; 10,95]; 0,0335 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
Hautausschlag	1,84 [0,97; 3,50]; 0,0621	Zusatznutzen nicht belegt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Verminderter Appetit	1,73 [1,10; 2,72]; 0,0174 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Dyspnoe	1,19 [0,80; 1,77]; 0,3782	Zusatznutzen nicht belegt
Lungenembolie	HR nicht berechenbar. Bei Betrachtung des RR Heterogene Datenlage, Meta-Analyse nicht sinnvoll. PALOMA-1: RR: 8,36 [0,46; 152,71]; 0,1521 PALOMA-2: RR: 0,70 [0,22; 2,18]; 0,5384	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	**Palbociclib+Letrozol vs. (Placebo+)Letrozol** **HR [95%-KI]; p-Wert** **Wahrscheinlichkeit der Aussage**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Infektionen	1,82 [1,15; 2,87]; 0,0103 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
Infektionen der oberen Atemwege	1,28 [0,82; 2,00]; 0,2786	Zusatznutzen nicht belegt
Influenza	3,53 [1,23; 10,16]; 0,0191 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT

a: Die Daten zum OS in der Studie PALOMA-1 sind als unreif zu betrachten. In Studie PALOMA-2 liegen zum Endpunkt noch keine Daten vor.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PFS: Progressionsfreies Überleben; RR: Relatives Risiko; STE: Surrogate Threshold Effect; SUE: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse; TTD: Zeit bis zur Verschlechterung; UE: Unerwünschte Ereignisse; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Ableitung, Quantifizierung und Diskussion des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Kategorie Mortalität, Endpunkt Gesamtüberleben (OS):

Das Gesamtüberleben gilt, wenn es um die Demonstration eines klinischen Nutzens geht, als „Goldstandard“ (7, 8), vgl. Abschnitt 4.2.5.2. Gleichzeitig handelt es sich allerdings um einen Endpunkt, der hohe methodische Ansprüche stellt, welche, abhängig von der untersuchten Indikation, sehr schwer zu erfüllen sein können: Überlebensanalysen benötigen in der Regel eine vergleichsweise große Stichprobengröße und (insbesondere in Indikationen mit moderater bis niedriger Mortalität) unter Umständen sehr lange Nachbeobachtungszeiten. Letztere Eigenschaft macht diesen Endpunkt gegenüber Verzerrungsaspekten, die sich durch Nachfolgebehandlungen an den Teilnehmern nach Beendigung der eigentlichen Behandlungsphase einer Studie ergeben, äußerst anfällig (7, 8, 33). Im Falle des Mammakarzinoms weist die in der vorliegenden Nutzenbewertung adressierte Zielpopulation beispielsweise gegenüber Patientinnen mit einer Überexpression des HER2/neu-Rezeptors (HER2-positiv) eine günstigere Prognose in Verbindung mit längeren durchschnittlichen Überlebenszeiten auf (108). Gleichzeitig unterscheidet sich die grundlegende molekularbiologische Charakteristik bei HR-positiven/HER2-negativen Tumoren deutlich von der der HER2-positiven Tumoren (vgl. Modul 3 B, Abschnitt 3.2.1 des vorliegenden Dossiers) (109); wodurch ein Effekt auf das Überleben schwieriger zu erzielen ist (110). In diesem Kollektiv fehlt im Vergleich zum HER2-positiven Kollektiv der starke prädiktive Faktor für eine zielgerichtete Therapie. Es steht nur der Hormonrezeptorstatus zur Verfügung, welcher jedoch auch bei den HER2-positiven Tumoren positiv sein kann. Dementsprechend gestaltet sich die weitere Therapie deutlich heterogener als beim HER2-positiven Mammakarzinom (in der Regel Chemotherapie plus Anti-HER2-Therapie über alle Therapielinien hinweg) und reicht vom Einsatz der endokrinen Therapien, der endokrinen

Therapie plus Everolimus, über die unterschiedlichen Chemotherapie bis zur Wiederholung früherer Behandlungslinien (10).

In der hier ausgewerteten Studie PALOMA-1 konnte bezüglich des OS ein numerischer Vorteil der Therapie mit Palbociclib+Letrozol gegenüber Letrozol festgestellt werden, der jedoch nicht statistisch signifikant war (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,81 [0,49; 1,35]; p=0,4210). Die Daten zum OS in der Studie PALOMA-1 sind noch unreif, da aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen (insgesamt 37% der Patientinnen) das mediane Überleben in beiden Behandlungsgruppen noch nicht erreicht wurde (1). Zur Studie PALOMA-2 liegen zum Endpunkt OS noch keine Daten vor, da zum Zeitpunkt der finalen Auswertung des primären Endpunkts PFS die präspezifizierte Anzahl an Todesfällen noch nicht erreicht wurde (34% der 390 präspezifizierten Todesfälle). Die Patientinnen werden bis zur finalen Analyse des OS weiter beobachtet werden (2).

Da aus oben genannten Gründen noch keine valide und abschließende Aussage zu diesem Endpunkt möglich ist, wurde für das vorliegende Anwendungsgebiet das von Burzykowski et al., 2005 (3) beschriebene Konzept des STE angewendet (zur Methodik siehe Abschnitt 4.5.4). Dieses vom IQWiG (4) anerkannte Verfahren zur Festlegung von Schwellenwerten erlaubt es, je nach Datenlage, aus dem Effektschätzer eines Surrogatendpunkts (in diesem Fall PFS) eine Schlussfolgerung auf einen Effekt bezüglich eines patientenrelevanten Endpunkts (hier OS) zu ziehen. Der hier präsentierten STE-Analyse liegt eine systematische Literaturrecherche nach RCT zu Grunde, in der die Kriterien für den Einschluss von Studien auf das vorliegende Anwendungsgebiet der Studien PALOMA-1 und PALOMA-2 abgestimmt wurden. Dabei wurde auch die zVT Letrozol insofern berücksichtigt, dass Studien in den Pool eingeschlossen wurden, die versorgungsrelevante und bezüglich der Wirksamkeit der zVT vergleichbare endokrine Therapien untersuchten. Zusätzlich wurde bei der Suche auf eine konsistente Operationalisierung des Endpunktes PFS geachtet. Studien, die anstelle von PFS den Endpunkt TTP berichteten, wurden ebenso in Betracht gezogen, sofern die Operationalisierung derer von PFS hinreichend vergleichbar war. Ferner wurden ausschließlich Studien aufgenommen, die eine standardisierte Tumorbewertung nach RECIST berichteten. Des Weiteren wurden Verzerrungsaspekte aller eingeschlossenen Studien eingeschätzt sowie diverse Sensitivitätsanalysen zur Prüfung der Robustheit der Ergebnisse durchgeführt. Die für dieses Dossier durchgeführte STE-Analyse besitzt daher eine hohe Aussagesicherheit und erlaubt eine Generalisierbarkeit der Ergebnisse.

Nach Anwendung des STE-Konzepts konnte ein Schwellenwert von 0,83 für den Effektschätzer des Surrogatendpunkts PFS bestimmt werden. Eine valide Schlussfolgerung auf einen Effekt bezüglich des patientenrelevanten Endpunkts OS aus den Resultaten des PFS (HR [95%-KI] PALOMA-1: 0,49 [0,32; 0,75]; PALOMA-2: 0,58 [0,46; 0,72]); Meta-Analyse: 0,56 [0,46; 0,68]) der Studien ist dementsprechend möglich, da die jeweiligen Obergrenzen des 95%-KI des HR_{PFS} der Studie PALOMA-1 (0,75) sowie der Studie PALOMA-2 (0,72) als auch der Meta-Analyse (0,68) unterhalb des STE liegen. Die Robustheit dieses Ergebnisses wurde in Sensitivitätsanalysen verschiedener Settings des Gesamtstudienpools überprüft, um zu berücksichtigen, dass die im Modell eingeschlossenen

Studien verschiedene Therapieschemata aufwiesen, Patientinnen in unterschiedlichen Therapielinien behandelten, oder unterschiedlich exakte Angaben zur Patientenpopulation darlegten. Dies bedeutet, dass sich in der untersuchten Indikation ein längeres PFS in einem Gewinn an Gesamtüberleben bemerkbar macht.

Für die Studien PALOMA-1 und PALOMA-2 ist basierend auf den Ergebnissen der STE-Analyse und den vorliegenden statistisch signifikanten Ergebnissen zum Endpunkt PFS somit ein signifikanter Effekt zugunsten Palbociclib+Letrozol auf den Endpunkt OS zu erwarten.

Dieser erwartete – wenn auch nicht quantifizierbare – Vorteil für Palbociclib+Letrozol ist als eine gegenüber der zVT Letrozol erzielte Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer Verlängerung der Lebensdauer der Patientinnen zu betrachten. Demzufolge wird für die Therapie mit Palbociclib für den Endpunkt OS ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** gesehen.

Kategorie Morbidität, Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS):

Im Endpunkt PFS zeigten die Resultate der Meta-Analyse der Studien PALOMA-1 und PALOMA-2 einen deutlichen und statistisch hochsignifikanten Vorteil für die Kombination aus Palbociclib+Letrozol gegenüber (Placebo+)Letrozol (HR [95%-KI]: 0,56 [0,46; 0,68]; p<0,0001). In der Studie PALOMA-1 war das mediane PFS im Palbociclib+Letrozol-Arm um 10 Monate verlängert und damit nahezu doppelt so lang wie im Letrozol-Arm (20,2 vs. 10,2 Monate). Auch in der Studie PALOMA-2 war das mediane PFS im Palbociclib+Letrozol-Arm mehr als 10 Monate länger als im Placebo+Letrozol-Arm (24,8 vs. 14,5 Monate).

Das PFS ist als Parameter des Tumoransprechens (der Tumor wächst nicht mehr oder bildet sich zurück) nicht nur im Kontext klinischer Arzneimittelprüfungen für den Nachweis der Wirksamkeit relevant, sondern besitzt auch im klinischen Alltag eine hohe therapie- und patientenrelevante Bedeutung: es bildet zum einen die Aktivität eines Wirkstoffs gegen den Tumor ab und gibt darüber hinaus zum anderen auch Aufschluss über die Remission, die Stabilisierung und letztendlich auch über das Fortschreiten der Erkrankung. Nicht zuletzt hat das Tumoransprechen bedeutende Konsequenzen auf Therapieentscheidungen, die dem radiologischen Befund nachfolgen. Diese Konsequenzen betreffen die Patientin unmittelbar. Insbesondere bei einer Erkrankung wie dem fortgeschrittenen/metastasierten Brustkrebs, die in vielen Fällen über lange Zeit relativ symptomfrei und indolent verläuft und bei der für die Betroffenen mit Metastasen oder einem fortgeschrittenem, inoperablen Rezidiv in der Regel nur noch eine palliative Therapie zur Verfügung steht – bei im Vergleich mit anderen Tumorentitäten oft überdurchschnittlich langen Überlebenszeiten (je nach Grundkonstitution) (110) – lässt sich die klinische Bedeutung dieses Endpunkts trotz oder vielmehr aufgrund der Erhebung mittels bildgebender Verfahren gut erkennen: Mittels der standardisierten und gut etablierten bildgebenden diagnostischen Methoden, wie sie im Rahmen einer klinischen Studie zur Erhebung eines Progresses eingesetzt werden, lässt sich bei Brustkrebs auch im klinischen Versorgungsalltag ein maßgebliches Therapieziel erreichen: die frühestmögliche

Erkennung eines Fortschreitens der Erkrankung im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium, in dem dieses in der Regel noch nicht klinisch symptomatisch auffällig geworden ist. Durch diese Art der Überwachung des Krankheitsprogresses wird den Patientinnen somit die optimale Chance auf eine bestmögliche weitere Behandlung erhalten ohne dass der Allgemeinzustand aufgrund einer Tumorsymptomatik drastisch abfällt und so weitere Therapieoptionen unmöglich macht (vgl. auch Abschnitt 4.2.5.2). Ein Progress der Erkrankung ohne folgende Intervention führt zu einer weiteren tumorassoziierten Symptomatik, welche die Patientin drastisch in ihrer Lebensqualität beeinträchtigen kann. Eine Zunahme der Lungenmetastasen kann zu Dyspnoe führen, eine Zunahme der Lebermetastasen zu Oberbauchbeschwerden oder einem Ausfall der Leberfunktion und eine Zunahme einer Knochenmetastasierung zu pathologischen Frakturen mit Schmerzen und/oder Immobilisation. Dass Progression und das Auftreten tumorassoziierter Symptome zusammenhängen, zeigt sich in der klinischen Realität. Es wäre unethisch, in einer Studie allein auf einen Progress mit Ausbildung einer Symptomatik zu warten, nur um das progressionsfreie Überleben anhand von Symptomen zu bestimmen. Eine ärztliche Therapieentscheidung, die ausschließlich auf der Erfassung der tumorassoziierten Symptomatik bei fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs beruht, ohne die Erfassung des Progressstatus mittels bildgebender Verfahren mit einzubeziehen, widerspricht den aktuellen Leitlinien. Diese empfehlen regelmäßige Bildgebungen der Leitmetastasen, um explizit dem Anspruch der Symptomfreiheit als Therapieziel gerecht zu werden (9). Entsprechend den Empfehlungen der AGO e.V. als auch der Interdisziplinären S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms ist eine regelmäßige Evaluation der Metastasen durch ein bildgebendes Verfahren alle 8-12 Wochen notwendig, um einen Progress der Metastasen frühzeitig zu erkennen, eine nicht mehr wirksame Therapie mit den verbundenen Nebenwirkungen zu stoppen und durch eine folgende Maßnahme oder Therapieumstellung eine tumorassoziierte Symptomatik zu verhindern (9, 10). Der Vorteil, der sich durch diese Vorgehensweise für die Patientinnen ergibt, ist somit sowohl aus klinischer als auch aus individueller Sicht hochrelevant.

Die Beurteilung des Ansprechens mittels bildgebender Verfahren stellt eine robuste Methode dar, insbesondere, wenn sie in Verbindung mit einem Review durch unabhängige verblindete Expertinnen und Experten erfolgt. Neben der oben beschriebenen Vermeidung einer Symptomatik hat der in der Bildgebung nachgewiesene Progress für die Patientinnen einige Konsequenzen: Im Falle eines Progresses wird die laufende Therapie gestoppt. Die Patientin benötigt eine neue Therapie mit damit verbundenen neuen Nebenwirkungen und Änderungen des Ablaufes.

Des Weiteren hat der nachgewiesene Progress einen deutlichen Einfluss auf das psychologische Wohlbefinden der Patientin und der Lebensqualität. Depressive Reaktionen, Trauer und Verzweiflung können die Folge sein. Der Nachweis eines Tumoransprechens in der Bildgebung oder zumindest eine Stabilisierung des Tumorfortschreitens ist für Patientinnen der wichtigste Grund, um überhaupt einer Systemtherapie zuzustimmen. So untersuchte eine Studie mit Interviews mit Mammakarzinompatientinnen in der Erst- und Zweitlinie die Faktoren, welche zu einer Akzeptanz einer Chemotherapie führten (11). Die

Tumorkontrolle war mit 45% der häufigste Grund – dieses noch vor der Aufrechterhaltung der Hoffnung mit 28%.

Liegen Fernmetastasen vor, ist nach heutigem Stand der medizinischen Wissenschaft eine Langzeitheilung nur in sehr wenigen Ausnahmefällen zu erreichen. Ziele der Behandlung beim fortgeschrittenen/(fern-) metastasierten Mammakarzinom sind insbesondere die möglichst lange Erhaltung einer hohen Lebensqualität und Symptomfreiheit. Durch eine die ärztliche Therapie begleitende regelmäßige Bildgebung kann (1) ein Progress der Metastasen frühzeitig erkannt werden, (2) eine nicht mehr wirksame Therapie mit den verbundenen Nebenwirkungen beendet bzw. (3) eine nebenwirkungsreichere Therapie wie die Chemotherapie möglichst lange hinausgezögert werden und summa summarum durch eine folgende Therapieumstellung zum optimalen Zeitpunkt eine belastende tumorassoziierte Symptomatik für die Patientin vermieden werden. Ein Progress der Erkrankung ohne folgende Therapieumstellung zum optimalen Zeitpunkt führt zu einer weiteren oder stärkeren tumorassoziierten Symptomatik, welche die Patientin drastisch in ihrer Lebensqualität beeinträchtigen kann. Als Beispiel seien die Zunahme von Lungenmetastasen mit dem Symptom Dyspnoe, eine Zunahme von Lebermetastasen mit den Symptomen Spannungsschmerz bzw. Ausfall der Leberfunktion oder eine Zunahme von Knochenmetastasierung mit nachfolgenden pathologischen Frakturen mit Schmerzen, Immobilisation, Thrombosen oder Infektionen genannt.

Ein sehr wahrscheinlicher Einfluss eines Progresses auf eine ganze Reihe von Aspekten der Lebensqualität wurde bei Patientinnen mit HER2-negativem, metastasiertem Brustkrebs bereits berichtet (24). In der entsprechenden Untersuchung wurde auch dargelegt, dass ein großer Teil der negativen Effekte bei einem Progress durch die Therapieumstellung und die durch die jeweils neue Behandlung verursachten Nebeneffekte bedingt ist. In einer weiteren Studie wurde der Gesundheitsstatus von Patientinnen mit einem metastasierten Mammakarzinom entsprechend des Tumoransprechens durch betreuenden Ärzte und Pflegepersonal beurteilt. Hierbei zeigte sich eine direkte Assoziation zwischen Ansprechen, stabilem Erkrankungszustand und Progression und dem Anteil Patientinnen mit einem unbeeinträchtigtem Gesundheitsstatus (44). Im Falle eines Progresses erfolgt ein Stopp der laufenden Therapie. Die Patientin benötigt eine neue Therapie mit damit verbundenen neuen Nebenwirkungen und Änderungen des Ablaufes. Somit hat ein nachgewiesener Progress einen deutlichen Einfluss auf das psychologische Wohlbefinden der Patientin und die Lebensqualität. Die Folgen können depressive Reaktionen, Trauer und Verzweiflung sein. Der Nachweis eines Tumoransprechens in der Bildgebung oder zumindest eine Stabilisierung des Tumorfortschreitens ist für Patientinnen der wichtigste Grund, um überhaupt einer Systemtherapie zuzustimmen. Es ist daher ersichtlich, dass eine möglichst lange progressionsfreie Phase für die Patientin einen im Vergleich höheren Stellenwert hat als eine Abfolge mehrerer kurzer progressionsfreier Perioden im gleichen Zeitraum.

Der postulierte Zusammenhang eines verlängerten PFS mit der Lebensqualität wird durch die Ergebnisse zu den genannten Endpunkten in den Studien PALOMA-1 und PALOMA-2 bekräftigt: bei Auswertung der Lebensqualitätsskalen der eingesetzten patientenberichteten

Fragebögen konnte die Lebensqualität der Patientinnen trotz zusätzlicher Gabe von Palbociclib im Vergleich zum Placebo+Letrozol-Arm und des damit verbundenen erhöhten Risikos für das Auftreten von Nebenwirkungen erhalten bleiben. In einigen Bereichen der Lebensqualität zeigte sich ein numerischer, wenn auch nicht statistisch signifikanter Vorteil der Therapie mit Palbociclib+Letrozol gegenüber Placebo+Letrozol (siehe nachfolgend die Diskussion zu den genannten Endpunktkategorien).

Vor diesem Hintergrund ist der demonstrierte Vorteil für Palbociclib+Letrozol gemäß AM-NutzenV als eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, bestehend in einer erheblichen Verlängerung der Freiheit von schwerwiegenden Symptomen zu betrachten. Dies entspricht einem **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

Kategorie Morbidität, Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie:

Für diesen Endpunkt lässt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Palbociclib+Letrozol gegenüber Placebo+Letrozol ableiten – und zwar sowohl bei Berücksichtigung aller verabreichter Chemotherapeutika (HR [95%-KI]: 0,70 [0,52; 0,94]; p=0,0173) als auch bei Einschränkung auf ausschließlich intravenös applizierte chemotherapeutische Wirkstoffe (HR [95%-KI]: 0,66 [0,46; 0,95]; p=0,0244). Die mediane Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie (intravenös und/oder oral plus intravenös) wurde in beiden Behandlungsarmen noch nicht erreicht.

Die in diesen Fällen zum Einsatz kommenden Chemotherapeutika haben gemein, dass sie aufgrund ihrer ausgeprägten Toxizität starke Nebenwirkungen verursachen, welche im Vergleich zu endokriner Therapie einen deutlich stärkeren negativen Effekt auf das alltägliche Leben und die Lebensqualität der Patientinnen haben (12, 13), vgl. auch Abschnitt 4.2.5.2. Negativ hervorzuheben sind in diesem Kontext bei den von den Leitlinien empfohlenen Substanzklassen (Taxane und Anthrazykline) vor allem die hämatologischen Toxizitäten, Haarverlust, Stomatitis, Kardio- sowie Neurotoxizität (14-16). Die Furcht vor einer möglichen Chemotherapie ist die häufigste und auch schwerwiegendste Sorge, die Brustkrebspatientinnen Umfragen zufolge belastet (17). Auch bei Befragung von Überlebenden einer Brustkrebserkrankung wird die Chemotherapie bei der Frage nach der schlimmsten Erfahrung während der Behandlung sogar häufiger genannt als die eigentliche Krebsdiagnose (18). In der Praxis werden daher gegenwärtig verschiedene Strategien unter Zuhilfenahme der heute zur Verfügung stehenden zielgerichteten Therapieformen erprobt, mit dem Ziel, endokrine Resistenzen zu überwinden und die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie zu verlängern (19).

Eine Reduktion des Risikos, eine Folgetherapie beginnen zu müssen, um 30% stellt für die Patientinnen demnach eine deutliche Risikoreduktion für das Auftreten von körperlichen und psychosozialen Belastungen dar und ist dadurch in hohem Maße patientenrelevant. Auch der G-BA stellt klar, dass der Beginn einer Folgetherapie von hoher körperlicher und

psychosozialer Relevanz ist und stuft diesen Endpunkt aus diesem Grunde als patientenrelevant ein (65).

Vor diesem Hintergrund sind die Resultate zum Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie gemäß AM-NutzenV als eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, durch eine Verlängerung der Freiheit von schwerwiegenden Symptomen (bedingt durch die bekanntermaßen relevanten Nebenwirkungen von Chemotherapien) zu bewerten. Daraus ergibt sich ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

Kategorie Lebensqualität, Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PRO:

Die möglichst lange Erhaltung einer möglichst hohen Lebensqualität zählt bei Patientinnen mit fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs zu den Haupttherapiezielen.

Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen wurde mittels des FACT-B Fragebogens erhoben. Betrachtet wurden die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung des FACT-B oder seiner Subskalen sowie verschiedene Teilskalen. Mit Ausnahme der Domäne Emotionales Wohlbefinden zeigte sich in allen FACT-G Skalen und im FACT-G Total Score ein numerischer Vorteil von Palbociclib+Letrozol, der jedoch nicht statistisch signifikant war. Im FACT-B Total Score sowie in der Brustkrebs-spezifischen Skala BCS zeigten sich ebenso keine statistisch signifikanten Ergebnisse zwischen den Behandlungsarmen.

Bezüglich des Endpunktes Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PRO ist ein Zusatznutzen **nicht belegt**.

Die Resultate verdeutlichen jedoch, dass die zusätzliche Gabe von Palbociclib zu Letrozol im Vergleich zum Placebo+Letrozol-Arm und das damit verbundene erhöhte Risiko für das Auftreten von unerwünschten Ereignissen (vgl. auch die Diskussion zu den Sicherheitsendpunkten) keinen negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Patientinnen zur Folge hat. Dies gilt insbesondere mit Blick auf die Domänen körperliches Wohlbefinden und funktionales Wohlbefinden, bei denen sich sogar ein numerischer Vorteil von Palbociclib zeigt.

Kategorie Unerwünschte Ereignisse, Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE):

Die Meta-Analyse der Studiendaten zum Endpunkt SUE zeigte, dass im Palbociclib+Letrozol-Arm statistisch signifikant mehr SUE auftraten als im Vergleichsarm (Placebo+)Letrozol (HR [95%-KI]: 1,76 [1,19; 2,61]; p=0,0046). Hierdurch ergibt sich für den Endpunkt SUE gemäß AM-NutzenV ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Palbociclib gegenüber der zVT.

Kategorie Unerwünschte Ereignisse, Endpunkt Therapieabbruch aufgrund UE:

Insgesamt brachen im Vergleich zu (Placebo+)Letrozol mehr Patientinnen im Palbociclib+Letrozol-Arm die Therapie aufgrund von UE ab (HR [95%-KI]: 1,97 [1,09; 3,57]; p=0,0244). Hierdurch ergibt sich für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE gemäß AM-NutzenV ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Palbociclib gegenüber der zVT. Der statistisch signifikante Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist vor allem durch die Ergebnisse der Studie PALOMA-1 bedingt. Bei der Betrachtung der Ergebnisse auf Studienebene zeigte sich in der Studie PALOMA-2 für beide Behandlungsarme ein vergleichbarer Anteil an Patientinnen mit Therapieabbrüchen aufgrund von UE (9,2% vs. 5,4%; HR [95%-KI]: 3,90 [0,86; 17,60]; p=0,0572). Bei der Studie PALOMA-1 handelte es sich um eine unverblindete Phase-II-Studie. In einer Studie mit einer in der frühen Entwicklung befindlichen Substanz ist zu erwarten, dass die behandelnden Ärzte durch die Kenntnis der Behandlungszuweisung und durch die fehlende Erfahrung mit der Substanz vorsichtig agieren. Zudem sei angemerkt, dass in der Studie PALOMA-1 UE, die zum Therapieabbruch führten, mit Ausnahme von Neutropenien, jeweils von nur einer Patientin berichtet wurden (1). Auch in der Studie PALOMA-2 wurden UE, die zum Therapieabbruch führten, nur jeweils von wenigen Patientinnen berichtet, und es handelte es sich größtenteils um einzelne Ereignisse (2).

Kategorie Unerwünschte Ereignisse, Endpunkt UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4:

Bei den UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 zeigte die Meta-Analyse der Studien PALOMA-1 und PALOMA-2 einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Palbociclib+Letrozol (HR [95%-KI]: 5,49 [4,26; 7,08]; p-Wert<0,0001). Für diesen Endpunkt ergibt sich somit gemäß AM-NutzenV ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Palbociclib gegenüber der zVT. Der hier gezeigte statistisch signifikante Unterschied zuungunsten von Palbociclib+Letrozol hinsichtlich des Auftretens von Grad 3 oder 4 UE ist vor allem durch die Laborparameter Neutropenie und Leukopenie getriggert. Klinische Manifestationen im Sinne neutropenischer Infektionen und Sepsen traten bei keiner der Patientinnen in den beiden Studien auf. Darüber hinaus traten auch in der Studie PALOMA-1 bei keiner der Patientinnen im Palbociclib+Letrozol-Arm febrile Neutropenien auf. Auch in der Studie PALOMA-2 war der Anteil der Patientinnen mit einer febrilen Neutropenie gering (2,5% der Patientinnen). Zwar wurden im Palbociclib+Letrozol-Arm statistisch signifikant häufiger UE aus der SOC Infektionen berichtet, diese UE waren jedoch größtenteils milder Ausprägung und führten nicht zum Therapieabbruch (vgl. auch die Diskussion zu Sicherheitsendpunkten). Keines der nicht hämatologischen UE mit Grad 3 oder 4 trat in einer größeren Häufigkeit als 5% auf.

In einer weiteren Analyse wurden die UE vom Grad 3 oder 4, die als nicht durch die Patientin spür- oder wahrnehmbare Laborparameter eingeschätzt wurden, von den übrigen UE vom Grad 3 oder 4 differenziert (111), um eine für die Patientinnen relevantere Aussage zu erhalten. Die UE vom Grad 3 oder 4 zeigten abzüglich der genannten Laborparameter folgendes Bild: In der Studie PALOMA-2 kam es abzüglich der Laborparameter bei

156/444 Patientinnen (35,1%) im Palbociclib+Letrozol-Arm und bei 56/222 (25,2%) im Vergleichsarm zu einem UE vom Grad 3 oder 4 und damit zu einem möglicherweise spürbaren Ereignis. Das HR [95%-KI] betrug 1,47 [1,08; 1,99] zuungunsten des Palbociclib+Letrozol-Armes, der zugehörige p-Wert des Log-Rank-Tests ist 0,0132.

Kategorie Unerwünschte Ereignisse, Endpunkt UE von besonderem Interesse:

Für die UE von besonderem Interesse febrile Neutropenie, Asthenie, Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, erhöhte Gamma-Glutamyltransferase, Arthralgie, Rückenschmerzen, Schmerzen des Bewegungsapparates, Knochenschmerzen, Hautausschlag, Dyspnoe, Lungenembolie und Infektionen der oberen Atemwege zeigte sich in der Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Unter den UE von besonderem Interesse mit statistisch signifikantem Ergebnis befanden sich Laborparameter der Kategorie Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Neutropenie, Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie) und Untersuchungen (Verminderte Leukozytenzahl, Erhöhte Aspartat-Aminotransferase). Veränderungen von Laborparametern sind durch die Patientin überwiegend nicht direkt spürbar (Ausnahme: Anämie). Die Erfassung dieser UE erfolgt in klinischen Studien gemäß dem vorgeschriebenen Monitorieren von Nebenwirkungen. Für die direkt durch die Patientin wahrnehmbaren UE Fatigue, Stomatitis, Haarausfall, Verminderter Appetit, Infektionen und Influenza zeigte sich gemäß AM-NutzenV ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Palbociclib gegenüber der zVT.

Wie bereits ausgeführt, spiegelte sich der statistisch signifikante Unterschied zuungunsten von Palbociclib+Letrozol hinsichtlich des Auftretens von Leukopenien und Neutropenien nicht in klinischen Manifestationen im Sinne neutropenischer Infektionen und Sepsen wider. Febrile Neutropenien, wie sie bei chemotherapieassoziierten Neutropenien häufig sind, traten in der PALOMA-1 gar nicht, in der PALOMA-2 zu 2,5% im Palbociclib+Letrozol-Arm auf. Zudem wurde in einer Post-hoc-Analyse gezeigt, dass die in der Studie PALOMA-1 auftretenden Neutropenien reversibel waren, selbstlimitierend verliefen und größtenteils durch Dosisreduktionen und/oder Dosisverzögerungen kontrolliert werden konnten. Auch in präklinischen Studien mit Palbociclib wurde gezeigt, dass die Gabe von Palbociclib zu einer geringfügigen Reduktionen reifer Blutzellen (Erythrozyten, Thrombozyten, Monozyten und Granulozyten) führt, die sich nach Absetzen der Therapie nach wenigen Tagen wieder normalisierten (20). In in vitro-Versuchen mit humanen mononukleären Knochenmarks-Zelllinien wurde gezeigt, dass der Grund für die reversible myelosuppressive Wirkung darin liegt, dass Palbociclib im Zellzyklus den Übergang aus der G1- in die S-Phase in multipotenten Vorläuferzellen nur blockiert, deren Funktionalität jedoch nicht beeinträchtigt. Chemotherapeutische Substanzen hingegen verursachen bleibende DNA-Schäden und apoptotischen Zelltod (21). Die mediane Dauer der Neutropenie-Episoden vom Grad 3 oder 4 betrug jeweils 7 Tage (22). Therapieabbruch-bedingende Neutropenien kamen lediglich bei jeweils 5 Patientinnen in den Palbociclib+Letrozol-Armen der Studien PALOMA-1 und

PALOMA-2 vor. Der Gebrauch an G-CSF (Filgrastim, Pegfilgrastim, Lenograstim oder Lipegfilgrastim) zur Stimulation der Granulozyten- und Makrophagenbildung konnte im Palbociclib+Letrozol-Arm auf etwa je 10% der Patientinnen in den Studien PALOMA-1 und PALOMA-2 beschränkt werden (1, 2, 22). Auch die sehr niedrige Rate des Einsatzes weiterer Immunostimulanzien verdeutlicht, dass das im Vergleich zur zVT gehäufte Auftreten von Neutropenien nicht grundsätzlich mit therapierelevanten Konsequenzen verbunden ist.

Weitere unter Behandlung mit Palbociclib+Letrozol häufiger auftretende hämatologische UE waren Anämie und Thrombozytopenie. Die genauere Betrachtung dieser UE zeigt, dass die beobachteten Effekte in der Regel größtenteils von milder Art (CTCAE-Grad 1 oder 2) waren und kaum Auswirkungen auf die Behandlung mit Palbociclib (Therapieabbrüche oder Dosismodifikationen) hatten. Auch bei den UE aus der Kategorie Untersuchungen verminderte Leukozytenzahl und erhöhte Aspartat-Aminotransferase handelt es sich prinzipiell um für die Patientin nicht spürbare Laborparameter.

Zu den für die Patientinnen spürbaren UE, für die ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Palbociclib+Letrozol gezeigt wurde, gehören die UE Fatigue, Stomatitis, Haarausfall, verminderter Appetit und UE aus der SOC Infektionen. Zu den am häufigsten berichteten UE (≥10% der Patientinnen) innerhalb der SOC Infektionen zählten Infektionen der oberen Atemwege, Nasopharyngitis und Influenza in der Studie PALOMA-1 und Infektionen der oberen Atemwege, Nasopharyngitis und Harnwegsinfektionen in der Studie PALOMA-2. Bei diesen UE handelte es sich zum überwiegenden Großteil um UE mit milder Ausprägung (CTCAE-Grad 1 oder 2) und nur in zwei Patientinnen führte ein UE aus der SOC Infektionen zum Therapieabbruch (1, 2). Auch die UE Fatigue, Haarausfall und verminderter Appetit waren überwiegend mild (1, 2). Diese UE sind zudem im Rahmen einer Krebstherapie bekannte häufig auftretende Nebenwirkungen, die sich in der überwiegenden Zahl der Fälle gut durch den behandelnden Arzt kontrollieren lassen. Stomatitiden sind bekannte Begleiterscheinungen, die häufig bei einer Chemotherapie auftreten, jedoch auch bei zielgerichteten Therapien wie Everolimus häufig beobachtet werden. So war Stomatitis in der Everolimus Zulassungsstudie BOLERO-2, in der postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem/HER2-negativem fortgeschrittenem Brustkrebs behandelt wurden, das am häufigsten auftretende UE. Auch schwere Stomatitiden vom Grad 3 oder 4 traten unter Everolimus gegenüber dem Vergleichsarm gehäuft auf (8% vs. 1%) (23). In der Studie PALOMA-1 waren hingegen alle UE Stomatitis von milder Ausprägung (CTCAE-Grad 1 oder 2) und führten zu keiner Dosisreduktion oder Therapieabbrüchen (1). Auch in der Studie PALOMA-2 hatte lediglich eine Patientin (0,2%) ein UE Stomatitis vom Grad 3; alle anderen Ereignisse waren mild (CTCAE-Grad 1 oder 2). Keine der Patientinnen brach die Therapie aufgrund von Stomatitis ab und es gab keine Dosisreduktionen aufgrund dieses UE (2).

Zusammenfassende Bewertung der Resultate in der Kategorie Unerwünschte Ereignisse:

Bei den Endpunkten SUE, Therapieabbruch aufgrund von UE und UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von

Palbociclib+Letrozol. Bei den UE von besonderem Interesse, in denen sich ein geringerer Nutzen der Therapie mit Palbociclib zeigte, handelt es sich vornehmlich um hämatologischen UE, die – mit Ausnahme der Anämie – für die Patientinnen nicht spür- oder wahrnehmbar und darüber hinaus reversibel sind. Hierzu gehören Laborparameter der Kategorie Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Neutropenie, Leukopenie, Thrombozytopenie), sowie Untersuchungen (verminderte Leukozytenzahl, erhöhte Aspartat-Aminotransferase). Der statistisch signifikante Unterschied zuungunsten von Palbociclib+Letrozol hinsichtlich des Auftretens von Grad 3 oder 4 UE ergibt sich vorwiegend durch die Laborparameter Neutropenie und Leukopenie, welche sich jedoch nicht in einer klinischen Manifestation im Sinne neutropenischer Infektionen und Sepsen widerspiegeln. Febrile Neutropenien traten in der Studie PALOMA-1 gar nicht, in der Studie PALOMA-2 zu 2,5% im Palbociclib+Letrozol-Arm auf. Die gegenüber einer Chemotherapie eher untergeordnete Rolle an klinisch relevanten Neutropenien veranlasst nicht zu einer grundsätzlichen Gabe von G-CSF, sondern beschränkt diese auf einen überschaubaren Anteil von ca. 10%. Zu den direkt patientenrelevanten UE, für die ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Palbociclib+Letrozol gezeigt wurde, gehören die UE Anämie, Fatigue, Stomatitis, Haarausfall, verminderter Appetit und UE aus der SOC Infektionen (inklusive Influenza). Die genauere Betrachtung dieser patientenrelevanten UE zeigt, dass die beobachteten Effekte in der Regel größtenteils von milder Art (CTCAE-Grad 1 oder 2) waren und kaum Auswirkungen auf die Behandlung mit Palbociclib (Therapieabbrüche oder Dosismodifikationen) hatten. Diese UE sind zudem im Rahmen einer Krebstherapie bekannte häufig auftretende Nebenwirkungen, die in der überwiegenden Zahl der Fälle durch den behandelten Arzt gut diagnostizier- und behandelbar und reversibel sind. Wie bereits gezeigt, hatten die unter Palbociclib im Vergleich zur zVT gehäuft auftretenden UE zudem keinen negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Patientinnen.

In der Summe ergibt sich somit für die unter der Kategorie Unerwünschte Ereignisse zusammengefassten Endpunkte ein **Hinweis auf einen geringeren Nutzen** der Kombination aus Palbociclib+Letrozol gegenüber Placebo+Letrozol; dieser ist nach Berücksichtigung der vorstehenden Argumente jedoch insgesamt als von **geringem Ausmaß** einzustufen. In der klinischen Gesamtbetrachtung zeigt sich das Sicherheitsprofil als sehr gut handhabbar und überdies auch **ohne Einfluss auf das Nutzen-Risikoprofil von Palbociclib+Letrozol gegenüber der zVT.**

Die nachfolgende Tabelle 4-95 fasst alle Endpunkte, in denen statistisch signifikante Effekte beobachtet werden konnten, noch einmal in einer Übersicht zusammen.

Tabelle 4-95: Übersicht über den Zusatznutzen auf Endpunktebene

Zusatznutzen-Dimension	**Endpunkt**	**Zusatznutzen in der Gesamtpopulation**
Mortalität	OS	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Morbidität	PFS	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen

Zusatznutzen-Dimension	Endpunkt	Zusatznutzen in der Gesamtpopulation
	Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
	Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Schwerwiegende bzw. schwere Symptome (Nebenwirkungen)	SUE	Hinweis auf einen Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
	Therapieabbruch aufgrund UE	Hinweis auf einen Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
	UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4	Hinweis auf einen Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Symptome (Nebenwirkungen)	Neutropenie	Hinweis auf einen Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
	Anämie	Hinweis auf einen Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
	Leukopenie	Hinweis auf einen Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
	Thrombozytopenie	Hinweis auf einen Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
	Fatigue	Hinweis auf einen Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
	Stomatitis	Hinweis auf einen Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
	Verminderte Leukozytenzahl	Anhaltspunkt für einen Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
	Erhöhte Aspartat-Aminotransferase	Hinweis auf einen Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
	Haarausfall	Hinweis auf einen Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
	Verminderter Appetit	Hinweis auf einen Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
	Infektionen	Hinweis auf einen Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
	Influenza	Hinweis auf einen Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie		

Zusatznutzen in der Gesamtschau:

Bei der Betrachtung der Ergebnisse der Studien PALOMA-1 und PALOMA-2 zeigt sich im patientenrelevanten Morbiditätsendpunkt PFS ein deutlicher und statistisch signifikanter

Vorteil der Kombination Palbociclib+Letrozol gegenüber der zVT. Ein Überlebensvorteil kann aufgrund der unreifen Datenlage der eingeschlossenen Studien zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht gezeigt werden. Basierend auf den Ergebnissen der STE-Analyse und den vorliegenden statistisch signifikanten Ergebnissen zum Endpunkt PFS lässt sich aus dem Resultat zum PFS ein Zusatznutzen für Palbociclib+Letrozol in der Endpunktkategorie Mortalität ableiten und ergibt einen Vorteil im Gesamtüberleben mit nicht quantifizierbarem Ausmaß. Eine Verlängerung des PFS ermöglicht – wie im Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben – ein Hinauszögern des Krankheitsfortschritts und der Umstellung auf neue Maßnahmen bzw. Therapien, die mit neuen und teilweise stärkeren Nebenwirkungen verbunden sind. Unter Therapie mit Palbociclib+Letrozol konnte neben der deutlichen Verlängerung des PFS gegenüber der zVT auch eine signifikante Verbesserung in der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie sowie in der Zeit bis zur ersten intravenösen Chemotherapie beobachtet werden. Das Hinauszögern der Notwendigkeit einer Folgetherapie stellt für die Patientinnen eine deutliche Risikoreduktion für das Auftreten von körperlichen und psychosozialen Belastungen dar und ist damit in hohem Maße patientenrelevant.

Dem Zusatznutzen der Therapie mit Palbociclib hinsichtlich der Endpunkte PFS und Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie stehen statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Palbociclib bei den UE gegenüber; diese betreffen zum großen Teil nicht direkt von der Patientin spürbare Parameter wie Blutwerte ohne dass, bei entsprechender Dosismodifikation, dadurch das Immunsystem der betroffenen Patientinnen nachweislich beeinträchtigt wurde, und Symptome wie Fatigue, Stomatitis, Haarausfall und verminderter Appetit, also im Rahmen einer Krebstherapie bekannte häufig auftretende Nebenwirkungen, die zum größten Teil von milder Ausprägung waren und sich in der überwiegenden Zahl der Fälle gut durch den behandelnden Arzt kontrollieren lassen. Auch die unter Therapie mit Palbociclib gehäuft auftretenden UE aus der SOC Infektionen waren zum größten Teil mild. Die hier aufgeführten statistisch signifikanten Unterschiede zuungunsten von Palbociclib+Letrozol hinsichtlich einiger UE, spiegelten sich nicht in einer Verschlechterung der Lebensqualität wider. In der Studie PALOMA-2 blieb die Lebensqualität unverändert – die zusätzliche Gabe von Palbociclib zu Letrozol hatte keinen negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Patientinnen.

Zusammengefasst zeigt sich für Palbociclib in Kombination mit Letrozol eine signifikante und klinisch relevante erhebliche Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und der Zeit bis zum Beginn einer nachfolgenden Chemotherapie sowie ein Erhalt der Lebensqualität bei zusätzlicher Gabe von Palbociclib zu Letrozol. Dies trägt somit dem hohen innovativen Stellenwert von Palbociclib insbesondere vor dem Hintergrund des therapeutischen Bedarfs Rechnung. Bereits die Ergebnisse zum Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie sowie der nachweisliche Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität begründen allein die Ableitung eines **geringen Zusatznutzens** von Palbociclib+Letrozol gegenüber der zVT. Dies gilt auch unter Berücksichtigung des geringeren Nutzens in der Kategorie Unerwünschte Ereignisse, welcher jedoch auf Resultaten zu Endpunkten basiert, die sehr gut handhabbar und ohne Einfluss auf das Nutzen-Risikoprofil von Palbociclib+Letrozol waren. Durch zusätzliche Betrachtung der signifikanten und klinisch

relevanten erheblichen Verlängerung des progressionsfreien Überlebens sowie deren Übertragbarkeit auf das Gesamtüberleben basierend auf den Ergebnissen der durchgeführten STE-Analyse ergibt sich in der Gesamtschau aller Ergebnisse ein **erheblicher Zusatznutzen** für die Therapie mit Palbociclib+Letrozol gegenüber der zVT.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-96: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
(Behandlung von) Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer	erheblich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht relevant, da kein indirekter Vergleich vorgelegt wurde.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht relevant, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien oder weitere Untersuchungen vorgelegt wurden.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[13], Molenberghs 2010[14]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[15]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[16]) soll

[13] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[14] *Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.*
[15] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[16] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

In der hier ausgewerteten Studie PALOMA-1 konnte bezüglich des OS ein numerischer Vorteil der Therapie mit Palbociclib gegenüber der zVT festgestellt werden, der jedoch nicht statistisch signifikant war (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,81 [0,49; 1,35]; p=0,4210). Das mediane Überleben wurde aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen (insgesamt 61) in beiden Behandlungsgruppen noch nicht erreicht, daher sind die Daten zum Gesamtüberleben als unreif zu betrachten. Zum Zeitpunkt der Auswertung der Studiendaten der Studie PALOMA-2 wurde die präspezifizierte Anzahl an Todesfällen noch nicht erreicht (34% der 390 präspezifizierten Todesfälle), weshalb die Patientinnen bis zur finalen Analyse des OS weiter beobachtet werden.

Aufgrund der noch unreifen Datenlage der Studien können keine tragfähigen statistischen Aussagen zum OS getroffen werden.

In diesem Abschnitt wird daher der Zusammenhang zwischen dem patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben (OS) und dem therapie- und patientenrelevanten Endpunkt PFS (vgl. Abschnitt 4.2.5.2) bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen/metastasierten Brustkrebs untersucht, um ggf. eine Schlussfolgerung auf einen Effekt bezüglich des patientenrelevanten Endpunkts OS aus den Ergebnissen des Endpunkts PFS zu ziehen.

4.5.4.1 Methodik für die Verwendung von Surrogatendpunkten

4.5.4.1.1 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es, im vorliegenden Indikationsgebiet durch korrelationsbasierte Methodik den Endpunkt PFS als Surrogat für OS zu validieren. In Abhängigkeit der Resultate soll in einem zweiten Schritt überprüft werden, ob anhand des

Surrogate-Threshold-Effect (STE)-Ansatzes eine Schlussfolgerung auf einen Effekt bezüglich des patientenrelevanten Endpunkts OS aus den Ergebnissen des Endpunkts PFS der Studien des zu bewertenden Arzneimittels möglich ist. Zur Beantwortung dieser Frage wird eine umfassende systematische Literaturrecherche durchgeführt, in der nach RCT gesucht wird, die postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs behandeln.

4.5.4.1.2 Kriterien für den Einschluss von Studien

Die Studien im vorliegenden Anwendungsgebiet PALOMA-1 und PALOMA-2 wurden an postmenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs durchgeführt, die zuvor keine Behandlung für ihre lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben (Erstlinie). Die in die Studien eingeschlossenen Patientinnen wurden in die Behandlungsarme Palbociclib in Kombination mit Letrozol oder Letrozol und Placebo randomisiert. Für die Suche nach Studien zur Validierung werden die folgenden Kriterien angewendet:

Tabelle 4-97: Ein-/Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT für die Verwendung von Surrogatendpunkten

	Einschlusskriterien	**E**	**Ausschlusskriterien**	**A1**
Patientenpopulation	Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs (ab Erstlinie für lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung)	1	Rein HER2-positive, HR-negative Population Populationen die nur Patientinnen mit DCIS, frühem (Stadium I und II), operablem oder inflammatorischem Brustkrebs einschließen Andere Krebsarten	1
Intervention	Ein Arm der Studie enthält Fulvestrant, Letrozol, Tamoxifen, Anastrozol oder Exemestan	2	Neoadjuvante oder adjuvante Therapie	2
Komparator	Jegliche medikamentöse Therapie in Mono- oder Kombinationstherapie[1]	3	Nicht-medikamentöse Therapien (z. B. chirurgische Eingriffe)	3
Endpunkte	OS oder PFS oder TTP (oder Endpunkt mit ähnlicher Operationalisierung wie PFS)[2] Effektschätzer Hazard Ratio + KI oder Hazard Ratio + SE für die gesuchten Endpunkte muss berichtet sein	4	Nur Mediane für die gesuchten Endpunkte berichtet Es liegt kein Hazard Ratio für die gesuchten Endpunkte vor Es liegt kein KI oder SE für die gesuchten Endpunkte vor Keiner der gesuchten Endpunkte berichtet	4
Studientyp	RCT oder Meta-Analysen[3] basierend auf RCT	5	Andere Studientypen	5
Studiendauer	Keine Einschränkung	6		6

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A1
Publikationstyp	Vollpublikation verfügbar, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügende und für die Nutzenbewertung relevante Primärdaten enthält	7	Conference Abstracts, allg. Review-Artikel, narrative Reviews, nicht verfügbare Quellen	7
Sprache	Englisch, Deutsch	8	Andere Sprachen	8

1: Da die Methode des STE-Konzepts vorsieht, die Ergebnisse des PFS der relevanten Palbociclib-Studien mit dem Ergebnis des STE in Relation zu setzen, können Palbociclib-Studien selbst nicht für Berechnung des STE verwendet werden. Studien mit dem Wirkstoff Palbociclib wurden letztendlich ausgeschlossen.

2: Bei der Selektion der Volltexte bezüglich der Operationalisierung von PFS bzw. TTP wurde festgestellt, dass Progress für PFS bzw. TTP in den Publikationen auf unterschiedliche Weise erhoben wurde, z. B. nach RECIST oder WHO-Kriterien. Diese Kriterien unterscheiden sich jedoch in einigen relevanten Punkten voneinander (112). Bei der Auswahl der Studien für die Analyse zur Verwendung von Surrogatendpunkten wird daher in Bezug auf die Operationalisierung von PFS bzw. TTP auf den aktuellen Standard der RECIST-Kriterien beschränkt, Studien mit anderen Erhebungen des Progresses wurden letztendlich ausgeschlossen. Genaueres siehe Abschnitt 4.5.4.2.1.

3: Meta-Analysen werden lediglich zur Überprüfung des identifizierten Studienpools verwendet und werden nicht als ein- oder ausgeschlossene Volltexte aufgeführt.

CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; DCIS: duktales Carcinoma in situ, HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor-2, HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv, HR-negativ: Hormonrezeptor-negativ; KI: Konfidenzintervall, OS: Gesamtüberleben, PFS: Progressionsfreies Überleben, RCT: Randomized Controlled Trial , SE: Standardfehler, TTP: Time To Progression

Patientenpopulation

Generell werden Studien, in denen mindestens 80% der Patientenpopulation den gesuchten Charakteristika entsprechen, eingeschlossen (27).

Für das hier vorliegende Anwendungsgebiet bedeutet dies, dass RCT in den Studienpool eingeschlossen werden, in denen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem (nicht zugänglich für Resektion oder Radiotherapie mit kurativer Intention) oder metastasiertem Brustkrebs behandelt werden.

Die Patientenpopulation bezieht sich auf Frauen, die bezüglich ihrer lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung noch keine Vorbehandlung erhalten haben (Erstlinie). In der Suche nach RCT werden zunächst Studien aller Linien eingeschlossen. Anschließend wird in einer Sensitivitätsanalyse untersucht, ob hinsichtlich der Therapielinie Heterogenität in den Ergebnissen zum STE vorliegt.

Studien, deren Population ausschließlich frühe Stadien des Brustkrebses (Stadium I und Stadium II), duktales Carcinoma in situ (DCIS) und inflammatorischer Brustkrebs beinhalten, werden ausgeschlossen. Studien mit ausschließlich HER2-positiven oder HR-negativen Populationen werden ebenfalls ausgeschlossen.

Ist der Hormonrezeptor-Status einer Studie nicht zu entnehmen, wird als unterschätzte Annäherung der ER-Status für die Berechnungen herangezogen.

Der HER2-Rezeptor und dessen Rolle bei Krebs wurde vor etwa 30 Jahren entdeckt und die Zulassung von Herceptin® bei der FDA für den metastasierten Brustkrebs erfolgte im Jahr 1998 (113). Ebenfalls im Jahr 1998 erfolgte die Zulassung von Herceptest™ (113), einem ersten Test zur Bestimmung des HER2-Status. In Publikationen vor dem Jahr 1998 war es daher noch nicht gängig, dass der HER2-Status berichtet wird. Um solche potenziell relevanten Studien nicht gänzlich auszuschließen, werden für diese Studien Einschätzungen zur Patientenpopulation basierend auf epidemiologischen Daten durchgeführt. Der Anteil der Brustkrebs-Patientinnen mit einer Überexpression des HER2-Rezeptors (HER2-positiv) liegt allgemein bei etwa 15-20%, der Anteil ohne Überexpression von HER2 (HER2-negativ) entsprechend bei 80-85% (110, 114, 115). Bei HR-positiven Patientinnen liegt der Anteil von HER2-negativem Rezeptorstatus bei 81,9% (116). Dieser Anteil wird auch bei den Patientenpopulationen von Studien erwartet, in denen Patientinnen HR-positiv sind, jedoch der HER2-Status nicht berichtet ist. Anhand des oben genannten Anteils werden daher für Studien die lediglich den Hormonrezeptor-Status berichten, Berechnungen durchgeführt und überprüft, ob die Patientenpopulation insgesamt 80% der Charakteristika erfüllt. Studien in denen der HER2-Status nicht berichtet ist oder als unbekannt angegeben ist, jedoch die weiteren Kriterien für die Population erfüllt sind, werden ggf. auf Basis solcher Berechnungen in den Studienpool für die Analyse des STE eingeschlossen, falls alle weiteren Kriterien bezüglich Einschlusskriterien hinreichend erfüllt sind.

Für Studien in denen der Hormonrezeptor-Status nicht angegeben ist oder Teile der Population einen unbekannten Hormonrezeptor-Status aufweisen, wird entsprechend epidemiologischer Daten davon ausgegangen, dass etwa 64,5% dieser Patientinnen einen positiven Hormonrezeptorstatus und einen negativen HER2-Status aufweisen (116).

Intervention und Komparator:

Als primäre „Intervention“ (diese können auf der Seite der Intervention als auch auf der Seite des Komparators auftreten) wird die endokrine Therapie Letrozol der Studien PALOMA-1 und PALOMA-2 berücksichtigt. Des Weiteren werden zusätzlich die versorgungsrelevanten und bezüglich der Wirksamkeit vergleichbaren endokrinen Therapien Fulvestrant, Tamoxifen, Anastrozol und Exemestan mit berücksichtigt (9, 10). Diese vier endokrinen Therapien werden aufgrund des Versorgungskontextes als alternative therapeutische Option für den in den Studien PALOMA-1 und PALOMA-2 verwendeten Komparator Letrozol erachtet.

Auf der Gegenseite werden jegliche medikamentöse Therapien berücksichtigt. Diese können sowohl in Mono- oder Kombinationstherapien vorliegen. Studien, die ausschließlich Chemotherapien miteinander vergleichen werden ausgeschlossen. Studien die sich mit chirurgischen Interventionen oder andere nicht-medikamentöse Therapien vergleichen, werden ebenfalls ausgeschlossen.

Endpunkte:

Es werden Studien eingeschlossen, die den therapie- und patientenrelevanten Endpunkt PFS (bei vergleichbarer Operationalisierung auch TTP) sowie den patientenrelevanten Endpunkt

OS erhoben haben. Für die Analyse des STE werden für diese Endpunkte der Effektschätzer HR inklusive Angabe der Variabilität (KI oder Standardfehler) benötigt.

Operationalisierung PFS:

- definiert als Zeitintervall zwischen Randomisierung und Krankheitsprogression oder Tod durch jegliche Ursache

Operationalisierung TTP (Beispiele):

- definiert als das Zeitintervall in Tagen zwischen Randomisierung und erster dokumentierter Krankheitsprogression in Tagen geteilt durch 365.
- Zeit bis zur Progression, definiert als Zeitintervall zwischen Randomisierung und objektiver Krankheitsprogression.
- definiert als Zeitintervall zwischen Randomisierung und dem Beginn eines Rückfalls oder einer Krankheitsprogression.

Studientyp:

Es wird nach randomisierten kontrollierten Studien (RCT) gesucht, da diese, sofern methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind. Andere Studiendesigns wie retrospektive Kohortenstudien werden ausgeschlossen.

Zusätzlich werden Meta-Analysen basierend auf RCT bei der Selektion berücksichtigt; sie werden jedoch nicht als ein- oder ausgeschlossene Volltexte aufgeführt. Identifizierte Meta-Analysen werden zur Überprüfung des Studienpools für die Analyse des STE herangezogen.

Studiendauer:

Bezüglich der Studiendauer wurden keine Einschränkungen hinsichtlich der in die Nutzenbewertung einzuschließenden Studien vorgenommen.

4.5.4.1.3 Informationsbeschaffung

Bibliografische Literaturrecherche

Die Literaturrecherche wurde gemäß den Vorgaben in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie im Cochrane (Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database) durchgeführt, wobei für jede der Datenbanken eine eigene individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt wurde. Die einzelnen Suchen wurden jeweils auf der Plattform OVID SP (http://ovidsp.ovid.com/) umgesetzt. Um die Recherche möglichst sensitiv zu halten, wurden die verwendeten Suchbegriffe dabei so formuliert, dass lediglich eine Eingrenzung auf Brustkrebs im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium sowie auf die Anwendung der endokrinen Therapien Fulvestrant, Tamoxifen, Letrozol, Anastrozol und Exemestan erfolgte. Weitere Einschränkungen (z. B. bezüglich des Zeitpunktes der Veröffentlichung oder

der Sprache) wurden anhand der Suchstrategie nicht vorgenommen. Eine Einschränkung der Selektion auf die höchste verfügbare Evidenz erfolgte in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE unter Verwendung des etablierten RCT-Filters nach Wong et al. 2006 (28).

Die Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche sind in Abschnitt 4.5.4.2.1 zusammengefasst. Die vollständigen Suchstrategien sind samt Trefferzahlen in Anhang 4-A dokumentiert.

Selektion relevanter Studien

Die mittels der beschriebenen Recherche erhaltenen Treffer wurden zunächst anhand von Titel/Abstract von zwei Personen unabhängig voneinander auf Grundlage der in Tabelle 4-97 spezifizierten Ein-/Ausschlusskriterien evaluiert. Publikationen, die eines der Ausschlusskriterien erfüllten bzw. eines der Einschlusskriterien nicht erfüllten, wurden ausgeschlossen. Potenziell relevante Publikationen wurden im Volltext anhand der prädefinierten Kriterien erneut bewertet. Dabei werden vorerst Publikationen eingeschlossen, bei denen zumindest einer der relevanten Endpunkte OS, PFS oder TTP berichtet wird. Anschließend werden die potenziell relevanten Publikationen einzelnen Studien zugeordnet. Anhand der potenziell relevanten Publikationen dieser Studien erfolgt eine Einschätzung anhand epidemiologischer Daten, ob die Studienpopulation zu 80% der gesuchten Patientenpopulationen entsprechen könnte. Des Weiteren wird anhand dieser Zuordnung beurteilt, für welche Studie alle notwendigen Daten vorliegen bzw. in welcher Publikation die aktuellsten Daten einer Studie für die STE-Analyse präsentiert werden. Studien, für die nur eine Publikation vorliegt und nur ein relevanter Endpunkt berichtet wird, werden ausgeschlossen. Studien mit dem Wirkstoff Palbociclib werden ausgeschlossen, da die Ergebnisse des PFS der relevanten Palbociclib-Studien des nachfolgend ermittelten STE gegenübergestellt werden. Etwaige Diskrepanzen zwischen den beiden reviewenden Personen wurden diskutiert und im Konsens bzw. unter Heranziehen einer dritten unabhängigen Meinung gelöst.

4.5.4.1.4 Statistische Methodik

Korrelationsbasierte Methodik

Das IQWiG hat im Rahmen eines Rapid Report Methoden zur Validierung von Surrogatendpunkten dargestellt und Empfehlungen zur Verwendung von korrelationsbasierten Verfahren ausgesprochen (4). In diesen Methoden werden die Einschätzung der Aussagesicherheit der Studienergebnisse und der Zusammenhang zwischen den Effektschätzern des Surrogats und des patientenrelevanten Endpunkts auf Studienebene einbezogen. Der Zusammenhang wird mit dem Korrelationskoeffizienten r bzw. dem Bestimmtheitsmaß R^2 und entsprechendem KI gemessen. Für den Nachweis der Validität des Surrogats müssen eine hohe Korrelation sowie eine hohe Aussagesicherheit der Studienergebnisse vorliegen. Eine Anwendung der korrelationsbasierten Methodik ist nur möglich wenn mindestens vier Studien vorliegen, da andernfalls kein KI für r berechnet werden kann.

Nach der im Rapid Report erläuterten Methodik wird die Stärke der Korrelation auf dem 95%-KI des Korrelationskoeffizienten zwischen den Effektschätzern des Surrogatendpunkts und des patientenrelevanten Endpunkts in die Kategorien hoch, mittel und niedrig klassifiziert. Hohe Korrelation besteht dann, wenn das KI vollständig über 0,85 liegt. In Verbindung mit hoher Aussagesicherheit der Ergebnisse ist dies Voraussetzung für den Nachweis einer Validität des Surrogats. Wenn das KI vollständig unter 0,7 liegt, wird von niedriger Korrelation gesprochen und es ist keine Aussage über die Validität des Surrogats möglich. In allen anderen Fällen, in denen die eben genannten Grenzwerte nicht komplett über- bzw. unterschritten werden, liegt mittlere Korrelation vor. Die Validität des Surrogats ist dann unklar.

STE-Konzept

Im Falle einer mittleren Korrelation kann das von Burzykowski und Kollegen (3) beschriebene Konzept des STE zur Festlegung von Schwellenwerten für den Effektschätzer des Surrogatendpunkts angewandt werden. Dieses bietet im Rahmen der vorliegenden Studienlage die Möglichkeit eine Schlussfolgerung auf einen Effekt bezüglich des patientenrelevanten Endpunkts zu ziehen. Im Rapid Report wird hierfür ein meta-analytischer Ansatz auf Studienebene verwendet. Anhand der Daten zum patientenrelevanten Endpunkt und Surrogatendpunkt wird eine Meta-Regression mit zufälligen Effekten und Moderatorvariable $HR_{PFS/TTP}$ sowie Schätzer für Heterogenität nach DerSimonian-Laird durchgeführt. Die Gewichtung erfolgt dabei über die Standardfehler der $HR_{PFS/TTP}$, sodass Studien mit präziseren Effektschätzern höheren Einfluss im Modell erhalten. Da die Publikationen gewöhnlich Standardfehler nicht berichten, erfolgt die Rückrechnung dieser über das berichtete 95%-KI des HR durch $(\log(HR)-\log(HR_{lowerBound}))/z_{(0,975)}$, wobei $z_{(0,975)}$ das 0,975-Quantil der Standardnormalverteilung ist. Anschließend wird ein Konfidenzband (auf dem Signifikanzniveau $\alpha=0,05$) für HR_{OS} bestimmt. Der STE ergibt sich als der minimale Wert, den HR_{PFS} annehmen darf, sodass das HR_{OS} gerade noch statistisch signifikant ist, d. h. die obere Grenze des KIs für das HR_{OS} gerade noch unterhalb von 1 liegt. Die Implementierung erfolgt anhand der Statistik-Software `R` (117) mithilfe der Funktion `rma.uni` aus dem `metafor`-Paket (118). Eine Anwendung des STE-Konzepts ist nur möglich, wenn mindestens drei Studien vorliegen, da andernfalls keine Metaregression berechnet werden kann.

Settings/Sensitivitätsanalysen

Im Rahmen der Surrogatvalidierung soll in Sensitivitätsanalysen überprüft werden, ob gewisse Faktoren eine bedeutsame Heterogenität bezüglich des Zusammenhangs der Effektschätzer für Surrogatendpunkt und patientenrelevanten Endpunkt bewirken (119).

Die in Tabelle 4-97 beschriebene Recherche nach geeigneten RCT kann sowohl Studien einschließen, die das Therapieschema Kombinationstherapie vs. Monotherapie aufweisen als auch Studien, die einen reinen Vergleich zweier Monotherapien darstellen. Außerdem ist die Recherche nicht hinsichtlich der Therapielinie oder der Berichterstattung des HER2-Status eingeschränkt. Um diese Unterschiede zu berücksichtigen werden Sensitivitätsanalysen zu den genannten Faktoren betrachtet. Der Gesamtstudienpool (Setting 1) enthält alle in der

Recherche identifizierten und für die Analyse zur Verwendung von Surrogatendpunkten relevanten Studien. Weitere Settings, in denen die Faktoren HER2-Status (Setting 2 –HER2-Status der Patientinnen berichtet bzw. nicht berichtet), Therapielinie (Setting 3 – Erstlinie bzw. andere/gemischte Linien) sowie Therapieschema (Setting 4 – Kombinationstherapie vs. Monotherapie bzw. Monotherapie vs. Monotherapie) untersucht werden, dienen der Überprüfung einer aussagesicheren Validierung (siehe Tabelle 4-98).

Wie bereits in Abschnitt 4.5.4.1.2 erwähnt, kann der Gesamtstudienpool auch RCT enthalten, in denen der Anteil an HER2-negativen Patientinnen auf Einschätzungen anhand epidemiologischer Daten zur Patientenpopulation beruht. Für diese Studien ist unklar, wie die Anteile an HER2-positiven und HER2-negativen Patientinnen tatsächlich verteilt sind. Die Information über den HER2-Status ist von besonderem Interesse, da Mammakarzinome mit positivem HER2-Rezeptorstatus im Vergleich zu den anderen Subtypen ohne entsprechende Therapie eine insgesamt schlechtere Prognose, eine höhere Rezidivrate und ein kürzeres Überleben aufweisen (108, 115). In Setting 2 wird untersucht, ob die Angabe des HER2-Status in der Publikation Einfluss auf die Ergebnisse der statistischen Analyse zur Verwendung von Surrogatendpunkten hat.

Auch bezüglich der Therapielinien soll geprüft werden, ob sich bei Studien, die nur Patientinnen in der Erstlinie einschließen gegenüber Studien die neben der Erstlinie auch spätere Therapielinien einschließen (für lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung), ein Einfluss auf die Resultate der STE-Analyse zeigt.

Des Weiteren wird überprüft, ob sich aufgrund des Therapieschemas ein Effekt auf die Ergebnisse der STE-Analyse ergibt, da es sich bei den Vergleichen von Kombinationstherapie vs. Monotherapie in der Regel um Placebo-Vergleiche handelt und bei Monotherapie vs. Monotherapie um aktive Vergleiche.

Tabelle 4-98: Übersicht der durchgeführten Sensitivitätsanalysen

Analyse	**Studien**
Setting 1	Studienpool gesamt
Setting 2	HER2-Status a) Studien, in denen der HER2-Status der Patientinnen berichtet wurde b) Studien, in denen der HER2-Status nicht berichtet wurde
Setting 3	Therapielinie a) Studien, die nur Patientinnen in der Erstlinie einschließen b) Studien, die nicht nur Patientinnen in der Erstlinie einschließen
Setting 4	Therapieschema a) Studien mit Therapievergleich Kombinationstherapie vs. Monotherapie b) Studien mit Therapievergleich Monotherapie vs. Monotherapie
HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2	

4.5.4.2 Ergebnisse zur Verwendung von Surrogatendpunkten

4.5.4.2.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Beim Volltext-Screening wurden vorerst Publikationen eingeschlossen, bei denen zumindest einer der relevanten Endpunkte OS, PFS oder TTP berichtet wurde. Dabei konnten 92 potenziell relevante Volltexte identifiziert werden (Abbildung 155, Tabelle 4-99).

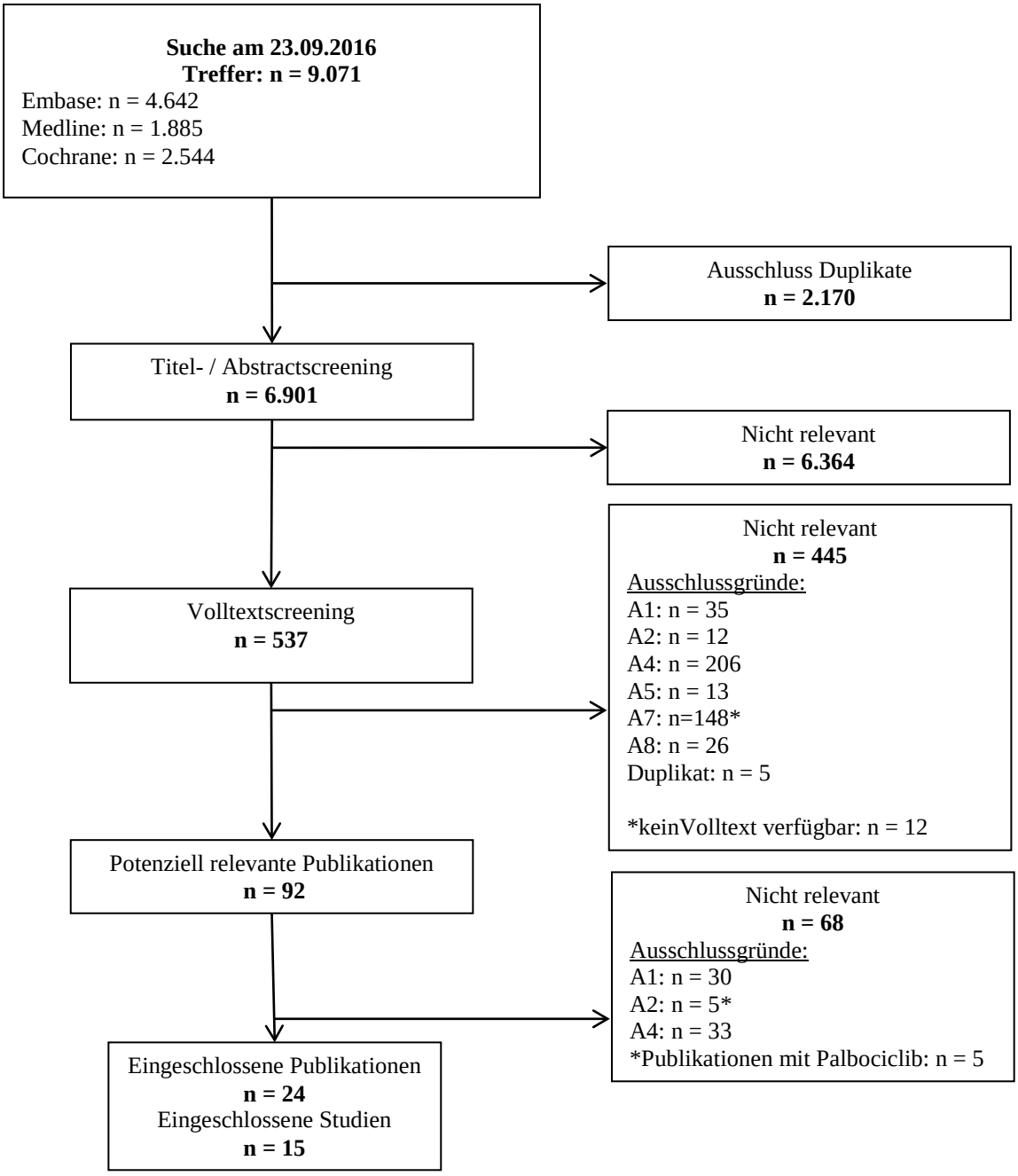

Abbildung 155: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT für die Analyse zur Verwendung von Surrogatendpunkten

Diese 92 Volltexte wurden anhand der Angaben in den Publikationen einzelnen Studien zugeordnet (Tabelle 4-99). Für die Publikationen dieser Studien erfolgte eine Einschätzungen zur Patientenpopulation (ggf. über Extrapolationen anhand epidemiologischer Daten, Vorgehen siehe Abschnitt 4.5.4.1.2), ob die Studienpopulation zu 80% der gesuchten Patientenpopulationen entsprach. Des Weiteren konnte im Folgenden aufgrund dieser Zuordnung entschieden werden, für welche Studie alle notwendigen Daten vorlagen bzw. in welcher Publikation die aktuellsten Daten einer Studie präsentiert wurden. Studien, für die nur eine Publikation vorlag und nur ein relevanter Endpunkt berichtet war, wurden ausgeschlossen. Da ferner die Methode des STE-Konzepts vorsieht, die Ergebnisse des PFS der relevanten Palbociclib-Studien mit dem Ergebnis des STE in Relation zu setzen, konnten Palbociclib-Studien selbst nicht für Berechnung des STE verwendet werden. Studien mit dem Wirkstoff Palbociclib wurden demzufolge ebenfalls ausgeschlossen.

Bei der Selektion der Volltexte bezüglich der Operationalisierung von PFS bzw. TTP wurde festgestellt, dass Progress für PFS bzw. TTP in den Publikationen auf unterschiedliche Weise erhoben wurde, z. B. nach RECIST oder WHO-Kriterien. Diese Kriterien unterscheiden sich jedoch in einigen relevanten Punkten voneinander (112). Mit der Einführung der RECIST-Kriterien wurde ein objektiver Standard zur klinischen Erhebung der Tumorbelastung bezüglich der Bewertung von Krebstherapien geschaffen (39). Dieser Standard wurde auch zur Erhebung des PFS in den Studien zu Palbociclib verwendet. Studien mit der Operationalisierung eines Progresses nach RECIST-Kriterien entsprechen sowohl einem objektiv vergleichbaren Standard als auch dem Vorgehen in den Palbociclib-Studien. Bei der Auswahl der Studien für die Analyse zur Verwendung von Surrogatendpunkten wird daher in Bezug auf die Operationalisierung von PFS bzw. TTP auf den aktuellen Standard der RECIST-Kriterien beschränkt, Studien mit anderen Erhebungen des Progresses wurden ausgeschlossen.

Für die folgenden Publikationen lag, trotz Anforderung, bis 12.10.2016 kein Volltext vor:

(1) Anonymous. 2005. Adjuvant hormone therapy for breast cancer: alternatives to tamoxifen. Prescrire international, 14(77): 108-10

(2) Castelazo Rico G., Molotla Xolalpa D., Basavilvazo Rodriguez M. A., Angeles Victoria L., Zarate A. and Hernandez Valencia M.. 2004. [Survival of breast cancer patients treated with inhibitors of the aromatase vs. tamoxifen]. Ginecologia y Obstetricia de Mexico, 72: 493-9

(3) Howell A., Robertson J. F. R., Vergote I., Mauriac L., Kleeberg U. R. and et al.. 2003. Fulvestrant vs. anastrozole for the treatment of advanced breast cancer: Survival analysis from a phase III trial. Proceedings of American Society of Clinical Oncology, 22(45)

(4) Mehta R.. 0226. Phase III Randomized Study of Anastrozole With or Without Fulvestrant as First-Line Therapy in Postmenopausal Women With Metastatic Breast Cancer. Pdq, Swog S0226,

(5) Nhsc. 2016. High dose fulvestrant (Faslodex) for locally advanced or metastatic breast cancer (Structured abstract). Health Technology Assessment Database, (2)

(6) Dixon A. R., Armitage N. C., Chan S. Y., Morgan D. A. L. and Blamey R. W.. 1991. A trial of chemotherapy, mastectomy & radiotherapy vs. tamoxifen for primary locally advanced breast cancer. 5th EORTC Breast Cancer Working Conference, 303

(7) Jeitler, Semlitsch, Nachtnebel and vonMinckwitz. 2016. Everolimus (AfinitorReg. or VotubiaReg.) in combination with exemestane in postmenopausal women with oestrogen receptor positive, HER2- negative locally advanced or metastatic breast cancer who are refractory to letrozole or anastrozole (Structured abstract). Health Technology Assessment Database, (2)

(8) Lipton A., Harvey H. A. and Santen R. J.. 1981. Randomized trial of aminoglutethimide versus tamoxifen in metastatic breast cancer. Proceedings of the American Association for Cancer Research, Vol. 22: C-437

(9) Amoroso D., Boccardo F., Rubagotti A., Balestero M., Perrotta A., De Matteis A., Di Carlo P., Gallotti P., Petrioli R., Zola P. and Pacini P.. 1993. [Ovariectomy vs. zoladex + tamoxifene in the treatment of a metastatic breast carcinoma. Preliminary results in a multicenter randomized trial]. Tumori, 79(15)

(10) Beltran M., Viladiu P., Alonso M. C., Ojeda B., Tuca A., Lafuerza A., Pico C., Tusquets I., Avella A., Rifa J., Roca J., Balil A. M., Badia A., Modolell A., Gallen M. and Saigi E.. 1988. Alternating hormonal therapy. Tamoxifen (TAM)-Medroxyprogesterone acetate versus TAM in postmenopausal patients with advanced breast cancer. Oncologia. Issue Suppl, 10: 22-3

(11) Bonneterre J.. 1996. Comparative phase III studies of toremifene and tamoxifen in advanced breast cancer. Bulletin de la Societe Francaise de Cancerologie Privee, 15(46): 45-6

(12) Fein L., Cardoso C., Balbiani L., Temperley G., Alvarez A., Picciola M. T., Marino M., Matwiejuk M. and Santarelli M. T.. 1994. Tamoxifen (TX) vs. medroxyprogesterone acetate (MPA) as first line therapy of patients (pts) with good prognosis (GP) metastatic breast cancer (MBC). Annals of Oncology, 5(Suppl 8): 30

Nach Selektion der potenziell relevanten Volltexte anhand der oben genannten Kriterien wurden 24 Volltexte zu 15 Studien für die Analyse zur Verwendung von Surrogatendpunkten identifiziert und eingeschlossen (Tabelle 4-100). Dieser Studienpool wurde anhand von in der Recherche identifizierten Meta-Analysen oder systematischen Reviews auf Vollständigkeit hin überprüft (120-131). Es wurden keine weiteren Studien identifiziert.

Tabelle 4-99: Zuordnung von potenziell relevanten Volltexten für die Analyse des STE zu Studien mit ggf. entsprechenden Ausschlussgründen

Studie	**Studie eingeschlossen/ ausgeschlossen**	**Ausschlussgrund**	**Quelle(n)**	**Daten der Publikation verwendet (ja / nein)**
Bachelot 2012	eingeschlossen	-	Bachelot T., Bourgier C., Cropet C., Ray-Coquard I., Ferrero J. M., Freyer G., Abadie-Lacourtoisie S., Eymard J. C., Debled M., Spaeth D., Legouffe E., Allouache D., El Kouri C. and Pujade-Lauraine E.. 2012. Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: A GINECO study. Journal of Clinical Oncology, 30(22): 2718-2724	ja
BOLERO-2	eingeschlossen	-	Baselga J., Campone M., Piccart M., Burris H. A., 3rd, Rugo H. S., Sahmoud T., Noguchi S., Gnant M., Pritchard K. I., Lebrun F., Beck J. T., Ito Y., Yardley D., Deleu I., Perez A., Bachelot T., Vittori L., Xu Z., Mukhopadhyay P., Lebwohl D. and Hortobagyi G. N.. 2012. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. New England Journal of Medicine, 366(6): 520-9	nein
			Beaver J. A. and Park B. H.. 2012. The BOLERO-2 trial: the addition of everolimus to exemestane in the treatment of postmenopausal hormone receptor-positive advanced breast cancer. Future Oncology, 8(6): 651-7	nein
			Campone M., Bachelot T., Gnant M., Deleu I., Rugo H. S., Pistilli B., Noguchi S., Shtivelband M., Pritchard K. I., Provencher L., Burris H. A., 3rd, Hart L., Melichar B., Hortobagyi G. N., Arena F., Baselga J., Panneerselvam A., Heniquez A., El-Hashimyt M., Taran T., Sahmoud T. and Piccart M.. 2013. Effect of visceral metastases on the efficacy and safety of everolimus in postmenopausal women with advanced breast cancer: subgroup analysis from the BOLERO-2 study. European Journal of Cancer, 49(12): 2621-32	nein
			Noguchi S., Masuda N., Iwata H., Mukai H., Horiguchi J., Puttawibul P., Srimuninnimit V., Tokuda Y., Kuroi K., Iwase H., Inaji H., Ohsumi S., Noh W. C., Nakayama T., Ohno S., Rai Y., Park B. W., Panneerselvam A., El-Hashimy M., Taran T., Sahmoud T. and Ito Y.. 2014. Efficacy of everolimus with exemestane versus exemestane alone in Asian patients with HER2-negative, hormone-receptor-positive breast cancer in BOLERO-2. Breast cancer (Tokyo, Japan), 21(6): 703-714	nein

Studie	Studie eingeschlossen/ ausgeschlossen	Ausschlussgrund	Quelle(n)	Daten der Publikation verwendet (ja / nein)
			Piccart M., Hortobagyi G. N., Campone M., Pritchard K. I., Lebrun F., Ito Y., Noguchi S., Perez A., Rugo H. S., Deleu I., Burris H. A., 3rd, Provencher L., Neven P., Gnant M., Shtivelband M., Wu C., Fan J., Feng W., Taran T. and Baselga J.. 2014. Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2+. Annals of Oncology, 25(12): 2357-62	ja
			Pritchard K. I., Burris H. A., 3rd, Ito Y., Rugo H. S., Dakhil S., Hortobagyi G. N., Campone M., Csoszi T., Baselga J., Puttawibul P., Piccart M., Heng D., Noguchi S., Srimuninnimit V., Bourgeois H., Gonzalez Martin A., Osborne K., Panneerselvam A., Taran T., Sahmoud T. and Gnant M.. 2013. Safety and efficacy of everolimus with exemestane vs. exemestane alone in elderly patients with HER2-negative, hormone receptor-positive breast cancer in BOLERO-2. Clinical Breast Cancer, 13(6): 421-432.e8	nein
			Yardley D. A., Noguchi S., Pritchard K. I., Burris H. A., 3rd, Baselga J., Gnant M., Hortobagyi G. N., Campone M., Pistilli B., Piccart M., Melichar B., Petrakova K., Arena F. P., Erdkamp F., Harb W. A., Feng W., Cahana A., Taran T., Lebwohl D. and Rugo H. S.. 2013. Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR(+) breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis.[Erratum appears in Adv Ther. 2014 Sep;31(9):1008-9]. Advances in Therapy, 30(10): 870-84	nein
			Chandarlapaty S., Chen D., He W., Sung P., Samoila A., You D., Bhatt T., Patel P., Voi M., Gnant M., Hortobagyi G., Baselga J. and Moynahan M. E.. 2016. Prevalence of ESR1 Mutations in Cell-Free DNA and Outcomes in Metastatic Breast Cancer: A Secondary Analysis of the BOLERO-2 Clinical Trial. JAMA oncology, 11: 11	nein
Bonneterre	ausgeschlossen	<80% entsprechen der gesuchten Population	Bonneterre J., Thurlimann B., Robertson J. F., Krzakowski M., Mauriac L., Koralewski P., Vergote I., Webster A., Steinberg M. and von Euler M.. 2000. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study.[Erratum appears in J Clin Oncol. 2012 Jan 20;30(3):343]. Journal of Clinical Oncology, 18(22): 3748-57	nein

Studie	**Studie eingeschlossen/ ausgeschlossen**	**Ausschlussgrund**	**Quelle(n)**	**Daten der Publikation verwendet (ja / nein)**
			Nabholtz J. M. and Arimidex Study G.. 2003. Advanced breast cancer updates on anastrozole versus tamoxifen. Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology, 86(3-5): 321-5	nein
			Nabholtz J. M., Bonneterre J., Buzdar A., Robertson J. F. and Thurlimann B.. 2003. Anastrozole (Arimidex) versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: survival analysis and updated safety results. European journal of cancer (Oxford, England: 2003; 1990) 39(12): 1684-9	nein
			Nabholtz J. M., Buzdar A., Pollak M., Harwin W., Burton G., Mangalik A., Steinberg M., Webster A. and von Euler M.. 2000. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. Journal of Clinical Oncology, 18(22): 3758-67	nein
Buzdar 1996	ausgeschlossen	<80% entsprechen der gesuchten Population	Buzdar A. U., Jonat W., Howell A., Jones S. E., Blomqvist C. P., Vogel C. L., Eiermann W., Wolter J. M., Steinberg M., Webster A. and Lee D.. 1998. Anastrozole versus megestrol acetate in the treatment of postmenopausal women with advanced breast carcinoma: results of a survival update based on a combined analysis of data from two mature phase III trials. Arimidex Study Group.[Erratum appears in Cancer 1999 Feb 15;85(4):1010]. Cancer, 83(6): 1142-52	nein
			Buzdar A. U., Jones S. E., Vogel C. L., Wolter J., Plourde P. and Webster A.. 1997. A phase III trial comparing anastrozole (1 and 10 milligrams), a potent and selective aromatase inhibitor, with megestrol acetate in postmenopausal women with advanced breast carcinoma. Arimidex Study Group. Cancer, 79(4): 730-9	nein
			Buzdar A., Jonat W., Howell A., Jones S. E., Blomqvist C., Vogel C. L., Eiermann W., Wolter J. M., Azab M., Webster A. and Plourde P. V.. 1996. Anastrozole, a potent and selective aromatase inhibitor, versus megestrol acetate in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of overview analysis of two phase III trials. Arimidex Study Group. Journal of Clinical Oncology, 14(7): 2000-11	nein

Studie	**Studie eingeschlossen/ ausgeschlossen**	**Ausschlussgrund**	**Quelle(n)**	**Daten der Publikation verwendet (ja / nein)**
Buzdar 2001	ausgeschlossen	<80% entsprechen der gesuchten Population	Buzdar A., Douma J., Davidson N., Elledge R., Morgan M., Smith R., Porter L., Nabholtz J., Xiang X. and Brady C.. 2001. Phase III, multicenter, double-blind, randomized study of letrozole, an aromatase inhibitor, for advanced breast cancer versus megestrol acetate. Journal of Clinical Oncology, 19(14): 3357-66	nein
Buzdar 2002	ausgeschlossen	TTP wurde nicht nach RECIST-Kriterien erhoben*	Buzdar A., Hayes D., El-Khoudary A., Yan S., Lonning P., Lichinitser M., Gopal R., Falkson G., Pritchard K., Lipton A., Wolter K., Lee A., Fly K., Chew R., Alderdice M., Burke K., Eisenber P. and Droloxifene 301 Study G.. 2002. Phase III randomized trial of droloxifene and tamoxifen as first-line endocrine treatment of ER/PgR-positive advanced breast cancer. Breast Cancer Research & Treatment, 73(2): 161-75	nein
Byrne 1997	ausgeschlossen	nur eine Publikation zu dieser Studie; es wird nur ein Endpunkt berichtet	Byrne M. J., Gebski V., Forbes J., Tattersall M. H., Simes R. J., Coates A. S., Dewar J., Lunn M., Flower C., Gill P. G. and Stewart J.. 1997. Medroxyprogesterone acetate addition or substitution for tamoxifen in advanced tamoxifen-resistant breast cancer: a phase III randomized trial. Australian-New Zealand Breast Cancer Trials Group. Journal of Clinical Oncology, 15(9): 3141-8	nein
CALGB 40302	eingeschlossen	-	Burstein H. J., Cirrincione C. T., Barry W. T., Chew H. K., Tolaney S. M., Lake D. E., Ma C., Blackwell K. L., Winer E. P. and Hudis C. A.. 2014. Endocrine therapy with or without inhibition of epidermal growth factor receptor and human epidermal growth factor receptor 2: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of fulvestrant with or without lapatinib for postmenopausal women with hormone receptor-positive advanced breast cancer-CALGB 40302 (Alliance). Journal of Clinical Oncology, 32(35): 3959-66	ja
CALGB 40503	eingeschlossen	-	Dickler M. N., Barry W. T., Cirrincione C. T., Ellis M. J., Moynahan M. E., Innocenti F., Hurria A., Rugo H. S., Lake D. E., Hahn O., Schneider B. P., Tripathy D., Carey L. A., Winer E. P. and Hudis C. A.. 2016. Phase III trial evaluating letrozole as first-line endocrine therapy with or without bevacizumab for the treatment of postmenopausal women with hormone receptor-positive advanced-stage breast cancer: CALGB 40503 (Alliance). Journal of Clinical Oncology, 34(22): 2602-2609	ja

Studie	**Studie eingeschlossen/ ausgeschlossen**	**Ausschlussgrund**	**Quelle(n)**	**Daten der Publikation verwendet (ja / nein)**
Castiglione-Gertsch 1993	ausgeschlossen	nur eine Publikation zu dieser Studie; es wird nur ein Endpunkt berichtet	Castiglione-Gertsch M., Pampallona S., Varini M., Cavalli F., Brunner K., Senn H. J., Goldhirsch A. and Metzger U.. 1993. Primary endocrine therapy for advanced breast cancer: to start with tamoxifen or with medroxyprogesterone acetate?. Annals of Oncology, 4(9): 735-40	nein
CONFIRM	eingeschlossen	-	Di Leo A., Jerusalem G., Petruzelka L., Torres R., Bondarenko I. N., Khasanov R., Verhoeven D., Pedrini J. L., Smirnova I., Lichinitser M. R., Pendergrass K., Garnett S., Lindemann J. P., Sapunar F. and Martin M.. 2010. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 28(30): 4594-600	ja (PFS)
			Di Leo A., Jerusalem G., Petruzelka L., Torres R., Bondarenko I. N., Khasanov R., Verhoeven D., Pedrini J. L., Smirnova I., Lichinitser M. R., Pendergrass K., Malorni L., Garnett S., Rukazenkov Y. and Martin M.. 2014. Final overall survival: fulvestrant 500 mg vs 250 mg in the randomized CONFIRM trial. Journal of the National Cancer Institute, 106(1): djt337	ja (OS)
Crawford	ausgeschlossen	<80% entsprechen der gesuchten Population	Crawford D. J., George W. D., Smith D. C., Stewart M., Paul J. and Leake R. E.. 1994. Cyclic sequential endocrine therapy for advanced breast cancer using a combination of tamoxifen and megestrol acetate. Oncology, 51 Suppl 1: 13-8	nein
Cristofanilli 2010	ausgeschlossen	nur eine Publikation zu dieser Studie; es wird nur ein Endpunkt berichtet	Cristofanilli M., Valero V., Mangalik A., Royce M., Rabinowitz I., Arena F. P., Kroener J. F., Curcio E., Watkins C., Bacus S., Cora E. M., Anderson E. and Magill P. J.. 2010. Phase II, randomized trial to compare anastrozole combined with gefitinib or placebo in postmenopausal women with hormone receptor-positive metastatic breast cancer. Clinical Cancer Research, 16(6): 1904-14	nein
Deshmane 2007	ausgeschlossen	<80% entsprechen der gesuchten Population	Deshmane V., Krishnamurthy S., Melemed A. S., Peterson P. and Buzdar A. U.. 2007. Phase III double-blind trial of arzoxifene compared with tamoxifen for locally advanced or metastatic breast cancer. Journal of Clinical Oncology, 25(31): 4967-73	nein

Studie	**Studie eingeschlossen/ ausgeschlossen**	**Ausschlussgrund**	**Quelle(n)**	**Daten der Publikation verwendet (ja / nein)**
Dombernowsky 1998	ausgeschlossen	<80% entsprechen der gesuchten Population	Dombernowsky P., Smith I., Falkson G., Leonard R., Panasci L., Bellmunt J., Bezwoda W., Gardin G., Gudgeon A., Morgan M., Fornasiero A., Hoffmann W., Michel J., Hatschek T., Tjabbes T., Chaudri H. A., Hornberger U. and Trunet P. F.. 1998. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor for advanced breast cancer: double-blind randomized trial showing a dose effect and improved efficacy and tolerability compared with megestrol acetate. Journal of Clinical Oncology, 16(2): 453-61	nein
EFECT	ausgeschlossen	nur eine Publikation zu dieser Studie; es wird nur ein Endpunkt berichtet	Chia S., Gradishar W., Mauriac L., Bines J., Amant F., Federico M., Fein L., Romieu G., Buzdar A., Robertson J. F., Brufsky A., Possinger K., Rennie P., Sapunar F., Lowe E. and Piccart M.. 2008. Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFECT. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 26(10): 1664-70	nein
FACT	eingeschlossen	-	Bergh J., Jonsson P. E., Lidbrink E. K., Trudeau M., Eiermann W., Brattstrom D., Lindemann J. P., Wiklund F. and Henriksson R.. 2012. FACT: an open-label randomized phase III study of fulvestrant and anastrozole in combination compared with anastrozole alone as first-line therapy for patients with receptor-positive postmenopausal breast cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 30(16): 1919-25	ja
FERGI	ausgeschlossen	nur eine Publikation zu dieser Studie; es wird nur ein Endpunkt berichtet	Krop I. E., Mayer I. A., Ganju V., Dickler M., Johnston S., Morales S., Yardley D. A., Melichar B., Forero-Torres A., Lee S. C., de Boer R., Petrakova K., Vallentin S., Perez E. A., Piccart M., Ellis M., Winer E., Gendreau S., Derynck M., Lackner M., Levy G., Qiu J., He J. and Schmid P.. 2016. Pictilisib for oestrogen receptor-positive, aromatase inhibitor-resistant, advanced or metastatic breast cancer (FERGI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Oncology, 17(6): 811-21	nein

Studie	**Studie eingeschlossen/ ausgeschlossen**	**Ausschlussgrund**	**Quelle(n)**	**Daten der Publikation verwendet (ja / nein)**
FINDER1	ausgeschlossen	nur eine Publikation zu dieser Studie; es wird nur ein Endpunkt berichtet	Ohno S., Rai Y., Iwata H., Yamamoto N., Yoshida M., Iwase H., Masuda N., Nakamura S., Taniguchi H., Kamigaki S. and Noguchi S.. 2010. Three dose regimens of fulvestrant in postmenopausal Japanese women with advanced breast cancer: results from a double-blind, phase II comparative study (FINDER1). Annals of Oncology, 21(12): 2342-7	nein
FIRST	ausgeschlossen	<80% entsprechen der gesuchten Population	Ellis M. J., Llombart-Cussac A., Feltl D., Dewar J. A., Jasiowka M., Hewson N., Rukazenkov Y. and Robertson J. F.. 2015. Fulvestrant 500 mg Versus Anastrozole 1 mg for the First-Line Treatment of Advanced Breast Cancer: Overall Survival Analysis From the Phase II FIRST Study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 33(32): 3781-7	nein
			Robertson J. F., Lindemann J. P., Llombart-Cussac A., Rolski J., Feltl D., Dewar J., Emerson L., Dean A. and Ellis M. J.. 2012. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for the first-line treatment of advanced breast cancer: follow-up analysis from the randomized 'FIRST' study. Breast Cancer Research and Treatment, 136(2): 503-11	nein
			Robertson J. F., Llombart-Cussac A., Rolski J., Feltl D., Dewar J., Macpherson E., Lindemann J. and Ellis M. J.. 2009. Activity of fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg as first-line treatment for advanced breast cancer: results from the FIRST study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 27(27): 4530-5	nein
Gershanovich 1997	ausgeschlossen	<80% entsprechen der gesuchten Population	Gershanovich M., Garin A., Baltina D., Kurvet A., Kangas L. and Ellmen J.. 1997. A phase III comparison of two toremifene doses to tamoxifen in postmenopausal women with advanced breast cancer. Eastern European Study Group. Breast Cancer Research & Treatment, 45(3): 251-62	nein

Studie	**Studie eingeschlossen/ ausgeschlossen**	**Ausschlussgrund**	**Quelle(n)**	**Daten der Publikation verwendet (ja / nein)**
Gill 1993	ausgeschlossen	<80% entsprechen der gesuchten Population	Gill P. G., Gebski V., Snyder R., Burns I., Levi J., Byrne M. and Coates A.. 1993. Randomized comparison of the effects of tamoxifen, megestrol acetate, or tamoxifen plus megestrol acetate on treatment response and survival in patients with metastatic breast cancer. Annals of Oncology, 4(9): 741-4	nein
Goss 2007	ausgeschlossen	TTP wurde nicht nach RECIST-Kriterien erhoben*	Goss P., Bondarenko I. N., Manikhas G. N., Pendergrass K. B., Miller Jr W. H., Langecker P. and Blanchett D.. 2007. Phase III, double-blind, controlled trial of atamestane plus toremifene compared with letrozole in postmenopausal women with advanced receptor-positive breast cancer. Journal of Clinical Oncology, 25(31): 4961-4966	nein
Hayes 1995	ausgeschlossen	<80% entsprechen der gesuchten Population	Hayes D. F., Van Zyl J. A., Hacking A., Goedhals L., Bezwoda W. R., Mailliard J. A., Jones S. E., Vogel C. L., Berris R. F. and Shemano I.. 1995. Randomized comparison of tamoxifen and two separate doses of toremifene in postmenopausal patients with metastatic breast cancer. Journal of Clinical Oncology, 13(10): 2556-66	nein
Hayes 1995 (North American Trial) + Gershanovich 1997 (Eastern European Trial)	ausgeschlossen	<80% entsprechen der gesuchten Population	Gershanovich M., Hayes D. F., Ellmen J. and Vuorinen J.. 1997. High-dose toremifene vs tamoxifen in postmenopausal advanced breast cancer. Oncology (Williston Park), 11(5 Suppl 4): 29-36	nein

Studie	**Studie eingeschlossen/ ausgeschlossen**	**Ausschlussgrund**	**Quelle(n)**	**Daten der Publikation verwendet (ja / nein)**
Howell 2002	ausgeschlossen	nur eine Publikation zu dieser Studie; es wird nur ein Endpunkt berichtet	Howell A., Robertson J. F., Quaresma Albano J., Aschermannova A., Mauriac L., Kleeberg U. R., Vergote I., Erikstein B., Webster A. and Morris C.. 2002. Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 20(16): 3396-403	nein
Howell 2004	ausgeschlossen	<80% entsprechen der gesuchten Population	Howell A., Robertson J. F., Abram P., Lichinitser M. R., Elledge R., Bajetta E., Watanabe T., Morris C., Webster A., Dimery I. and Osborne C. K.. 2004. Comparison of fulvestrant versus tamoxifen for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women previously untreated with endocrine therapy: a multinational, double-blind, randomized trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 22(9): 1605-13	nein
Hyams 2013	ausgeschlossen	nur eine Publikation zu dieser Studie; es wird nur ein Endpunkt berichtet	Hyams D. M., Chan A., de Oliveira C., Snyder R., Vinholes J., Audeh M. W., Alencar V. M., Lombard J., Mookerjee B., Xu J., Brown K. and Klein P.. 2013. Cediranib in combination with fulvestrant in hormone-sensitive metastatic breast cancer: a randomized Phase II study. Investigational New Drugs, 31(5): 1345-54	nein
Ibrahim 2011	ausgeschlossen	nur eine Publikation zu dieser Studie; es wird nur ein Endpunkt berichtet	Ibrahim N. K., Yariz K. O., Bondarenko I., Manikhas A., Semiglazov V., Alyasova A., Komisarenko V., Shparyk Y., Murray J. L., Jones D., Senderovich S., Chau A., Erlandsson F., Acton G. and Pegram M.. 2011. Randomized phase II trial of letrozole plus anti-MUC1 antibody AS1402 in hormone receptor-positive locally advanced or metastatic breast cancer. Clinical Cancer Research, 17(21): 6822-30	nein
Ingle 1986	ausgeschlossen	<80% entsprechen der gesuchten Population	Ingle J. N., Green S. J. and Ahmann D. L.. 1986. Randomized trial of tamoxifen alone or combined with aminoglutethimide and hydrocortisone in women with metastatic breast cancer. Journal of Clinical Oncology, 4(6): 958-964	nein

Studie	**Studie eingeschlossen/ ausgeschlossen**	**Ausschlussgrund**	**Quelle(n)**	**Daten der Publikation verwendet (ja / nein)**
Ingle 1988	ausgeschlossen	<80% entsprechen der gesuchten Population	Ingle J. N., Twito D. I., Schaid D. J., Cullinan S. A., Krook J. E., Mailliard J. A., Marschke R. F., Long H. J., Gerstner J. G. and Windschitl H. E.. 1988. Randomized clinical trial of tamoxifen alone or combined with fluoxymesterone in postmenopausal women with metastatic breast cancer. Journal of Clinical Oncology, 6(5): 825-31	nein
			Ingle J. N., Twito D. I., Schaid D. J., Cullinan S. A., Krook J. E., Mailliard J. A., Tschetter L. K., Long H. J., Gerstner J. G. and Windschitl H. E.. 1991. Combination hormonal therapy with tamoxifen plus fluoxymesterone versus tamoxifen alone in postmenopausal women with metastatic breast cancer. An updated analysis. Cancer, 67(4): 886-91	nein
Ingle 1991	ausgeschlossen	<80% entsprechen der gesuchten Population	Ingle J. N., Mailliard J. A., Schaid D. J., Krook J. E., Gesme D. H., Jr., Windschitl H. E., Pfeifle D. M., Etzell P. S., Gerstner J. G. and Long H. J.. 1991. A double-blind trial of tamoxifen plus prednisolone versus tamoxifen plus placebo in postmenopausal women with metastatic breast cancer. A collaborative trial of the North Central Cancer Treatment Group and Mayo Clinic. Cancer, 68(1): 34-9	nein
Ingle 1999	ausgeschlossen	PFS wurde nicht nach RECIST-Kriterien erhoben*	Ingle J. N., Suman V. J., Kardinal C. G., Krook J. E., Mailliard J. A., Veeder M. H., Loprinzi C. L., Dalton R. J., Hartmann L. C., Conover C. A. and Pollak M. N.. 1999. A randomized trial of tamoxifen alone or combined with octreotide in the treatment of women with metastatic breast carcinoma. Cancer, 85(6): 1284-92	nein
Iwata 2013	eingeschlossen	-	Iwata H., Masuda N., Ohno S., Rai Y., Sato Y., Ohsumi S., Hashigaki S., Nishizawa Y., Hiraoka M., Morimoto T., Sasano H., Saeki T. and Noguchi S.. 2013. A randomized, double-blind, controlled study of exemestane versus anastrozole for the first-line treatment of postmenopausal Japanese women with hormone-receptor-positive advanced breast cancer. Breast Cancer Research & Treatment, 139(2): 441-51	ja

Studie	**Studie eingeschlossen/ ausgeschlossen**	**Ausschlussgrund**	**Quelle(n)**	**Daten der Publikation verwendet (ja / nein)**
Johnston 2004	ausgeschlossen	nur eine Publikation zu dieser Studie; es wird nur ein Endpunkt berichtet, kein HR berichtet	Johnston S. R., Gumbrell L. A., Evans T. R., Coleman R. E., Smith I. E., Twelves C. J., Soukop M., Rea D. W., Earl H. M., Howell A., Jones A., Canney P., Powles T. J., Haynes B. P., Nutley B., Grimshaw R., Jarman M., Halbert G. W., Brampton M., Haviland J., Dowsett M., Coombes R. C. and Cancer Research U. K. P. I. I. I. C.. 2004. A cancer research (UK) randomized phase II study of idoxifene in patients with locally advanced/metastatic breast cancer resistant to tamoxifen. Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 53(4): 341-8	nein
Johnston 2009	ausgeschlossen	Für die in Frage kommende Gesamtpopulation kein OS (als HR+KI) berichtet	Johnston S., Pippen J., Jr., Pivot X., Lichinitser M., Sadeghi S., Dieras V., Gomez H. L., Romieu G., Manikhas A., Kennedy M. J., Press M. F., Maltzman J., Florance A., O'Rourke L., Oliva C., Stein S. and Pegram M.. 2009. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. Journal of Clinical Oncology, 27(33): 5538-46	nein
Klijn 2000	ausgeschlossen	<80% entsprechen der gesuchten Population	Klijn J. G., Beex L. V., Mauriac L., van Zijl J. A., Veyret C., Wildiers J., Jassem J., Piccart M., Burghouts J., Becquart D., Seynaeve C., Mignolet F. and Duchateau L.. 2000. Combined treatment with buserelin and tamoxifen in premenopausal metastatic breast cancer: a randomized study. Journal of the National Cancer Institute, 92(11): 903-11	nein
LEA	eingeschlossen	-	Martin M., Loibl S., von Minckwitz G., Morales S., Martinez N., Guerrero A., Anton A., Aktas B., Schoenegg W., Munoz M., Garcia-Saenz J. A., Gil M., Ramos M., Margeli M., Carrasco E., Liedtke C., Wachsmann G., Mehta K. and De la Haba-Rodriguez J. R.. 2015. Phase III trial evaluating the addition of bevacizumab to endocrine therapy as first-line treatment for advanced breast cancer: the letrozole/fulvestrant and avastin (LEA) study. Journal of Clinical Oncology, 33(9): 1045-52	ja

Studie	**Studie eingeschlossen/ ausgeschlossen**	**Ausschlussgrund**	**Quelle(n)**	**Daten der Publikation verwendet (ja / nein)**
Llombart-Cussac 2012	eingeschlossen	-	Llombart-Cussac A., Ruiz A., Anton A., Barnadas A., Antolin S., Ales-Martinez J. E., Alvarez I., Andres R., Garcia Saenz J. A., Lao J., Carrasco E., Camara C., Casas I. and Martin M.. 2012. Exemestane versus anastrozole as front-line endocrine therapy in postmenopausal patients with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: final results from the Spanish Breast Cancer Group 2001-03 phase 2 randomized trial. Cancer, 118(1): 241-7	ja
Mehta 2012	eingeschlossen	-	Mehta R. S., Barlow W. E., Albain K. S., Vandenberg T. A., Dakhil S. R., Tirumali N. R., Lew D. L., Hayes D. F., Gralow J. R., Livingston R. B. and Hortobagyi G. N.. 2012. Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer. New England Journal of Medicine, 367(5): 435-44	ja
Milla-Santos 2001	ausgeschlossen	TTP nicht nach RECIST-Kriterien erhoben*	Milla-Santos A., Milla L., Rallo L. and Solano V.. 2001. Phase III randomized trial of toremifene vs tamoxifen in hormonodependant advanced breast cancer. Breast Cancer Research & Treatment, 65(2): 119-24	nein
Milla-Santos 2003	ausgeschlossen	der Endpunkt TTP wurde nicht innerhalb des ITT-Analysis-Set ausgewertet, sondern nur bei Patientinnen erhoben, die einen Clinical Benefit zeigten	Milla-Santos A., Milla L., Portella J., Rallo L., Pons M., Rodes E., Casanovas J. and Puig-Gali M.. 2003. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy in postmenopausal patients with hormone-dependent advanced breast cancer: a prospective, randomized, phase III study. American Journal of Clinical Oncology, 26(3): 317-22	nein
Mouridsen	ausgeschlossen	es werden nicht alle Endpunkte als HR mit KI (bzw. SE) berichtet	Lipton A., Ali S. M., Leitzel K., Demers L., Harvey H. A., Chaudri-Ross H. A., Brady C., Wyld P. and Carney W.. 2003. Serum HER-2/neu and response to the aromatase inhibitor letrozole versus tamoxifen. Journal of Clinical Oncology, 21(10): 1967-72	nein

Studie	Studie eingeschlossen/ ausgeschlossen	Ausschlussgrund	Quelle(n)	Daten der Publikation verwendet (ja / nein)
			Mouridsen H. and Chaudri-Ross H. A.. 2004. Efficacy of first-line letrozole versus tamoxifen as a function of age in postmenopausal women with advanced breast cancer. Oncologist, 9(5): 497-506	nein
			Mouridsen H. T.. 2007. Letrozole in advanced breast cancer: the PO25 trial.[Erratum appears in Breast Cancer Res Treat. 2008 Nov;112(2):381], [Erratum appears in Breast Cancer Res Treat. 2007;105 Suppl 1:31]. Breast Cancer Research & Treatment, 105 Suppl 1: 19-29	nein
			Mouridsen H., Gershanovich M., Sun Y., Perez-Carrion R., Boni C., Monnier A., Apffelstaedt J., Smith R., Sleeboom H. P., Jaenicke F., Pluzanska A., Dank M., Becquart D., Bapsy P. P., Salminen E., Snyder R., Chaudri-Ross H., Lang R., Wyld P. and Bhatnagar A.. 2003. Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. Journal of Clinical Oncology, 21(11): 2101-9	nein
			Mouridsen H., Gershanovich M., Sun Y., Perez-Carrion R., Boni C., Monnier A., Apffelstaedt J., Smith R., Sleeboom H. P., Janicke F., Pluzanska A., Dank M., Becquart D., Bapsy P. P., Salminen E., Snyder R., Lassus M., Verbeek J. A., Staffler B., Chaudri-Ross H. A. and Dugan M.. 2001. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group.[Erratum appears in J Clin Oncol 2001 Jul 1;19(13):3302]. Journal of Clinical Oncology, 19(10): 2596-606	nein
			Mouridsen H., Sun Y., Gershanovich M., Perez-Carrion R., Becquart D., Chaudri-Ross H. A. and Lang R.. 2004. Superiority of letrozole to tamoxifen in the first-line treatment of advanced breast cancer: evidence from metastatic subgroups and a test of functional ability. Oncologist, 9(5): 489-96	nein

Studie	**Studie eingeschlossen/ ausgeschlossen**	**Ausschlussgrund**	**Quelle(n)**	**Daten der Publikation verwendet (ja / nein)**
Muss 1988	ausgeschlossen	<80% entsprechen der gesuchten Population	Muss H. B., Wells H. B., Paschold E. H., Black W. R., Cooper M. R., Capizzi R. L., Christian R., Cruz J. M., Jackson D. V. and Powell B. L.. 1988. Megestrol acetate versus tamoxifen in advanced breast cancer: 5-year analysis--a phase III trial of the Piedmont Oncology Association. Journal of Clinical Oncology, 6(7): 1098-106	nein
NCT00327769	ausgeschlossen	nur eine Publikation zu dieser Studie; es wird nur ein Endpunkt berichtet	Xu B., Jiang Z., Shao Z., Wang J., Feng J., Song S., Chen Z., Gu K., Yu S., Zhang Y., Wang C., Zhang F. and Yang J.. 2011. Fulvestrant 250 mg versus anastrozole for Chinese patients with advanced breast cancer: results of a multicentre, double-blind, randomised phase III trial. Cancer Chemotherapy & Pharmacology, 67(1): 223-30	nein
Osborne 2002	ausgeschlossen	nur eine Publikation zu dieser Studie; es wird nur ein Endpunkt berichtet	Osborne C. K., Pippen J., Jones S. E., Parker L. M., Ellis M., Come S., Gertler S. Z., May J. T., Burton G., Dimery I., Webster A., Morris C., Elledge R. and Buzdar A.. 2002. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American trial. Journal of Clinical Oncology, 20(16): 3386-95	nein
Osborne 2011	ausgeschlossen	nur eine Publikation zu dieser Studie; es wird nur ein Endpunkt berichtet	Osborne C. K., Neven P., Dirix L. Y., Mackey J. R., Robert J., Underhill C., Schiff R., Gutierrez C., Migliaccio I., Anagnostou V. K., Rimm D. L., Magill P. and Sellers M.. 2011. Gefitinib or placebo in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive metastatic breast cancer: a randomized phase II study. Clinical Cancer Research, 17(5): 1147-59	nein

Studie	**Studie eingeschlossen/ ausgeschlossen**	**Ausschlussgrund**	**Quelle(n)**	**Daten der Publikation verwendet (ja / nein)**
O'Shaughnessy 2016	ausgeschlossen	nur eine Publikation zu dieser Studie; es wird nur ein Endpunkt berichtet	O'Shaughnessy J., Campone M., Brain E., Neven P., Hayes D., Bondarenko I., Griffin T. W., Martin J., De Porre P., Kheoh T., Yu M. K., Peng W. and Johnston S.. 2016. Abiraterone acetate, exemestane or the combination in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive metastatic breast cancer. Annals of Oncology, 27(1): 106-13	nein
PALOMA-1	ausgeschlossen	Studie mit Wirkstoff, für den die STE-Analyse durchgeführt wird	Finn R. S., Crown J. P., Ettl J., Schmidt M., Bondarenko I. M., Lang I., Pinter T., Boer K., Patel R., Randolph S., Kim S. T., Huang X., Schnell P., Nadanaciva S., Bartlett C. H. and Slamon D. J.. 2016. Efficacy and safety of palbociclib in combination with letrozole as first-line treatment of ER-positive, HER2-negative, advanced breast cancer: expanded analyses of subgroups from the randomized pivotal trial PALOMA-1/TRIO-18. Breast Cancer Research, 18(1): 67	nein
			Finn R. S., Crown J. P., Lang I., Boer K., Bondarenko I. M., Kulyk S. O., Ettl J., Patel R., Pinter T., Schmidt M., Shparyk Y., Thummala A. R., Voytko N. L., Fowst C., Huang X., Kim S. T., Randolph S. and Slamon D. J.. 2015. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. Lancet Oncology, 16(1): 25-35	nein
PALOMA-3	ausgeschlossen	Studie mit Wirkstoff, für den die STE-Analyse durchgeführt wird	Cristofanilli M., Turner N. C., Bondarenko I., Ro J., Im S. A., Masuda N., Colleoni M., DeMichele A., Loi S., Verma S., Iwata H., Harbeck N., Zhang K., Theall K. P., Jiang Y., Bartlett C. H., Koehler M. and Slamon D.. 2016. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. The Lancet Oncology, 17(4): 425-439	nein
			Turner N. C., Ro J., Andre F., Loi S., Verma S., Iwata H., Harbeck N., Loibl S., Bartlett C. H., Zhang K., Giorgetti C., Randolph S., Koehler M. and Cristofanilli M.. 2015. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. New England Journal of Medicine, 373(3): 209-219	nein

Studie	Studie eingeschlossen/ ausgeschlossen	Ausschlussgrund	Quelle(n)	Daten der Publikation verwendet (ja / nein)
			Verma S., Bartlett C. H., Schnell P., DeMichele A. M., Loi S., Ro J., Colleoni M., Iwata H., Harbeck N., Cristofanilli M., Zhang K., Thiele A., Turner N. C. and Rugo H. S.. 2016. Palbociclib in Combination With Fulvestrant in Women With Hormone Receptor-Positive/HER2-Negative Advanced Metastatic Breast Cancer: Detailed Safety Analysis From a Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Phase III Study (PALOMA-3). Oncologist, 1: 1	nein
Paridaens 2008	ausgeschlossen	PFS nicht nach RECIST-Kriterien erhoben*	Paridaens R. J., Dirix L. Y., Beex L. V., Nooij M., Cameron D. A., Cufer T., Piccart M. J., Bogaerts J. and Therasse P.. 2008. Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as first-line hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. Journal of Clinical Oncology, 26(30): 4883-90	nein
Peethambaram 1999	ausgeschlossen	<80% entsprechen der gesuchten Population	Peethambaram P. P., Ingle J. N., Suman V. J., Hartmann L. C. and Loprinzi C. L.. 1999. Randomized trial of diethylstilbestrol vs. tamoxifen in postmenopausal women with metastatic breast cancer. An updated analysis. Breast Cancer Research & Treatment, 54(2): 117-22	nein
Pyrhönen 1997	ausgeschlossen	<80% entsprechen der gesuchten Population	Pyrhonen S., Valavaara R., Modig H., Pawlicki M., Pienkowski T., Gundersen S., Bauer J., Westman G., Lundgren S., Blanco G., Mella O., Nilsson I., Hietanen T., Hindy I., Vuorinen J. and Hajba A.. 1997. Comparison of toremifene and tamoxifen in post-menopausal patients with advanced breast cancer: a randomized double-blind, the 'nordic' phase III study. British Journal of Cancer, 76(2): 270-7	nein
Robertson 2003 (Howell 2002+ Osborne 2002)	ausgeschlossen	<80% entsprechen der gesuchten Population	Howell A., Pippen J., Elledge R. M., Mauriac L., Vergote I., Jones S. E., Come S. E., Osborne C. K. and Robertson J. F.. 2005. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma: a prospectively planned combined survival analysis of two multicenter trials. Cancer, 104(2): 236-9	nein

Studie	**Studie eingeschlossen/ ausgeschlossen**	**Ausschlussgrund**	**Quelle(n)**	**Daten der Publikation verwendet (ja / nein)**
			Robertson J. F. R., Osborne C. K., Howell A., Jones S. E., Mauriac L., Ellis M., Kleeberg U. R., Come S. E., Vergote I., Gertler S., Buzdar A., Webster A. and Morris C.. 2003. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma in postmenopausal women: a prospective combined analysis of two multicenter trials. Cancer, 98(2): 229-38	nein
Robertson 2013	eingeschlossen	-	Robertson J. F. R., Ferrero J. M., Bourgeois H., Kennecke H., de Boer R. H., Jacot W., McGreivy J., Suzuki S., Zhu M., McCaffery I., Loh E., Gansert J. L. and Kaufman P. A.. 2013. Ganitumab with either exemestane or fulvestrant for postmenopausal women with advanced, hormone-receptor-positive breast cancer: A randomised, controlled, double-blind, phase 2 trial. The Lancet Oncology, 14(3): 228-235	ja
Rose 2003	ausgeschlossen	nur eine Publikation zu dieser Studie; es wird nur ein Endpunkt berichtet	Rose C., Vtoraya O., Pluzanska A., Davidson N., Gershanovich M., Thomas R., Johnson S., Caicedo J. J., Gervasio H., Manikhas G., Ben Ayed F., Burdette-Radoux S., Chaudri-Ross H. A. and Lang R.. 2003. An open randomised trial of second-line endocrine therapy in advanced breast cancer. comparison of the aromatase inhibitors letrozole and anastrozole. European Journal of Cancer, 39(16): 2318-27	nein
Smith 2003	ausgeschlossen	nur eine Publikation zu dieser Studie; es wird nur ein Endpunkt berichtet	Smith I. E.. 2003. Letrozole versus tamoxifen in the treatment of advanced breast cancer and as neoadjuvant therapy. Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology, 86(3-5): 289-93	nein

Studie	**Studie eingeschlossen/ ausgeschlossen**	**Ausschlussgrund**	**Quelle(n)**	**Daten der Publikation verwendet (ja / nein)**
SMS-pa LAR Studie T302	ausgeschlossen	Endpunkte werden nicht mit KI (bzw. SE) berichtet	Sommer H., Prohl-Steimer B., Bajetta E., Haus U., Janni W. and Kay A.. 2001. [A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial comparing SMS 201-995 pa LAR plus tamoxifen versus tamoxifen plus placebo in women with locally recurrent or metastatic breast cancer]. Zentralblatt fur Gynakologie, 123(10): 557-61	nein
SoFEA	eingeschlossen	-	Johnston S. R., Kilburn L. S., Ellis P., Dodwell D., Cameron D., Hayward L., Im Y. H., Braybrooke J. P., Brunt A. M., Cheung K. L., Jyothirmayi R., Robinson A., Wardley A. M., Wheatley D., Howell A., Coombes G., Sergenson N., Sin H. J., Folkerd E., Dowsett M., Bliss J. M. and So F. E. A. i.. 2013. Fulvestrant plus anastrozole or placebo versus exemestane alone after progression on non-steroidal aromatase inhibitors in postmenopausal patients with hormone-receptor-positive locally advanced or metastatic breast cancer (SoFEA): a composite, multicentre, phase 3 randomised trial. The Lancet, Oncology. 14(10): 989-98	ja
Swiss Group for Clinical Cancer Research SAKK 20/88	ausgeschlossen	es werden nicht alle Endpunkte als HR mit KI (bzw. SE) berichtet	Thurlimann B., Beretta K., Bacchi M., Castiglione-Gertsch M., Goldhirsch A., Jungi W. F., Cavalli F., Senn H. J., Fey M. and Lohnert T.. 1996. First-line fadrozole HCI (CGS 16949A) versus tamoxifen in postmenopausal women with advanced breast cancer. Prospective randomised trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research SAKK 20/88. Annals of Oncology, 7(5): 471-9	nein
Tredan 2016	ausgeschlossen	es werden nicht alle Endpunkte als HR mit KI (bzw. SE) berichtet	Tredan O., Follana P., Moullet I., Cropet C., Trager-Maury S., Dauba J., Lavau-Denes S., Dieras V., Beal-Ardisson D., Gouttebel M., Orfeuvre H., Stefani L., Jouannaud C., Burki F., Petit T., Guardiola E., Becuwe C., Blot E., Pujade-Lauraine E. and Bachelot T.. 2016. A phase III trial of exemestane plus bevacizumab maintenance therapy in patients with metastatic breast cancer after first-line taxane and bevacizumab: a GINECO group study. Annals of Oncology, 27(6): 1020-9	nein

Studie	**Studie eingeschlossen/ ausgeschlossen**	**Ausschlussgrund**	**Quelle(n)**	**Daten der Publikation verwendet (ja / nein)**
Wolff 2013	ausgeschlossen	<80% entsprechen der gesuchten Population	Wolff A. C., Lazar A. A., Bondarenko I., Garin A. M., Brincat S., Chow L., Sun Y., Neskovic-Konstantinovic Z., Guimaraes R. C., Fumoleau P., Chan A., Hachemi S., Strahs A., Cincotta M., Berkenblit A., Krygowski M., Kang L. L., Moore L. and Hayes D. F.. 2013. Randomized phase III placebo-controlled trial of letrozole plus oral temsirolimus as first-line endocrine therapy in postmenopausal women with locally advanced or metastatic breast cancer. Journal of Clinical Oncology, 31(2): 195-202	nein
Yamamoto 2013	eingeschlossen	-	Yamamoto Y., Ishikawa T., Hozumi Y., Ikeda M., Iwata H., Yamashita H., Toyama T., Chishima T., Saji S., Yamamoto-Ibusuki M. and Iwase H.. 2013. Randomized controlled trial of toremifene 120 mg compared with exemestane 25 mg after prior treatment with a non-steroidal aromatase inhibitor in postmenopausal women with hormone receptor-positive metastatic breast cancer. BMC Cancer, 13: 239	ja
Yardley 2013	eingeschlossen	-	Yardley D. A., Ismail-Khan R. R., Melichar B., Lichinitser M., Munster P. N., Klein P. M., Cruickshank S., Miller K. D., Lee M. J. and Trepel J. B.. 2013. Randomized phase II, double-blind, placebo-controlled study of exemestane with or without entinostat in postmenopausal women with locally recurrent or metastatic estrogen receptor-positive breast cancer progressing on treatment with a nonsteroidal aromatase inhibitor. Journal of Clinical Oncology, 31(17): 2128-35	ja
ZAMBONEY	eingeschlossen	-	Addison C. L., Pond G. R., Cochrane B., Zhao H., Chia S. K., Levine M. N. and Clemons M.. 2015. Correlation of baseline biomarkers with clinical outcomes and response to fulvestrant with vandetanib or placebo in patients with bone predominant metastatic breast cancer: An OCOG ZAMBONEY sub-study. Journal of Bone Oncology, 4(2): 47-53	nein

Studie	**Studie eingeschlossen/ ausgeschlossen**	**Ausschlussgrund**	**Quelle(n)**	**Daten der Publikation verwendet (ja / nein)**
			Clemons M. J., Cochrane B., Pond G. R., Califaretti N., Chia S. K., Dent R. A., Song X., Robidoux A., Parpia S., Warr D., Rayson D., Pritchard K. I. and Levine M. N.. 2014. Randomised, phase II, placebo-controlled, trial of fulvestrant plus vandetanib in postmenopausal women with bone only or bone predominant, hormone-receptor-positive metastatic breast cancer (MBC): the OCOG ZAMBONEY study. Breast Cancer Research and Treatment, 146(1): 153-62	ja
Zhang 2016	ausgeschlossen	nur eine Publikation zu dieser Studie; es wird nur ein Endpunkt berichtet	Zhang Q., Shao Z., Shen K., Li L., Feng J., Tong Z., Gu K., Wang X., Xu B., Sun G., Chen H., Rukazenkov Y. and Jiang Z.. 2016. Fulvestrant 500 mg vs 250 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer: a randomized, double-blind registrational trial in China. Oncotarget, 23: 23	nein

*Bei der Selektion der Volltexte bezüglich der Operationalisierung von PFS bzw. TTP wurde festgestellt, dass Progress für PFS bzw. TTP in den Publikationen auf unterschiedliche Weise erhoben wurde, z. B. nach RECIST oder WHO-Kriterien. Diese Kriterien unterscheiden sich jedoch in einigen relevanten Punkten voneinander (112). Mit der Einführung der RECIST-Kriterien wurde ein objektiver Standard zur klinischen Erhebung der Tumorbelastung bezüglich der Bewertung von Krebstherapien geschaffen (39). Dieser Standard wurde auch zur Erhebung des PFS in den Studien zu Palbociclib verwendet. Studien mit der Operationalisierung eines Progresses nach RECIST-Kriterien entsprechen sowohl einem objektiv vergleichbaren Standard als auch dem Vorgehen in den Palbociclib-Studien. Bei der Auswahl der Studien für den STE-Ansatz wird daher in Bezug auf die Operationalisierung von PFS bzw. TTP auf den aktuellen Standard der RECIST-Kriterien beschränkt, Studien mit anderen Erhebungen des Progresses werden ausgeschlossen.

HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor-2; HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, OS: Gesamtüberleben, PFS: Progressionsfreies Überleben, RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, SE: Standardfehler, STE: Surrogate-Threshold-Effect, TTP: Time To Progression,

Tabelle 4-100: Studienpool – RCT für die Analyse zur Verwendung von Surrogatendpunkten

#	Publikation(en)	Studienkurzname	Referenzen
(1)	Bachelot et al., 2012	-	(132)[a]
(2)	Bergh et al., 2012	FACT	(133)[a]
(3)	Burstein et al., 2014	CALGB 40302	(134)[a]
(4)	Clemons et al. 2014	ZAMBONEY	(135)[a] (136)
(5)	Di Leo et al., 2010/ Di Leo et al., 2014[b]	CONFIRM	(137)[a] (138)[a]
(6)	Dickler et al., 2016	CALGB 40503	(139)[a]
(7)	Iwata et al., 2013	-	(140)[a]
(8)	Johnston et al., 2013	SoFEA	(141)[a]
(9)	Llombart-Cussac et al., 2012	-	(142)[a]
(10)	Martin et al., 2015	LEA	(143)[a]
(11)	Mehta et al., 2012	-	(144)[a]
(12)	Piccart et al., 2014	BOLERO-2	(145)[a] (23) (146) (147) (148) (149) (150) (151)
(13)	Robertson et al., 2013	-	(152)[a]
(14)	Yamamoto et al., 2013	-	(153)[a]
(15)	Yardley et al., 2013	-	(154)[a]

a: Publikation, aus der die Daten für die Analyse zur Verwendung von Surrogatendpunkten verwendet werden.

b: Für die Studie CONFIRM berichteten Di Leo et al., 2010 Ergebnisse zum Endpunkt OS und Di Leo et al., 2014 Ergebnisse zum Endpunkt PFS.

4.5.4.2.2 Charakteristika der eingeschlossenen Studien

Tabelle 4-101 zeigt zu dem in Tabelle 4-100 definierten Studienpool die Informationen zu Studiendesign, Studienpopulation, Interventionen und Operationalisierung der Endpunkte PFS bzw. TTP.

Die 15 Studien des Studienpools umfassen insgesamt 5.159 Patientinnen. Bei allen eingeschlossenen Studien handelt es sich um RCT von denen sechs offen und neun doppelblind durchgeführt wurden. Die Randomisierung erfolgte meist 1:1, lediglich bei zwei Studien wurde 2:1 randomisiert. Sechs Studien (mit insgesamt 2.710 Patientinnen), wurden ausschließlich in der Erstlinie durchgeführt während neun Studien Patientinnen in höheren oder gemischten Linien eingeschlossen hatten (insgesamt 2.449 Patientinnen). Alle Studien

wurden an postmenopausalen Frauen durchgeführt, wobei die Studie Bergh et al., 2012 (133) einen geringen Anteil (2,9%) prämenopausaler Frauen (die ein Gonadotropin Releasing Hormon (GnRH)-Analogon bekommen haben) enthielt. In die von Dickler et al. publizierte Studie (139) waren Frauen eingeschlossen, die einen GnRH-Analogon bekommen konnten; es ist jedoch unklar wie hoch der Anteil dieser Patientinnen in der Studie war. In jede dieser Studien wurden HR-positive Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Brustkrebs eingeschlossen. Bei neun Studien wurde der HER2-Status für alle Patientinnen angegeben, während bei drei Studien neben Patientinnen mit bekannten HER2-Status (negativ/positiv) auch ein größerer Anteil an Patientinnen mit unbekannten HER2-Status vorlag. Für diesen Patientenanteil wurde der HER2-Status basierend auf der Annahme approximiert, dass HR-positive bzw. ER-positive Patientinnen zu 81,9% HER2-negativen Rezeptorstatus aufweisen (116). Dieser geschätzte Anteil an HER2-negativen Patientinnen wurde zum Anteil an Patientinnen mit berichtetem HER2-negativ-Status addiert. Zu drei weiteren Studien fehlten die Angaben zum HER2-Status gänzlich. In diesen Studien wurde der eben genannte Anteil von 81,9% HER2-negativen Patientinnen angenommen. In elf Studien wurde eine Intervention bestehend aus einer Kombinationstherapie mit einer Monotherapie verglichen, während vier Studien einen reinen Vergleich zweier Monotherapien darstellten.

Für die in den Pool eingeschlossenen Studien wurde sichergestellt, dass eine konsistente Operationalisierung der Endpunkte PFS bzw. TTP vorlag. Außerdem wurde die Erhebung von Progress in allen Studien nach RECIST-Kriterien (14 Studien mit Version 1.0, eine Studie mit Version 1.1) durchgeführt. Damit konnte eine standardisierte Vergleichbarkeit der beiden Endpunkte PFS und TTP gewährleistet werden.

Tabelle 4-102 zeigt eine Übersicht der Studienergebnisse zu den Endpunkten OS und PFS bzw. TTP.

Tabelle 4-101: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für die Analyse zur Verwendung von Surrogatendpunkten

#	Studie (ggf. Studien-kurzname)	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Cross-over	Operationalisierung des relevanten Surrogatendpunkt
(1)	Bachelot et al., 2012	Randomisiert (1:1), parallel, offen	Erstlinie und Zweitlinie Postmenopausale Frauen mit HR-positivem und HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs. HR-positiv: 100% HER2-Status: 95,5% der Patientinnen waren HER2-negativ, 4,5% waren HER2-positiv oder unbekannt	Tamoxifen + Everolimus (n=54) vs. Tamoxifen (n=57) Analysepopulation: ITT-Analysis-Set	Nein	Endpunkt TTP: Sekundärer Endpunkt Als Zeit bis zur Progression wurde das Zeitintervall vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt eines Ereignisses erfasst, definiert als erstes dokumentiertes Fortschreiten der Krankheit oder Tod aufgrund der Krebserkrankung Krankheitsprogression war definiert als Erscheinen mindestens einer neuen Läsion oder eindeutige Progression einer bestehenden Läsion. Das Tumoransprechen wurde mittels RECIST 1.0 bewertet.
(2)	Bergh et al., 2012 (FACT)	Randomisiert (1:1), parallel, offen	Erstlinie Prämenopausale Frauen, die ein GnRH-Analagon bekommen, oder postmenopausale Frauen mit HR-positivem Brustkrebs, die einen Progress während oder nach primärer Therapie hatten. HER2-Status: NB[b]	Anastrozol + Fulvestrant (n=258) vs. Anastrozol (n=256) Analysepopulation: Full-Analysis-Set (alle 514 randomisierten Patientinnen wurden in dieses Set eingeschlossen)	NB	Endpunkt TTP: Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war definiert als Zeit bis zur Progression (Zeitintervall von der Randomisierung bis zum Auftreten einer objektiven Progression oder Tod durch jegliche Ursache in Abwesenheit einer Progression), entsprechend der US FDA's Definition für progressionsfreies Überleben. Für Patientinnen mit messbaren Läsionen wurden die RECIST 1.0 Kriterien angewendet.

#	Studie (ggf. Studien-kurzname)	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Cross-over	Operationalisierung des relevanten Surrogatendpunkt
(3)	Burstein et al., 2014 (CALGB 40302)	Randomisiert (1:1), parallel, doppelblind	Erstlinie, Zweitlinie und Drittlinie Postmenopausale Frauen mit HR-positivem fortgeschrittenen Brustkrebs (Stadium III oder IV) unabhängig vom HER2-Status. HER2-Status: 81% der Patientinnen waren HER2-negativ, 18% waren HER2-positiv, 1% unbekannt	Fulvestrant+Lapatinib (n=146) vs. Fulvestrant + Placebo (n=145) Analysepopulation: modifiziertes ITT-Analysis-Set (Patientinnen, die die Therapie entsprechend Protokoll starteten)	NB	<u>Endpunkt PFS:</u> Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das progressionsfreie Überleben, definiert als Zeitintervall zwischen Studieneintritt und erster Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem was zuerst eintrat. Das Tumoransprechen wurde mittels RECIST 1.0 bewertet.
(4)	Clemons et al. 2014 (ZAMBONEY)	Randomisiert (1:1), parallel, doppelblind	Erstlinie, Zweitlinie und Drittlinie Postmenopausale Frauen mit HR-positivem metastasiertem Brustkrebs (nur bzw. hauptsächlich Knochenmetastasen) HER2-Status: 95,3% der Patientinnen waren HER2-negativ, 4,7% HER2-positiv.	Fulvestrant + Vandetanib (n=61) vs. Fulvestrant + Placebo (n=68) Analysepopulation: NB (alle 129 randomisierten Patientinnen wurden in die Analyse eingeschlossen)	Nein	<u>Endpunkt PFS:</u> Der sekundärer Wirksamkeitsendpunkt progressionsfreies Überleben definiert als Zeitintervall zwischen der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder Tod. Die Krankheitsprogression wurde mittels RECIST 1.0 bewertet oder für Patientinnen mit lytischen oder gemischten Knochenläsionen und keiner messbaren Krankheit als Auftreten einer oder mehr neuer lytischer Läsionen außerhalb der Knochen oder eindeutige Progression einer bestehenden Knochenläsion. Das progressionsfreie Überleben wurde lokal bestimmt. Es erfolgte keine zentrale Bestätigung.

#	Studie (ggf. Studien-kurzname)	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Cross-over	Operationalisierung des relevanten Surrogatendpunkt
(5)	Di Leo et al., 2010/ Di Leo et al., 2014[a] (CONFIRM)	Randomisiert (1:1), parallel, doppelblind	Erstlinie Postmenopausale Frauen mit ER-positivem metastasierten/ lokal fortgeschrittenen Brustkrebs. HER2-Status: NB[b]	Fulvestrant 500 mg (n=362) vs. Fulvestrant 250 mg (n=374) Analysepopulation: NB (alle 736 randomisierten Patientinnen wurden in die Analyse eingeschlossen)	nicht vorgesehen (8 Patientinnen (2,1%) wechselten von Fulvestrant 250 mg zu Fulvestrant 500 mg)	Endpunkt PFS : Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das progressionsfreie Überleben, definiert als Zeitintervall zwischen Randomisierung und frühester Evidenz objektiver Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache vor dokumentierter Krankheitsprogression. Die Bewertung erfolgte mittels RECIST 1.0 Kriterien.
(6)	Dickler et al., 2016 (CALGB 40503)	Randomisiert (1:1), parallel. Studie startete protokollgemäß doppelblind und wechselte, um den Zuwachs zu steigern, durch Amendment in ein offenes Design.	Erstlinie und Zweitlinie Postmenopausale Frauen (oder Frauen, die ein GnRH-Analogon bekommen) mit HR-positivem fortgeschrittenen Brustkrebs. HER2-Status: 90,7% der Patientinnen waren HER2-negativ, 4,1% waren HER2-positiv, 5,2% unbekannt	Letrozol + Bevacizumab (n=173) vs. Letrozol (n=170) Analysepopulation: modifiziertes ITT-Analysis-Set (von 348 randomisierten Patientinnen wurden 5 Patientinnen nicht in dieses Set eingeschlossen)		Endpunkt PFS: Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das progressionsfreie Überleben, definiert als Zeitintervall zwischen Studieneintritt und erster Krankheitsprogression oder Tod ohne Progress, je nachdem was zuerst eintrat. Das Tumoransprechen wurde mittels RECIST 1.0 bewertet.

#	Studie (ggf. Studien-kurzname)	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Cross-over	Operationalisierung des relevanten Surrogatendpunkt
(7)	Iwata et al., 2013	Randomisiert (1:1), parallel, doppelblind	Erstlinie Postmenopausale Frauen mit HR-positivem metastasierten/ progressiven/lokal rezidivierenden inoperablem Brustkrebs ER-Status: 72,8% der Patientinnen waren ER-positiv, 2,7% ER-negativ, 24,5% unbekannt HER2-Status: 70,8% der Patientinnen waren HER2-negativ, 4,7% HER2-positiv, 24,5% unbekannt[c]	Exemestan (n=147) vs. Anastrozol (n=145) Analysepopulation: Full-Analysis-Set (von 298 randomisierten Patientinnen wurden 6 Patientinnen nicht in dieses Set eingeschlossen)	Nein	<u>Endpunkt TTP:</u> TTP war primärer Wirksamkeitsendpunkt, definiert als Zeitintervall zwischen Randomisierung und bestätigter Krankheitsprogression oder Tod durch Burstkrebs basierend auf dem ERIRC. TTP, eingeschätzt durch den Prüfarzt mittels RECIST 1.0, war sekundärer Endpunkt.

#	Studie (ggf. Studien-kurzname)	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Cross-over	Operationalisierung des relevanten Surrogatendpunkt
(8)	Johnston et al., 2013 (SoFEA)	Randomisiert (1:1:1), parallel, doppelblind (Anastrozol, Placebo) bzw. nicht verblindet Fulvestrant und Exemestan	Zweitlinie Postmenopausale Frauen mit HR-positivem lokal fortgeschritten/ metastasiertem Brustkrebs HER2-Status: 57% der Patientinnen waren HER2-negativ, 7% HER2-positiv, 36% unbekannt[c]	Fulvestrant + Anastrozol (n=243) vs. Fulvestrant + Placebo (n=231) vs. Exemestan (n=249) Analysepopulation: ITT-Analysis-Set	NB	Endpunkt PFS: Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das progressionsfreie Überleben, definiert als Zeitintervall zwischen Randomisierung und der Progression der bestehenden Erkrankung, dem Auftreten einer neuen Krankheitslokalisation, dem Auftreten eines weiteren primären Karzinoms, welcher eine Anpassung der systemischen Behandlung erfordert oder Tod durch jegliche Ursache. Die Tumorbewertung wurde alle 3 Monate mit RECIST 1.0 durchgeführt.
(9)	Llombart-Cussac et al., 2012	Randomisiert (1:1), parallel mit Cross-over, offen	Erstlinie Postmenopausale Frauen mit HR-positivem lokal fortgeschrittenem/ metastasiertem Brustkrebs HER2-Status: NB[b]	Exemestan (n=49) vs. Anastrozol (n=51) Analysepopulation: NB (103 Patientinnen wurden registriert; 3 Patientinnen nicht in Analyse eingeschlossen)	Ja (nach Progression durften Patientinnen den jeweiligen anderen Aromatase-Inhibitor erhalten, bis ein erneuter Progress auftrat.)	Endpunkt TTP: Sekundärer Endpunkt. Als Zeit bis zur Progression wurde das Zeitintervall vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des dokumentierten Fortschreitens der Krankheit bzw. Tod jeglicher Ursache erfasst. Das Tumoransprechen wurde mittels RECIST 1.0 bewertet.

#	Studie (ggf. Studien-kurzname)	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Cross-over	Operationalisierung des relevanten Surrogatendpunkt
(10)	Martin et al., 2015 (LEA)	Randomisiert (1:1), parallel, offen	Erstlinie Postmenopausale Frauen mit HR-positivem und HER2-negativem fortgeschrittenen Brustkrebs (97,1% metastasiert)	Letrozol oder Fulvestrant + Bevacizumab (n=190) vs. Letrozol oder Fulvestrant (n=184) Analysepopulation: ITT-Analysis-Set	Nein	Endpunkt PFS: Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das progressionsfreie Überleben, definiert als Zeitintervall zwischen Randomisierung und Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem was zuerst eintrat. Die Bewertung erfolgte mittels RECIST 1.0 Kriterien.
(11)	Mehta et al., 2012	Randomisiert (1:1), parallel, offen	Erstlinie Postmenopausale Frauen mit HR-positivem metastasiertem Brustkrebs. HER2-Status: 77% der Patientinnen waren HER2-negativ, 8% HER2-positiv, 15% unbekannt[c]	Anastrozol (n=345) vs. Anastrozol + Fulvestrant (n=349) Analysepopulation: ITT-Analysis-Set	Ja (Cross-over zu Fulvestrant oder Anastrozol + Fulvestrant nach Progress.)	Endpunkt PFS: Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben, definiert als die Zeit zwischen der randomisierten Zuteilung und dem Zeitpunkt der Krankheitsprogression oder Tod durch jegliche Ursache. Die Erhebung der Progression erfolgte alle drei Monate entsprechend der RECIST 1.0 Kriterien.

#	Studie (ggf. Studien-kurzname)	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Cross-over	Operationalisierung des relevanten Surrogatendpunkt
(12)	Piccart et al., 2014 (BOLERO-2)	Randomisiert (2:1), parallel, doppelblind Everolimus bzw. Placebo, nicht verblindet Exemestan	Erstlinie (~20%) und Zweitlinie (~80%) Postmenopausale Frauen mit HR-positivem und HER2-negativem metastasierten/lokal fortgeschrittenen Brustkrebs	Exemestan + Everolimus (n=485) vs. + Exemestan Placebo (n=239) Analysepopulation: NB (alle 724 randomisierten Patientinnen wurden in die Analyse eingeschlossen)	Nein	Endpunkt PFS: Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das progressionsfreie Überleben. Die Bewertung erfolgte durch den Prüfarzt [unter Anwendung der RECIST 1.0 Kriterien].
(13)	Robertson et al., 2013	Randomisiert (2:1), parallel, doppelblind	Ab Erstlinie Postmenopausale Frauen mit HR-positivem metastasierten/lokal fortgeschrittenen Brustkrebs. HER2-Status: 94,9% der Patientinnen waren HER2-negativ, 5,1% HER2-positiv	Exemestan oder Fulvestrant + Ganitumab (n=106) vs. Exemestan oder Fulvestrant + Placebo (n=50) Analysepopulation: ITT-Analysis-Set	Ja	Endpunkt PFS: Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das progressionsfreie Überleben, definiert als Zeitintervall zwischen Randomisierung und Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache. Die Bewertung erfolgte durch den Prüfarzt mittels RECIST 1.0 Kriterien.

#	Studie (ggf. Studien-kurzname)	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Cross-over	Operationalisierung des relevanten Surrogatendpunkt
(14)	Yamamoto et al., 2013	Randomisiert, parallel mit Cross-over, offen	Ab Zweitlinie Postmenopausale Frauen mit HR-positivem metastasiertem Brustkrebs. HER2-Status: 90,2% der Patientinnen waren HER2-negativ, 2,2% HER2-positiv, 6,5% unbekannt	Toremifen (n=46) vs. Exemestan (n=45) Analysepopulation: ITT-Analysis-Set	Ja (Wechsel in den anderen Arm nach Progress.)	Endpunkt PFS: NB Tumoransprechen wurde alle 8 Wochen nach RECIST 1.1 Kriterien erhoben.
(15)	Yardley et al., 2013	Randomisiert (1:1), parallel, doppelblind	Ab Erstlinie Postmenopausale Frauen mit ER-positivem metastasierten/lokal rezidivierenden Brustkrebs HER2-Status: 91% der Patientinnen waren HER2-negativ, 9% HER2-positiv	Exemestan + Entinostat (n=64) vs. Exemestan + Placebo (n=66) Analysepopulation: ITT-Analysis-Set	Nein	Endpunkt PFS : Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das progressionsfreie Überleben, definiert als Zeitintervall zwischen Randomisierung und dokumentierter Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache. Die Bewertung erfolgte mittels RECIST 1.0 Kriterien.

#	Studie (ggf. Studien-kurzname)	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Cross-over	Operationalisierung des relevanten Surrogatendpunkt

a: Für die Studie CONFIRM berichteten Di Leo et al., 2010 Ergebnisse zum Endpunkt OS und Di Leo et al., 2014 Ergebnisse zum Endpunkt PFS.

b: HR-positive Patientinnen weisen zu 81,9% HER2-negativen Rezeptorstatus auf (116). Dieser Anteil wird auch bei den Studien angenommen, deren Patientinnen HR-positiv sind, deren HER2-Status jedoch nicht berichtet wurde.

c: Neben Patientinnen mit bekannten HER2-Status (negativ/positiv) lag auch ein Anteil an Patientinnen mit unbekannten HER2-Status vor. Für diesen Patientenanteil wurde der HER2-Status basierend auf der Annahme approximiert, dass HR-positive Patientinnen zu 81,9% HER2-negativen Rezeptorstatus aufweisen (116).

ER: Östrogenrezeptor; ERIRC: Expert Radiologic Images Review Committee, FDA: Food and Drug Administration GnRH: Gonadotropin Releasing Hormon, HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor-2, HR: Hormonrezeptor; ITT: Intention to Treat, NB: nicht berichtet, PFS: Progressionsfreies Überleben, RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, TTP: Time To Progression, US: United States,

Tabelle 4-102: Übersicht der Studienergebnisse zu den Endpunkten OS und PFS bzw. TTP – RCT für die Analyse zur Verwendung von Surrogatendpunkten

#	Studie (ggf. Studien-kurzname)	HER2 neg-Anteil	Therapie-linie	Vergleichstyp	Intervention A	Intervention B	OS HR [95%-KI]	PFS bzw. TTP HR [95%-KI]
(1)	Bachelot et al., 2012	95,5%	1+2	Kombi vs. Mono	Tamoxifen+ Everolimus (n=54)	Tamoxifen (n=57)	0,45 [0,24; 0,81]	0,54 [0,36; 0,81]
(2)	Bergh et al., 2012 (FACT)	NB[d]	1	Kombi vs. Mono	Anastrozol+ Fulvestrant (n=258)	Anastrozol (n=256)	1,00 [0,76; 1,32]	0,99 [0,81; 1,20]
(3)	Burstein et al., 2014 (CALGB 40302)	80,8%	1+2+3	Kombi vs. Mono	Fulvestrant+ Lapatinib (n=146)	Fulvestrant+Placebo (n=145)	1,10 [0,83; 1,47]	0,96 [0,75; 1,22]
(4)	Clemons et al., 2014 (ZAMBONEY)	95,3%	1+2+3	Kombi vs. Mono	Fulvestrant+ Vandetanib (n=61)	Fulvestrant+Placebo (n=68)	0,69 [0,37; 1,31]	0,94 [0,64; 1,36]
(5)	Di Leo et al., 2010/2014 (CONFIRM)[a]	NB[d]	1	Mono vs. Mono	Fulvestrant 500 mg (n=362)	Fulvestrant 250 mg (n=374)	0,79 [0,67; 0,94]	0,78 [0,67; 0,92]
(6)	Dickler et al., 2016 (CALGB 40503)	90,7%	1+2	Kombi vs. Mono	Letrozol+ Bevacizumab (n=173)	Letrozol (n=170)	0,87 [0,65; 1,18]	0,75 [0,59; 0,96]
(7)	Iwata et al., 2013	90,9[e]	1	Mono vs. Mono	Exemestan (n=147)	Anastrozol (n=145)	1,06 [0,73; 1,54]	1,01 [0,77; 1,32]
(8)	Johnston et al., 2013 (SoFEA)[b]	86,5%[e]	2	Kombi vs. Mono	Fulvestrant+ Anastrozol (n=243)	Fulvestrant+Placebo (n=231)	0,95 [0,76; 1,17]	1,00 [0,83; 1,21]
(9)	Llombart-Cussac et al., 2012	NB[d]	1	Mono vs. Mono	Exemestan (n=49)	Anastrozol (n=51)	1,33 [0,78; 2,25]	1,13 [0,75; 1,72]
(10)	Martin et al., 2015 (LEA)	100%	1	Kombi vs. Mono	Letrozol/Fulvestrant +Bevacizumab (n=190)	Letrozol/Fulvestrant (n=184)	0,87 [0,58; 1,32]	0,83 [0,65; 1,06]
(11)	Mehta et al., 2012[c]	89,3%[e]	1	Kombi vs. Mono	Anastrozol+ Fulvestrant (n=349)	Anastrozol (n=345)	0,81 [0,65; 1,00]	0,80 [0,68; 0,94]
(12)	Piccart et al., 2014 (BOLERO-2)	100%	1+2	Kombi vs. Mono	Exemestan+ Everolimus (n=485)	Exemestan+Placebo (n=239)	0,89 [0,73; 1,10]	0,45 [0,38; 0,54]

#	Studie (ggf. Studien-kurzname)	HER2 neg-Anteil	Therapie-linie	Vergleichstyp	Intervention A	Intervention B	OS HR [95%-KI]	PFS bzw. TTP HR [95%-KI]
(13)	Robertson et al., 2013	94,9%	1+2	Kombi vs. Mono	Exemestan/ Fulvestrant+ Ganitumab (n=106)	Exemestan/ Fulvestrant+Placebo (n=50)	1,78 [1,06; 2,98]	1,17 [0,80; 1,72]
(14)	Yamamoto et al., 2013	90,2%	2	Mono vs. Mono	Toremifen (n=46)	Exemestan (n=45)	0,60 [0,26; 1,39]	0,61 [0,38; 0,99]
(15)	Yardley et al., 2013	90,8%	1+2+3	Kombi vs. Mono	Exemestan+ Entinostat (n=64)	Exemestan+Placebo (n=66)	0,59 [0,36; 0,97]	0,73 [0,50; 1,07]

a: Für die Studie CONFIRM berichteten Di Leo et al., 2010 Ergebnisse zum Endpunkt OS und Di Leo et al., 2014 Ergebnisse zum Endpunkt PFS.

b: Die Studie SoFEA war dreiarmig und untersuchte zudem den Vergleich zwischen Fulvestrant + Placebo und Exemestan, welcher in der Analyse des STE nicht berücksichtigt wurde. Da die Studien PALOMA-1 und PALOMA-2 das Studiendesign Kombinationstherapie vs. Monotherapie aufweisen, wurde aus der SoFEA ebenfalls dieser Vergleichstyp herangezogen.

c: Die Studie Mehta et al., 2012 berichtete den Vergleich Anastrozol vs. Anastrozol + Fulvestrant. Aus Konsistenzgründen wurden die Interventionsarme vertauscht (und das reziproke der Effektschätzer gebildet).

d: HR-positive Patientinnen weisen zu 81,9% HER2-negativen Rezeptorstatus auf (116). Dieser Anteil wird auch bei den Studien angenommen, dessen Patientinnen HR-positiv sind, deren HER2-Status jedoch nicht berichtet wurde.

e: Neben Patientinnen mit bekannten HER2-Status (negativ/positiv) lag auch ein größerer Anteil an Patientinnen mit unbekannten HER2-Status vor. Für diesen Patientenanteil wurde der HER2-Status auf der Grundlage approximiert, dass HR-positive Patientinnen zu 81,9% HER2-negativen Rezeptorstatus aufweisen (116).

HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor-2, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, Kombi: Kombinationstherapie, Mono: Monotherapie, NB: Nicht berichtet, OS: Gesamtüberleben, PFS: Progressionsfreies Überleben, STE: Surrogate-Threshold-Effect, TTP: Time To Progression

4.5.4.2.3 Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studien

Die Aussagesicherheit der Studienergebnisse wird unter anderem durch das Verzerrungspotenzial beeinflusst. Tabelle 4-103 zeigt eine Übersicht über die Bewertung des Verzerrungspotenzials der in die Analyse zur Verwendung von Surrogatendpunkten eingeschlossenen Studien.

Tabelle 4-103: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für die Analyse zur Verwendung von Surrogatendpunkten

#	Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial
				Patient	Behandelnde Personen			
(1)	Bachelot et al., 2012	unklar	unklar	nein	nein	ja	ja	niedrig
(2)	Bergh et al., 2012 (FACT)	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
(3)	Burstein et al., 2014 (CALGB 40302)	unklar	unklar	ja	ja	ja	ja	niedrig
(4)	Clemons et al., 2014 (ZAMBONEY)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
(5)	Di Leo et al., 2010/2014 (CONFIRM)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
(6)	Dickler et al., 2016 (CALGB 40503)	ja	unklar	ja[a]	ja[a]	ja	ja	niedrig
(7)	Iwata et al., 2013	unklar	unklar	ja	ja	ja	ja	niedrig
(8)	Johnston et al., 2013 (SoFEA)	unklar	unklar	ja	ja	ja	ja	niedrig
(9)	Llombart-Cussac et al., 2012	ja	unklar	nein	nein	ja	ja	niedrig
(10)	Martin et al., 2015 (LEA)	unklar	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
(11)	Mehta et al., 2012	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
(12)	Piccart et al., 2014 (BOLERO-2)	ja	unklar	ja	ja	ja	ja	niedrig
(13)	Robertson et al., 2013	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
(14)	Yamamoto et al., 2013	unklar	unklar	nein	nein	ja	ja	niedrig
(15)	Yardley et al., 2013	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

a: Die Studie Dickler et al., 2016 startete protokollgemäß doppelblind und wechselte, um den Zuwachs zu steigern, durch Amendment in ein offenes Design.

Randomisierte und verblindete Studien, in denen das ITT-Prinzip angewendet wird, weisen grundsätzlich ein geringeres Verzerrungspotenzial auf. Da es sich bei den hier eingeschlossenen Studien ausschließlich um RCT handelt, ist generell von geringer Verzerrung auf Studienebene auszugehen. Die Einzelheiten der Randomisierung, wie die Erzeugung und Geheimhaltung der Behandlungsfolge, werden in Publikationen im Allgemeinen nur knapp beschrieben. Hier wird von adäquater Randomisierung ausgegangen, wenn berichtet wurde, dass diese computergeneriert und stratifiziert (z. B. in Blöcken) durchgeführt wurde. Des Weiteren wird von Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen, wenn berichtet wurde, dass die Randomisierung von einer unabhängigen zentralen Einheit durchgeführt wurde. Auch wenn diese Informationen in Publikationen nicht konsequent berichtet werden, kann bei RCT angenommen werden, dass die Randomisierung und die Verdeckung der Gruppenzuteilung gewährleistet sind. Eine fehlende Verblindung von Patient oder behandelnder Person führt aufgrund der objektiven Operationalisierung des Endpunkts OS und der standardisierten Tumorbewertung nach RECIST für den Endpunkt PFS bzw. TTP nicht zu erhöhter Verzerrung. Weiter wird davon ausgegangen, dass die Berichterstattung in den hier eingeschlossenen Studien nicht ergebnisgesteuert war. Alle Publikationen beschreiben die relevanten Endpunkte sowie deren Operationalisierung und stellen die jeweiligen Effektschätzer und eingegangen Patientenzahlen ausführlich dar. Es wurde überprüft, ob in den Studien eine konsistente Operationalisierung der Endpunkte PFS bzw. TTP vorlag, was in den hier eingeschlossenen Studien hinreichend der Fall war (siehe Operationalisierung in Tabelle 4-101). Es sind keine sonstigen Aspekte der Verzerrung festgestellt worden. Unter Berücksichtigung der genannten Kriterien der Verzerrungsaspekte (Randomisierung/Verdeckung der Gruppenzuteilung/Verblindung/ergebnisunabhängige Berichterstattung) ist von einem niedrigen Verzerrungspotenzial der in die Analyse zur Verwendung von Surrogatendpunkten eingeschlossenen Studien auszugehen.

4.5.4.2.4 Ergebnisse der STE-Analyse

Tabelle 4-104: Zusammenschau der Ergebnisse zum STE aus der Gesamtanalyse (Setting 1) und den Sensitivitätsanalysen (Setting 2-4)

Setting	Studienpool	Studienanzahl	STE
1	Studienpool gesamt	15	0,83
2a	Studien, in denen der HER2-Status der Patientinnen berichtet wurde	12	0,80
2b	Studien, in denen der HER2-Status nicht berichtet wurde	3	0,87
3a	Studien, die nur Patientinnen in der Erstlinie einschließen	6	0,89
3b	Studien, die nicht nur Patientinnen in der Erstlinie einschließen	9	0,73
4a	Studien mit Therapieschema Kombinationstherapie vs. Monotherapie	11	0,80
4b	Studien mit Therapieschema Monotherapie vs. Monotherapie	4	0,85

HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2), STE: Surrogate-Threshold-Effect

Setting 1 - Studienpool gesamt

Auf Basis des gesamten Studienpools (n=15 Studien) zeigte sich eine statistisch signifikante Korrelation zwischen den Effektschätzern des Surrogatendpunkts PFS (bzw. TTP) und des patientenrelevanten Endpunkts OS (*r* [95%-KI]: 0,76 [0,40; 0,91]). Dieser positive lineare Zusammenhang bedeutet, dass mit der Größe des Effekts im Endpunkt PFS die Größe des Effekts im Endpunkt OS steigt. Darüber hinaus ergab die durchgeführte Meta-Regression einen STE (= Schwellenwert für das HR des PFS) von 0,83.

Da die jeweiligen Obergrenzen des 95%-KI des HR_{PFS} der Studie PALOMA-1 (0,75) sowie der Studie PALOMA-2 (0,72) als auch der Meta-Analyse (0,68) unterhalb dieses Schwellenwertes liegen ist es möglich, aus den Ergebnissen des Endpunkts PFS die Schlussfolgerung eines statistisch signifikanten Effekts des patientenrelevanten Endpunkts OS zugunsten von Palbociclib+Letrozol zu ziehen. Dies bedeutet, dass sich eine längeres PFS bei postmenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die bezüglich ihrer fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung noch keine Vorbehandlung erhalten haben (Erstlinie) in einem Gewinn an Gesamtüberleben bemerkbar macht.

Um zu berücksichtigen, dass die in der Meta-Regression eingeschlossenen Studien verschiedene Therapieschemata aufwiesen, Patientinnen in unterschiedlichen Therapielinien behandelten, oder unterschiedlich exakte Angaben zur Patientenpopulation darlegten wird die Robustheit dieses Ergebnisses nachfolgend in Sensitivitätsanalysen verschiedener Settings des Gesamtstudienpools überprüft.

Setting 2 - Sensitivitätsanalyse bezüglich der Berichterstattung des HER2-Status

Die STE-Analyse wurde in zwölf Studien, in denen der HER2-Status der Patientinnen berichtet wurde (Setting 2a) und drei Studien, in denen der HER2-Status nicht berichtet wurde (Setting 2b) separat durchgeführt. Beide Subsets zeigten zur Gesamtanalyse (Setting 1) homogene Ergebnisse. Es wurde eine statistisch signifikante Korrelationen in Setting 2a: *r* [95%-KI]: 0,72 [0,25; 0,92] zwischen HR_{OS} und HR_{PFS} ermittelt. Da in Setting 2b nur drei Studien liegen, konnte kein Korrelationskoeffizient berechnet werden. In beiden Settings wurden zur Gesamtanalyse vergleichbare Werte des STE (Setting 2a: STE=0,80 und Setting 2b: STE=0,88) errechnet.

Setting 3 - Sensitivitätsanalyse bezüglich der Therapielinie

In einer weiteren Sensitivitätsanalyse wurde die Analyse des STE in sechs Studien, die nur Patientinnen in der Erstlinie einschlossen (Setting 3a) und neun Studien, die auch Patientinnen höherer/gemischter Linien einschlossen (Setting 3b) separat durchgeführt. Auch diese beiden Subsets zeigten keine relevanten Abweichungen zur Gesamtanalyse. Beide Modelle verzeichneten eine statistisch signifikante Korrelation (Setting 3a: *r* [95%-KI]: 0,97 [0,77; 1,00], Setting 3b: *r* [95%-KI]: 0,71 [0,09; 0,93]) zwischen HR_{OS} und HR_{PFS}. Die ermittelten Werte des STE liegen in Setting 3a (STE=0,89) gering über und in Setting 3b (STE=0,73) gering unter dem STE der Gesamtanalyse. Diese Varianz ist angesichts der geringen Studienzahlen in den beiden Subgruppen (6 bzw. 9) jedoch nicht außergewöhnlich hoch, und wird nicht als Indiz heterogener Ergebnisse interpretiert.

Setting 4 - Sensitivitätsanalyse bezüglich des Therapieschemas

In einer dritten Sensitivitätsanalyse wurde die Analyse des STE in elf Studien, die eine Intervention bestehend aus einer Kombinationstherapie mit einer Monotherapie verglichen hatten (Setting 4a) und vier Studien, die einen reinen Vergleich zweier Monotherapien darstellten (Setting 4b) separat durchgeführt. Auch diese beiden Subsets zeigten keine relevanten Abweichungen zur Gesamtanalyse. Beide Modelle verzeichneten eine statistisch signifikante Korrelation (Setting 4a: *r* [95%-KI]: 0,69 [0,15; 0,91], Setting 4b: *r* [95%-KI]: 0,99 [0,60; 1,00]) zwischen HR_{OS} und HR_{PFS} sowie zur Gesamtanalyse vergleichbare Werte des STE (Setting 4a: STE=0,80 und Setting 3b: STE=0,85).

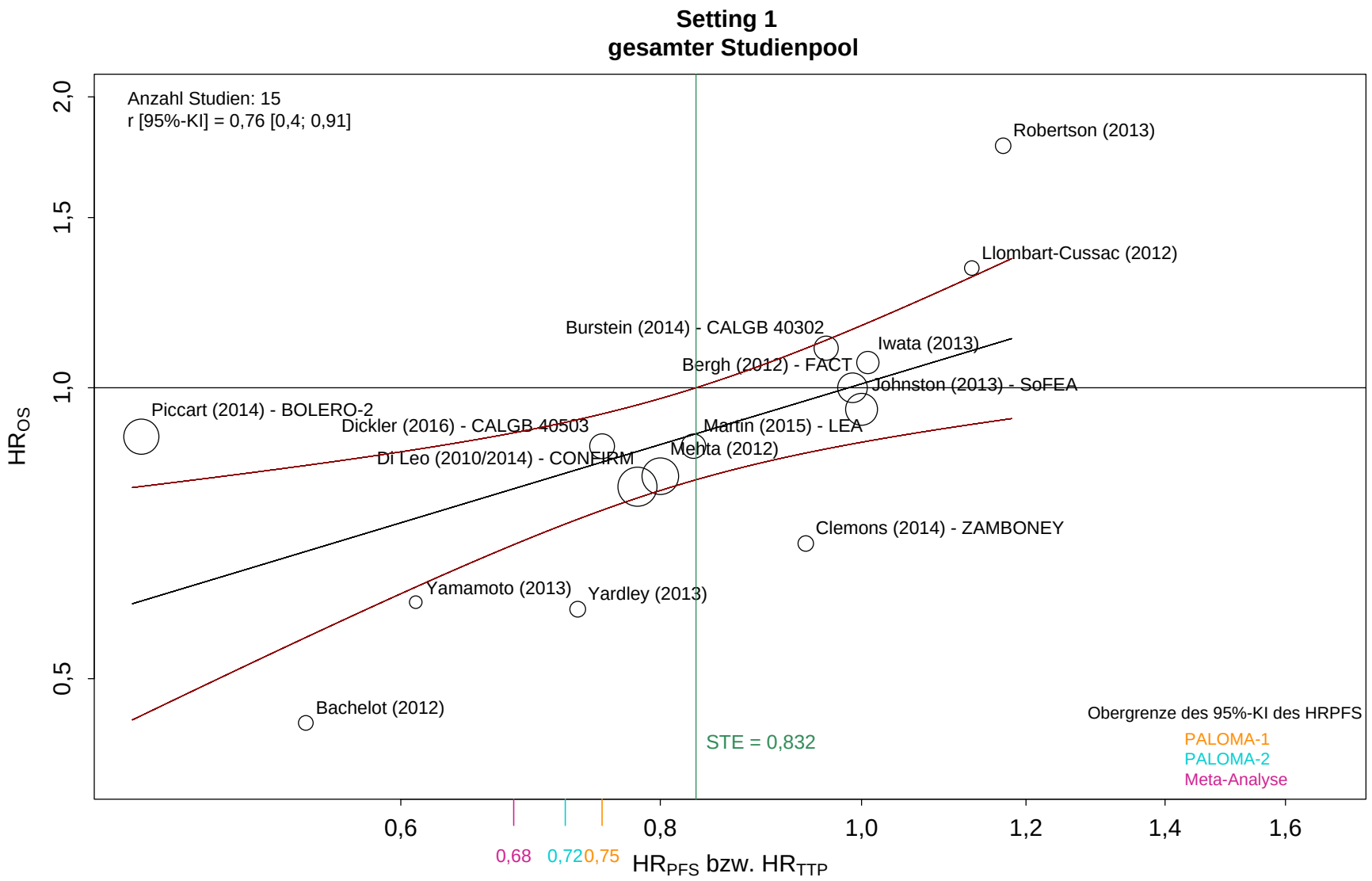

Abbildung 156: Gesamter Studienpool

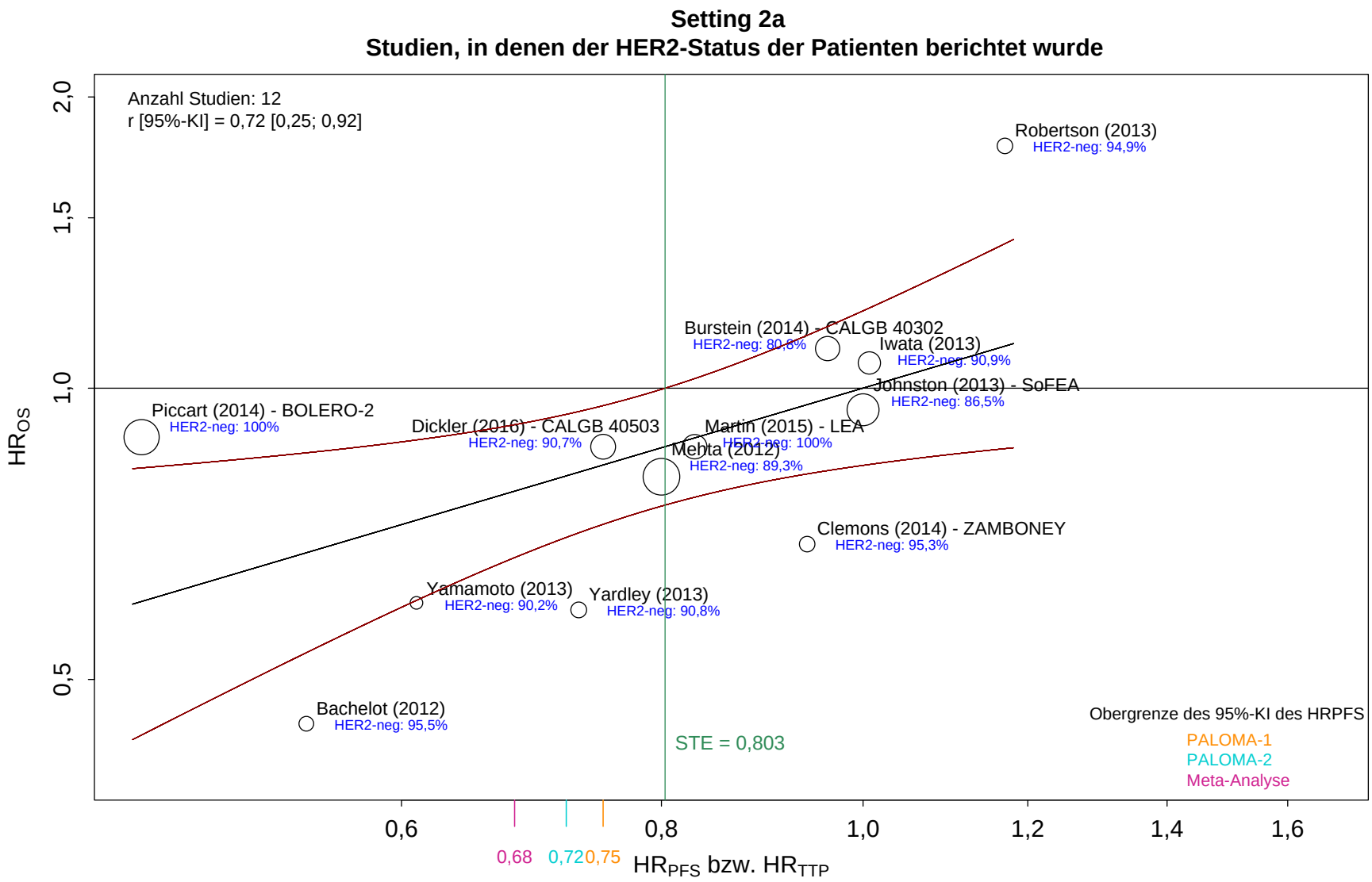

Abbildung 157: Studien, in denen der HER2-Status der Patientinnen berichtet wurde

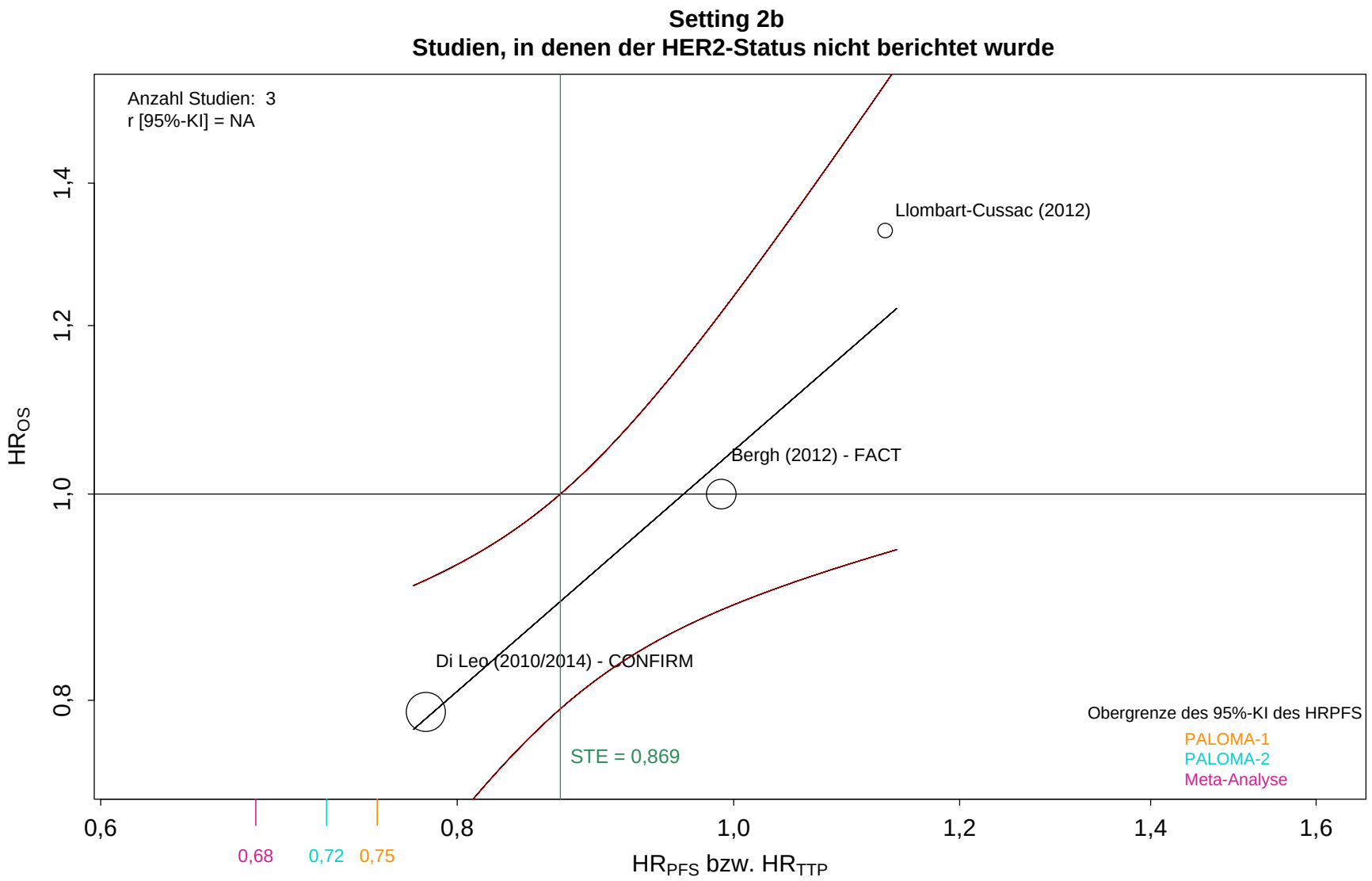

Abbildung 158: Studien, in denen der HER2-Status nicht berichtet wurde

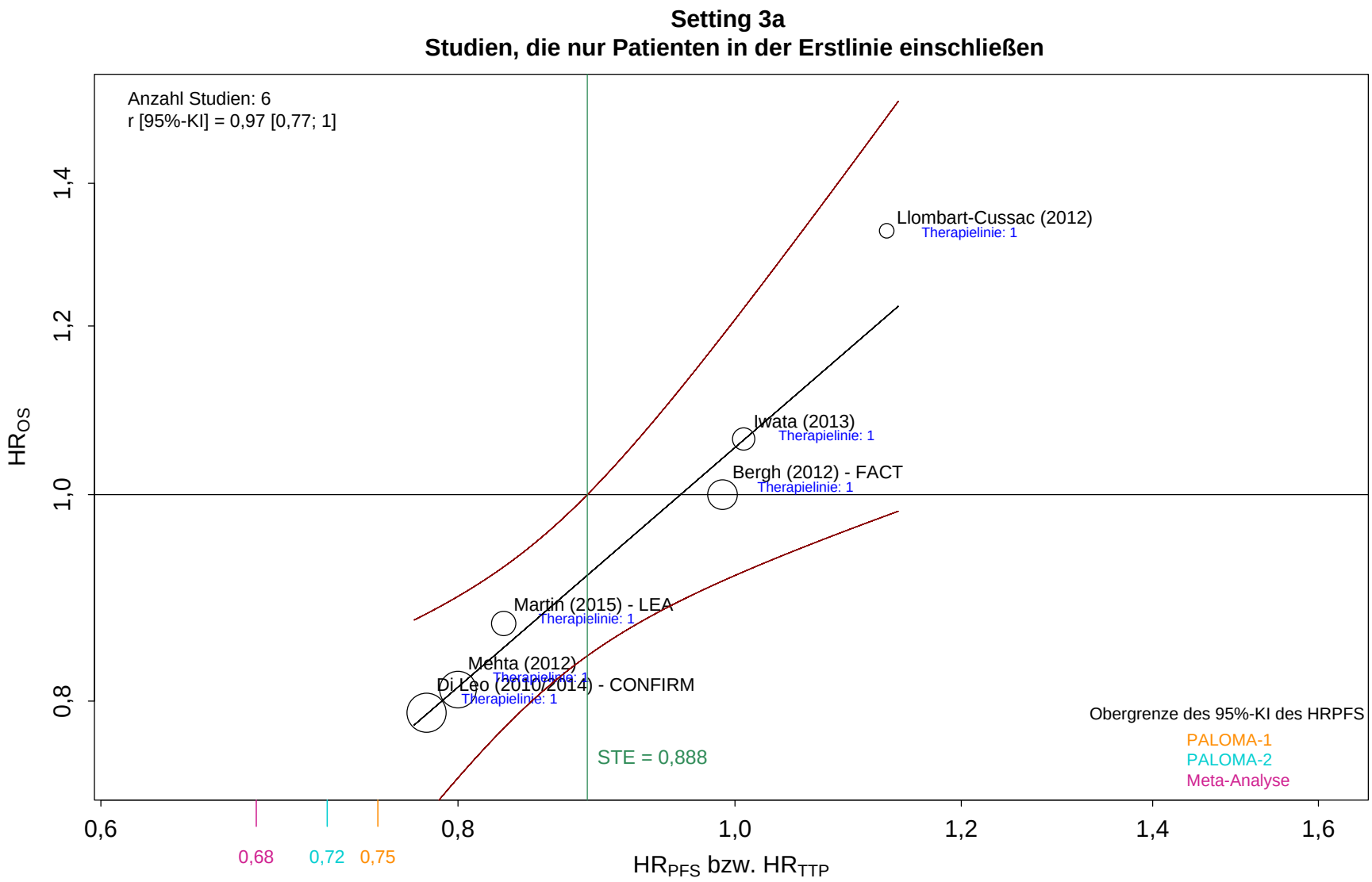

Abbildung 159: Studien, die nur Patientinnen in der Erstlinie einschließen

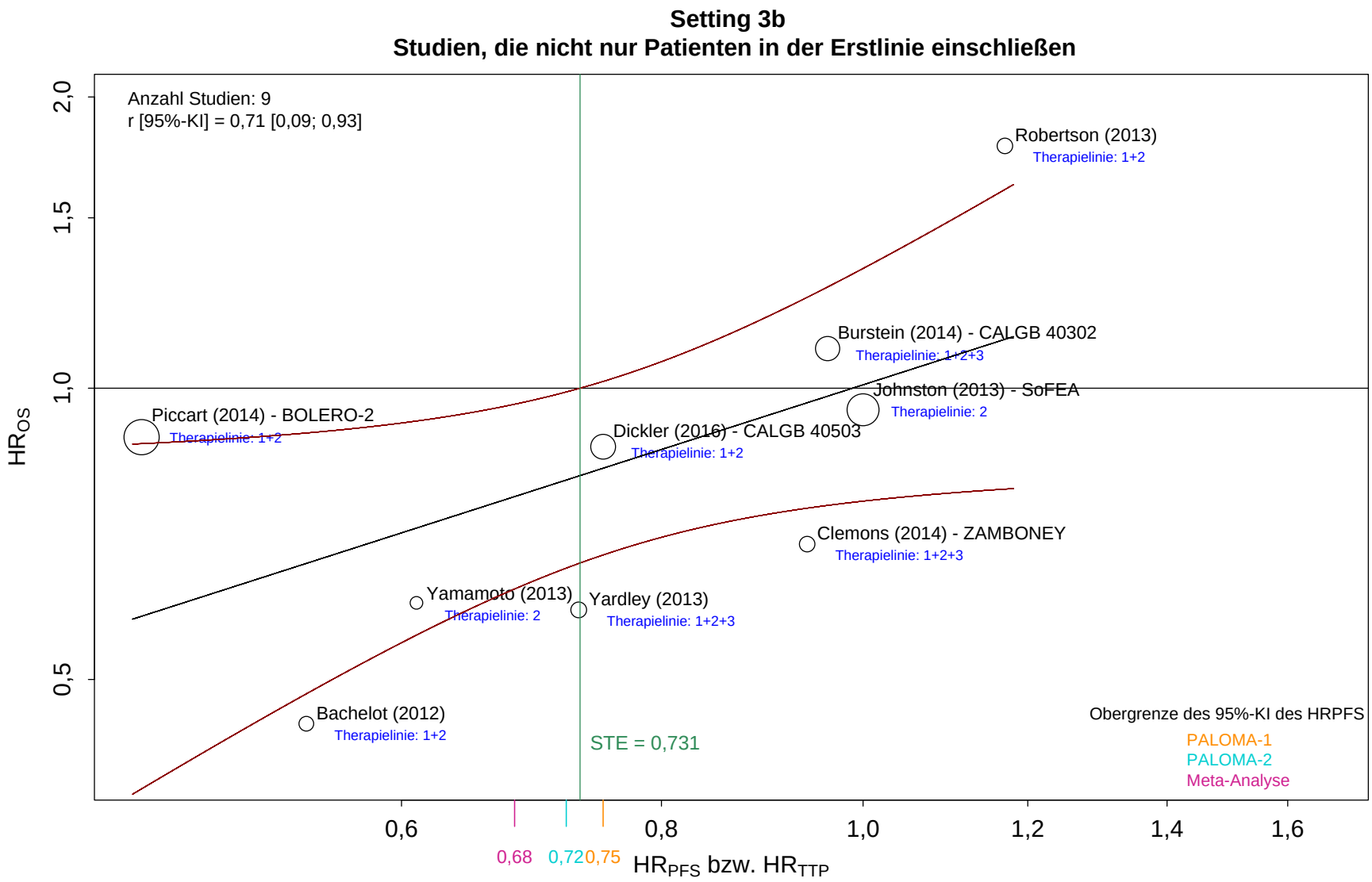

Abbildung 160: Studien, die nicht nur Patientinnen in der Erstlinie einschließen

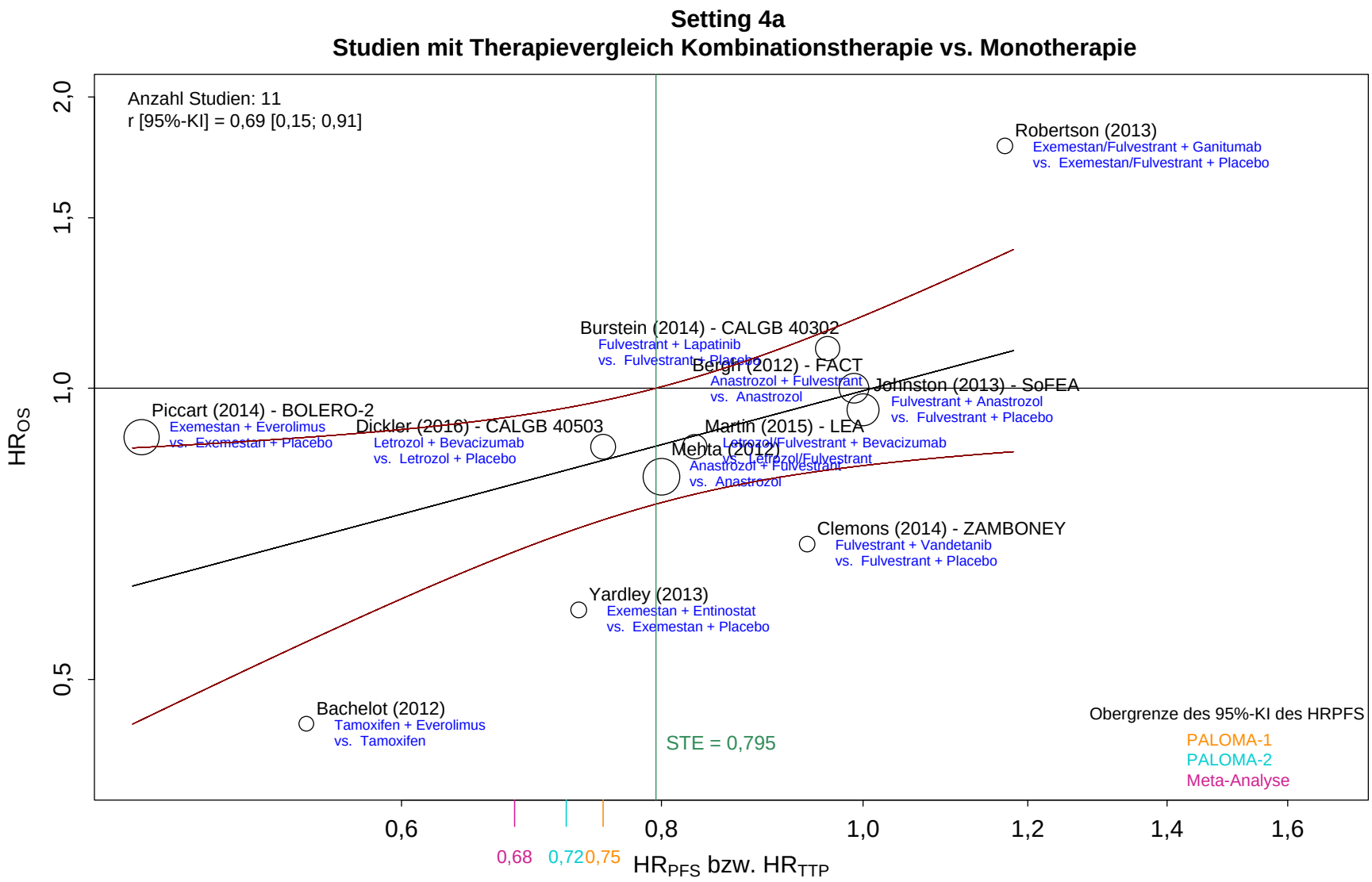

Abbildung 161: Studien mit Therapievergleich Kombinationstherapie vs. Monotherapie

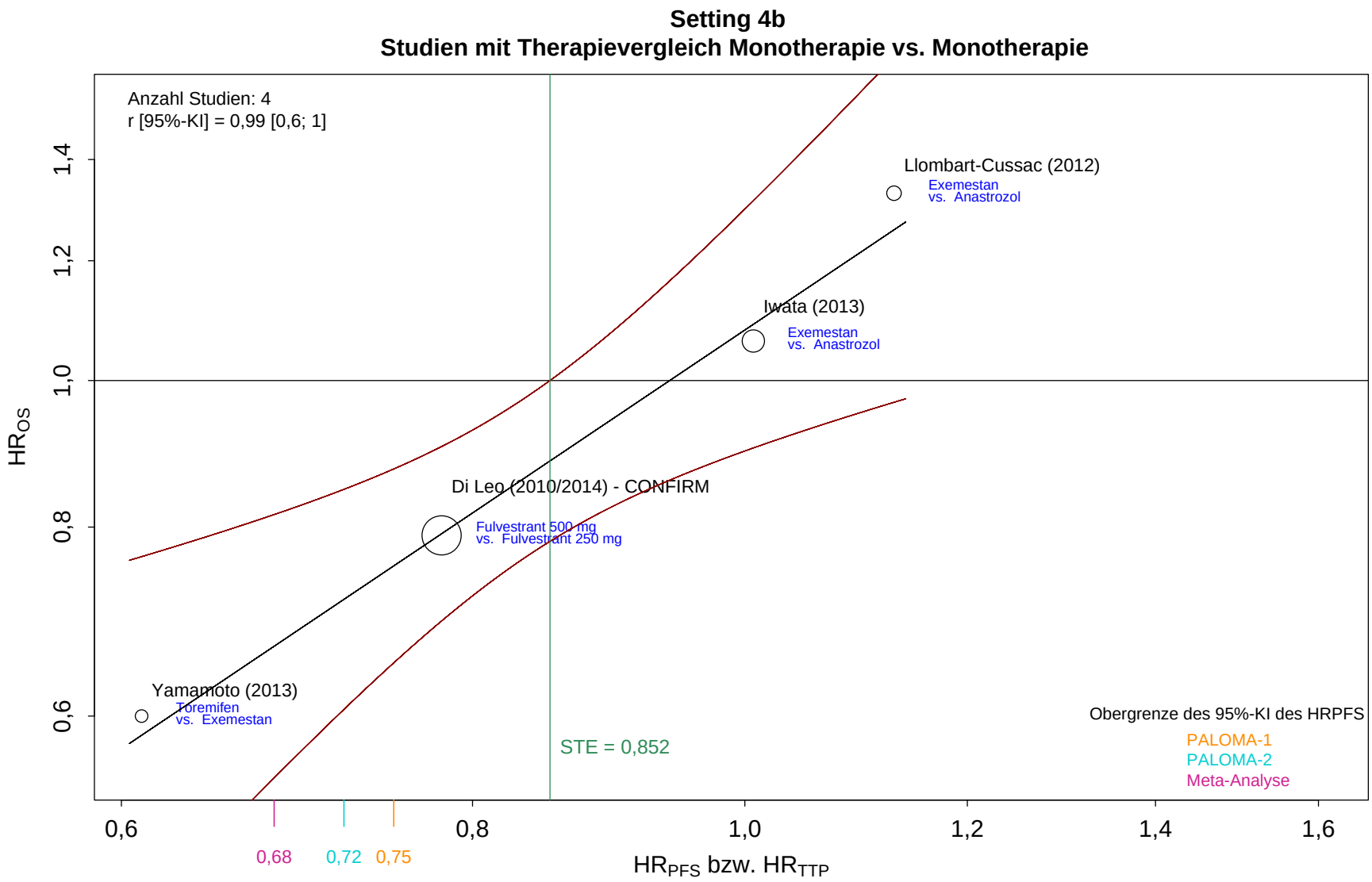

Abbildung 162: Studien mit Therapievergleich Monotherapie vs. Monotherapie

4.5.4.3 Fazit zur Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Analyse zur Verwendung von Surrogatendpunkten sollte innerhalb einer Indikation erfolgen, was bedeutet, dass die eingeschlossenen Studien Indikation und Schweregrad für das vorliegende Anwendungsgebiet hinreichend eingrenzen sollten.

Das vorliegende Anwendungsgebiet betrifft postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor keine Behandlung für ihre lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben (Erstlinie).

Das Anwendungsgebiet wurde durch die Wahl der Ein-/Ausschlusskriterien der systematischen bibliografischen Recherche entsprechend abgedeckt. Die 15 identifizierten Studien entsprechen hinsichtlich ihrer Charakteristika dem vorliegenden Anwendungsgebiet. Sie wurden allesamt an postmenopausalen Frauen durchgeführt, wobei die von Bergh et al. (133) publizierte Studie einen geringen Anteil (2,9%) prämenopausaler Frauen (die ein GnRH-Analogon bekommen haben) enthielt und die von Dickler et al. (139) publizierte Studie einen unbekannten Anteil an Frauen, die ein GnRH-Analogon bekommen konnten einschloss. In alle Studien wurden HR-positive Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Brustkrebs eingeschlossen. Bei neun Studien wurde der HER2-Status für alle Patientinnen angegeben, während bei drei Studien neben Patientinnen mit bekannten HER2-Status (negativ/positiv) auch ein größerer Anteil an Patientinnen mit unbekannten HER2-Status vorlag. Für diesen Patientenanteil wurde der HER2-Status basierend auf der Annahme approximiert, dass HR-positive bzw. ER-positive Patientinnen zu 81,9% HER2-negativen Rezeptorstatus aufweisen (116). Zu drei weiteren Studien fehlten die Angaben zum HER2-Status gänzlich. In diesen Studien wurde der eben genannte Anteil von 81,9% HER2-negativen Patientinnen angenommen. Sechs Studien wurden ausschließlich in der Erstlinie durchgeführt während neun Studien Patientinnen in höheren oder gemischten Linien eingeschlossen hatten. Elf Studien des Gesamtstudienpools entsprachen dem Therapieschema den Studien PALOMA-1 und PALOMA-2 insofern, dass diese eine Kombinationstherapie aus einem Wirkstoff und einer endokrinen Therapie mit selbiger endokriner Monotherapie (+Placebo) verglichen. Weitere vier Studien stellten einen reinen Vergleich zweier Monotherapien dar.

Alle eingeschlossenen Studien berichten sowohl den Endpunkt PFS (bzw. TTP) als auch den Endpunkt OS mit dem Effektschätzer HR inklusive Angabe der Variabilität (KI oder Standardfehler). Es wurde überprüft, ob in den Studien eine konsistente Operationalisierung der Endpunkte PFS bzw. TTP vorlag, was hinreichend der Fall war.

Die 15 in der systematischen Literaturrecherche identifizierten Studien bilden den Gesamtstudienpool (Setting 1) für die Analyse zur Verwendung von Surrogatendpunkten. Da es sich ausschließlich um RCT handelt, ist generell von geringer Verzerrung auf Studienebene auszugehen. Unter Berücksichtigung der Kriterien der Verzerrungsaspekte (Randomisierung/Verdeckung der Gruppenzuteilung/Verblindung/ergebnisunabhängige Berichterstattung) ist von einem niedrigen Verzerrungspotenzial der Studien auszugehen. Die

im Rahmen der Surrogatvalidierung primäre Analyse zur Verwendung von Surrogatendpunkten (korrelationsbasierte Methodik) zeigte eine positive Korrelation *r* [95%-KI] = 0,76 [0,40; 0,91]) zwischen den Effektschätzern des Surrogatendpunkts PFS (bzw. TTP) und des Endpunkts OS. Dieser Punktschätzer deutet auf hohe Korrelation hin. Da die entsprechende Untergrenze des 95%-KI den Wert 0,85 aber nicht überschreitet, lag gemäß der Methodik des Rapid Report des IQWiG mittlere Korrelation vor (4). Aufgrund der mittleren Korrelation wurde das von Burzykowski und Kollegen (3) beschriebene Konzept des STE zur Festlegung eines Schwellenwertes für den Effektschätzer des Surrogatendpunkts angewandt. Dabei konnte ein STE von 0,83 für das HR des PFS bestimmt werden. Dieses Ergebnis wurde in Sensitivitätsanalysen verschiedener Settings des Gesamtstudienpools überprüft, um zu berücksichtigen, dass die im Modell eingeschlossenen Studien verschiedene Therapieschemata aufwiesen, Patientinnen in unterschiedlichen Therapielinien behandelten, oder unterschiedlich exakte Angaben zur Patientenpopulation darlegten. Die Sensitivitätsanalysen bekräftigen die Robustheit der Ergebnisse des Gesamtstudienpools und es ist davon auszugehen, dass das Ergebnis von Setting 1 auf die Patientenpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet übertragbar ist.

Der in der STE-Analyse ermittelte Schwellenwert von 0,83 ist bezüglich Patientenpopulation, Endpunkten und Robustheit als valide für das vorliegende Anwendungsgebiet anzusehen. Der STE kann daher im Kontext mit den Ergebnissen der Studien PALOMA-1 und PALOMA-2 betrachtet werden. Da die jeweiligen Obergrenzen des 95%-KI des HR_{PFS} der Studie PALOMA-1 (0,75) sowie der Studie PALOMA-2 (0,72) als auch der Meta-Analyse (0,68) unterhalb dieses Schwellenwertes liegen, ist es möglich, aus den Ergebnissen des Endpunkts PFS die Schlussfolgerung eines statistisch signifikanten Effekts des patientenrelevanten Endpunkts OS zugunsten von Palbociclib+Letrozol zu ziehen. Für die Studien PALOMA-1 und PALOMA-2 ist basierend auf den statistisch signifikanten Ergebnissen zum therapie- und patientenrelevanten Endpunkt PFS somit signifikante Effekte zugunsten Palbociclib+Letrozol auf den patientenrelevanten Endpunkt OS zu erwarten. Dies bedeutet, dass sich ein längeres PFS unter Palbociclib+Letrozol bei Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet in einem Gewinn an Gesamtüberleben bemerkbar macht.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-105: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	**Quellen**
PALOMA-1	• Studienprotokoll (155) • Statistischer Analyseplan (156)

	• Studienbericht (1) • Zusatzanalysen (157) • Publikationen: (87-95) • Studienregistereinträge: Clinicaltrials.gov (79), EU-CTR (80), ICTRP (81), PharmNet.Bund (82) • Investigator's Brochure (102)
PALOMA-2	• Studienprotokoll (158) • Statistischer Analyseplan (159) • Studienbericht (2) • Zusatzanalysen (111) • Publikation (96) • Studienregistereinträge: Clinicaltrials.gov (83), EU-CTR (84), ICTRP (85), PharmNet.Bund (86) • Investigator's Brochure (102)

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

(1) Pfizer Inc. Clinical Study Report A5481003 (PALOMA-1): Phase 1/2, Open-label, Randomized Study Of The Safety, Efficacy, And Pharmacokinetics Of Letrozole Plus Pd 0332991 (Oral Cdk 4/6 Inhibitor) And Letrozole Single Agent For The First-line Treatment Of Er Positive, Her2 Negative Advanced Breast Cancer In Postmenopausal Women. 2015.

(2) Pfizer Inc. Clinical Study Report A5481008 (PALOMA-2): A Randomized, Multicenter, Double-Blind Phase 3 Study of PD-0332991 (Oral CDK 4/6 Inhibitor) Plus Letrozole Versus Placebo Plus Letrozole for the Treatment of Postmenopausal Women With ER (+), HER2 (-) Breast Cancer Who Have Not Received Any Prior Systemic Anti-Cancer Treatment for Advanced Disease. 2016.

(3) Burzykowski T, Molenberghs G, Buyse M. The Evaluation of Surrogate Endpoints: Springer; 2005.

(4) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte Nr. 80 - Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. Rapid Report. 2011.
(5) Robert Koch-Institut (RKI) und Destatis. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gemeinsam getragen von RKI und Destatis. Gesundheit in Deutschland. 2015.
(6) van den Hurk CJ, Eckel R, van de Poll-Franse LV, Coebergh JW, Nortier JW, Holzel D, et al. Unfavourable pattern of metastases in M0 breast cancer patients during 1978-2008: a population-based analysis of the Munich Cancer Registry. Breast cancer research and treatment. 2011;128(3):795-805.
(7) Driscoll JJ, Rixe O. Overall survival: still the gold standard: why overall survival remains the definitive end point in cancer clinical trials. Cancer journal. 2009;15(5):401-5. Epub 2009/10/15.
(8) Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. The oncologist. 2008;13 Suppl 2:19-21. Epub 2008/06/17.
(9) AWMF Deutsche Krebsgesellschaft e.V. und Deutsche Krebshilfe e.V. S3-LL. Langversion: Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms; AWMF-Register-Nummer: 032 – 045OL, Langversion 3.0. 2012.
(10) Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer - Version 1. 2016.
(11) Grunfeld EA, Maher EJ, Browne S, Ward P, Young T, Vivat B, et al. Advanced breast cancer patients' perceptions of decision making for palliative chemotherapy. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2006;24(7):1090-8. Epub 2006/03/01.
(12) Gupta S, Zhang J, Jerusalem G. The association of chemotherapy versus hormonal therapy and health outcomes among patients with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: experience from the patient perspective. Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research. 2014;14(6):929-40. Epub 2014/08/19.
(13) Tesch H, Abenhardt W, Depenbusch R, Fischer D, Göhler T, Hempel C, et al. Versorgungsrealität im Therapiemanagement bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem fortgeschrittenem Brustkrebs: Eine retrospektive Erhebung in 17 deutschen Zentren. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; Leipzig2016.
(14) Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome - Nebenwirkungen der Therapie (Version 2016.1D). 2016.
(15) Janssen-Cilag International. Fachinformation Caelyx® (Doxorubicin) 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: April 2015.
(16) Sanofi-Aventis. Fachinformation Taxotere® (Doxetaxel) 20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml, 160 mg/8 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2016.
(17) Singer S, Blettner M, Kreienberg R, Janni W, Wockel A, Kuhn T, et al. Breast Cancer Patients' Fear of Treatment: Results from the Multicenter Longitudinal Study BRENDA II. Breast care (Basel, Switzerland). 2015;10(2):95-100.
(18) Lindberg P, Koller M, Steinger B, Lorenz W, Wyatt JC, Inwald EC, et al. Breast cancer survivors' recollection of their illness and therapy seven years after enrolment into a randomised controlled clinical trial. BMC cancer. 2015;15:554. Epub 2015/07/30.

(19) Brufsky AM. Delaying Chemotherapy in the Treatment of Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer. Clinical Medicine Insights Oncology. 2015;9:137-47. Epub 2016/01/23.
(20) Johnson SM, Torrice CD, Bell JF, Monahan KB, Jiang Q, Wang Y, et al. Mitigation of hematologic radiation toxicity in mice through pharmacological quiescence induced by CDK4/6 inhibition. The Journal of clinical investigation. 2010;120(7):2528-36.
(21) Hu W, Sung T, Jessen BA, Thibault S, Finkelstein MB, Khan NK, et al. Mechanistic Investigation of Bone Marrow Suppression Associated with Palbociclib and its Differentiation from Cytotoxic Chemotherapies. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2016;22(8):2000-8. Epub 2015/12/04.
(22) Finn RS, Crown J, Ettl J, Pinter T, Schmidt M, Bartlett CH, et al. Clinical Patterns of Palbociclib Associated Neutropenia in the PALOMA-1/TRIO-18 Trial. European Society for Medical Oncology 2014 Congress; Madrid, Spain. 2014.
(23) Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA, 3rd, Rugo HS, Sahmoud T, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. The New England journal of medicine. 2012;366(6):520-9. Epub 2011/12/14.
(24) Walker MS, Hasan M, Yim YM, Yu E, Stepanski EJ, Schwartzberg LS. Retrospective study of the effect of disease progression on patient reported outcomes in HER-2 negative metastatic breast cancer patients. Health and quality of life outcomes. 2011;9:46. Epub 2011/06/22.
(25) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Finale Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-Nutzen V Beratungsanforderung 2015-B-148 Palbociclib zur Behandlung des fortgeschrittenen metastasierten Brustkrebs. 2016.
(26) Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). BGBl I S 2324 [Internet]. 2010:[5 p.]. Verfügbar unter: http://bundesrecht.juris.de/am-nutzenv/.
(27) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 4.2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2015.
(28) Wong SS-L, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. Journal of the Medical Library Association. 2006;94(4):451.
(29) Higgins JPT, Green Se. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Chichester, West Sussex , England: The Cochrane Collaboration and John Wiley & Sons Ltd.; 2008.
(30) Center for Drug Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry - Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Food and Drug Administration (FDA). 2007:1-19.
(31) Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 2012 (EMA/CHMP/205/95).
(32) Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man - Draft 2016 (EMA/CHMP/205/95 Rev.5).
(33) Burzykowski T, Buyse M, Piccart-Gebhart MJ, Sledge G, Carmichael J, Luck HJ, et al. Evaluation of tumor response, disease control, progression-free survival, and time

to progression as potential surrogate end points in metastatic breast cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2008;26(12):1987-92. Epub 2008/04/19.

(34) Broglio KR, Berry DA. Detecting an overall survival benefit that is derived from progression-free survival. Journal of the National Cancer Institute. 2009;101(23):1642-9. Epub 2009/11/12.

(35) Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man - methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials. 2013 (EMA/CHMP/27994/2008/Rev.1).

(36) Di Leo A, Bleiberg H, Buyse M. Overall survival is not a realistic end point for clinical trials of new drugs in advanced solid tumors: a critical assessment based on recently reported phase III trials in colorectal and breast cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2003;21(10):2045-7. Epub 2003/05/14.

(37) Saad ED, Buyse M. Statistical controversies in clinical research: end points other than overall survival are vital for regulatory approval of anticancer agents. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2016;27(3):373-8. Epub 2015/11/19.

(38) Bonotto M, Gerratana L, Poletto E, Driol P, Giangreco M, Russo S, et al. Measures of outcome in metastatic breast cancer: insights from a real-world scenario. The oncologist. 2014;19(6):608-15. Epub 2014/05/06.

(39) Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2009;45(2):228-47. Epub 2008/12/23.

(40) Conde-Estevez D, Tusquets I, Servitja S, Martinez-Garcia M, Salas E, Albanell J. An overview of randomized clinical trials in metastatic breast cancer: variables affecting regulatory drug approval. Anti-cancer drugs. 2014;25(9):992-7. Epub 2014/06/04.

(41) Cardoso F, Costa A, Norton L, Senkus E, Aapro M, Andre F, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2014;25:1871–88.

(42) Herschbach P, Dinkel A. Fear of progression. Recent Results in Cancer Research. 2014;197:11-29. Epub 2013/12/07.

(43) Mehnert A, Berg P, Henrich G, Herschbach P. Fear of cancer progression and cancer-related intrusive cognitions in breast cancer survivors. Psycho-oncology. 2009;18(12):1273-80. Epub 2009/03/10.

(44) Cooper NJ, Abrams KR, sutton AJ, Turner D, Lambert PC. A Bayesian approach to Markov modelling in cost-effectiveness analyses: application to taxane use in advanced breast cancer. J R Stat Soc Series A. 2003;166(3):389-405.

(45) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Brustkrebs mit Metastasen: Wie Frauen auch mit einer schweren Erkrankung leben können. IQWiG Pressemitteilungen 2012.

(46) Saad ED, Katz A, Hoff PM, Buyse M. Progression-free survival as surrogate and as true end point: insights from the breast and colorectal cancer literature. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2010;21(1):7-12. Epub 2009/11/11.

(47) Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline. London: European Medicines Agency; 2012
(48) Matulonis UA, Oza AM, Ho TW, Ledermann JA. Intermediate clinical endpoints: a bridge between progression-free survival and overall survival in ovarian cancer trials. Cancer. 2015;121(11):1737-46. Epub 2014/10/23.
(49) Sherrill B, Kaye JA, Sandin R, Cappelleri JC, Chen C. Review of meta-analyses evaluating surrogate endpoints for overall survival in oncology. OncoTargets and therapy. 2012;5:287-96. Epub 2012/10/31.
(50) Gennari A, Stockler M, Puntoni M, Sormani M, Nanni O, Amadori D, et al. Duration of chemotherapy for metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2011;29(16):2144-9. Epub 2011/04/06.
(51) Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). Breast cancer in women: diagnosis, treatment and follow-up. KCE report 143 - 3rd Edition. 2013.
(52) Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L, Kyriakides S, Senkus E, Group EGW. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2012;23 Suppl 7:vii11-9.
(53) Cardoso F, Senkus-Konefka E, Fallowfield L, Costa A, Castiglione M, Group EGW. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2010;21 Suppl 5:v15-9.
(54) Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). Nationaal Borstkanker Overleg Nederland (NABON); Breast cancer - Dutch Guideline, version 2.0. 2012.
(55) National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer (Version 2.2016). 2016.
(56) National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Update: Advanced breast cancer (update). Diagnosis and treatment. NICE clinical guideline. 2014.
(57) European network for health technology assessment (EUnetHTA). Guideline: Endpoints used in relative effectiveness assessment of pharmaceuticals - Surrogate Endpoints 2013.
(58) Bonneterre J, Buzdar A, Nabholtz JM, Robertson JF, Thurlimann B, von Euler M, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy in hormone receptor positive advanced breast carcinoma. Cancer. 2001;92(9):2247-58. Epub 2001/12/18.
(59) Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, Pe´rez-Carrio´n R, Boni C, Monnier A, et al. Phase III Study of Letrozole Versus Tamoxifen as First-Line Therapy of Advanced Breast Cancer in Postmenopausal Women: Analysis of Survival and Update of Efficacy From the International Letrozole Breast Cancer Group. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2003;21(11):2101-9.
(60) Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, Perez-Carrion R, Boni C, Monnier A, et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2001;19(10):2596-606. Epub 2001/05/16.

(61) Nabholtz JM, Bonneterre J, Buzdar A, Robertson JF, Thurlimann B. Anastrozole (Arimidex) versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: survival analysis and updated safety results. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2003;39(12):1684-9. Epub 2003/07/31.
(62) Lebwohl D, Kay A, Berg W, Baladi JF, Zheng J. Progression-free survival: gaining on overall survival as a gold standard and accelerating drug development. Cancer journal. 2009;15(5):386-94. Epub 2009/10/15.
(63) Hoyer M, Johansson B, Nordin K, Bergkvist L, Ahlgren J, Lidin-Lindqvist A, et al. Health-related quality of life among women with breast cancer - a population-based study. Acta oncologica. 2011;50(7):1015-26.
(64) Prigerson HG, Bao Y, Shah MA, Paulk ME, LeBlanc TW, Schneider BJ, et al. Chemotherapy Use, Performance Status, and Quality of Life at the End of Life. JAMA oncology. 2015;1(6):778-84.
(65) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Olaparib. 2015.
(66) EuroQoL Group. EQ-5D-5L User Guide - Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument. 2015. Verfügbar unter: www.euroqol.org.
(67) Szende A, Janssen B, Cabasés J. Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D. Dordrecht, Heidelberg, New York, London: Springer Open; 2014.
(68) FACIT. FACT-G. Version 4. 2007. Verfügbar unter: http://www.facit.org/FACITOrg/Questionnaires.
(69) FACIT. FACT-B. Version 4. 2007. Verfügbar unter: http://www.facit.org/FACITOrg/Questionnaires.
(70) Montazeri A. Health-related quality of life in breast cancer patients: a bibliographic review of the literature from 1974 to 2007. Journal of experimental & clinical cancer research : CR. 2008;27:32. Epub 2008/09/02.
(71) Cella DF, Tulsky DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A, et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1993;11(3):570-9.
(72) Brady MJ, Cella DF, Mo F, Bonomi AE, Tulsky DS, Lloyd SR, et al. Reliability and validity of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast quality-of-life instrument. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1997;15(3):974-86.
(73) Webster K, Odom. L, Peterman. A, Lent. L, Cella D. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) measurement system: Validation of version 4 of the core questionnaire. Qual Life Res. 1999;8(7):604.
(74) FACIT. FACT-B. Scoring & Interpretation Materials. 2007. Verfügbar unter: http://www.facit.org/FACITOrg/Questionnaires.
(75) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 214. Trastuzumab Emtansin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2014.
(76) Pfizer Labs. US Full Prescribing Information IBRANCE. 2016.

(77) Venables W.N., Smith D.M., R Core Team. An Introduction to R; Notes on R: A Programming Environment for Data Analysis and Graphics; Version 3.3.1 (2016-06-21): Vienna, Austria; 2016. Verfügbar unter: https://www.R-project.org/.
(78) Schwarzer G. meta: General Package for Meta-Analysis. R package version 4.5-0. 2016.
(79) clinicaltrials.gov. Study Of Letrozole With Or Without Palbociclib (PD-0332991) For The First-Line Treatment Of Hormone-Receptor Positive Advanced Breast Cancer. 2016 [Zugriffsdatum: 28.01.2016]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00721409.
(80) EU CTR. Phase 1/2, Open-label, Randomized Study Of The Safety, Efficacy, And Pharmacokinetics Of Letrozole Plus Pd 0332991 (Oral Cdk 4/6 Inhibitor) And Letrozole Single Agent For The First-line Treatment Of Er Positive, Her2 Negative Advanced Breast Cancer In Postmenopausal Women. 2016 [Zugriffsdatum: 24.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002392-27.
(81) ICTRP. Phase 1/2, Open-label, Randomized Study Of The Safety, Efficacy, And Pharmacokinetics Of Letrozole Plus Pd 0332991 (Oral Cdk 4/6 Inhibitor) And Letrozole Single Agent For The First-line Treatment Of Er Positive, Her2 Negative Advanced Breast Cancer In Postmenopausal Women. 2016 [Zugriffsdatum: 24.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00721409.
(82) PharmNet.Bund. Phase 1/2, Open-label, Randomized Study Of The Safety, Efficacy, And Pharmacokinetics Of Letrozole Plus Pd 0332991 (Oral Cdk 4/6 Inhibitor) And Letrozole Single Agent For The First-line Treatment Of Er Positive, Her2 Negative Advanced Breast Cancer In Postmenopausal Women. 2016 [Zugriffsdatum: 24.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html.
(83) clinicaltrials.gov. A Study of Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole vs. Letrozole For 1st Line Treatment Of Postmenopausal Women With ER+/HER2- Advanced Breast Cancer (PALOMA-2). 2016 [Zugriffsdatum: 25.10.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01740427.
(84) EU CTR. A Randomized, Multicenter, Double-Blind Phase 3 Study Of PD-0332991 (Oral CDK 4/6 Inhibitor) Plus Letrozole Versus Placebo Plus Letrozole For The Treatment Of Postmenopausal Women With ER (+), HER2 (-) Breast Cancer Who Have Not Received Any Prior Systemic Anti Cancer Treatment For Advanced Disease. 2016 [Zugriffsdatum: 24.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004601-27.
(85) ICTRP. A Study of Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole vs. Letrozole For 1st Line Treatment Of Postmenopausal Women With ER+/HER2- Advanced Breast Cancer (PALOMA-2). 2016 [Zugriffsdatum: 24.10.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01740427.
(86) PharmNet.Bund. A Randomized, Multicenter, Double-Blind Phase 3 Study Of PD-0332991 (Oral CDK 4/6 Inhibitor) Plus Letrozole Versus Placebo Plus Letrozole For The Treatment Of Postmenopausal Women With ER (+), HER2 (-) Breast Cancer Who Have Not Received Any Prior Systemic Anti Cancer Treatment For Advanced Disease. 2016 [Zugriffsdatum: 24.10.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.

(87) Bell T, Crown JP, Lang I, Bhattacharyya H, Zanotti G, Randolph S, et al. Impact of adding palbociclib to letrozole on pain severity and pain interference with various activities of daily life in patients with ER+, HER2- metastatic breast cancer as first line treatment. Cancer research. 2015;1).

(88) Bell T, Crown JP, Lang I, Bhattacharyya H, Zanotti G, Randolph S, et al. Impact of palbociclib plus letrozole on pain severity and pain interference with daily activities in patients with ER+/HER2- advanced breast cancer as first-line treatment. Current medical research and opinion. 2016:1-22. Epub 2016/02/20.

(89) Crown J, Finn RS, Ettl J, Boer K, Patel R, Thummala A, et al. Efficacy and safety of first-line palbociclib plus letrozole compared with letrozole alone in patients aged > 65 years with estrogen receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: A subgroup analysis by age of the PALOMA-1/TRIO-18 trial. Journal of Clinical Oncology. 2015;33(15_suppl):571.

(90) Finn RS, Crown J, Ettl J, Pinter T, Thummala A, Shparyk YV, et al. Clinical efficacy and safety profile of palbociclib (P) in combination with letrozole (L) as first-line treatment in patients (pts) with ER+ and HER2-advanced breast cancer (ABC) who have not received any systemic treatment (ST): A subgroup analysis of PALOMA-1/TRIO-18. Journal of Clinical Oncology. 2015;1).

(91) Finn RS, Crown J, Lang I, Kulyk SO, Schmidt M, Patel R, et al. The effect of palbociclib (P) in combination with letrozole (L) on bone metastases in women with ER+/ HER2-metastatic breast cancer (MBC): Subanalysis from a randomized phase II study. Journal of Clinical Oncology. 2015;1).

(92) Finn RS, Crown JP, Ettl J, Pinter T, Thummala A, Shparyk Y, et al. Treatment patterns of post-disease progression in the PALOMA-1/TRIO-18 trial. Cancer Research Conference: 38th Annual CTRC AACR San Antonio Breast Cancer Symposium San Antonio, TX United States Conference Start. 2016;76(4 SUPPL. 1).

(93) Finn RS, Crown JP, Ettl J, Schmidt M, Bondarenko IM, Lang I, et al. Efficacy and safety of palbociclib in combination with letrozole as first-line treatment of ER-positive, HER2-negative, advanced breast cancer: Expanded analyses of subgroups from the randomized pivotal trial PALOMA-1/TRIO-18. Breast Cancer Research. 2016;18 (1) (no pagination)(67).

(94) Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. The Lancet Oncology. 2015;16(1):25-35. Epub 2014/12/20.

(95) Slamon DJ, Crown J, Lang I, Kulyk SO, Schmidt M, Patel R, et al. Long-term safety profile of palbociclib (P) in combination with letrozole (L) as first-line treatment for postmenopausal patients with ER+ and HER2-advanced breast cancer (ABC) (PALOMA-1/TRIO-18). Journal of Clinical Oncology. 2015;1).

(96) Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones SE, Im S-A, Gelmon KA, et al. PALOMA-2: Primary results from a phase III trial of palbociclib (P) with letrozole (L) compared with letrozole alone in postmenopausal women with ER+/HER2– advanced breast cancer (ABC). 2016 ASCO Annual Meeting. 2016;J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 507).

(97) Robert Koch-Institut (RKI) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). Krebs in Deutschland 2011/2012. 2015;10. Ausgabe.

(98) Tumorzentrum München (TZM). Mammakarzinome - Manual: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. München: W. Zuckerschwerdt Verlag; 2015.
(99) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Finale Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-Nutzen V Beratungsanforderung 2015-B-148 Palbociclib zur Behandlung des fortgeschrittenen metastasierten Brustkrebs inklusive der Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. 2016.
(100) Eton DT, Cella D, Yost KJ, Yount SE, Peterman AH, Neuberg DS, et al. A combination of distribution- and anchor-based approaches determined minimally important differences (MIDs) for four endpoints in a breast cancer scale. Journal of clinical epidemiology. 2004;57(9):898-910.
(101) Yost KJ, Eton DT. Combining distribution- and anchor-based approaches to determine minimally important differences: the FACIT experience. Evaluation & the health professions. 2005;28(2):172-91.
(102) Pfizer Inc. Investigator's Brochure. Palbociclib (PD-0332991). 2015.
(103) Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Adequacy of Guidance on the Elderly Regarding Medicinal Products for Human Use. 2006 (EMEA/498920/2006).
(104) International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH Harmonized Tripartite Guideline E7 - Studies in Support of Special Populations: Geriatrics. 1993.
(105) Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. International journal of cancer. 2015;136(5):E359-86. Epub 2014/09/16.
(106) Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. American journal of clinical oncology. 1982;5(6):649-55. Epub 1982/12/01.
(107) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Stand: 17. Oktober 2016. 2016.
(108) Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. Science. 1987;235(4785):177-82. Epub 1987/01/09.
(109) Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2001;98(19):10869-74. Epub 2001/09/13.
(110) Wörmann B, Aebi S, Decker T, Fehm T, Greil R, Harbeck N, et al. Mammakarzinom der Frau. 2016.
(111) Pfizer. A5481008 (PALOMA-2): Zusatzanalysen. 2016.
(112) Dittrich C. [Principles and practice of clinical phase II studies]. Planung und Durchführung klinischer Phase-II-Studien. Onkologie. 2008;31 Suppl 2:46-52. Epub 2008/06/14.
(113) Kumar GL, Badve SS. Milestones in the Discovery of HER2 Proto-Oncogene and Trastuzumab (Herceptin™). Connection. 2008:9-14.
(114) Untch M, Jackisch C, Thomssen C, Nitz U, von Minckwitz G, Kaufmann M. Adjuvante Therapie mit Trastuzumab bei Mammakarzinompatientinnen. Dtsch Arztebl. 2006;103(50):3406-10.

(115) Zelnak AB, Wisinski KB. Management of patients with HER2-positive metastatic breast cancer: is there an optimal sequence of HER2-directed approaches? Cancer. 2015;121(1):17-24. Epub 2014/07/25.
(116) Tumorregister München. Spezielle Auswertungen Mammkarzinom (C50): Metastasierte Patientinnen. 2015.
(117) R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2014.
(118) Viechtbauer W. Conducting Meta-Analyses in R with the metafor Package. Journal of Statistical Software. 2010;36(3):1-48.
(119) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Dabrafenib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte Nr. 203. 2013.
(120) Ye QL, Zhai ZM. Toremifene and tamoxifen have similar efficacy in the treatment of patients with breast cancer: a meta-analysis of randomized trials. Molecular biology reports. 2014;41(2):751-6. Epub 2014/01/07.
(121) Xu HB, Liu YJ, Li L. Aromatase inhibitor versus tamoxifen in postmenopausal woman with advanced breast cancer: a literature-based meta-analysis. Clinical breast cancer. 2011;11(4):246-51. Epub 2011/07/09.
(122) Walker G, Xenophontos M, Chen L, Cheung K. Long-term efficacy and safety of exemestane in the treatment of breast cancer. Patient preference and adherence. 2013;7:245-58. Epub 2013/04/10.
(123) Telford C, Jones N, Livings C, Batson S. Network Meta-Analysis Comparing Overall Survival for Fulvestrant 500 mg Versus Alternative Therapies for Treatment of Postmenopausal, Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer Following Failure on Prior Endocrine Therapy. Clinical breast cancer. 2016;16(3):188-95. Epub 2016/03/14.
(124) Qiao L, Liang Y, Mira RR, Lu Y, Gu J, Zheng Q. Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors and combined chemotherapy in breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. International journal of clinical and experimental medicine. 2014;7(10):3333-43. Epub 2014/11/25.
(125) Mao C, Yang ZY, He BF, Liu S, Zhou JH, Luo RC, et al. Toremifene versus tamoxifen for advanced breast cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2012(7):CD008926. Epub 2012/07/13.
(126) Gong DD, Man CF, Xu J, Fan Y. Fulvestrant 250 mg versus anastrozole 1 mg in the treatment of advanced breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP. 2014;15(5):2095-100. Epub 2014/04/11.
(127) Gershanovich M, Hayes DF, Ellmen J, Vuorinen J. High-dose toremifene vs tamoxifen in postmenopausal advanced breast cancer. Oncology. 1997;11(5 Suppl 4):29-36. Epub 1997/05/01.
(128) Generali D, Venturini S, Rognoni C, Ciani O, Pusztai L, Loi S, et al. A network meta-analysis of everolimus plus exemestane versus chemotherapy in the first- and second-line treatment of estrogen receptor-positive metastatic breast cancer. Breast cancer research and treatment. 2015;152(1):95-117. Epub 2015/06/06.
(129) Crump M, Sawka CA, DeBoer G, Buchanan RB, Ingle JN, Forbes J, et al. An individual patient-based meta-analysis of tamoxifen versus ovarian ablation as first line endocrine therapy for premenopausal women with metastatic breast cancer. Breast cancer research and treatment. 1997;44(3):201-10. Epub 1997/07/01.

(130) Chi F, Wu R, Zeng Y, Xing R, Liu Y, Xu Z. Effects of toremifene versus tamoxifen on breast cancer patients: a meta-analysis. Breast cancer. 2013;20(2):111-22. Epub 2012/12/26.
(131) Al-Mubarak M, Sacher AG, Ocana A, Vera-Badillo F, Seruga B, Amir E. Fulvestrant for advanced breast cancer: a meta-analysis. Cancer Treat Rev. 2013;39(7):753-8. Epub 2013/06/15.
(132) Bachelot T, Bourgier C, Cropet C, Ray-Coquard I, Ferrero JM, Freyer G, et al. Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: a GINECO study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2012;30(22):2718-24. Epub 2012/05/09.
(133) Bergh J, Jonsson PE, Lidbrink EK, Trudeau M, Eiermann W, Brattstrom D, et al. FACT: an open-label randomized phase III study of fulvestrant and anastrozole in combination compared with anastrozole alone as first-line therapy for patients with receptor-positive postmenopausal breast cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2012;30(16):1919-25. Epub 2012/03/01.
(134) Burstein HJ, Cirrincione CT, Barry WT, Chew HK, Tolaney SM, Lake DE, et al. Endocrine therapy with or without inhibition of epidermal growth factor receptor and human epidermal growth factor receptor 2: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of fulvestrant with or without lapatinib for postmenopausal women with hormone receptor-positive advanced breast cancer-CALGB 40302 (Alliance). Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2014;32(35):3959-66. Epub 2014/10/29.
(135) Clemons MJ, Cochrane B, Pond GR, Califaretti N, Chia SK, Dent RA, et al. Randomised, phase II, placebo-controlled, trial of fulvestrant plus vandetanib in postmenopausal women with bone only or bone predominant, hormone-receptor-positive metastatic breast cancer (MBC): the OCOG ZAMBONEY study. Breast cancer research and treatment. 2014;146(1):153-62. Epub 2014/06/14.
(136) Addison CL, Pond GR, Cochrane B, Zhao H, Chia SK, Levine MN, et al. Correlation of baseline biomarkers with clinical outcomes and response to fulvestrant with vandetanib or placebo in patients with bone predominant metastatic breast cancer: An OCOG ZAMBONEY sub-study. Journal of bone oncology. 2015;4(2):47-53. Epub 2015/11/19.
(137) Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, Torres R, Bondarenko IN, Khasanov R, et al. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2010;28(30):4594-600. Epub 2010/09/22.
(138) Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, Torres R, Bondarenko IN, Khasanov R, et al. Final overall survival: fulvestrant 500 mg vs 250 mg in the randomized CONFIRM trial. Journal of the National Cancer Institute. 2014;106(1):337. Epub 2013/12/10.
(139) Dickler MN, Barry WT, Cirrincione CT, Ellis MJ, Moynahan ME, Innocenti F, et al. Phase III Trial Evaluating Letrozole As First-Line Endocrine Therapy With or Without Bevacizumab for the Treatment of Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive Advanced-Stage Breast Cancer: CALGB 40503 (Alliance). Journal

of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2016;34(22):2602-9. Epub 2016/05/04.

(140) Iwata H, Masuda N, Ohno S, Rai Y, Sato Y, Ohsumi S, et al. A randomized, double-blind, controlled study of exemestane versus anastrozole for the first-line treatment of postmenopausal Japanese women with hormone-receptor-positive advanced breast cancer. Breast cancer research and treatment. 2013;139(2):441-51. Epub 2013/05/30.

(141) Johnston SR, Kilburn LS, Ellis P, Dodwell D, Cameron D, Hayward L, et al. Fulvestrant plus anastrozole or placebo versus exemestane alone after progression on non-steroidal aromatase inhibitors in postmenopausal patients with hormone-receptor-positive locally advanced or metastatic breast cancer (SoFEA): a composite, multicentre, phase 3 randomised trial. The Lancet Oncology. 2013;14(10):989-98. Epub 2013/08/02.

(142) Llombart-Cussac A, Ruiz A, Anton A, Barnadas A, Antolin S, Ales-Martinez JE, et al. Exemestane versus anastrozole as front-line endocrine therapy in postmenopausal patients with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: final results from the Spanish Breast Cancer Group 2001-03 phase 2 randomized trial. Cancer. 2012;118(1):241-7. Epub 2011/07/01.

(143) Martin M, Loibl S, von Minckwitz G, Morales S, Martinez N, Guerrero A, et al. Phase III trial evaluating the addition of bevacizumab to endocrine therapy as first-line treatment for advanced breast cancer: the letrozole/fulvestrant and avastin (LEA) study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2015;33(9):1045-52. Epub 2015/02/19.

(144) Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, Vandenberg TA, Dakhil SR, Tirumali NR, et al. Combination Anastrozole and Fulvestrant in Metastatic Breast Cancer. N Engl J Med. 2012;367(5):435–44.

(145) Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M, Pritchard KI, Lebrun F, Ito Y, et al. Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2dagger. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2014;25(12):2357-62. Epub 2014/09/19.

(146) Beaver JA, Park BH. The BOLERO-2 trial: the addition of everolimus to exemestane in the treatment of postmenopausal hormone receptor-positive advanced breast cancer. Future oncology. 2012;8(6):651-7. Epub 2012/07/07.

(147) Campone M, Bachelot T, Gnant M, Deleu I, Rugo HS, Pistilli B, et al. Effect of visceral metastases on the efficacy and safety of everolimus in postmenopausal women with advanced breast cancer: subgroup analysis from the BOLERO-2 study. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2013;49(12):2621-32. Epub 2013/06/06.

(148) Noguchi S, Masuda N, Iwata H, Mukai H, Horiguchi J, Puttawibul P, et al. Efficacy of everolimus with exemestane versus exemestane alone in Asian patients with HER2-negative, hormone-receptor-positive breast cancer in BOLERO-2. Breast cancer. 2014;21(6):703-14. Epub 2013/02/14.

(149) Pritchard KI, Burris HA, 3rd, Ito Y, Rugo HS, Dakhil S, Hortobagyi GN, et al. Safety and efficacy of everolimus with exemestane vs. exemestane alone in elderly patients with HER2-negative, hormone receptor-positive breast cancer in BOLERO-2. Clinical breast cancer. 2013;13(6):421-32. Epub 2013/11/26.

(150) Yardley DA, Noguchi S, Pritchard KI, Burris HA, 3rd, Baselga J, Gnant M, et al. Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR(+) breast cancer:

BOLERO-2 final progression-free survival analysis. Advances in therapy. 2013;30(10):870-84. Epub 2013/10/26.

(151) Chandarlapaty S, Chen D, He W, Sung P, Samoila A, You D, et al. Prevalence of ESR1 Mutations in Cell-Free DNA and Outcomes in Metastatic Breast Cancer: A Secondary Analysis of the BOLERO-2 Clinical Trial. JAMA oncology. 2016;2(10):1310-5. Epub 2016/08/18.

(152) Robertson JF, Ferrero JM, Bourgeois H, Kennecke H, de Boer RH, Jacot W, et al. Ganitumab with either exemestane or fulvestrant for postmenopausal women with advanced, hormone-receptor-positive breast cancer: a randomised, controlled, double-blind, phase 2 trial. The Lancet Oncology. 2013;14(3):228-35. Epub 2013/02/19.

(153) Yamamoto Y, Ishikawa T, Hozumi Y, Ikeda M, Iwata H, Yamashita H, et al. Randomized controlled trial of toremifene 120 mg compared with exemestane 25 mg after prior treatment with a non-steroidal aromatase inhibitor in postmenopausal women with hormone receptor-positive metastatic breast cancer. BMC cancer. 2013;13:239. Epub 2013/05/18.

(154) Yardley DA, Ismail-Khan RR, Melichar B, Lichinitser M, Munster PN, Klein PM, et al. Randomized phase II, double-blind, placebo-controlled study of exemestane with or without entinostat in postmenopausal women with locally recurrent or metastatic estrogen receptor-positive breast cancer progressing on treatment with a nonsteroidal aromatase inhibitor. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2013;31(17):2128-35. Epub 2013/05/08.

(155) Pfizer Inc. Clinical Study Protocol A5481003 (PALOMA-1): Phase 1/2, Open-label, Randomized Study Of The Safety, Efficacy, And Pharmacokinetics Of Letrozole Plus Pd 0332991 (Oral Cdk 4/6 Inhibitor) And Letrozole Single Agent For The First-line Treatment Of Er Positive, Her2 Negative Advanced Breast Cancer In Postmenopausal Women. 2008.

(156) Pfizer Inc. Statistical Analysis Plan A5481003 (PALOMA-1): Phase 1/2, Open-label, Randomized Study Of The Safety, Efficacy, And Pharmacokinetics Of Letrozole Plus Pd 0332991 (Oral Cdk 4/6 Inhibitor) And Letrozole Single Agent For The First-line Treatment Of Er Positive, Her2 Negative Advanced Breast Cancer In Postmenopausal Women. Version 4.0. 2013.

(157) Pfizer. A5481003 (PALOMA-1): Zusatzanalysen. 2016.

(158) Pfizer Inc. Clinical Study Protocol A5481008 (PALOMA-2): A Randomized, Multicenter, Double-Blind Phase 3 Study of PD-0332991 (Oral CDK 4/6 Inhibitor) Plus Letrozole Versus Placebo Plus Letrozole for the Treatment of Postmenopausal Women With ER (+), HER2 (-) Breast Cancer Who Have Not Received Any Prior Systemic Anti-Cancer Treatment for Advanced Disease. 2015.

(159) Pfizer Inc. Statistical Analysis Plan A5481008 (PALOMA-2): A Randomized, Multicenter, Double-Blind Phase 3 Study of PD-0332991 (Oral CDK 4/6 Inhibitor) Plus Letrozole Versus Placebo Plus Letrozole for the Treatment of Postmenopausal Women With ER (+), HER2 (-) Breast Cancer Who Have Not Received Any Prior Systemic Anti-Cancer Treatment for Advanced Disease. Version 3.0. 2016.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[17]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

[17] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Im Folgenden sind die Suchstrategien für Abschnitt 4.3.1.1.2 „Studien aus der bibliographischen Literaturrecherche“ dokumentiert.

Tabelle 4-106 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in der Cochrane Library nach dem zu bewertenden Arzneimittel Palbociclib

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.09.2016	
Zeitsegment	1991 bis August 2016 (keine Einschränkung)	
Suchfilter	keine	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	breast cancer.mp.	17233
2	exp Breast Neoplasms/ or breast neoplas*.mp.	8364
3	breast carcinoma.mp.	931
4	exp *Breast/ or breast.mp.	24375
5	mamma*.mp.	2281
6	4 or 5	25776
7	cancer*.mp.	67651
8	carcinom*.mp.	20798
9	tumo?r*.mp.	30582
10	exp *Neoplasms/ or neoplas*.mp.	53706
11	7 or 8 or 9 or 10	100690
12	6 and 11	19912
13	1 or 2 or 3	18765
14	12 or 13	19912
15	advanc*.mp.	28966
16	progressi*.mp.	33627
17	progred*.mp.	29
18	metasta*.mp.	17013
19	15 or 16 or 17 or 18	66135
20	14 and 19	7638
21	palbociclib.mp.	22
22	PD-0332991.mp.	6
23	"PD 0332991".mp.	6
24	PD0332991.mp.	3
25	"0332991".mp.	6

26	ibrance.mp.	0
27	21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26	24
28	20 and 27	20

Tabelle 4-107 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in Medline nach dem zu bewertenden Arzneimittel Palbociclib

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE(R) and Ovid OLDMEDLINE(R)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	07.09.2016
Zeitsegment	1946 bis 07.09.2016 (keine Einschränkung)
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (28)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	breast cancer.mp.	208924
2	exp Breast Neoplasms/ or breast neoplas*.mp. or exp Carcinoma, Intraductal, Noninfiltrating/	250046
3	breast carcinoma.mp.	22168
4	exp *Breast/ or breast.mp. or exp Inflammatory Breast Neoplasms/	409788
5	mamma*.mp.	432402
6	4 or 5	788746
7	cancer*.mp.	1354435
8	carcinom*.mp.	728431
9	tumo?r*.mp.	1722259
10	neoplas*.mp.	2501560
11	7 or 8 or 9 or 10	3330496
12	6 and 11	395914
13	1 or 2 or 3	303192
14	12 or 13	396516
15	advanc*.mp.	597976
16	progressi*.mp.	706914
17	progred*.mp.	980
18	metasta*.mp.	449604
19	15 or 16 or 17 or 18	1583198
20	14 and 19	109161
21	palbociclib.mp.	213
22	PD-0332991.mp.	65
23	"PD 0332991".mp.	65

24	PD0332991.mp.	57
25	"0332991".mp.	65
26	ibrance.mp.	8
27	21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26	242
28	20 and 27	84
29	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	723939
30	28 and 29	17

Tabelle 4-108 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in Embase nach dem zu bewertenden Arzneimittel Palbociclib

Datenbankname	Embase Classic+Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.09.2016	
Zeitsegment	1947 bis 06.09.2016 (keine Einschränkung)	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (28)	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	breast cancer.mp. or exp breast cancer/	433958
2	breast neoplas*.mp. or exp breast tumor/ or exp Breast Neoplasms/	443685
3	breast carcinoma.mp. or exp breast carcinoma/	75181
4	exp breast carcinogenesis/ or breast.mp. or exp *breast/	637402
5	mamma*.mp.	477003
6	4 or 5	1035990
7	cancer*.mp.	2761356
8	carcinom*.mp.	1059843
9	tumo?r*.mp.	2713035
10	exp neoplasm/ or neoplas*.mp.	4061608
11	7 or 8 or 9 or 10	4978578
12	6 and 11	582303
13	1 or 2 or 3	477610
14	12 or 13	583940
15	exp advanced cancer/ or advanc*.mp.	838408
16	progressi*.mp.	964500
17	progred*.mp.	1405
18	exp metastasis/ or metasta*.mp.	700216
19	15 or 16 or 17 or 18	2223918
20	14 and 19	184358

21	palbociclib.mp. or exp palbociclib/	721
22	PD-0332991.mp.	449
23	"PD 0332991".mp.	449
24	PD0332991.mp.	121
25	"0332991".mp.	449
26	ibrance.mp.	42
27	21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26	939
28	20 and 27	369
29	random:.tw. or placebo:.mp. or double-blind:.tw.	1370587
30	28 and 29	98

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

STE-Analyse

Tabelle 4-109 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane nach RCT für die STE-Analyse

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials June 2016, EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to July 27, 2016, EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects 1st Quarter 2016, EBM Reviews - Health Technology Assessment 2nd Quarter 2016, EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database 1st Quarter 2016	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.09.2016	
Zeitsegment	siehe oben bei Datenbanken (keine Einschränkung)	
Suchfilter	keine	
#	**Suchbegriff**	**Ergebnis**
1	exp Breast Neoplasms/ or exp Carcinoma, Intraductal, Noninfiltrating/ or exp Inflammatory Breast Neoplasms/	8978
2	(breast cancer* or breast car#inoma* or breast neoplas*).mp.	21359

3	((breast* or mamma*) and (cancer* or car#ino* or adenocar#ino* or sarcom* or malignan* or tumo?r* or neoplasm*)).mp.	22861
4	(breast* or mamma*).mp. and exp neoplasms/	9694
5	1 or 2 or 3 or 4	22881
6	exp Neoplasm Metastasis/ or exp recurrence/	14096
7	(advanc* or metasta* or recur* or progress* or secondar* or relaps* or inoperab* or refractor* or incur* or disseminat*).mp.	182873
8	((late adj1 stage*) or (end adj1 stage*) or (stage adj1 "3*") or (stage adj1 "4*") or (stage adj1 IV*) or (stage adj1 III*)).mp.	11025
9	(abc or a-bc or mbc or m-bc).mp.	2857
10	6 or 7 or 8 or 9	188558
11	(fulvestrant* or faslodex* or ZD9238* or ZD 9238* or ICI 182* or ici 182780* or ici182780* or zd 182780* or zd182780* or zm 182780* or zm182780*).mp. or 129453-61-8.rn.	221
12	(letrozol* or CGS 20267* or CGS20267* or FEM345* or FEM 345* or femar*).mp. or 112809-51-5.rn.	910
13	exp tamoxifen/ or (tamoxifen* or nsc 180973* or nsc180973* or ici46474* or ici 46474* or ici47699* or ici 47699* or kessar* or tamoplac* or tamoxasta* or nolvadex* or Istubal* or Valodex* or tomaxithen* or zitazonium* or soltamox*).mp. or (10540-29-1 or 54965-24-1).rn.	3960
14	(anastrozol* or ZD 1033* or ZD1033* or ICI D1033* or ICID1033* or arimidex* or trozolet* or asiolex*).mp. or 120511-73-1.rn.	766
15	(exemestan* or fce 24304* or fce24304* or PNU 155971* or PNU155971* or aromasin* or nikidess*).mp. or 107868-30-4.rn.	498
16	11 or 12 or 13 or 14 or 15	5026
17	5 and 10 and 16	2544

Tabelle 4-110 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in Medline nach RCT für die STE-Analyse

Datenbankname	Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.09.2016	
Zeitsegment	1946 bis 23.09.2016 (keine Einschränkung)	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (28)	
#	**Suchbegriff**	**Ergebnis**
1	exp Breast Neoplasms/ or exp Carcinoma, Intraductal, Noninfiltrating/ or exp Inflammatory Breast Neoplasms/	250957
2	(breast cancer* or breast car#inoma* or breast neoplas*).mp.	311466
3	((breast* or mamma*) and (cancer* or car#ino* or adenocar#ino* or sarcom* or malignan* or tumo?r* or neoplasm*)).mp.	409196

4	(breast* or mamma*).mp. and exp neoplasms/	327843
5	1 or 2 or 3 or 4	413668
6	exp Neoplasm Metastasis/ or exp recurrence/	336638
7	(advanc* or metasta* or recur* or progress* or secondar* or relaps* or inoperab* or refractor* or incur* or disseminat*).mp.	3006713
8	((late adj1 stage*) or (end adj1 stage*) or (stage adj1 "3*") or (stage adj1 "4*") or (stage adj1 IV*) or (stage adj1 III*)).mp.	139453
9	(abc or a-bc or mbc or m-bc).mp.	26564
10	6 or 7 or 8 or 9	3107942
11	(fulvestrant* or faslodex* or ZD9238* or ZD 9238* or ICI 182* or ici 182780* or ici182780* or zd 182780* or zd182780* or zm 182780* or zm182780*).mp. or 129453-61-8.rn.	3904
12	(letrozol* or CGS 20267* or CGS20267* or FEM345* or FEM 345* or femar*).mp. or 112809-51-5.rn.	2574
13	exp tamoxifen/ or (tamoxifen* or nsc 180973* or nsc180973* or ici46474* or ici 46474* or ici47699* or ici 47699* or kessar* or tamoplac* or tamoxasta* or nolvadex* or Istubal* or Valodex* or tomaxithen* or zitazonium* or soltamox*).mp. or (10540-29-1 or 54965-24-1).rn.	26668
14	(anastrozol* or ZD 1033* or ZD1033* or ICI D1033* or ICID1033* or arimidex* or trozolet* or asiolex*).mp. or 120511-73-1.rn.	1936
15	(exemestan* or fce 24304* or fce24304* or PNU 155971* or PNU155971* or aromasin* or nikidess*).mp. or 107868-30-4.rn.	1196
16	11 or 12 or 13 or 14 or 15	31848
17	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	738547
18	5 and 10 and 16 and 17	1885

Tabelle 4-111 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in Embase nach RCT für die STE-Analyse

Datenbankname	Embase Classic+Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.09.2016	
Zeitsegment	1947 bis 22.09.2016 (keine Einschränkung)	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (28)	
#	**Suchbegriff**	**Ergebnis**
1	exp breast cancer/ or exp breast tumor/ or exp Breast Neoplasms/ or exp breast carcinoma/ or exp breast carcinogenesis/	450337
2	(breast cancer* or breast car#inoma* or breast neoplas*).mp.	432259
3	((breast* or mamma*) and (cancer* or car#ino* or adenocar#ino* or sarcom* or malignan* or tumo?r* or neoplasm*)).mp.	580658
4	(breast* or mamma*).mp. and exp neoplasm/	531686

5	1 or 2 or 3 or 4	589940
6	exp metastasis/ or exp advanced cancer/ or exp recurrent disease/	736355
7	(advanc* or metasta* or recur* or progress* or secondar* or relaps* or inoperab* or refractor* or incur* or disseminat*).mp.	4077205
8	((late adj1 stage*) or (end adj1 stage*) or (stage adj1 "3*") or (stage adj1 "4*") or (stage adj1 IV*) or (stage adj1 III*)).mp.	215096
9	(abc or a-bc or mbc or m-bc).mp.	47183
10	6 or 7 or 8 or 9	4227175
11	exp fulvestrant/ or (fulvestrant* or faslodex* or ZD9238* or ZD 9238* or ICI 182* or ici 182780* or ici182780* or zd 182780* or zd182780* or zm 182780* or zm182780*).mp. or 129453-61-8.rn.	7439
12	exp letrozole/ or (letrozol* or CGS 20267* or CGS20267* or FEM345* or FEM 345* or femar*).mp. or 112809-51-5.rn.	9243
13	exp tamoxifen/ or (tamoxifen* or nsc 180973* or nsc180973* or ici46474* or ici 46474* or ici47699* or ici 47699* or kessar* or tamoplac* or tamoxasta* or nolvadex* or Istubal* or Valodex* or tomaxithen* or zitazonium* or soltamox*).mp. or (10540-29-1 or 54965-24-1).rn.	56853
14	exp anastrozole/ or (anastrozol* or ZD 1033* or ZD1033* or ICI D1033* or ICID1033* or arimidex* or trozolet* or asiolex*).mp. or 120511-73-1.rn.	8155
15	exp exemestane/ or (exemestan* or fce 24304* or fce24304* or PNU 155971* or PNU155971* or aromasin* or nikidess*).mp. or 107868-30-4.rn.	5113
16	11 or 12 or 13 or 14 or 15	67296
17	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1381957
18	5 and 10 and 16 and 17	4642

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase-II" OR "Phase-III" OR "Phase-IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister Clinicaltrials.gov

Internetadresse https://clinicaltrials.gov/ct2/search

Datum der Suche 08.09.2016

Suchstrategie (breast cancer OR breast neoplasm) AND (Palbociclib OR PD-0332991)

Treffer 50

Studienregister EU Clinical Trials Register

Internetadresse https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search

Datum der Suche 08.09.2016

Suchstrategie (breast cancer) AND (Palbociclib OR PD-0332991 OR 0332991)

Treffer 19

Studienregister WHO ICTRP

Internetadresse http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx

Datum der Suche	08.09.2016
Suchstrategie	breast cancer OR breast neoplasm [Condition] AND Palbociclib OR PD-0332991 OR Ibrance [Intervention] AND ALL [Recruitment Status]
Treffer	133 Treffer für 72 Studien

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	08.09.2016
Suchstrategie	?palbociclib? [Active Substance] ODER ?palbociclib? [Textfelder] ODER ?332991? [Active Substance] ODER ?332991? [Textfelder] ODER ?Ibrance? [Product name/code] ODER ?Ibrance? [Textfelder] UND breast? [Medical Condition]
Treffer	5

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-112 (Anhang): Liste der in der bibliografischen Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen zum zu bewertenden Arzneimittel im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente

	Quelle	**Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-2)**
(1)	Finn R. S., Crown J. P., Lang I., Boer K., Bondarenko I. M., Kulyk S. O., Ettl J., Patel R., Pinter T., Schmidt M., Shparyk Y. V., Thummala A. R., Voytko N. L., Huang X., Kim S. T., Randolph S. S. and Slamon D. J.. 2014. Final results of a randomized Phase-II study of PD 0332991, a cyclin-dependent kinase (CDK)-4/6 inhibitor, in combination with letrozole vs letrozole alone for first-line treatment of ER+/HER2-advanced breast cancer (PALOMA-1; TRIO-18). Cancer research, 1)	A7 Falscher Publikationstyp
(2)	Finn R. S., Dieras V., Gelmon K. A., Harbeck N., Jones S. E., Koehler M., Martin M., Rugo H. S., Im S. A., Toi M., Gauthier E. R., Huang X., Randolph S. and Slamon D. J. 2013. A randomized, multicenter, double-blind phase III study of palbociclib (PD-0332991), an oral CDK 4/6 inhibitor, plus letrozole versus placebo plus letrozole for the treatment of postmenopausal women with ER(+), HER2(-) breast cancer who have not received any prior systemic anticancer treatment for advanced disease. Journal of Clinical Oncology, 1)	A7 Falscher Publikationstyp

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

STE-Analyse

Tabelle 4-113 (Anhang): Liste der in der bibliografischen Literaturrecherche nach RCT für die Analyse des STE im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente

#	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-97)
(1)	Anonymous. 1985. Clinical controlled trial in advanced breast cancer: CMF (cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil) versus CMF + T (cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil, tamoxifen). CMEA Cooperative Treatment Group. Neoplasma, 32(3): 381-7	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(2)	Anonymous. 1986. A randomized trial in postmenopausal patients with advanced breast cancer comparing endocrine and cytotoxic therapy given sequentially or in combination. The Australian and New Zealand Breast Cancer Trials Group, Clinical Oncological Society of Australia. Journal of Clinical Oncology, 4(2): 186-93	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(3)	Anonymous. 1987. Adjuvant tamoxifen in the management of operable breast cancer: the Scottish Trial. Report from the Breast Cancer Trials Committee, Scottish Cancer Trials Office (MRC), Edinburgh. Lancet, 2(8552): 171-5	A1 Falsche Population
(4)	Anonymous. 1988. Cyclophosphamide and tamoxifen as adjuvant therapies in the management of breast cancer. CRC Adjuvant Breast Trial Working Party. British Journal of Cancer, 57(6): 604-7	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(5)	Anonymous. 2005. Adjuvant hormone therapy for breast cancer: alternatives to tamoxifen. Prescrire international, 14(77): 108-10	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar[a]
(6)	Abe R., Tominaga T., Nomizu T., Nomura Y., Takashima S., Koyama H., Sano M., Tohge T., Ueo H., Ikeda S. and Ohashi Y.. 2002. CGS20267 (Letrozole), a new aromatase inhibitor: late phase II study for postmenopausal women with advanced or recurrent breast cancer (no. 1)--investigation of recommended clinical dose CGS20267 Study Group. [Japanese]. Gan to kagaku ryoho, Cancer & chemotherapy. 29(5): 729-740	A8 Andere Sprache
(7)	Abraham J.. 2015. Palbociclib and letrozole for ER-positive, HER2-negative advanced breast cancer. Journal of Community and Supportive Oncology, 13(3): 83-6	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(8)	Alagaratnam T. T. and Wong J.. 1986. Tamoxifen versus chemotherapy as adjuvant treatment in stage III breast cancer. Australian & New Zealand Journal of Surgery, 56(1): 39-41	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(9)	al-Alwan N. A., al-Kubaisy W. and al-Rawaq K.. 2000. Assessment of response to tamoxifen among Iraqi patients with advanced breast cancer. Eastern Mediterranean Health Journal, 6(2-3): 475-82	A5 Keine RCT
(10)	Albain K. S., Barlow W. E., Ravdin P. M., Farrar W. B., Burton G. V., Ketchel S. J., Cobau C. D., Levine E. G., Ingle J. N., Pritchard K. I., Lichter A. S., Schneider D. J., Abeloff M. D., Henderson I. C., Muss H. B., Green S. J., Lew D., Livingston R. B., Martino S. and Osborne C. K.. 2009. Adjuvant chemotherapy and timing of tamoxifen in postmenopausal patients with endocrine-responsive, node-positive breast cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. The Lancet, 374(9707): 2055-2063	A1 Falsche Population

#	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-97)
(11)	al-Hilaly M., Willsher P. C., Robertson J. F. and Blamey R. W.. 1997. Audit of a conservative management policy of the axilla in elderly patients with operable breast cancer. European Journal of Surgical Oncology, 23(4): 339-40	A1 Falsche Population
(12)	Alkner S., Bendahl P. O., Grabau D., Lovgren K., Stal O., Ryden L. and Ferno M.. 2010. AIB1 is a predictive factor for tamoxifen response in premenopausal women. Annals of Oncology, 21(2): 238-244	A5 Keine RCT
(13)	Allegra J. C.. 1987. Megestrol acetate: a new role in the treatment of metastatic breast cancer. Seminars in hematology, 24(2 Suppl 1): 45-7	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(14)	Allegra J. C., Bertino J., Bonomi P., Byrne P., Carpenter J., Catalano R., Creech R., Dana B., Durivage H. and Einhorn L.. 1985. Metastatic breast cancer: preliminary results with oral hormonal therapy. Seminars in Oncology, 12(4 Suppl 6): 61-4	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(15)	Al-Mubarak M., Sacher A. G., Ocana A., Vera-Badillo F., Seruga B. and Amir E.. 2013. Fulvestrant for advanced breast cancer: a meta-analysis. Cancer Treatment Reviews, 39(7): 753-8	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(16)	Alonso-Munoz M. C., Ojeda-Gonzalez M. B., Beltran-Fabregat M., Dorca-Ribugent J., Lopez-Lopez L., Borras-Balada J., Cardenal-Alemany F., Gomez-Batiste X., Fabregat-Mayol J. and Viladiu-Quemada P.. 1988. Randomized trial of tamoxifen versus aminoglutethimide and versus combined tamoxifen and aminoglutethimide in advanced postmenopausal breast cancer. Oncology, 45(5): 350-3	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(17)	Ambrosone C. B., Barlow W. E., Reynolds W., Livingston R. B., Yeh I. T., Choi J. Y., Davis W., Rae J. M., Tang L., Hutchins L. R., Ravdin P. M., Martino S., Osborne C. K., Lyss A. P., Hayes D. F. and Albain K. S.. 2009. Myeloperoxidase genotypes and enhanced efficacy of chemotherapy for early-stage breast cancer in SWOG-8897. Journal of Clinical Oncology, 27(30): 4973-4979	A1 Falsche Population
(18)	Anonymous. 1986. A randomized trial in postmenopausal patients with advanced breast cancer comparing endocrine and cytotoxic therapy given sequentially or in combination. Journal of Clinical Oncology, 4(2): 186-193	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(19)	Anonymous. 1997. Improved survival in advanced breast cancer with newer aromatase inhibitors. Pharmaceutical Journal, 259(6951): 48	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(20)	Anonymous. 2005. Radiotherapy plus tamoxifen reduces local recurrence rates in older women with early breast cancer compared with tamoxifen alone. Evidence-Based Healthcare and Public Health, 9(1): 77-78	A1 Falsche Population
(21)	Anonymous. 2007. Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. Lancet, 369(9574): 1711-1723	A2 Falsche Intervention

#	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-97)
(22)	Arpino G., Krishnan M. N., Dinesh C. D., Bardou V. J., Clark G. M. and Elledge R. M.. 2003. Idoxifene versus tamoxifen: A randomized comparison in postmenopausal patients with metastatic breast cancer. Annals of Oncology, 14(2): 233-241	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(23)	Atalay G., Dirix L., Biganzoli L., Beex L., Nooij M., Cameron D., Lohrisch C., Cufer T., Lobelle J. P., Mattiaci M. R., Piccart M. and Paridaens R.. 2004. The effect of exemestane on serum lipid profile in postmenopausal women with metastatic breast cancer: a companion study to EORTC Trial 10951, 'Randomized phase II study in first line hormonal treatment for metastatic breast cancer with exemestane or tamoxifen in postmenopausal patients'. Annals of Oncology, 15(2): 211-7	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(24)	Bago-Horvath Z., Rudas M., Dubsky P., Jakesz R., Singer C. F., Kemmerling R., Greil R., Jelen A., Bohm G., Jasarevic Z., Haid A., Gruber C., Postlberger S., Filipits M. and Gnant M.. 2011. Adjuvant sequencing of tamoxifen and anastrozole is superior to tamoxifen alone in postmenopausal women with low proliferating breast cancer. Clinical Cancer Research, 17(24): 7828-7834	A1 Falsche Population
(25)	Bajetta E., Procopio G., Ferrari L., Martinetti A., Zilembo N., Catena L., Alu M., Della Torre S., Alberti D. and Buzzoni R.. 2002. A randomized, multicenter prospective trial assessing long-acting release octreotide pamoate plus tamoxifen as a first line therapy for advanced breast carcinoma. Cancer, 94(2): 299-304	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(26)	Barak V., Kalickman I., Nisman B., Farbstein H., Fridlender Z. G., Baider L., Kaplan A., Stephanos S. and Peretz T.. 1998. Changes in cytokine production of breast cancer patients treated with interferons. Cytokine, 10(12): 977-83	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(27)	Bartelink H., Rubens R. D., Van Der Schueren E. and Sylvester R.. 1997. Hormonal therapy prolongs survival in irradiated locally advanced breast cancer: A European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial. Journal of Clinical Oncology, 15(1): 207-215	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(28)	Beck J. T., Hortobagyi G. N., Campone M., Lebrun F., Deleu I., Rugo H. S., Pistilli B., Masuda N., Hart L., Melichar B., Dakhil S., Geberth M., Nunzi M., Heng D. Y., Brechenmacher T., El-Hashimy M., Douma S., Ringeisen F. and Piccart M.. 2014. Everolimus plus exemestane as first-line therapy in HR^+, $HER2^-$ advanced breast cancer in BOLERO-2. Breast Cancer Research and Treatment, 143(3): 459-67	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(29)	Bedognetti D., Sertoli M. R., Pronzato P., Del Mastro L., Venturini M., Taveggia P., Zanardi E., Siffredi G., Pastorino S., Queirolo P., Gardin G., Wang E., Monzeglio C., Boccardo F. and Bruzzi P.. 2011. Concurrent vs sequential adjuvant chemotherapy and hormone therapy in breast cancer: a multicenter randomized phase III trial. Journal of the National Cancer Institute, 103(20): 1529-39	A1 Falsche Population
(30)	Beex L., Pieters G. and Smals A.. 1981. Tamoxifen versus ethinyl estradiol in the treatment of postmenopausal women with advanced breast cancer. Cancer Treatment Reports, 65(3-4): 179-185	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet

#	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-97)
(31)	Andersson M., Lindegaard Madsen E., Overgaard M., Rose C., Dombernowsky P. and Mouridsen H. T.. 1999. Doxorubicin versus methotrexate both combined with cyclophosphamide, 5- fluorouracil and tamoxifen in postmenopausal patients with advanced breast cancer - A randomised study with more than 10 years follow-up from the Danish breast cancer cooperative group. European Journal of Cancer, 35(1): 39-46	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(32)	Beex L., Rose C., Mouridsen H., Jassem J., Nooij M., Estape J., Paridaens R., Piccart M., Gorlia T., Lardenoije S. and Baila L.. 2006. Continuous versus intermittent tamoxifen versus intermittent/alternated tamoxifen and medroxyprogesterone acetate as first line endocrine treatment in advanced breast cancer: an EORTC phase III study (10863). European Journal of Cancer, 42(18): 3178-85	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(33)	Bell T., Crown J. P., Lang I., Bhattacharyya H., Zanotti G., Randolph S., Kim S., Huang X., Huang Bartlett C., Finn R. S. and Slamon D.. 2016. Impact of palbociclib plus letrozole on pain severity and pain interference with daily activities in patients with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer as first-line treatment. Current Medical Research & Opinion, 32(5): 959-65	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(34)	Beltran M., Alonso M. C., Ojeda M. B., Izquierdo A., Ferrer J., Pico C., Anglada L., Catalan G., Batiste-Alentorn E. and Tusquets I.. 1991. Alternating sequential endocrine therapy: tamoxifen and medroxyprogesterone acetate versus tamoxifen in postmenopausal advanced breast cancer patients. Annals of Oncology, 2(7): 495-9	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(35)	Bergh J., Jonsson P., Lidbrink E., Trudeau M., Eiermann W., Brattstrom D. and et al.. 2009[b]. First Results from FACT - An Open-Label, Randomized Phase III Study Investigating Loading Dose of Fulvestrant Combined with Anastrozole Versus Anastrozole at First Relapse in Hormone Receptor Positive Breast Cancer. ,	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(36)	Bezwoda W. R., Derman D. and De Moor N. G.. 1982. Treatment of metastatic breast cancer in estrogen receptor positive patients. A randomized trial comparing tamoxifen alone versus tamoxifen plus CMF. Cancer, 50(12): 2747-2750	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(37)	Bishop J. F., Smith J. G., Jeal P. N., Murray R., Drummond R. M., Pitt P., Olver I. N. and Bhowal A. K.. 1993. The effect of danazol on tumour control and weight loss in patients on tamoxifen therapy for advanced breast cancer: a randomised double-blind placebo controlled trial. European Journal of Cancer, 29A(6): 814-8	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(38)	Boccardo F., Rubagotti A., Amoroso D., Mesiti M., Pacini P., Gallo L., Sismondi P., Giai M., Genta F., Mustacchi G., Agostara B., Bolognesi A., Villa E., Schieppati G., Ausili Cefaro G. P., Bellantone R., Farris A., Sassi M. and Patrone F.. 1998. Italian Breast Cancer Adjuvant Chemo-Hormone Therapy Cooperative Group Trials. GROCTA Trials. Recent results in cancer research, 152: 453-70	A2 Falsche Intervention

#	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-97)
(39)	Boccardo F., Rubagotti A., Amoroso D., Mesiti M., Romeo D., Caroti C., Farris A., Cruciani G., Villa E., Schieppati G. and Mustacchi G.. 2001. Sequential tamoxifen and aminoglutethimide versus tamoxifen alone in the adjuvant treatment of postmenopausal breast cancer patients: Results of an Italian Cooperative Study. Journal of Clinical Oncology, 19(22): 4209-4215	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(40)	Boccardo F., Rubagotti A., Amoroso D., Mesiti M., Romeo D., Sismondi P., Giai M., Genta F., Pacini P., Distante V., Bolognesi A., Aldrighetti D. and Farris A.. 2000. Cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil versus tamoxifen plus ovarian suppression as adjuvant treatment of estrogen receptor-positive pre-/perimenopausal breast cancer patients: results of the Italian Breast Cancer Adjuvant Study Group 02 randomized trial. boccardo@hp380.ist.unige.it. Journal of Clinical Oncology, 18(14): 2718-27	A2 Falsche Intervention
(41)	Boccardo F., Rubagotti A., Amoroso D., Sismondi P., Genta F., Nenci I., Piffanelli A., Farris A., Castagnetta L. and Traina A.. 1992. Chemotherapy versus tamoxifen versus chemotherapy plus tamoxifen in node-positive, oestrogen-receptor positive breast cancer patients. An update at 7 years of the 1st GROCTA (Breast Cancer Adjuvant Chemo-Hormone Therapy Cooperative Group) trial. European Journal of Cancer, 28(2-3): 673-80	A2 Falsche Intervention
(42)	Boccardo F., Rubagotti A., Bruzzi P., Cappellini M., Isola G., Nenci I., Piffanelli A., Scanni A., Sismondi P. and Santi L.. 1990. Chemotherapy versus tamoxifen versus chemotherapy plus tamoxifen in node-positive, estrogen receptor-positive breast cancer patients: results of a multicentric Italian study. Breast Cancer Adjuvant Chemo-Hormone Therapy Cooperative Group. Journal of Clinical Oncology, 8(8): 1310-20	A2 Falsche Intervention
(43)	Boccardo F., Rubagotti A., Perrotta A., Amoroso D., Balestrero M., De Matteis A., Zola P., Sismondi P., Francini G. and Petrioli R.. 1994. Ovarian ablation versus goserelin with or without tamoxifen in pre-perimenopausal patients with advanced breast cancer: results of a multicentric Italian study. Annals of Oncology, 5(4): 337-42	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(44)	Boccardo F., Rubagotti A., Rosso R. and Santi L.. 1985. Chemotherapy with or without tamoxifen in postmenopausal patients with late breast cancer. A randomized study. Journal of Steroid Biochemistry, 23(6B): 1123-7	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(45)	Boer R. D.. 2000. A randomised trial of buserelin and tamoxifen in metastatic breast cancer. Breast Cancer Research, 2 (1) (no pagination)(66694)	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(46)	Bonneterre J., Buzdar A., Nabholtz J. M., Robertson J. F., Thurlimann B., von Euler M., Sahmoud T., Webster A., Steinberg M., Arimidex Writing C. and Investigators Committee M.. 2001. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy in hormone receptor positive advanced breast carcinoma. Cancer, 92(9): 2247-58	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet

#	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-97)
(47)	Bonneterre J., Mauriac L., Weber B., Roche H., Fargeot P., Tubiana-Hulin M., Sevin M., Chollet P. and Cappelaere P.. 1988. Tamoxifen plus bromocriptine versus tamoxifen plus placebo in advanced breast cancer: results of a double blind multicentre clinical trial. European Journal of Cancer & Clinical Oncology, 24(12): 1851-3	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(48)	Bonneterre J., Thurlimann B. J. K. and Robertson J. F. R.. 1999. Preliminary results of a large comparative multi-centre clinical trial comparing the efficacy and tolerability of Armidex (Anastrozole) and Tamoxifen (TAM) in postmenopausal women with advanced breast cancer (ABC). European Journal of Cancer, 35(4)	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(49)	Bonte J. and Janssens J. P.. 1986. Combined anti-hormonal therapy in breast cancer by means of tamoxifen and medroxyprogesterone. II. Clinical studies on recurrence-free survival rate in early breast cancer and response rate in advanced cancer. Reviews on Endocrine Related Cancer, 18: 135-9	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(50)	Bontenbal M., Foekens J. A., Lamberts S. W., de Jong F. H., van Putten W. L., Braun H. J., Burghouts J. T., van der Linden G. H. and Klijn J. G.. 1998. Feasibility, endocrine and anti-tumour effects of a triple endocrine therapy with tamoxifen, a somatostatin analogue and an antiprolactin in post-menopausal metastatic breast cancer: a randomized study with long-term follow-up. British Journal of Cancer, 77(1): 115-22	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(51)	Borner M., Bacchi M., Goldhirsch A., Greiner R., Harder F., Castiglione M., Jungi W. F., Thurlimann B., Cavalli F. and Obrecht J. P.. 1994. First isolated locoregional recurrence following mastectomy for breast cancer: results of a phase III multicenter study comparing systemic treatment with observation after excision and radiation. Swiss Group for Clinical Cancer Research. Journal of Clinical Oncology, 12(10): 2071-7	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(52)	Bostner J., Skoog L., Fornander T., Nordenskjold B. and Stal O.. 2010. Estrogen receptor-alpha phosphorylation at serine 305, nuclear p21-activated kinase 1 expression, and response to tamoxifen in postmenopausal breast cancer. Clinical Cancer Research, 16(5): 1624-33	A5 Keine RCT
(53)	Bottini A., Berruti A., Brizzi M. P., Bersiga A., Generali D., Allevi G., Aguggini S., Bolsi G., Bonardi S., Tondelli B., Vana F., Tampellini M., Alquati P. and Dogliotti L.. 2005. Cytotoxic and antiproliferative activity of the single agent epirubicin versus epirubicin plus tamoxifen as primary chemotherapy in human breast cancer: a single-institution phase III trial. Endocrine-Related Cancer, 12(2): 383-92	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(54)	Brady C.. 1998. Phase III randomised comparison study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy in postmenopausal women with stage IIIB, metastatic, or recurrent breast cancer. Physician Data Query,	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar

#	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-97)
(55)	Buchanan R. B., Blamey R. W., Durrant K. R., Howell A., Paterson A. G., Preece P. E., Smith D. C., Williams C. J. and Wilson R. G.. 1986. A randomized comparison of tamoxifen with surgical oophorectomy in premenopausal patients with advanced breast cancer. Journal of Clinical Oncology, 4(9): 1326-30	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(56)	Buzdar, P A. U. J. S. E. V. C. L. W. J. P. and Webster A.. 1997[b]. A phase III trial comparing anastrozole (1 and 10 milligrams), a potent and selective aromatase inhibitor, with megestrol acetate in postmenopausal women with advanced breast carcinoma. Arimidex Study Group. Cancer, 79: 730-9	Duplikat
(57)	Buzdar A. U., Howell A., Jones S., Blomqvist C., Vogel C., Eirmann W., Wolters J., Mauriac L., Eisenberg P. and Jonat W.. 1996. Prolonged exposure confirms a favourable tolerability profile of 'Arimidex' (anastrozole) as compared to megestrol acetate (MA) from two large randomized trials in postmenopausal women with advanced breast cancer (ABC). Proceedings of the American Society of Clinical Oncology, 15(109)	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(58)	Buzdar A. U., Plourde P. V., Jones S. E., Voge C. L., Wolters J. M. and Eisenberg P. D.. 1995. Randomized phase III study of the new selective aromatase inhibitor 'Arimidex' (A) (ZD1033) versus megestrol acetate (MA) in the treatment of postmenopausal women with advanced breast cancer. Breast (Edinburgh, Scotland), 4(3): 256-7	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(59)	Campone M., Beck J. T., Gnant M., Neven P., Pritchard K. I., Bachelot T., Provencher L., Rugo H. S., Piccart M., Hortobagyi G. N., Nunzi M., Heng D. Y., Baselga J., Komorowski A., Noguchi S., Horiguchi J., Bennett L., Ziemiecki R., Zhang J., Cahana A., Taran T., Sahmoud T. and Burris H. A.. 2013. Health-related quality of life and disease symptoms in postmenopausal women with HR(+), HER2(-) advanced breast cancer treated with everolimus plus exemestane versus exemestane monotherapy. Current Medical Research and Opinion, 29(11): 1463-73	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(60)	Campos S., Guastalla J. P., Subar M., Abreu P., Winer E. and Cameron D.. 2009. A comparative study of exemestane versus anastrozole in patients with postmenopausal breast cancer with visceral metastases. Clinical Breast Cancer, 9(1): 39-44	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(61)	Carinder J.. 2004. Oral CCI-779 administered in combination with letrozole vs letrozole alone in postmenopausal women with locally advanced or metastatic breast cancer. Physician Data Query,	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(62)	Carlson R. W., O'Neill A., Vidaurre T., Gomez H. L., Badve S. S. and Sledge G. W.. 2012. A randomized trial of combination anastrozole plus gefitinib and of combination fulvestrant plus gefitinib in the treatment of postmenopausal women with hormone receptor positive metastatic breast cancer. Breast Cancer Research & Treatment, 133(3): 1049-56	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(63)	Castelazo Rico G., Molotla Xolalpa D., Basavilvazo Rodriguez M. A., Angeles Victoria L., Zarate A. and Hernandez Valencia M.. 2004. [Survival of breast cancer patients treated with inhibitors of the aromatase vs tamoxifen]. Ginecologia y Obstetricia de Mexico, 72: 493-9	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar[a]

#	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-97)
(64)	Castiglione-Gertsch M., Johnsen C., Goldhirsch A., Gelber R. D., Rudenstam C. M., Collins J., Lindtner J., Hacking A., Cortes-Funes H. and Forbes J.. 1994. The International (Ludwig) Breast Cancer Study Group Trials I-IV: 15 years follow-up. Annals of Oncology, 5(8): 717-24	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(65)	Cavalli F., Pedrazzini A. and Martz G.. 1983. Randomized trial of 3 different regimens of combination chemotherapy in patients receiving simultaneously a hormonal treatment for advanced breast cancer. European Journal of Cancer and Clinical Oncology, 19(11): 1615-1624	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(66)	Bratherton D. G., Brown C. H. and Buchanan R.. 1984. A comparison of two doses of tamoxifen (Nolvadex) in postmenopausal women with advanced breast cancer: 10 mg bd versus 20 mg bd. British Journal of Cancer, 50(2): 199-205	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(67)	Chang Y. C., Falkson G., Tormey D. C. and Crowley J.. 1982. A pilot study of mitomycin-C and tamoxifen (MT) versus dibromodulcitol, adriamycin, and tamoxifen (DAT). American Journal of Clinical Oncology, 5(5): 521-5	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(68)	Cheng K., Xu T., Hu H. B. and Tang Y.. 2009. Exemestane in the treatment of postmenopausal women with breast cancer: A systematic review. [Chinese]. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine, 9(11): 1220-1225	A8 Andere Sprache
(69)	Chi F., Wu R., Zeng Y., Xing R., Liu Y. and Xu Z.. 2013. Effects of toremifene versus tamoxifen on breast cancer patients: a meta-analysis. Breast Cancer, 20(2): 111-22	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(70)	Chiesa M. D., Passalacqua R., Michiara M., Franciosi V., Di Costanzo F., Bisagni G., Camisa R., Buti S., Tomasello G. and Cocconi G.. 2007. Tamoxifen vs Tamoxifen plus 13-cis-retinoic acid vs Tamoxifen plus Interferon alpha-2a as first-line endocrine treatments in advanced breast cancer: Updated results of a phase II, prospective, randomised multicentre trial. Acta Biomedica de l'Ateneo Parmense, 78(3): 204-209	A2 Falsche Intervention
(71)	Clavel B., Cappelaere J. P. and Guerin J.. 1982. Management of advanced breast cancer in post-menopausal women. A comparative trial of hormonal therapy, chemotherapy, and a combination of both. [French] Le Traitement Des Cancers Du Sein Depasses Chez La Femme Menopausee. Etude Comparative De L'hormonotherapie, De La Chimiotherapie Et De L'hormono-Chimiotherapie. Semaine des Hopitaux, 58(34): 1919-1923	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(72)	Clemons M. J., Cochrane B., Pond G. R., Califaretti N., Chia S. K. L., Dent R. A., Song X., Robidoux A., Parpia S., Warr D., Rayson D., Pritchard K. I. and Levine M. N.. 2014. Randomised, phase II, placebo-controlled, trial of fulvestrant plus vandetanib in postmenopausal women with bone only or bone predominant, hormone-receptor-positive metastatic breast cancer (MBC): the OCOG ZAMBONEY study. Breast Cancer Research & Treatment, 146(1): 153-62	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar

#	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-97)
(73)	Cobleigh M. A., Dowlatshahi K., Deutsch T. A., Mehta R. G., Moon R. C., Minn F., Benson A. B., Rademaker A. W., Ashenhurst J. B. and Wade J. L.. 1993. Phase I/II trial of tamoxifen with or without fenretinide, an analog of vitamin A, in women with metastatic breast cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 11(3): 474-7	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(74)	Cocconi G., De Lisi V. and Boni C.. 1983. Chemotherapy versus combination of chemotherapy and endocrine therapy in advanced breast cancer. A prospective randomized study. Cancer, 51(4): 581-588	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(75)	Cocconi G., Di Blasio B. and Alberti G.. 1984. Problems in evaluating response of primary breast cancer to systemic therapy. Breast Cancer Research and Treatment, 4(4): 309-313	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(76)	Coconi G., De Lisi V., Boni C. and Mori P.. 1982. CMF vs CMF plus tamoxifen(T) in postmenopausal metastatic breast cancer. A prospective randomized study. Proceedings of the American Society of Clinical Oncology, Vol. 1: C-287	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(77)	Colleoni M., Li S., Gelber R. D., Coates A. S., Castiglione-Gertsch M., Price K. N., Lindtner J., Rudenstam C. M., Crivellari D., Collins J., Pagani O., Simoncini E., Thurlimann B., Murray E., Forbes J., Erzen D., Holmberg S., Veronesi A. and Goldhirsch A.. 2005. Timing of CMF chemotherapy in combination with tamoxifen in postmenopausal women with breast cancer: role of endocrine responsiveness of the tumor. Annals of Oncology, 16(5): 716-25	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(78)	Connolly R. M. and Stearns V.. 2013. Postmenopausal hormone receptorpositive advanced breast cancer. Oncology, 27(6)	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(79)	Cope S., Ouwens M. J. N. M., Jansen J. P. and Schmid P.. 2013. Progression-free survival with fulvestrant 500 mg and alternative endocrine therapies as second-line treatment for advanced breast cancer: a network meta-analysis with parametric survival models. Value in Health, 16(2): 403-17	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(80)	Corkery J., Leonard R. C., Henderson I. C., Gelman R. S., Hourihan J., Ascoli D. M. and Salhanick H. A.. 1982. Tamoxifen and aminoglutethimide in advanced breast cancer. Cancer research, 42(8 Suppl): 3409s-3414s	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(81)	Correa E. D.. 2004. Anastrozole plus lonafarnib (SCH 66336) or plus placebo for the treatment of advanced breast cancer. Physician Data Query,	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(82)	Crump M., Sawka C. A., DeBoer G., Buchanan R. B., Ingle J. N., Forbes J., Meakin J. W., Shelley W. and Pritchard K. I.. 1997. An individual patient-based meta-analysis of tamoxifen versus ovarian ablation as first line endocrine therapy for premenopausal women with metastatic breast cancer. Breast Cancer Research & Treatment, 44(3): 201-10	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar

#	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-97)
(83)	Davidson N. E., O'Neill A. M., Vukov A. M., Osborne C. K., Martino S., White D. R. and Abeloff M. D.. 2005. Chemoendocrine therapy for premenopausal women with axillary lymph node-positive, steroid hormone receptor-positive breast cancer: results from INT 0101 (E5188). Journal of Clinical Oncology, 23(25): 5973-82	A1 Falsche Population
(84)	De Moor N. G., Bezwoda W. R., Derman D. D. and Lange M.. 1980. A randomized trial to assess the efficacy of the combination of hormonal therapy plus chemotherapy given together to the efficacy of sequential hormone therapy and chemotherapy in disseminated mammary carcinoma with positive oestrogen receptors. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 6(10): 1454	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(85)	Demers L. M.. 1994. Effects of Fadrozole (CGS 16949A) and Letrozole (CGS 20267) on the inhibition of aromatase activity in breast cancer patients. Breast Cancer Research and Treatment, 30(1): 95-102	A5 Keine RCT
(86)	Dhodapkar M. V., Ingle J. N., Cha S. S., Mailliard J. A. and Wieand H. S.. 1996. Prognostic factors in elderly women with metastatic breast cancer treated with tamoxifen: an analysis of patients entered on four prospective clinical trials. Cancer, 77(4): 683-90	A5 Keine RCT
(87)	Di Leo A., Jerusalem G., Petruzelka L., Torres R., Bondarenko I., Khasanov R. and et al.. 2009[b]. CONFIRM: A Phase III, Randomized, Parallel-Group Trial Comparing Fulvestrant 250 mg vs Fulvestrant 500 mg in Postmenopausal Women with Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. ,	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(88)	Dirix L. Y., Ignacio J., Nag S., Bapsy P., Gomez H., Raghunadharao D., Paridaens R., Jones S., Falcon S., Carpentieri M., Abbattista A. and Lobelle J.-P.. 2008. Treatment of advanced hormone-sensitive breast cancer in postmenopausal women with exemestane alone or in combination with celecoxib. Journal of Clinical Oncology, 26(8): 1253-9	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(89)	Dirix L. Y., Ignacio J., Nag S., Bapsy P., Gomez H., Raghunadharao D., Paridaens R., Jones S., Falcon S. and Massimini G.. 2003. Final results from an open-label, multicenter, controlled study of exemestane +/- celecoxib in postmenopausal women with advanced breast cancer (ABC) progressed on tamoxifen. American society of clinical oncology, 22(20)	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(90)	Dodwell D. and Pippen J.. 2006. Time to response: comparison of fulvestrant and oral endocrine agents. Clinical Breast Cancer, 7(3): 244-7	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(91)	Dowsett M., Jones A., Johnston S. R., Jacobs S., Trunet P. and Smith I. E.. 1995. In vivo measurement of aromatase inhibition by letrozole (CGS 20267) in postmenopausal patients with breast cancer. Clinical Cancer Research, 1(12): 1511-5	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet

#	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-97)
(92)	Ettinger D. S., Allegra J., Bertino J. R., Bonomi P., Browder H., Byrne P., Carpenter J., Catalano R., Creech R. and Dana B.. 1986. Megestrol acetate v tamoxifen in advanced breast cancer: correlation of hormone receptors and response. Seminars in Oncology, 13(4 Suppl 4): 9-14	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(93)	Falandry C., Debled M., Bachelot T., Delozier T., Cretin J., Romestaing P., Mille D., You B., Mauriac L., Pujade-Lauraine E. and Freyer G.. 2009. Celecoxib and exemestane versus placebo and exemestane in postmenopausal metastatic breast cancer patients: a double-blind phase III GINECO study. Breast Cancer Research & Treatment, 116(3): 501-8	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(94)	Falkson C. I. and Falkson H. C.. 1996. A randomised study of CGS 16949A (fadrozole) versus tamoxifen in previously untreated postmenopausal patients with metastatic breast cancer. Annals of Oncology, 7(5): 465-9	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(95)	Falkson G., Gelman R., Falkson C. I., Glick J. and Harris J.. 1991. Factors predicting for response, time to treatment failure, and survival in women with metastatic breast cancer treated with DAVTH: a prospective Eastern Cooperative Oncology Group study. Journal of Clinical Oncology, 9(12): 2153-61	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(96)	Ferretti G., Bria E., Giannarelli D., Felici A., Papaldo P., Fabi A., Di Cosimo S., Ruggeri E. M., Milella M., Ciccarese M., Cecere F. L., Gelibter A., Nuzzo C., Cognetti F., Terzoli E. and Carlini P.. 2006. Second- and third-generation aromatase inhibitors as first-line endocrine therapy in postmenopausal metastatic breast cancer patients: a pooled analysis of the randomised trials. British Journal of Cancer, 94(12): 1789-96	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(97)	Fossati R., Confalonieri C., Torri V., Ghislandi E., Penna A., Pistotti V., Tinazzi A. and Liberati A.. 1998. Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31,510 women. Journal of Clinical Oncology, 16(10): 3439-60	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(98)	Falkson G., Gelman R. S. and Tormey D. C.. 1985. Mitomycin and tamoxifen versus mitolactol, doxorubicin, and tamoxifen in patients with previously treated breast cancer. Cancer Treatment Reports, 69(7-8): 755-760	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(99)	Fribbens C., O'Leary B., Kilburn L., Hrebien S., Garcia-Murillas I., Beaney M., Cristofanilli M., Andre F., Loi S., Loibl S., Jiang J., Bartlett C. H., Koehler M., Dowsett M., Bliss J. M., Johnston S. R. D. and Turner N. C.. 2016. Plasma ESR1 Mutations and the Treatment of Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. Journal of Clinical Oncology, 6: 6	A5 Keine RCT
(100)	Fukutomi T.. 1993. Effects of chemoendocrine therapy on the coagulation-fibrinolytic systems in patients with advanced breast cancer. Japanese Journal of Cancer Research, 84(4): 455-461	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet

#	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-97)
(101)	Fumoleau P., Koch K. M., Brain E., Lokiec F., Rezai K., Awada A., Hayward L., Werutsky G., Bogaerts J., Marreaud S. and Cardoso F.. 2014. A phase I pharmacokinetics study of lapatinib and tamoxifen in metastatic breast cancer (EORTC 10053 Lapatam study). Breast, 23(5): 663-9	A2 Falsche Intervention
(102)	Gale K. E., Andersen J. W., Tormey D. C., Mansour E. G., Davis T. E., Horton J., Wolter J. M., Smith T. J. and Cummings F. J.. 1994. Hormonal treatment for metastatic breast cancer. An Eastern Cooperative Oncology Group Phase III trial comparing aminoglutethimide to tamoxifen. Cancer, 73(2): 354-61	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(103)	Garnett S. A., Martin M., Jerusalem G., Petruzelka L., Torres R., Bondarenko I. N., Khasanov R., Verhoeven D., Pedrini J. L., Smirnova I., Lichinitser M. R., Pendergrass K., Lindemann J. P. and Di Leo A.. 2013. Comparing duration of response and duration of clinical benefit between fulvestrant treatment groups in the CONFIRM trial: application of new methodology. Breast Cancer Research and Treatment, 138(1): 149-55	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(104)	Geisler J., Haynes B., Anker G., Dowsett M. and Lonning P. E.. 2002. Influence of letrozole and anastrozole on total body aromatization and plasma estrogen levels in postmenopausal breast cancer patients evaluated in a randomized, cross-over study. Journal of Clinical Oncology, 20(3): 751-7	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(105)	Geisler J., King N., Dowsett M., Ottestad L., Lundgren S., Walton P., Kormeset P. O. and Lonning P. E.. 1996. Influence of anastrozole (Arimidex), a selective, non-steroidal aromatase inhibitor, on in vivo aromatisation and plasma oestrogen levels in postmenopausal women with breast cancer. British Journal of Cancer, 74(8): 1286-91	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(106)	Generali D., Venturini S., Rognoni C., Ciani O., Pusztai L., Loi S., Jerusalem G., Bottini A. and Tarricone R.. 2015. A network meta-analysis of everolimus plus exemestane versus chemotherapy in the first- and second-line treatment of estrogen receptor-positive metastatic breast cancer. Breast Cancer Research & Treatment, 152(1): 95-117	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(107)	Generali D. G., Fox S., Buffa F. M., Berruti A., Brizzi M., Allevi G., Bonardi S., Dogliotti L., Bottini A. and Harris A.. 2006. Principal factor analysis of predictive markers of response and resistance to primary chemo-endocrine treatment in elderly breast cancer (BC) patients. Journal of Clinical Oncology: ASCO annual meeting proceedings, 24(618)	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(108)	Gennatas C., Mouratidou D., Tsavaris N., Psychogios J., Poulakaki N., Andreadis C. and Georgiakodis F.. 2001[b]. Randomized study of docetaxel and mitoxantrone versus docetaxel, mitoxantrone and letrozole as first-line therapy in advanced breast cancer [abstract]. Proceedings of the American Society of Clinical Oncology, 20(Pt 2)	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar

#	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-97)
(109)	Gershanovich M., Chaudri H. A., Campos D., Lurie H., Bonaventura A., Jeffrey M., Buzzi F., Bodrogi I., Ludwig H., Reichardt P., O'Higgins N., Romieu G., Friederich P. and Lassus M.. 1998. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor: randomised trial comparing 2.5 mg daily, 0.5 mg daily and aminoglutethimide in postmenopausal women with advanced breast cancer. Letrozole International Trial Group (AR/BC3). Annals of Oncology, 9(6): 639-45	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(110)	Gershanovich M., Chaudri K., Campos D., Lurie H., Bonaventura A., Jeffrey M., Buzzi F., Bodrogi I., Ludwig H., Reichard P., O'Higgins N. O., Romieu G., Friedrich P. and Lassus M.. 1999. [Letrozole (Femara), a new aromatase inhibitor for advanced breast cancer]. Voprosy Onkologii, 45(4): 361-8	A8 Andere Sprache
(111)	Gershanovich M. L., Garin A. M., Baltinia D., Kurvet A., Kangas L. and Ellmen I.. 1997. [Results of phase II clinical trial of Tamoxifen and Toremifen in two different doses in advanced breast cancer in postmenopausal women]. Voprosy Onkologii, 43(6): 587-95	A8 Andere Sprache
(112)	Gibson, Lorna, Lawrence, David, Dawson, Claire, Bliss and Judith. 2009. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women [Systematic Review]. Cochrane Database of Systematic Reviews, (4)	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(113)	Giralt E., Jouve M. and Palangie T.. 1984. Advanced breast cancer: Comparative trial of clinical efficacy of continuous administration of tamoxifen and sequential administration of tamoxifen and medroxyprogesterone acetate. [French] Cancer Du Sein Metastase: Etude Comparee De L'efficacite Du Tamoxifene Et D'une Administration Sequentielle De Tamoxifene Et D'acetate De Medroxyprogesterone. Bulletin du Cancer, 71(1): 22-29	A8 Andere Sprache
(114)	Glaspy J.. 2004. Phase II randomized study of anastrozole with or without lonafarnib in postmenopausal women with hormone receptor-positive stage IIIB, IIIC or IV breast cancer. Physician Data Query,	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(115)	Glick J. H., Creech R. H. and Torri S.. 1980. Tamoxifen plus sequential CMF chemotherapy versus tamoxifen alone in postmenopausal patients with advanced breast cancer: A randomized trial. Cancer, 45(4): 735-741	A1 Falsche Population
(116)	Glick J. H., Creech R. H. and Torri S.. 1981. Randomized clinical trial of tamoxifen plus sequential CMF chemotherapy versus tamoxifen alone in postmenopausal women with advanced breast cancer. Breast Cancer Research and Treatment, 1(1): 59-68	A1 Falsche Population
(117)	Gnant M., Baselga J., Rugo H. S., Noguchi S., Burris H. A., Piccart M., Hortobagyi G. N., Eakle J., Mukai H., Iwata H., Geberth M., Hart L. L., Hadji P., El-Hashimy M., Rao S., Taran T., Sahmoud T., Lebwohl D., Campone M. and Pritchard K. I.. 2013. Effect of everolimus on bone marker levels and progressive disease in bone in BOLERO-2. Journal of the National Cancer Institute, 105(9): 654-63	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet

#	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-97)
(118)	Gockerman J. P., Spremulli E. N., Raney M. and Logan T.. 1986. Randomized comparison of tamoxifen versus diethylstilbestrol in estrogen receptor-positive or -unknown metastatic breast cancer: a Southeastern Cancer Study Group trial. Cancer Treatment Reports, 70(10): 1199-203	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(119)	Gong D. D., Man C. F., Xu J. and Fan Y.. 2014. Fulvestrant 250 mg versus anastrozole 1 mg in the treatment of advanced breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP, 15(5): 2095-2100	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(120)	Goss P.. 2005. Phase II Randomized Chemoprevention Study of Letrozole in Postmenopausal Women Who Are at Increased Risk for the Development or Recurrence of Breast Cancer Due to High Breast Density. Physician Data Query,	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(121)	Goss P. E.. 2004. Phase III Study of Atamestane Plus Toremifene versus Letrozole in Advanced Breast Cancer. Physician Data Query,	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(122)	Goss P. E., Bondarenko I. N., Manikhas G. N., Pendergrass K. B. and et al.. 2006. Phase 3 study of atamestane + toremifene vs. letrozole in advanced breast cancer. Journal of Clinical Oncology, 24(18 Suppl): 9s	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(123)	Grabau D. A., Bendahl P. O., Ryden L., Stal O. and Ferno M.. 2013. The prevalence of immunohistochemically determined oestrogen receptor positivity in primary breast cancer is dependent on the choice of antibody and method of heat-induced epitope retrieval - Prognostic implications?. Acta Oncologica, 52(8): 1657-1666	A5 Keine RCT
(124)	Gundersen S., Kvaloy S., Fossa S. D. and Host H.. 1983. [Ovarian irridation and prednisone versus tamoxifen (Nolvadex) in advanced breast cancer]. Tidsskrift for den Norske Laegeforening, 103(27): 1873-5	A8 Andere Sprache
(125)	Gundersen S., Kvinnsland S., Lundgren S., Klepp O., Lund E., Bormer O. and Host H.. 1990. Cyclical use of tamoxifen and high-dose medroxyprogesterone acetate in advanced estrogen receptor positive breast cancer. Breast Cancer Research & Treatment, 17(1): 45-50	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(126)	Hamm J. T., Tormey D. C., Kohler P. C., Haller D., Green M. and Shemano I.. 1991. Phase I study of toremifene in patients with advanced cancer.[Erratum appears in J Clin Oncol 1992 Apr;10(4):674]. Journal of Clinical Oncology, 9(11): 2036-41	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(127)	Harbeck N., Iyer S., Turner N., Cristofanilli M., Ro J., Andre F., Loi S., Verma S., Iwata H., Bhattacharyya H., Puyana Theall K., Bartlett C. H. and Loibl S.. 2016. Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. Annals of Oncology, 27(6): 1047-54	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(128)	Heinonen E., Alanko A., Grohn P. and Rissanen P.. 1985. Nandrolone decanoate added to tamoxifen in the treatment of advanced breast cancer. Breast Cancer Research & Treatment, 5(1): 75-80	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet

#	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-97)
(129)	Helle S. I., Mietlowski W., Guastalla J. P., Szakolczai I., Bajetta E., Sommer H., Baltali E., Pinter T., Csepreghy M., Ottestad L., Boni C., Bryce C., Klijn J. G. and Lonning P. E.. 2005. Effects of tamoxifen and octreotide LAR on the IGF-system compared with tamoxifen monotherapy. European journal of cancer (Oxford, England :, 1990) 41(5): 694-701	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(130)	Hilborn E., Gacic J., Fornander T., Nordenskjold B., Stal O. and Jansson A.. 2016. Androgen receptor expression predicts beneficial tamoxifen response in oestrogen receptor-alpha-negative breast cancer. British Journal of Cancer, 114(3): 248-55	A1 Falsche Population
(131)	Hindy I.. 1985. Clinical controlled trial in advanced breast cancer: CMF (cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil) versus (CMF + T (cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil, tamoxifen). Neoplasma, 32(3): 381-387	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(132)	Hines S. L., Mincey B., Dentchev T., Sloan J. A., Perez E. A., Johnson D. B., Schaefer P. L., Alberts S., Liu H., Kahanic S., Mazurczak M. A., Nikcevich D. A. and Loprinzi C. L.. 2009. Immediate versus delayed zoledronic acid for prevention of bone loss in postmenopausal women with breast cancer starting letrozole after tamoxifen-N03CC. Breast Cancer Research and Treatment, 117(3): 603-9	A1 Falsche Population
(133)	Hobohm U., Kunkler I., Forrest A. P., Stewart H. J. and Prescott R. J.. 1996. Scottish randomised controlled trial of conservation therapy for breast cancer [19]. Lancet, 348(9039): 1458-1459	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(134)	Hortobagyi G., Blumenschein G. and Frye D.. 1982. A prospective randomized study of hormone-chemotherapy with or without pseudomonas vaccine (PV) in metastatic breast cancer (MBC). Proceedings of the American Society of Clinical Oncology, Vol. 1: C-313	A2 Falsche Intervention
(135)	Hortobagyi G. N., Buzdar A. U., Frye D., Hug V., Fraschini G., Ames F. C., Montague E., Gutterman J. U. and Martin R. G.. 1987. Combined antiestrogen and cytotoxic therapy with pseudomonas vaccine immunotherapy for metastatic breast cancer. A prospective, randomized trial. Cancer, 60(11): 2596-604	A2 Falsche Intervention
(136)	Hortobagyi G. N., Buzdar A. U., Theriault R. L., Valero V., Frye D., Booser D. J., Holmes F. A., Giralt S., Khouri I., Andersson B., Gajewski J. L., Rondon G., Smith T. L., Singletary S. E., Ames F. C., Sneige N., Strom E. A., McNeese M. D., Deisseroth A. B. and Champlin R. E.. 2000. Randomized trial of high-dose chemotherapy and blood cell autografts for high-risk primary breast carcinoma. Journal of the National Cancer Institute, 92(3): 225-233	A1 Falsche Population
(137)	Houston S. J., Richards M. A., Bentley A. E., Smith P. and Rubens R. D.. 1993. The influence of adjuvant chemotherapy on outcome after relapse for patients with breast cancer. European Journal of Cancer, 29A(11): 1513-8	A1 Falsche Population

#	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-97)
(138)	Howell A., Buzdar A. U., Jonat W. and et al.. 1996. Arimidex' (anastrozole): an overview of the efficacy and tolerability of 'arimidex' compared with megestrol acetate in postmenopausal women with advanced breast cancer [abstract]. Eur J Surg Oncol, 22(428)	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(139)	Howell A. and Robertson J.. 2002. Sensitivity to endocrine therapy is maintained in both fulvestrant- and tamoxifen-treated postmenopausal women with advanced breast cancer. Annals of Oncology, 13(48)	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(140)	Howell A., Robertson J. F. R., Quaresma Albano J., Aschermannova A., Mauriac L., Kleeberg U. R., Vergote I., Erikstein B., Webster A. and Morris C.. 2000. Comparison of efficacy and tolerability of fulvestrant (faslodexTM) in post-menopausal (PM) women with advanced breast cancer (ABC) - preliminary results. Breast Cancer Research and Treatment, 64(1): 27	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(141)	Howell A., Robertson J. F. R. and Vergote I.. 2003. A review of the efficacy of anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer with visceral metastases. Breast Cancer Research & Treatment, 82(3): 215-22	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(142)	Howell A., Robertson J. F. R., Vergote I., Mauriac L., Kleeberg U. R. and et al.. 2003. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast cancer: Survival analysis from a phase III trial. Proceedings of American Society of Clinical Oncology, 22(45)	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar[a]
(143)	Hutchins L. F., Green S. J., Ravdin P. M., Lew D., Martino S., Abeloff M., Lyss A. P., Allred C., Rivkin S. E. and Osborne C. K.. 2005. Randomized, controlled trial of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil versus cyclophosphamide, doxorubicin, and fluorouracil with and without tamoxifen for high-risk, node-negative breast cancer: Treatment results of Intergroup Protocol INT-0102. Journal of Clinical Oncology, 23(33): 8313-8321	A2 Falsche Intervention
(144)	Hyams D., de Oliveira C., Snyder R., Klein P., Vinholes J., Audeh M. and et al.. 2010. Cediranib in Combination with Fulvestrant in Hormone-Sensitive Metastatic Breast Cancer: A Phase II Randomized Study. ,	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(145)	Ikeda T.. 1994. ["State of the art" of adjuvant chemo-endocrine therapy for breast cancer in Japan]. Gan to Kagaku Ryoho [Japanese Journal of Cancer & Chemotherapy], 21 Suppl 3: 370-6	A1 Falsche Population
(146)	Ingle J. N., Ahmann D. L. and Green S. J.. 1981. Randomized clinical trial of diethylstilbestrol versus tamoxifen in postmenopausal women with advanced breast cancer. New England Journal of Medicine, 304(1): 16-21	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(147)	Ingle J. N., Ahmann D. L. and Green S. J.. 1982. Randomized clinical trial of megestrol acetate versus tamoxifen in paramenopausal or castrated women with advanced breast cancer. American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials, 5(2): 155-160	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet

#	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-97)
(148)	Ingle J. N., Johnson P. A., Suman V. J., Gerstner J. B., Mailliard J. A., Camoriano J. K., Gesme D. H., Jr., Loprinzi C. L., Hatfield A. K. and Hartmann L. C.. 1997. A randomized phase II trial of two dosage levels of letrozole as third-line hormonal therapy for women with metastatic breast carcinoma. Cancer, 80(2): 218-24	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(149)	Ingle J. N., Krook J. E. and Green S. J.. 1985. Randomized trial of bilateral oophorectomy (OX) versus tamoxifen (TAM) in premenopausal women with metastatic breast cancer. Proceedings of the American Association for Cancer Research, VOL. 26: No. 645	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(150)	Ingle J. N., Krook J. E. and Green S. J.. 1986. Randomized trial of bilateral oophorectomy versus tamoxifen in premenopausal women with metastatic breast cancer. Journal of Clinical Oncology, 4(2): 178-185	A2 Falsche Intervention
(151)	Intarcia Therapeutics C.. 2005. Atamestane plus toremifene versus letrozole in advanced breast cancer. Physician Data Query,	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(152)	Ioannidis J. P. A. and Pavlidis N.. 2003. Levels of absolute survival benefit for systemic therapies of advanced cancer: A call for standards. European Journal of Cancer, 39(9): 1194-1198	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(153)	Irish W., Sherrill B., Cole B., Gard C., Glendenning G. A. and Mouridsen H.. 2005. Quality-adjusted survival in a crossover trial of letrozole versus tamoxifen in postmenopausal women with advanced breast cancer. Annals of Oncology, 16(9): 1458-62	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(154)	Ito Y., Masuda N., Iwata H., Mukai H., Horiguchi J., Tokuda Y., Kuroi K., Mori A., Ohno N. and Noguchi S.. 2015. [Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with estrogen-receptor-positive advanced breast cancer - Japanese subgroup analysis of BOLERO -2]. Gan to Kagaku Ryoho [Japanese Journal of Cancer & Chemotherapy], 42(1): 67-75	A8 Andere Sprache
(155)	Iwata H., Ohno S., Rai Y., Yamamoto N., Yoshida M., Iwase H., Lindemann J., Macpherson M., Noguchi S. and Pritchard K. I.. 2010. Comparison of two phase II trials evaluating three dosing regimens of fulvestrant in Japanese vs non-Japanese postmenopausal women with advanced breast cancer (FINDER1 and FINDER2). European Journal of Cancer, Supplement, 8 (3): 178	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(156)	Jaiyesimi I. A., Buzdar A. U., Decker D. A. and Hortobagyi G. N.. 1995. Use of tamoxifen for breast cancer: twenty-eight years later. Journal of Clinical Oncology, 13(2): 513-29	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(157)	Jeitler, Semlitsch, Nachtnebel and vonMinckwitz. 2016. Everolimus (AfinitorReg. or VotubiaReg.) in combination with exemestane in postmenopausal women with oestrogen receptor positive, HER2-negative locally advanced or metastatic breast cancer who are refractory to letrozole or anastrozole (Structured abstract). Health Technology Assessment Database, (2)	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar[a]
(158)	Jeong J. H., Jung S. H. and Wieand S.. 2003. A parametic model for long-term follow-up data from phase III breast cancer clinical trials. Statistics in Medicine, 22(3): 339-352	A5 Keine RCT

#	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-97)
(159)	Jhaveri K., Traina T., Rugo H., Geneus S., Patil S., Hudis C. and Dickler M. N.. 2011. Targeting tumor angiogenesis in combination with endocrine therapy in patients with hormone-receptor positive metastatic breast cancer. European journal of Clinical and Medical Oncology, 3(4): 24-32	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(160)	Joensuu H., Ejlertsen B., Lonning P. E. and Rutqvist L.-E.. 2005. Aromatase inhibitors in the treatment of early and advanced breast cancer. Acta Oncologica, 44(1): 23-31	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(161)	Johnston S.. 2005. Phase III Randomized Study of Fulvestrant With Versus Without Anastrozole Versus Exemestane Alone in Postmenopausal Women With Estrogen Receptor and/or Progesterone Receptor Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer That Relapsed or Progressed During Prior Treatment With Nonsteroidal Aromatase Inhibitors. Physician Data Query,	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(162)	Johnston S. R., Semiglazov V. F., Manikhas G. M., Spaeth D., Romieu G., Dodwell D. J., Wardley A. M., Neven P., Bessems A., Park Y. C., De Porre P. M., Perez Ruixo J. J. and Howes A. J.. 2008. A phase II, randomized, blinded study of the farnesyltransferase inhibitor tipifarnib combined with letrozole in the treatment of advanced breast cancer after antiestrogen therapy. Breast Cancer Research and Treatment, 110(2): 327-35	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(163)	Jonat W., Buzdar A., Howell A., Jones S., Blomqvist C., Vogel C., Eirmann W., Plourde P. and Azab M.. 1995. Two randomized trials establishing efficacy and tolerability of 'Arimidex' (ZD1033) in the treatment of postmenopausal women with advanced breast cancer (PABC). European Journal of Cancer, (Pt A)(31A Suppl 5): S76	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(164)	Jonat W., Howell A., Blomqvist C., Eiermann W., Winblad G., Tyrrell C., Mauriac L., Roche H., Lundgren S., Hellmund R. and Azab M.. 1996. A randomised trial comparing two doses of the new selective aromatase inhibitor anastrozole (Arimidex) with megestrol acetate in postmenopausal patients with advanced breast cancer. European Journal of Cancer, 32A(3): 404-12	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(165)	Jonat W., Howell A., Blomqvist C. P., Eiermann W., Winblad G., Tyrrell C. J., Mauriac L., Roche H., Lundgren R. and Hellmund R.. 1995. A randomized trial of the new specific aromatase inhibitor 'Arimidex' (anastrozole) versus megestrol acetate (MA) in the treatment of postmenopausal women with advanced breast cancer (ABC). Breast (Edinburgh, Scotland), 4(3): 227-8	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(166)	Jonat W., Howell A., Blomqvist C. P., Eirman W., Fornander T., Tyrrell C. J., Mauriac L., Roche H., Lundgren S. and Hellmund R.. 1995. A randomized trial of the new specific aromatase inhibitor 'Arimidex' versus megestrol acetate (MA) in the treatment of postmenopausal women with advanced breast cancer (ABC). Proceedings of American Society of Clincial Oncology, 14(108)	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(167)	Jonat W., Kaufmann M. and Blamey R.. 1994. A prospective, multicentre, randomised trial comparing 'Zoladex' (Goserelin) with 'Zoladex' plus 'Nolvadex' (Tamoxifen) as first line treatment for pre-menopausal advanced breast cancer. European Journal of Cancer, 30A(Suppl 2): S60	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar

#	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-97)
(168)	Jonat W., Kaufmann M., Blamey R., Howell A., Collins J., Coates A., Eiermann D., Jannicke F., Njordenskold B., Forbes J. and Kolvenbag G.. 1993. Results of first line endocrine therapy for advanced breast cancer in premenopausal women with skeletal metastases only. Breast (Edinburgh, Scotland), 2(3): 203-4	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(169)	Jonat W., Kaufmann M., Blamey R. W., Howell A., Collins J. P., Coates A., Eiermann W., Jaenicke F., Njordenskold B. and Forbes J.. 1994. A randomized trial comparing 'Zoladex' (goserelin) with 'Zoladex' plus 'Nolvadex' (Tamoxifen) as first line treatment for pre-menopausal advanced breast cancer. Proceedings of American Society of Clincial Oncology, 13(56)	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(170)	Jonat W., Kaufmann M., Blamey R. W., Howell A., Collins J. P., Coates A., Eiermann W., Janicke F., Njordenskold B. and Forbes J. F.. 1995. A randomised study to compare the effect of the luteinising hormone releasing hormone (LHRH) analogue goserelin with or without tamoxifen in pre- and perimenopausal patients with advanced breast cancer. European Journal of Cancer, 31A(2): 137-42	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(171)	Jones S.. 2001. Fulvestrant ('Faslodex(R)') versus anastrozole ('Arimidex(R)') for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women- safety update on the combined analysis of two multicenter trials. Breast Cancer Research and Treatment, 69(3): 290	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(172)	Jouve M., Palangie T., Bretaudeau B., Garcia-Giralt E., Asselain B., Magdelenat H. and Pouillart P.. 1984. [Metastatic breast cancer: controlled treatment trial of chemotherapy combined with hormone therapy using medroxyprogesterone alone or combined with tamoxifen]. Bulletin du Cancer, 71(2): 148	A8 Andere Sprache
(173)	Jouve M., Palangie T., Dorval T., Garcia-Giralt E., Asselain B., Coutant M., Magdelenat H. and Pouillart P.. 1987. [Metastatic breast cancer. Modality of association of chemotherapy and hormonotherapy. Results of a controlled trial]. Bulletin du Cancer, 74(3): 249-60	A8 Andere Sprache
(174)	Jouve M., Palangie T. and Garcia-Giralt E.. 1984. Advanced breast cancer: Controlled trial of chemotherapies with and without hormones. [French] Cancer Metastase Du Sein: Essai Controle De Chimiotherapies Avec Et Sans Hormones. Bulletin du Cancer, 71(5): 432-441	A8 Andere Sprache
(175)	Jungi W. F., Alberto P., Wagenknecht L., Cavalli F., Martz G. and Brunner K. W.. 1978. [Antiestrogens: a new endocrine treatment possibility in metastasizing breast neoplasms. Experiences of the Swiss Cooperative Cancer Study Group with tamoxifen]. Schweizerische Medizinische Wochenschrift. Journal Suisse de Medecine, 108(34): 1317-21	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(176)	Kahlert S., von Koch F., Ditsch N. and Untch M.. 2004. [Adjuvant treatment of breast cancer in 2004. A review of the 8th consensus conference of St. Gallen and new study results]. Gynakologisch-geburtshilfliche Rundschau, 44(2): 102-12	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar

#	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-97)
(177)	Kalidas M. and Brown P.. 2005. Aromatase inhibitors for the treatment and prevention of breast cancer. Clinical Breast Cancer, 6(1): 27-37	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(178)	Kamby C. and Rose C.. 1986. Metastatic pattern and response to endocrine therapy in human breast cancer. Breast Cancer Research & Treatment, 8(3): 197-204	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(179)	Kardinal C. G., Perry M. C., Korzun A. H., Rice M. A., Ginsberg S. and Wood W. C.. 1988. Responses to chemotherapy or chemohormonal therapy in advanced breast cancer patients treated previously with adjuvant chemotherapy. A subset analysis of CALGB Study 8081. Cancer, 61(3): 415-9	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(180)	Kardinal C. G., Perry M. C. and Weinberg V.. 1983. Chemoendocrine therapy vs chemotherapy alone for advanced breast cancer in postmenopausal women: preliminary report of a randomized study. Breast Cancer Research and Treatment, 3(4): 365-372	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(181)	Karlsson E., Perez-Tenorio G., Amin R., Bostner J., Skoog L., Fornander T., Sgroi D. C., Nordenskjold B., Hallbeck A. L. and Stal O.. 2013. The mTOR effectors 4EBP1 and S6K2 are frequently coexpressed, and associated with a poor prognosis and endocrine resistance in breast cancer: a retrospective study including patients from the randomised Stockholm tamoxifen trials. Breast cancer research : BCR, 15(5): R96	A5 Keine RCT
(182)	Karlsson E., Veenstra C., Emin S., Dutta C., Perez-Tenorio G., Nordenskjold B., Fornander T. and Stal O.. 2015. Loss of protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 2 is associated with activation of AKT and tamoxifen resistance in breast cancer. Breast Cancer Research and Treatment, 153(1): 31-40	A5 Keine RCT
(183)	Karlsson P., Cole B. F., Chua B. H., Price K. N., Lindtner J., Collins J. P., Kovacs A., Thurlimann B., Crivellari D., Castiglione-Gertsch M., Forbes J. F., Gelber R. D., Goldhirsch A. and Gruber G.. 2012. Patterns and risk factors for locoregional failures after mastectomy for breast cancer: An International Breast Cancer Study Group Report. Annals of Oncology, 23(11): 2852-2858	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(184)	Kaufman B., Mackey J. R., Clemens M. R., Bapsy P. P., Vaid A., Wardley A., Tjulandin S., Jahn M., Lehle M., Feyereislova A., Revil C. and Jones A.. 2009. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. Journal of Clinical Oncology, 27(33): 5529-37	A1 Falsche Population
(185)	Kaufman P. A., Ferrero J. M., Bourgeois H., Kennecke H., De Boer R., Jacot W. and et al.. 2010. Abstract S1-4: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Study of AMG 479 With Exemestane (E) or Fulvestrant (F) in Postmenopausal Women With Hormone-Receptor Positive (HR+) Metastatic (M) or Locally Advanced (LA) Breast Cancer (BC). ,	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar

#	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-97)
(186)	Kaufmann M., Bajetta E., Dirix L. Y., Fein L. E., Jones S. E., Cervek J., Fowst C., Polli A., di Salle E., Arkhipov A. and et al.. 1999. Survival advantage of exemestane (EXE, Aromasin(R)) over megestrol acetate (MA) in postmenopausal women with advanced breast cancer (ABC) refractory to tamoxifen (TAM): results of a phase III randomized double-blind study [abstract]. Proceedings of the American Society of Clinical Oncology, 18(412)	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(187)	Kaufmann M., Bajetta E., Dirix L. Y., Fein L. E., Jones S. E., Cervek J., Fowst C., Polli A., Di Salle E., Massimini G. and Piscitelli G.. 2000[b]. Exemestane improves survival compared with megoestrol acetate in postmenopausal patients with advanced breast cancer who have failed on tamoxifen. results Of a double-blind randomised phase III trial. European Journal of Cancer, 36(4)	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(188)	Kaufmann M., Bajetta E., Dirix L. Y., Fein L. E., Jones S. E., Cervek J., Fowst C., Polli A., Di Salle E., Massimini G. and Piscitelli G.. 2000. Exemestane improves survival compared with megoestrol acetate in postmenopausal patients with advanced breast cancer who have failed on tamoxifen. results Of a double-blind randomised phase III trial. European Journal of Cancer, 36 Suppl 4: S86-7	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(189)	Kaufmann M., Bajetta E., Dirix L. Y., Fein L. E., Jones S. E., Zilembo N., Dugardyn J. L., Nasurdi C., Mennel R. G., Cervek J., Fowst C., Polli A., di Salle E., Arkhipov A., Piscitelli G., Miller L. L. and Massimini G.. 2000. Exemestane improves survival in metastatic breast cancer: results of a phase III randomized study. Clinical Breast Cancer, 1 Suppl 1: S15-8	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(190)	Kaufmann M., Bajetta E., Dirix L. Y., Fein L. E., Jones S. E., Zilembo N., Dugardyn J. L., Nasurdi C., Mennel R. G., Cervek J., Fowst C., Polli A., di Salle E., Arkhipov A., Piscitelli G., Miller L. L. and Massimini G.. 2000. Exemestane is superior to megestrol acetate after tamoxifen failure in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III randomized double-blind trial. The Exemestane Study Group. Journal of Clinical Oncology, 18(7): 1399-411	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(191)	Kaufmann M., Bajetta E., Dirix L. Y., Fein L. E., Jones S. E., Zilembo N., Dugardyn J. L., Nasurdi C., Mennel R. G., Cervek J., Fowst C., Polli A., Di Salle E., Arkhipov A., Piscitelli G., Miller L. L. and Massimini G.. 2000. Exemestane is superior to megestrol acetate after tamoxifen failure in postmenopausal women with advanced breast cancer: Results of a phase III randomized double-blind trial. Journal of Clinical Oncology, 18(7): 1399-1411	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(192)	Kaufmann M., Blamey R. W., Forbes J., Jonat W. and Nordenskjold B.. 1999. Randomized trial comparing 'Zoladex' with 'Nolvadex' plus 'Zoladex' in pre-menopausal advanced breast cancer. Breast (Edinburgh, Scotland), 1(3): 154-5	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(193)	Kaufmann M., Jonat W., Abel U., Hilfrich J., Caffier H., Kreienberg R., Trams G., Brunnert K., Schermann J. and Kleine W.. 1993. Adjuvant randomized trials of doxorubicin/cyclophosphamide versus doxorubicin/cyclophosphamide/tamoxifen and CMF chemotherapy versus tamoxifen in women with node-positive breast cancer. Journal of Clinical Oncology, 11(3): 454-60	A1 Falsche Population

#	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-97)
(194)	Kaufmann M., Jonat W., Abel U., Hilfrich J., Caffier H., Kreienberg R., Trams G., Brunnert K., Schermann J., Kleine W., Mahlke M., Neises M., Stosiek U., Stiglmayer R., Seeger F., Langnickel D., Nagel G., Gampe M. and Maass H.. 1993. Adjuvant randomized trials of doxorubicin/cyclophosphamide versus doxorubicin/cyclophosphamide/tamoxifen and CMF chemotherapy versus tamoxifen in women with node-positive breast cancer. Journal of Clinical Oncology, 11(3): 454-460	A1 Falsche Population
(195)	Kaufmann M., Jonat W., Hilfrich J., Eidtmann H., Gademann G., Zuna I. and von Minckwitz G.. 2007. Improved overall survival in postmenopausal women with early breast cancer after anastrozole initiated after treatment with tamoxifen compared with continued tamoxifen: the ARNO 95 Study. Journal of Clinical Oncology, 25(19): 2664-70	A1 Falsche Population
(196)	Kellokumpu-Lehtinen P., Huovinen R. and Johansson R.. 1987. Hormonal treatment of advanced breast cancer. A randomized trial of tamoxifen versus nandrolone decanoate. Cancer, 60(10): 2376-81	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(197)	Kenny F. S., Pinder S. E., Ellis I. O., Gee J. M., Nicholson R. I., Bryce R. P. and Robertson J. F.. 2000. Gamma linolenic acid with tamoxifen as primary therapy in breast cancer. International Journal of Cancer, 85(5): 643-8	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(198)	Kiang D. T., Frenning D. H., Vosika G. J. and Kennedy B. J.. 1980. Comparison of tamoxifen and hypophysectomy in breast cancer treatment. Cancer, 45(6): 1322-5	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(199)	Kiang D. T., Gay J., Goldman A. and Kennedy B. J.. 1985. A randomized trial of chemotherapy and hormonal therapy in advanced breast cancer. New England Journal of Medicine, 313(20): 1241-1246	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(200)	Koeberle D.. 2005. Phase II Study of Trastuzumab (Herceptin(R)) Monotherapy Followed By Trastuzumab and Letrozole in Postmenopausal Women With Progressive Advanced Breast Cancer. Physician Data Query,	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(201)	Konstantinova M. M. and Gershanovich M. A.. 1990. [The results of a comparative clinical study of the antiestrogenic preparations toremifene and tamoxifen in locally advanced and disseminated breast cancer]. Voprosy Onkologii, 36(10): 1182-6	A8 Andere Sprache
(202)	Kuter I., Gee J. M., Hegg R., Singer C. F., Badwe R. A., Lowe E. S., Emeribe U. A., Anderson E., Sapunar F., Finlay P., Nicholson R. I., Bines J. and Harbeck N.. 2012. Dose-dependent change in biomarkers during neoadjuvant endocrine therapy with fulvestrant: results from NEWEST, a randomized Phase II study. Breast Cancer Research and Treatment, 133(1): 237-46	A1 Falsche Population
(203)	Langer B.. 2001. Phase II/III randomized study of Anastrozole with or without Trastuzumab (Herceptin) in postmenopausal women with hormone-receptor positive HER2-overexpressing metastatic breast cancer. Physician Data Query,	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar

#	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-97)
(204)	Leo A. D., Jerusalem G., Petruzelka L., Torres R., Bondarenko I. N., Khasanov R., Verhoeven D., Pedrini J. L., Smirnova I., Lichinitser M. R., Pendergrass K., Malorni L., Garnett S., Rukazenkov Y. and Martin M.. 2014. Final overall survival: Fulvestrant 500 mg vs 250 mg in the randomized confirm trial. Journal of the National Cancer Institute, 106 (1) (no pagination)(djt337)	Duplikat
(205)	Leriche N. and Bonneterre J.. 1997. [Progestational agents and bone metastasis in breast cancer]. Bulletin du Cancer, 84(9): 891-4	A8 Andere Sprache
(206)	Lippman M. E., Cassidy J., Wesley M. and Young R. C.. 1982. A randomized attempt to increase the efficacy of cytotoxic chemotherapy in metastatic beast cancer by hormonal synchronization. Proceedings of the American Society of Clinical Oncology, Vol. 1: C-305	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(207)	Lippman M. E., Tormey D. C., Cassidy J. and Edwards B. K.. 1981. A randomized trial of tamoxifen (TAM) vs. tamoxifen plus fluoxymesterone (FLU) in metastatic breast cancer. Proceedings of the American Association for Cancer Research, Vol. 22: C-425	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(208)	Lipton A., Harvey H. A. and Santen R. J.. 1981. Randomized trial of aminoglutethimide versus tamoxifen in metastatic breast cancer. Proceedings of the American Association for Cancer Research, Vol. 22: C-437	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar[a]
(209)	Lipton A., Harvey H. A. and Santen R. J.. 1982. A randomized trial of aminoglutethimide versus tamoxifen in metastatic breast cancer. Cancer, 50(11): 2265-2268	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(210)	Lipton A., Leitzel K., Chaudri-Ross H. A., Evans D. B., Ali S. M., Demers L., Hamer P., Brown-Shimer S., Pierce K., Gaur V. and Carney W.. 2008. Serum TIMP-1 and response to the aromatase inhibitor letrozole versus tamoxifen in metastatic breast cancer. Journal of Clinical Oncology, 26(16): 2653-8	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(211)	Kleeberg U. R., Dowsett M., Carrion R. P., Dodwell D. J., Vorobiof D. A., Aparicio L. A. and Robertson J. F.. 1997. A randomised comparison of oestrogen suppression with anastrozole and formestane in postmenopausal patients with advanced breast cancer. Oncology, 54 Suppl 2: 19-22	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(212)	Klijn J. G., de Jong F. H., Blankenstein M. A., Docter R., Alexieva-Figusch J., Blonk-van der Wijst J. and Lamberts S. W.. 1984. Anti-tumor and endocrine effects of chronic LHRH agonist treatment (Buserelin) with or without tamoxifen in premenopausal metastatic breast cancer. Breast Cancer Research & Treatment, 4(3): 209-20	A5 Keine RCT

#	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-97)
(213)	Klijn J. G. M., Blamey R. W., Boccardo F., Tominaga T., Beex L. V. A. M., Mauriac L., Van Zijl J. A., Veyret C., Wildiers J., Jassem J., Piccart M., Burghouts J., Becqaert D., Seynaeve C., Mignolet F., Duchateau L., Sylvester R., Namer M., Julien J. P., Garcia Conde J., Dunser M., Margreiter R., Tjabbes T., Roozendaal K. J., Van der Velden P. C., Nortier J. W. R., Blamey R., Howell A., Forbes J., Kaufmann M., Nordenskjold B., Kvinnsland S., Wilson R. G., Jonat W., Kleeberg U. R., Eiermann W., Hilfrich J., Weitzel H. K., Glas U., Rutqvist L. E., Rudenstam C., Sander S., Ryden S., Honsson P., Lonning P. E., Loven L., Russell I. S., Olweny C., Byrne J. J., Snyder R. D., Coates A. S., Lowenthal R. M., Jeal P. N., Dalley D. N., Janicke F., Kleine W., Michel R. T., Canobbio L., Amoroso D., Rubagotti A., Bumma C., D'Aprile M., De Matteis A., Di Carlo A., Francini G., Petrioli R., Folco U., Calligioni E., Gallotti P., Lopez M., Mesiti M., Pacini P., Sassi M., Sismondi P., Zola P., Ogita M., Okazaki M., Watanabe T., Satomi T., Hatazawa C., Okuyama N., Koyama T., Kobayashi M., Shimizu T., Tabei T., Sano M., Makino H., Ando J., Kimura M., Takeuchi T., Aoyama H., Koyama H., Shin E. and Chou G.. 2001. Combined tamoxifen and luteinuzing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: A meta-analysis of four randomized trials. Journal of Clinical Oncology, 19(2): 343-353	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(214)	Krook J. E., Ingle J. N. and Green S. J.. 1985. Randomized clinical trial of cyclophosphamide, 5-FU, and prednisone with or without tamoxifen in postmenopausal women with advanced breast cancer. Cancer Treatment Reports, 69(4): 355-361	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(215)	Lerner H. J., Band P. R., Israel L. and Leung B. S.. 1976. Phase II study of tamoxifen: report of 74 patients with stage IV breast cancer. Cancer Treatment Reports, 60(10): 1431-5	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(216)	Li W., O'Shaughnessy J. A., Hayes D. F., Campone M., Bondarenko I., Zbarskaya I., Brain E., Stenina M., Ivanova O., Graas M.-P., Neven P., Ricci D. S., Griffin T. W., Kheoh T., Yu M. K., Gormley M., Martin J., Schaffer M., Zelinsky K., De Porre P. and Johnston S. R. D.. 2016. Biomarker Associations with Efficacy of Abiraterone Acetate and Exemestane in Postmenopausal Patients with Estrogen Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer. Clinical Cancer Research, 7: 7	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(217)	Link H., Ruckle H., Waller H. D. and Wilms K.. 1981. [Combined chemotherapy and anti-oestrogen administration for metastasising breast carcinoma: randomised study comparing AVC and AVC plus tamoxifen (author's transl)]. Deutsche Medizinische Wochenschrift, 106(39): 1260-2	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(218)	Lippman M. E., Cassidy J., Wesley M. and Young R. C.. 1984. A randomized attempt to increase the efficacy of cytotoxic chemotherapy in metastatic breast cancer by hormonal synchronization. Journal of Clinical Oncology, 2(1): 28-36	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(219)	Lippman M. E., Cassidy J., Wesley M. and Young R. C.. 1985. Increasing the response rate to cytotoxic chemotherapy by endocrine means. Journal of Steroid Biochemistry, 23(6B): 1173-80	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet

#	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-97)
(220)	Loprinzi C. L., Tormey D. C., Rasmussen P., Falkson G., Davis T. E., Falkson H. C. and Chang A. Y.. 1986. Prospective evaluation of carcinoembryonic antigen levels and alternating chemotherapeutic regimens in metastatic breast cancer. Journal of Clinical Oncology, 4(1): 46-56	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(221)	Love R. R.. 2006. Luteal v. Follicular Phase Surgical Oophorectomy & Tamoxifen in Premenopausal Women With Metastatic Hormone Receptor + Br. CA. Physician Data Query,	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(222)	Mao, Chen, Yang, ZuYao, He, BenFu, Liu, Shan, Zhou, JunHua, Luo, RongCheng, Chen, Qing, Tang and Ling J.. 2012. Toremifene versus tamoxifen for advanced breast cancer [Systematic Review]. Cochrane Database of Systematic Reviews, (7)	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(223)	Matelski H., Greene R., Huberman M., Lokich J. and Zipoli T.. 1985. Randomized trial of estrogen vs. tamoxifen therapy for advanced breast cancer. American Journal of Clinical Oncology, 8(2): 128-33	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(224)	Matthews B.. 1997. Phase III randomised, double-blind study of anastrozole vs tamoxifen as first-line therapy in postmenopausal women with advanced breast cancer. Physician Data Query,	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(225)	Maung K.. 2001. Randomized phase II trial comparing exemestane to tamoxifen for first-line hormonal therapy of postmenopausal patients with metastatic breast cancer. Clinical Breast Cancer, 2(2): 110-112	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(226)	Mauri D., Pavlidis N., Polyzos N. P. and Ioannidis J. P. A.. 2006. Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis. Journal of the National Cancer Institute, 98(18): 1285-91	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(227)	Mauriac L., Pippen J. E., Quaresma Albano J., Gertler S. Z. and Osborne C. K.. 2003. Fulvestrant (Faslodex) versus anastrozole for the second-line treatment of advanced breast cancer in subgroups of postmenopausal women with visceral and non-visceral metastases: combined results from two multicentre trials. European Journal of Cancer, 39(9): 1228-33	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(228)	McFadyen I. J., Raab G., Forrest A. P., Langlands A. O., Stewart H. J., Roberts M. M., Hamilton T., Golder M. P., Groom G. V. and Griffiths K.. 1979. The effect of tamoxifen and stilboestrol on plasma hormone levels in postmenopausal women with advanced breast cancer. Clinical Oncology, 5(3): 251-6	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(229)	Mehta R.. 0226. Phase III Randomized Study of Anastrozole With or Without Fulvestrant as First-Line Therapy in Postmenopausal Women With Metastatic Breast Cancer. Pdq, Swog S0226,	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar[a]
(230)	Merkle E., Bahr I., Henke A., Buhner M. and Lang N.. 1994. Sequence- and interval therapy in metastatic breast cancer with Tamoxifen and MPA. [German] Sequenz- Und Intervalltherapie Beim Metastasierten Mammakarzinom with Tamoxifen Und Mpa. Tumor Diagnostik und Therapie, 15(3): 104-108	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet

#	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-97)
(231)	Messori A., Cattel F., Trippoli S. and Vaiani M.. 2000. Survival in patients with metastatic breast cancer: analysis of randomized studies comparing oral aromatase inhibitors versus megestrol. Anti-Cancer Drugs, 11(9): 701-6	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(232)	Milsted R., Habeshaw T. and Kaye S.. 1985. A randomised trial of tamoxifen versus tamoxifen with aminoglutethimide in post-menopausal women with advanced breast cancer. Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 14(3): 272-273	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(233)	Mitsuyama S., Tashiro H., Koga T., Maehara Y., Ogawa M., Kakegawa T., Shimazu H., Sugimachi K., Tomita M. and Nakamura Y.. 1995. [Comparison of CAF plus MPA with CAF plus TAM for advanced or recurrent breast cancer--Kyushu CAFT Study Group of Advanced or Recurrent Breast Cancer]. Gan to Kagaku Ryoho [Japanese Journal of Cancer & Chemotherapy], 22(14): 2073-80	A8 Andere Sprache
(234)	Mohammadianpanah M., Ashouri Y., Hoseini S., Amadloo N., Talei A., Tahmasebi S., Nasrolahi H., Mosalaei A., Omidvari S., Ansari M. and Mosleh-Shirazi M. A.. 2012. The efficacy and safety of neoadjuvant chemotherapy +/- letrozole in postmenopausal women with locally advanced breast cancer: a randomized phase III clinical trial. Breast Cancer Research & Treatment, 132(3): 853-61	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(235)	Montes A., Powles T. J., O'Brien M. E., Ashley S. E., Luckit J. and Treleaven J.. 1993. A toxic interaction between mitomycin C and tamoxifen causing the haemolytic uraemic syndrome. European Journal of Cancer, 29A(13): 1854-7	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(236)	Mouridsen H., Giobbie-Hurder A., Goldhirsch A., Thurlimann B., Paridaens R., Smith I., Mauriac L., Forbes J. F., Price K. N., Regan M. M., Gelber R. D. and Coates A. S.. 2009. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. New England Journal of Medicine, 361(8): 766-776	A1 Falsche Population
(237)	Mouridsen H. T., Ellemann K. and Mattsson W.. 1979. Therapeutic effect of tamoxifen (Nolvadex) versus combined tamoxifen and medroxyprogesterone-acetate (Clinovir) in advanced breast cancer in postmenopausal women. [Danish]. Ugeskrift for laeger, 141(31): 2113-2116	A8 Andere Sprache
(238)	Mouridsen H. T., Ellemann K. and Mattsson W.. 1979. Therapeutic effect of tamoxifen versus tamoxifen combined with medroxyprogesterone acetate in advanced breast cancer in postmenopausal women. Cancer Treatment Reports, 63(2): 171-175	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(239)	Mouridsen H. T., Palshof T. and Rose C.. 1980. Therapeutic effect of tamoxifen alone versus tamoxifen in combination wtih gestagen and oestrogen in advanced breast cancer. Recent results in cancer research, 71: 169-77	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(240)	Mouridsen H. T., Rose C. and Engelsman E.. 1985. Combined cytotoxic and endocrine therapy in postmenopausal patients with advanced breast cancer. A randomized study of CMF vs CMF plus tamoxifen. European Journal of Cancer and Clinical Oncology, 21(3): 291-299	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet

#	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-97)
(241)	Mouridsen H. T., Rose C. and Engelsmann E.. 1985. Combined cytotoxic and endocrine therapy in postmenopausal patients with advanced breast cancer. A randomized EORTC study of CMF vs CMF + tamoxifen. Journal of Steroid Biochemistry, 23(6 B): 1141-1146	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(242)	Muss H. B., Case L. D., Atkins J. N., Bearden J. D., 3rd, Cooper M. R., Cruz J. M., Jackson D. V., Jr., O'Rourke M. A., Pavy M. D. and Powell B. L.. 1994. Tamoxifen versus high-dose oral medroxyprogesterone acetate as initial endocrine therapy for patients with metastatic breast cancer: a Piedmont Oncology Association study. Journal of Clinical Oncology, 12(8): 1630-8	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(243)	Muss H. B., Paschold E. H. and Black W. R.. 1985. Megestrol acetate v tamoxifen in advanced breast cancer: A phase III trial of the piedmont oncology association (POA). Seminars in Oncology, 12(1 SUPPL. 1): 55-61	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(244)	Nabholtz J. M., Bonneterre J., Buzdar A. U., Thuerlimann B. J. K., Robertson J. F. R., Webster A. and et al.. 1999[b]. Preliminary results of two multi-center trials comparing the efficacy and tolerability of ArimidexT (anastrozole) and Tamoxifen (Tam) in postmenopausal (PM) women with advanced breast cancer (ABC). Breast Cancer Research and Treatment, 57(1)	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(245)	Nemoto T., Patel J., Rosner D. and Dao T. L.. 1984. Tamoxifen (Nolvadex) versus adrenalectomy in metastatic breast cancer. Cancer, 53(6): 1333-5	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(246)	Nhsc. 2016. High dose fulvestrant (Faslodex) for locally advanced or metastatic breast cancer (Structured abstract). Health Technology Assessment Database, (2)	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar[a]
(247)	Nihr and Hsc. 2014[b]. Palbociclib for advanced ER-positive/HER2-negative breast cancer in post-menopausal women - first line in combination with letrozole (Structured abstract). Health Technology Assessment Database, (2)	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(248)	Nihr and Hsric. 2015[b]. Buparlisib in combination with fulvestrant for hormone-receptor positive/HER2-negative locally advanced or metastatic breast cancer (Structured abstract). Health Technology Assessment Database, (2)	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(249)	Nihr and Hsric. 2015[b]. Fulvestrant (Faslodex) for advanced or metastatic, hormone-receptor positive breast cancer - first line (Structured abstract). Health Technology Assessment Database, (2)	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(250)	Nomura Y., Nakajima M., Tominaga T. and Abe O.. 1998. Late phase II study of TAT-59 (miproxifene phospate) in advanced or recurrent breast cancer patients (a double-blind comparative study with tamoxifen citrate). [Japanese]. Gan to kagaku ryoho, Cancer & chemotherapy. 25(7): 1045-1063	A8 Andere Sprache
(251)	Nomura Y., Tominaga T., Abe O., Izuo M. and Ogawa N.. 1993. Clinical evaluation of NK 622 (toremifene citrate) in advanced or recurrent breast cancer - A comparative study by a double blind method with tamoxifen. [Japanese]. Japanese Journal of Cancer and Chemotherapy, 20(2): 247-258	A8 Andere Sprache

#	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-97)
(252)	Novartis. 2006. Study of the Efficacy and Safety of Letrozole Combined With Trastuzumab in Patients With Metastatic Breast Cancer. Physician Data Query,	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(253)	Osborne C. K.. 2000. A double-blind randomized trial comparing the efficacy and tolerability of faslodexTM (fulvestrant) with arimidexTM (anastrozole) in post-menopausal (PM) women with advanced breast cancer (ABC). Breast Cancer Research and Treatment, 64(1): 27	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(254)	Overmoyer B. A.. 2003. Phase II randomized study of letrozole with or without CCI-779 in postmenopausal women with locally advanced or metastatic breast cancer. Physician Data Query,	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(255)	Paridaens R.. 1996. Phase II randomised study of first-line hormonal therapy with exemestane vs tamoxifen in postmenopausal women with locally recurrent or metastatic breast cancer. Physician Data Query,	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(256)	Paridaens R., Becquart D., Dirix L. Y., Michel J., Vindevoghel A., Piccart-Gebhart M. J., Mauriac L., Bruning P., Nortier J. W. R., Nooij M., Roozendaal K. J., Seynaeve C., Beex L., Jassem J., Cufer T., Hellis P., Coleman R. E. and Cameron D. A.. 2001. Phase II/III randomised study of first line hormonal therapy with exemestane versus tamoxifen in postmenopausal women with locally recurrent or metastatic breast cancer. Physician Data Query,	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(257)	Paridaens R., Dirix L., Beex L., Nooij M., Cufer T., Lohrisch C., Biganzoli L., Van Hoorebeeck I., Duchateau L., Lobelle J. P. and Piccart M.. 2000. Promising results with exemestane in the first-line treatment of metastatic breast cancer: a randomized phase II EORTC trial with a tamoxifen control. Clinical Breast Cancer, 1 Suppl 1: S19-21	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(258)	Paridaens R., Dirix L., Lohrisch C., Beex L., Nooij M., Cameron D., Biganzoli L., Cufer T., Duchateau L., Hamilton A., Lobelle J. P., Piccart M., European Organization for the R. and Treatment of Cancer - Investigational Drug Branch for Breast C.. 2003. Mature results of a randomized phase II multicenter study of exemestane versus tamoxifen as first-line hormone therapy for postmenopausal women with metastatic breast cancer. Annals of Oncology, 14(9): 1391-8	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(259)	ParidaensR, TherasseP, DirixL, BeexL, PiccartM, CameronD and et al.. 2004. First line hormonal treatment (HT) for metastatic breast cancer (MBC) with exemestane (E) or tamoxifen (T) in postmenopausal patients (pts) - A randomized phase III trial of the EORTC Breast Group. Proceedings of the American Society of Clinical Oncology, 22(14_suppl)	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(260)	Paterson A. H., Hanson J., Pritchard K. I., Sansregret E., Dahrouge S., McDermot R. S., Fine S., White D. F., Trudeau M. and Stewart D. J.. 1990. Comparison of antiestrogen and progestogen therapy for initial treatment and consequences of their combination for second-line treatment of recurrent breast cancer. Seminars in Oncology, 17(6 Suppl 9): 52-62	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet

#	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-97)
(261)	Perez Carrion R., Alberola Candel V., Calabresi F., Michel R. T., Santos R., Delozier T., Goss P., Mauriac L., Feuilhade F. and Freue M.. 1994. Comparison of the selective aromatase inhibitor formestane with tamoxifen as first-line hormonal therapy in postmenopausal women with advanced breast cancer. Annals of Oncology, 5 Suppl 7: S19-24	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(262)	Perry M. C., Kardinal C. G., Korzun A. H., Ginsberg S. J., Raich P. C., Holland J. F., Ellison R. R., Kopel S., Schilling A. and Aisner J.. 1987. Chemohormonal therapy in advanced carcinoma of the breast: Cancer and Leukemia Group B protocol 8081. Journal of Clinical Oncology, 5(10): 1534-45	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(263)	Perry M. C., Kardinal C. G., Weinberg V., Ginsberg S. J., Hughes A. and Wood W.. 1985. Chemotherapy with cyclophosphamide, adriamycin, and 5-fluorouracil compared to chemotherapy plus hormonal therapy with tamoxifen in the treatment of advanced breast cancer: an interim analysis. Journal of Steroid Biochemistry, 23(6B): 1135-40	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(264)	Pfeiffer P., Rose C., Ejlertsen B., Andersson M., Pedersen D. and Mouridsen H. T.. 1996. Concurrent tamoxifen (TAM) + cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil (CEF) versus TAM + delayed CEF after six months of endocrine therapy in metastatic breast cancer--a randomized trial from the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). Acta Oncologica, 35 Suppl 5: 57	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(265)	Pfizer. 2007. Study of CP-751,871 in combination with exemestane in postmenopausal women with hormone receptor positive advanced breast cancer. Physician Data Query,	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(266)	Piccart G. M.. 2003. Phase II Randomized Study of Anastrozole With or Without Gefitinib in Postmenopausal Women With Metastatic or Locally Recurrent Breast Cancer. Physician Data Query,	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(267)	Piccart M. J., Cardoso F. and Atalay G.. 2002. Letrozole's superiority over progestins and tamoxifen challenges standards of care in endocrine therapy for metastatic breast cancer. European Journal of Cancer, 38 Suppl 6: S52-4	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(268)	Pichon R., Augustovski, Garcia M., Alcaraz, Glujovsky, Lopez, Rey A., Bardach, Ciapponi and Gonzalez. 2016. Fulvestrant for the treatment of locally advanced ormetastatic breast cancer (Structured abstract). Health Technology Assessment Database, (2)	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(269)	Pierce L. J., Lippman M., Ben-Baruch N., Swain S., O'Shaughnessy J., Bader J. L., Danforth D., Venzon D. and Cowan K. H.. 1992. The effect of systemic therapy on local-regional control in locally advanced breast cancer. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 23(5): 949-60	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(270)	Powles T. J., Ashley S. and Ford H. T.. 1984. Treatment of disseminated breast cancer with tamoxifen, aminoglutethimide, hydrocortisone, and danazol, used in combination or sequentially. Lancet, 1(8391): 1369-1373	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet

#	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-97)
(271)	Powles T. J., Gordon C. and Coombes R. C.. 1982. Clinical trial of multiple endocrine therapy for metastatic and locally advanced breast cancer with tamoxifen-aminoglutethimide-danazol compared to tamoxifen used alone. Cancer research, 42(8 Suppl): 3458s-3460s	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(272)	Priestman T., Baum M., Jones V. and Forbes J.. 1977. Comparative trial of endocrine versus cytotoxic treatment in advanced breast cancer. British Medical Journal, 1(6071): 1248-50	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(273)	Pritchard K., Rolski J., Papai Z., Mauriac L., Cardoso F., Fukase K. and et al.. 2010. A Phase II Study (FINDER 2) Comparing Three Dosing Regimens of Fulvestrant in Postmenopausal Women with Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. ,	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(274)	Pritchard K. I., Rolski J., Papai Z., Mauriac L., Cardoso F., Chang J., Panasci L., Ianuli C., Kahan Z., Fukase K., Lindemann J. P., Macpherson M. P. and Neven P.. 2010. Results of a phase II study comparing three dosing regimens of fulvestrant in postmenopausal women with advanced breast cancer (FINDER2). Breast Cancer Research and Treatment, 123(2): 453-61	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(275)	Pronzato P., Bertelli G. and Rosso M.. 1993. A randomized trial on tamoxifen continuation during second-line hormone therapy in breast cancer. Annals of the New York Academy of Sciences, 698: 357-61	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(276)	Pronzato P., Rubagotti A., Amoroso D., Bertelli G., Queirolo P., Sertoli M. R., Rosso M., Gallotti P., Monzeglio C. and Rosso R.. 1993. Second-line hormonotherapy for breast cancer. Uselessness of first-line continuation. American Journal of Clinical Oncology, 16(6): 522-5	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(277)	Nicholson R. I., Walker K. J., McClelland R. A., Dixon A., Robertson J. F. and Blamey R. W.. 1990. Zoladex plus tamoxifen versus Zoladex alone in pre- and peri-menopausal metastatic breast cancer. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology, 37(6): 989-95	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(278)	Pyrhonen S., Ellmen J., Vuorinen J., Gershanovich M., Tominaga T., Kaufmann M. and Hayes D. F.. 1999. Meta-analysis of trials comparing toremifene with tamoxifen and factors predicting outcome of antiestrogen therapy in postmenopausal women with breast cancer. Breast Cancer Research & Treatment, 56(2): 133-43	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(279)	Qi W. X., Huang Y. J., Yao Y., Shen Z. and Min D. L.. 2013. Incidence and Risk of Treatment-Related Mortality with mTOR Inhibitors Everolimus and Temsirolimus in Cancer Patients: A Meta-Analysis. PLoS ONE, 8 (6) (no pagination)(e65166)	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(280)	Qiao L., Liang Y., Mira R. R., Lu Y., Gu J. and Zheng Q.. 2014. Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors and combined chemotherapy in breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. International Journal of Clinical and Experimental Medicine, 7(10): 3333-43	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar

#	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-97)
(281)	Quenel-Tueux N., Debled M., Rudewicz J., MacGrogan G., Pulido M., Mauriac L., Dalenc F., Bachelot T., Lortal B., Breton-Callu C., Madranges N., de Lara C. T., Fournier M., Bonnefoi H., Soueidan H., Nikolski M., Gros A., Daly C., Wood H., Rabbitts P. and Iggo R.. 2015. Clinical and genomic analysis of a randomised phase II study evaluating anastrozole and fulvestrant in postmenopausal patients treated for large operable or locally advanced hormone-receptor-positive breast cancer. British Journal of Cancer, 113(4): 585-94	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(282)	Riemsma R., Forbes C. A., Amonkar M. M., Lykopoulos K., Diaz J. R., Kleijnen J. and Rea D. W.. 2012. Systematic review of lapatinib in combination with letrozole compared with other first-line treatments for hormone receptor positive(HR+) and HER2+ advanced or metastatic breast cancer(MBC). Current Medical Research & Opinion, 28(8): 1263-79	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(283)	Riemsma R., Forbes C. A., Kessels A., Lykopoulos K., Amonkar M. M., Rea D. W. and Kleijnen J.. 2010. Systematic review of aromatase inhibitors in the first-line treatment for hormone sensitive advanced or metastatic breast cancer. Breast Cancer Research & Treatment, 123(1): 9-24	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(284)	Ro J., Pippen J., Pivot X., Manikhas A., Fehrenbacher L., Makris A. and et al.. 2009[b]. Safety of First-Line Letrozole Compared with Lapatinib Plus Letrozole in Patients with Postmenopausal Hormone Receptor Positive Metastatic Breast Cancer: EGF30008 Study. ,	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(285)	Roberts H. M., Forrest A. P., Hamilton T., Langlands A. O., Lutz W., McFadyen I. J. and Stewart H. J.. 1976. Preliminary report of a controlled trial in advanced breast cancer comparing tamoxifen with conventional hormone therapy. Cancer Treatment Reports, 60(10): 1461-2	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(286)	Rubens R. D., Bartelink H., Engelsman E., Hayward J. L., Rotmensz N., Sylvester R., van der Schueren E., Papadiamantis J., Vassilaros S. D. and Wildiers J.. 1989. Locally advanced breast cancer: the contribution of cytotoxic and endocrine treatment to radiotherapy. An EORTC Breast Cancer Co-operative Group Trial (10792). European Journal of Cancer & Clinical Oncology, 25(4): 667-78	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(287)	Sack H.. 1995. [A randomized 2 x 2 trial evaluating hormonal treatment and the duration of chemotherapy in node-positive breast cancer patients]. Strahlentherapie und Onkologie, 171(6): 360-1	A1 Falsche Population
(288)	Sawka C. A., Pritchard K. I., Shelley W., DeBoer G., Paterson A. H., Meakin J. W. and Sutherland D. J.. 1997. A randomized crossover trial of tamoxifen versus ovarian ablation for metastatic breast cancer in premenopausal women: a report of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG) trial MA.1. Breast Cancer Research & Treatment, 44(3): 211-5	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(289)	Schaake-Koning C., Hamersma Van Der Linden E., Hart G. and Engelsman E.. 1985. Adjuvant chemo- and hormonal therapy in locally advanced breast cancer: A randomized clinical study. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 11(10): 1759-1763	A1 Falsche Population

#	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-97)
(290)	Schwartzberg L. S., Schwarzberg L. S., Franco S. X., Florance A., O'Rourke L., Maltzman J. and Johnston S.. 2010. Lapatinib plus letrozole as first-line therapy for HER-2+ hormone receptor-positive metastatic breast cancer.[Erratum appears in Oncologist. 2010;15(3):327 Note: Schwarzberg, Lee S [corrected to Schwartzberg, Lee S]]. Oncologist, 15(2): 122-9	A1 Falsche Population
(291)	Rodenhuis S., Bontenbal M., van Hoesel Q. G. C. M., Smit W. M., Nooij M. A., Voest E. E., van der Wall E., Hupperets P., van Tinteren H., Peterse J. L., van de Vijver M. J. and de Vries E. G. E.. 2006. Efficacy of high-dose alkylating chemotherapy in HER2/neu-negative breast cancer. Annals of Oncology, 17(4): 588-596	A1 Falsche Population
(292)	Rose C., Kamby C. and Mouridsen H. T.. 1986. Combined endocrine treatment of postmenopausal patients with advanced breast cancer. A randomized trial of tamoxifen vs. tamoxifen plus aminoglutethimide and hydrocortisone. Breast Cancer Research and Treatment, 7(SUPPL.): 45-50	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(293)	Rose C., Kamby C., Mouridsen H. T., Andersson M., Bastholt L., Moller K. A., Andersen J., Munkholm P., Dombernowsky P. and Christensen I. J.. 2000. Combined endocrine treatment of elderly postmenopausal patients with metastatic breast cancer. A randomized trial of tamoxifen vs. tamoxifen + aminoglutethimide and hydrocortisone and tamoxifen + fluoxymesterone in women above 65 years of age. Breast Cancer Research & Treatment, 61(2): 103-10	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(294)	Rugo H. S., Pritchard K. I., Gnant M., Noguchi S., Piccart M., Hortobagyi G., Baselga J., Perez A., Geberth M., Csoszi T., Chouinard E., Srimuninnimit V., Puttawibul P., Eakle J., Feng W., Bauly H., El-Hashimy M., Taran T. and Burris H. A., 3rd. 2014. Incidence and time course of everolimus-related adverse events in postmenopausal women with hormone receptor-positive advanced breast cancer: insights from BOLERO-2. Annals of Oncology, 25(4): 808-15	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(295)	Sherrill B., Amonkar M., Wu Y., Hirst C., Stein S., Walker M. and Cuzick J.. 2008. Relationship between effects on time-to-disease progression and overall survival in studies of metastatic breast cancer. British Journal of Cancer, 99(10): 1572-1578	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(296)	Silverman P.. 2003. Phase II Randomized Study of Letrozole With or Without Tipifarnib in Women With Locally Advanced, Locoregionally Recurrent, or Metastatic Breast Cancer That Has Progressed After Antiestrogen Therapy. Physician Data Query,	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(297)	Sledge G. W., Jr., Hu P., Falkson G., Tormey D. and Abeloff M.. 2000. Comparison of chemotherapy with chemohormonal therapy as first-line therapy for metastatic, hormone-sensitive breast cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group study. Journal of Clinical Oncology, 18(2): 262-6	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(298)	Smith I. A.. 1998. Pivotal trials of letrozole: A new aromatase inhibitor. Oncology (Huntington), 12(3 Suppl 4): 41-4	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet

#	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-97)
(299)	Smith I. E., Harris A. I. and Morgan M.. 1981. Tamoxifen versus aminoglutethimide in advanced breast carcinoma: a randomised cross-over trial. British Medical Journal, 283(6304): 1432-1434	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(300)	Sonoo H., Senoo T., Nishiki M., Morimoto T. and Takashima S.. 1996. [Effectiveness of combination hormonal therapies in advanced or recurrent breast cancer--a randomized trial of tamoxifen (TAM), medroxyprogesterone acetate (MPA), their simultaneous combination, and an alternating sequential combination of TAM plus MPA]. Gan to Kagaku Ryoho [Japanese Journal of Cancer & Chemotherapy], 23(4): 447-54	A8 Andere Sprache
(301)	Spooner D., Fairlamb D. and Fermont D.. 1991. A multicentre trial to compare a loading dose regimen of tamoxifen ('Nolvadex') with conventional dosing in the treatment of advanced breast cancer. The British Tamoxifen Study Group. Clinical Oncology (Royal College of Radiologists), 3(3): 133-6	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(302)	Stein S.. 2004. Phase III randomized study of letrozole with or without GW572016 in postmenopausal women with stage IIIB or IV breast cancer. Physician Data Query,	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(303)	Stenbygaard L. E., Herrstedt J., Thomsen J. F., Svendsen K. R., Engelholm Aa S. and Dombernowsky P.. 1993. Toremifene and tamoxifen in advanced breast cancer - A double-blind cross-over trial. Breast Cancer Research and Treatment, 25(1): 57-63	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(304)	Stewart H. J., Forrest A. P., Gunn J. M., Hamilton T., Langlands A. O., McFadyen I. J. and Roberts M. M.. 1980. The tamoxifen trial - a double-blind comparison with stilboestrol in postmenopausal women with advanced breast cancer. European Journal of Cancer (Oxford), Suppl 1: 83-8	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(305)	Stuart N. S., Warwick J., Blackledge G. R., Spooner D., Keen C., Taylor A. R., Tyrell C., Webster D. J. and Earl H.. 1996. A randomised phase III cross-over study of tamoxifen versus megestrol acetate in advanced and recurrent breast cancer. European Journal of Cancer, 32A(11): 1888-92	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(306)	Stuart-Harris R., Shadbolt B., Palmqvist C. and Chaudri Ross H. A.. 2009. The prognostic significance of single hormone receptor positive metastatic breast cancer: An analysis of three randomised phase III trials of aromatase inhibitors. Breast, 18(6): 351-355	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(307)	Swain S. M., Steinberg S. M., Bagley C. and Lippman M. E.. 1988. Tamoxifen and fluoxymesterone versus tamoxifen and danazol in metastatic breast cancer--a randomized study. Breast Cancer Research & Treatment, 12(1): 51-7	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(308)	Takatsuka Y., Yayoi E., Inaji H. and Aikawa T.. 1989. [A comparison of two doses of tamoxifen in patients with advanced breast cancer: 20 mg/day versus 40 mg/day]. Gan to Kagaku Ryoho [Japanese Journal of Cancer & Chemotherapy], 16(5): 2093-7	A8 Andere Sprache
(309)	Tan P. S., Haaland B., Montero A. J. and Lopes G.. 2013. A meta-analysis of anastrozole in combination with fulvestrant in the first line treatment of hormone receptor positive advanced breast cancer. Breast Cancer Research & Treatment, 138(3): 961-5	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar

#	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-97)
(310)	Tan S. M., Cheung K. L., Willsher P. C., Blamey R. W., Chan S. Y. and Robertson J. F. R.. 2001. Locally advanced primary breast cancer: Medium-term results of a randomised trial of multimodal therapy versus initial hormone therapy. European Journal of Cancer, 37(18): 2331-2338	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(311)	Tashiro H., Nomura Y. and Hisamatsu K.. 1990. [A randomized trial of endocrine therapy, chemotherapy, and chemo-endocrine therapy in advanced breast cancer]. Gan to Kagaku Ryoho [Japanese Journal of Cancer & Chemotherapy], 17(12): 2369-73	A8 Andere Sprache
(312)	Taylor S. G., Gelman R. S., Falkson G. and Cummings F. J.. 1986. Combination chemotherapy compared to tamoxifen as initial therapy for stage IV breast cancer in elderly women. Annals of Internal Medicine, 104(4): 455-461	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(313)	Telford C., Jones N., Livings C. and Batson S.. 2016. Network Meta-Analysis Comparing Overall Survival for Fulvestrant 500 mg Versus Alternative Therapies for Treatment of Postmenopausal, Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer Following Failure on Prior Endocrine Therapy. Clinical Breast Cancer, 16(3): 188-95	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(314)	Tevaarwerk A. J., Wang M., Zhao F., Fetting J. H., Cella D., Wagner L. I., Martino S., Ingle J. N., Sparano J. A., Solin L. J., Wood W. C. and Robert N. J.. 2014. Phase III comparison of tamoxifen versus tamoxifen plus ovarian function suppression in premenopausal women with node-negative, hormone receptor-positive breast cancer (E-3193, INT-0142): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. Journal of Clinical Oncology, 32(35): 3948-58	A1 Falsche Population
(315)	Thurlimann B., Hess D., Koberle D., Senn I., Ballabeni P., Pagani O., Perey L., Aebi S., Rochlitz C. and Goldhirsch A.. 2004. Anastrozole ('Arimidex') versus tamoxifen as first-line therapy in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of the double-blind cross-over SAKK trial 21/95--a sub-study of the TARGET (Tamoxifen or 'Arimidex' Randomized Group Efficacy and Tolerability) trial. Breast Cancer Research & Treatment, 85(3): 247-54	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(316)	Thurlimann B., Robertson J. F. R., Nabholtz J. M., Buzdar A. and Bonneterre J.. 2003. Efficacy of tamoxifen following anastrozole ('Arimidex') compared with anastrozole following tamoxifen as first-line treatment for advanced breast cancer in postmenopausal women. European Journal of Cancer, 39(16): 2310-2317	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(317)	Tominaga T., Adachi I., Sasaki Y., Tabei T., Ikeda T., Takatsuka Y., Toi M., Suwa T. and Ohashi Y.. 2003. Double-blind randomised trial comparing the non-steroidal aromatase inhibitors letrozole and fadrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer. Annals of Oncology, 14(1): 62-70	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet

#	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-97)
(318)	Tominaga T., Sano M., Nishi T., Sasaki M., Yoshida K., Kimura M., Takashima S., Asano T., Yoshida M., Fujiwara J. and Danno M.. 2001. Postoperative chemoendocrine therapy for women with node-positive stage II breast cancer with combined cyclophosphamide, tamoxifen, and 1-hexylcarbamoyl-5-fluorouracil. European Journal of Surgery, 167(8): 598-604	A1 Falsche Population
(319)	Tormey D. C., Falkson G. and Crowley J.. 1982. Dibromodulcitol and Adriamycin +/- tamoxifen in advanced breast cancer. American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials, 5(1): 33-39	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(320)	Tormey D. C., Gray R., Falkson H. C., Gilchrist K., Abeloff M. D. and Falkson G.. 1993. Maintenance tamoxifen after induction postoperative chemotherapy in node-positive breast cancer patients: the Eastern Cooperative Oncology Group Trials. Recent results in cancer research, 127: 185-96	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(321)	Tormey D. C., Lippman M. E., Edwards B. K. and Cassidy J. G.. 1983. Evaluation of tamoxifen doses with and without fluoxymesterone in advanced breast cancer. Annals of Internal Medicine, 98(2): 139-44	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(322)	Tormey D. C., Simon R. M. and Lippman M. E.. 1976. Evaluation of tamoxifen dose in advanced breast cancer: A progress report. Cancer Treatment Reports, 60(10): 1451-1459	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(323)	Tryfonidis K., Basaran G., Bogaerts J., Debled M., Dirix L., Thery J. C., Tjan-Heijnen V. C., Van den Weyngaert D., Cufer T., Piccart M. and Cameron D.. 2016. A European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre phase II trial of anastrozole in combination with gefitinib or placebo in hormone receptor-positive advanced breast cancer (NCT00066378). European journal of cancer (Oxford, England : 1990), 53: 144-154	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(324)	Shien T., Nakamura K., Shibata T., Kinoshita T., Aogi K., Fujisawa T., Masuda N., Inoue K., Fukuda H. and Iwata H.. 2012. A randomized controlled trial comparing primary tumour resection plus systemic therapy with systemic therapy alone in metastatic breast cancer (PRIM-BC): Japan Clinical Oncology Group Study JCOG1017. Japanese Journal of Clinical Oncology, 42(10): 970-3	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(325)	Stewart J. F., Rubens R. D., King R. J., Minton M. J., Steiner R., Tong D., Winter P. J., Knight R. K. and Hayward J. L.. 1982. Contribution of prednisolone to the primary endocrine treatment of advanced breast cancer. European Journal of Cancer & Clinical Oncology, 18(12): 1307-14	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(326)	Twombly R.. 2002. Upstaging tamoxifen? New classes of drugs emerging for breast cancer. Journal of the National Cancer Institute, 94(7): 474-475	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(327)	Tyagi P., Jain V. K. and O'Shaughnessy J. A.. 2004. Use of aromatase inhibitors in the adjuvant setting: The " switching" trials. Clinical Breast Cancer, 5(1): 31-34	A1 Falsche Population

#	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-97)
(328)	Untch M., Beckmann M. W., Emons G., Thomssen C. and Kimmig R.. 2009. The LIBERATE study: Hormone replacement therapy with tibolone increases the risk of recurrence and metastases in breast cancer patients. [German] LIBERATE-Studie: Hormonersatztherapie mit Tibolon erhoht das Rezidivrisiko bei Mammakarzinompatientinnen. Geburtshilfe und Frauenheilkunde, 69(3): 199-201	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(329)	Untch M. and Jackisch C.. 2007. Optimal treatment strategies in hormone-responsive early breast cancer: The role of aromatase inhibitors. Onkologie, 30(1-2): 55-64	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(330)	Untch M. and Jackisch C.. 2008. Exemestane in early breast cancer: a review. Therapeutics & Clinical Risk Management, 4(6): 1295-304	A1 Falsche Population
(331)	Valachis A., Mauri D., Polyzos N. P., Mavroudis D., Georgoulias V. and Casazza G.. 2010. Fulvestrant in the treatment of advanced breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Critical Reviews in Oncology-Hematology, 73(3): 220-7	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(332)	Valagussa P., Brambilla C., Zambetti M. and Bonadonna G.. 1989. Salvage treatments in relapsing resectable breast cancer. Recent results in cancer research, 115: 69-76	A5 Keine RCT
(333)	Valero V., Bacus S., Mangalik A., Rabinowitz I., Arena F., Kroener J., Curcio E., Watkins C., Magill P. and Cristofanilli M.. 2009. Molecular marker correlates of clinical outcome in a phase II study of gefitinib or placebo in combination with anastrozole in postmenopausal women with hormone receptor-positive metastatic breast cancer. Cancer Research. Conference: 31st Annual San Antonio Breast Cancer Symposium San Antonio, TX United States. Conference Start, 69(2 Suppl. S)	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(334)	van Veelen H., Willemse P. H., Tjabbes T., Schweitzer M. J. and Sleijfer D. T.. 1986. Oral high-dose medroxyprogesterone acetate versus tamoxifen. A randomized crossover trial in postmenopausal patients with advanced breast cancer. Cancer, 58(1): 7-13	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(335)	Vergote I.. 2003. Survival analysis from a phase III trial of fulvestrant versus anastrozole [abstract]. European Journal of Cancer, 1(11)	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(336)	Vergote I. and Abram P.. 2006. Fulvestrant, a new treatment option for advanced breast cancer: tolerability versus existing agents. Annals of Oncology, 17(2): 200-4	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(337)	Vergote I., Amant F., Leunen K., Van Gorp T., Berteloot P. and Neven P.. 2006. Metastatic breast cancer: sequencing hormonal therapy and positioning of fulvestrant. International Journal of Gynecological Cancer, 16 Suppl 2: 524-6	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(338)	Vergote I., Bonneterre J., Thurlimann B., Robertson J., Krzakowski M., Mauriac L., Koralewski L., Webster A., Steinberg M. and von Euler M.. 2000[b]. Randomised study of anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women. European Journal of Cancer, 36(4)	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar

#	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-97)
(339)	Vergote I., Bonneterre J., Thurlimann B., Robertson J., Krzakowski M., Mauriac L., Koralewski L., Webster A., Steinberg M. and von Euler M.. 2000. Randomised study of anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women. European Journal of Cancer, 36 Suppl 4: S84-5	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(340)	Vergote I., Faslodex and Investigators. 2002[b]. Fulvestrant versus anastrozole as second-line treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. European Journal of Cancer, 38(6)	Duplikat
(341)	Vergote I., Faslodex and Investigators. 2002. Fulvestrant versus anastrozole as second-line treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. European Journal of Cancer, 38 Suppl 6: S57-8	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(342)	Viladiu P., Alonso M. C. and Avella A.. 1985. Chemotherapy versus chemotherapy plus hormonotherapy in postmenopausal advanced breast cancer patients. A randomized trial. Cancer, 56(12): 2745-2750	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(343)	Villarreal-garza C., Cortes J., Andre F. and Verma S.. 2012. mTOR inhibitors in the management of hormone receptor-positive breast cancer: The latest evidence and future directions. Annals of Oncology, 23(10): 2526-2535	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(344)	Visvanathan K., Chlebowski R. T., Hurley P., Col N. F., Ropka M., Collyar D., Morrow M., Runowicz C., Pritchard K. I., Hagerty K., Arun B., Garber J., Vogel V. G., Wade J. L., Brown P., Cuzick J., Kramer B. S. and Lippman S. M.. 2009. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on the use of pharmacologic interventions including tamoxifen, raloxifene, and aromatase inhibition for breast cancer risk reduction. Journal of Clinical Oncology, 27(19): 3235-3258	A1 Falsche Population
(345)	Visvanathan K., Hurley P., Bantug E., Brown P., Col N. F., Cuzick J., Davidson N. E., Decensi A., Fabian C., Ford L., Garber J., Katapodi M., Kramer B., Morrow M., Parker B., Runowicz C., Vogel V. G., 3rd, Wade J. L. and Lippman S. M.. 2013. Use of pharmacologic interventions for breast cancer risk reduction: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. Journal of Clinical Oncology, 31(23): 2942-62	A1 Falsche Population
(346)	Vogel V. G.. 2006. Recent results from clinical trials using SERMs to reduce the risk of breast cancer. Annals of the New York Academy of Sciences, 1089: 127-42	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(347)	von Minckwitz G., Kaufmann M., Schmid H., Kleine W., Brunnert K., Ulmer M. U., Stosiek U., Mahlke M., Mehrpohl H. G. and Neises M.. 1995. Tamoxifen in patients with node-negative and receptor-positive breast cancer: the Heidleberg II and GABG II experience. Anti-Cancer Drugs, 6(Suppl 2): 80	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(348)	Vorobiof D. A., Kleeberg U. R., Perez-Carrion R., Dodwell D. J., Robertson J. F., Calvo L., Dowsett M. and Clack G.. 1999. A randomized, open, parallel-group trial to compare the endocrine effects of oral anastrozole (Arimidex) with intramuscular formestane in postmenopausal women with advanced breast cancer. Annals of Oncology, 10(10): 1219-25	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet

#	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-97)
(349)	Wada T., Koyama H. and Terasawa T.. 1981. Tamoxifen alone versus tamoxifen plus 1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil in the treatment of advanced breast cancer: a sequential trial. Breast Cancer Research & Treatment, 1(1): 53-8	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(350)	Walker G., Xenophontos M., Chen L. and Cheung K.. 2013. Long-term efficacy and safety of exemestane in the treatment of breast cancer. Patient preference & adherence, 7: 245-58	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(351)	Wallgren A., Glas U., Buchanan R., Amadori D., Cortesi C., Lyons A. R., Luporini G., Ojala A., Lecart C. and Williams C. J.. 1986. A comparison of 'Nolvadex' (tamoxifen) monotherapy with 'Nolvadex' plus 'Halotestin' (fluoxymesterone) in the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. Reviews on Endocrine Related Cancer, 18: 99-103	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(352)	Wang D. Y., Rubens R. D., Clark G. M., Moore J. W. and Bulbrook R. D.. 1988. Effects of prednisolone on sex hormone binding globulin during primary endocrine treatment of advanced breast cancer. Breast Cancer Research & Treatment, 11(1): 67-70	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(353)	Wang H. Q., Ren C. C., Feng W. J., Lin M. B., Xiong Y. Q., Huang P., Zhao W. H., Hao X. S., Chen S. B. and Yan Z.. 2003. Treatment of advanced metastatic breast cancer with exemestane, a multicenter randomized controlled study of 195 cases. [Chinese]. Zhonghua yi xue za zhi, 83(3): 188-190	A8 Andere Sprache
(354)	Wegman P., Stal O., Askmalm M. S., Nordenskjold B., Rutqvist L. E. and Wingren S.. 2006. p53 polymorphic variants at codon 72 and the outcome of therapy in randomized breast cancer patients. Pharmacogenetics and Genomics, 16(5): 347-351	A1 Falsche Population
(355)	Westerberg H.. 1980. Tamoxifen and fluoxymesterone in advanced breast cancer: a controlled clinical trial. Cancer Treatment Reports, 64(1): 117-21	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(356)	Wiebe V. J., Benz C. C., Shemano I., Cadman T. B. and DeGregorio M. W.. 1990. Pharmacokinetics of toremifene and its metabolites in patients with advanced breast cancer. Cancer Chemotherapy & Pharmacology, 25(4): 247-51	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(357)	Wilcken N., Hornbuckle J. and Ghersi D.. 2003. Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews, (2): CD002747	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(358)	Willeke K. and Illiger H. J.. 2001. [Combination therapy with buserelin and tamoxifen in metastatic breast cancer in premenopause: a randomized study]. Strahlentherapie und Onkologie, 177(5): 271-2	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(359)	Williams M. R., Gilson D., Marsh L., Morgan D. A., Nicholson R. I., Elston C. W., Griffiths K. and Blamey R. W.. 1988. The early results from a randomised study of radiotherapy versus Nolvadex (tamoxifen) as initial treatment for stage III breast cancer. European Journal of Surgical Oncology, 14(3): 235-40	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet

#	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-97)
(360)	Willsher P. C., Robertson J. F., Armitage N. C., Morgan D. A., Nicholson R. I. and Blamey R. W.. 1996. Locally advanced breast cancer: long-term results of a randomized trial comparing primary treatment with tamoxifen or radiotherapy in post-menopausal women. European Journal of Surgical Oncology, 22(1): 34-7	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(361)	Willsher P. C., Robertson J. F., Chan S. Y., Jackson L. and Blamey R. W.. 1997. Locally advanced breast cancer: early results of a randomised trial of multimodal therapy versus initial hormone therapy. European Journal of Cancer, 33(1): 45-9	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(362)	Wischnewsky M. B., Schmid P., Boehm R., Verbeek J. A. and Possinger K.. 2000. Letrozole and megestrole acetate in patients with advanced breast cancer (ABC) resistant to tamoxifen (TAM). Breast Cancer Research and Treatment, 64(1): 54	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(363)	Witt C. M., Auerer O., Baier S., Heidegger H., Icke K., Mayr O., Mitterer M., Roll S., Spizzo G., Scherer A., Thuile C., Wieser A. and Schutzler L.. 2015. Effectiveness of an additional individualized multi-component complementary medicine treatment on health-related quality of life in breast cancer patients: a pragmatic randomized trial. Breast Cancer Research and Treatment, 149(2): 449-60	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(364)	Xu H. B., Liu Y. J. and Li L.. 2011. Aromatase inhibitor versus tamoxifen in postmenopausal woman with advanced breast cancer: A literature-based meta-analysis. Clinical Breast Cancer, 11(4): 246-251	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(365)	Ye Q. L. and Zhai Z. M.. 2014. Toremifene and tamoxifen have similar efficacy in the treatment of patients with breast cancer: A meta-analysis of randomized trials. Molecular Biology Reports, 41(2): 751-756	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(366)	Yiannakopoulou E. C.. 2015. Interaction of salicylates and the other nonsteroidal anti-inflammatory agents with breast cancer endocrine treatment. American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials, 38(6): 641-644	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(367)	Yoshida M.. 1986. [Adjuvant therapy of breast cancer]. Gan to kagaku ryoho, Cancer & chemotherapy. 13(4 Pt 2): 1547-54	A8 Andere Sprache
(368)	Zaman K., Winterhalder R., Mamot C., Hasler-Strub U., Rochlitz C., Mueller A., Berset C., Wiliders H., Perey L., Rudolf C. B., Hawle H., Rondeau S. and Neven P.. 2015. Fulvestrant with or without selumetinib, a MEK 1/2 inhibitor, in breast cancer progressing after aromatase inhibitor therapy: a multicentre randomised placebo-controlled double-blind phase II trial, SAKK 21/08. European Journal of Cancer, 51(10): 1212-20	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(369)	Zdenkowski N., Forbes J. F., Boyle F. M., Kannourakis G., Gill P. G., Bayliss E., Saunders C., Della-Fiorentina S., Kling N., Campbell I., Mann G. B., Coates A. S., Gebski V., Davies L., Thornton R., Reaby L., Cuzick J. and Green M.. 2016. Observation versus late reintroduction of letrozole as adjuvant endocrine therapy for hormone receptorpositive breast cancer (ANZ0501 LATER): An open-label randomised, controlled trial. Annals of Oncology, 27(5): 806-812	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet

#	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-97)
(370)	Zeynalov R., Musayev I., Giyasbeyli S., Dadasheva N., Gasanzadeh J., Yusifov A. and et al.. 2005. Efficiency of Toremifene and Letrozole in the treatment of patients with advanced breast cancer. European Journal of Cancer, 3(2): 122	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(371)	Zhang Q. Y., Zhao W. H. and Lai Y. J.. 2005. Effect on late-stage mammary cancer treated by endocrinotherapy or chemotherapy combined with pingxiao capsule. [Chinese]. Zhongguo Zhong xi yi jie he za zhi Zhongguo Zhongxiyi jiehe zazhi = Chinese journal of integrated traditional and Western medicine / Zhongguo Zhong xi yi jie he xue hui, Zhongguo Zhong yi yan jiu yuan zhu ban, 25(12): 1074-1076	A8 Andere Sprache
(372)	Zilembo N., Bajetta E., Noberasco C., Martinetti A., Bartoli C. and Martelli G.. 1996. Endocrine activity of low exemestane doses in advanced breast cancer: a phase I study. Ann-Oncol, 7(Suppl 1): 103	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(373)	Zilembo N., Di Leo A., Bajetta E., Guillevin L., Ferrari L., Vicario G., Cappuzzo F., Dowsett M., Trunet P. F. and Bichisao E.. 1996. Two different letrozole doses in the treatment of postmenopausal advanced breast cancer [abstract]. Proceedings of the American Society of Clinical Oncology, 15(110)	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(374)	Zujewski J. A. and Kamin L.. 2008. Trial assessing individualized options for treatment for breast cancer: the TAILORx trial. Future Oncology, 4(5): 603-10	A1 Falsche Population
(375)	Amoroso D., Boccardo F., Rubagotti A., Balestero M., Perrotta A., De Matteis A., Di Carlo P., Gallotti P., Petrioli R., Zola P. and Pacini P.. 1993. [Ovariectomy versus zoladex + tamoxifene in the treatment of a metastatic breast carcinoma.Preliminary results in a multicenter randomized trial]. Tumori, 79(15)	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar[a]
(376)	Andersson M., Lindegaard Madsen E., Overgaard M., Rose C., Dombernowsky P. and Mouridsen H. T.. 1999. Doxorubicin versus Methotrexate Both Combined with Cyclophosphamide, 5-fluorouracil and Tamoxifen in Postmenopausal Patients with Advanced Breast Cancer - a Randomised Study with more than 10 Years Follow-up from the Danish Breast Cancer Cooperative Group. European Journal of Cancer, 35(1): 39-46	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(377)	Anonymous. 2016. Erratum: Correction to (The Lancet Oncology (2016) 17 (429)). The Lancet Oncology, 17(4): e136	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(378)	Auperin A., Jouve M., Asselain B., Beuzeboc P., Dorval T., Garcia-Giralt E., Palangie T. and Pouillard P.. 1995. Therapeutic combinations in metastatic breast cancer: results of two phase III trials based on hormonal status. Bulletin du Cancer, 82(6): 479	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(379)	Bajetta E., Zilembo N., Barni S., Noberasco C., Martinetti A., Ferrari L., Schieppati G., Buzzoni R., Jirillo A., Amichetti M., D'Aprile M., Comella G., Bichisao E., Bolelli G. F., Attili A. and Bombardieri E.. 1997. A multicentre, randomized, pharmacokinetic, endocrine and clinical study to evaluate formestane in breast cancer patients at first relapse: endocrine and clinical results. The Italian Trials in Medical Oncology (I.T.M.O.) group. Annals of Oncology, 8(7): 649-54	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet

#	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-97)
(380)	Beltran M., Viladiu P., Alonso M. C., Ojeda B., Tuca A., Lafuerza A., Pico C., Tusquets I., Avella A., Rifa J., Roca J., Balil A. M., Badia A., Modolell A., Gallen M. and Saigi E.. 1988. Alternating hormonal therapy. Tamoxifen (TAM)-Medroxyprogesterone acetate versus TAM in postmenopausal patients with advanced breast cancer. Oncologia. Issue Suppl, 10: 22-3	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar[a]
(381)	Beretta G., Tabiadon D., Tedeschi L. and Luporini G.. 1982. Hormonotherapy of advanced breast carcinoma:comparative evaluation of tamoxifen citrate versus medroxyprogesterone acetate. The role of tamoxifen in breast cancer,	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(382)	Bernhard J., Thurlimann B., Hsu Schmitz S. F., Castiglione-Gertsch M., Cavalli F., Morant R., Fey M. F., Bonnefoi H., Goldhirsch A. and Hurny C.. 1999. Defining clinical benefit in postmenopausal patients with breast cancer under second-line endocrine treatment: Does quality of life matter?. Journal of Clinical Oncology, 17(6): 1672-1679	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(383)	Bonneterre J.. 1996. Comparative phase III studies of toremifene and tamoxifen in advanced breast cancer. Bulletin de la Societe Francaise de Cancerologie Privee, 15(46): 45-6	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar[a]
(384)	Breitbach G. P., Reister C., Droege H. and Bastert G.. 1994. Pharmacokinetics of droloxifene in comparison with tamoxifen. Onkologie, 17(SUPPL. 1): 49-53	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(385)	Bruns A., Illiger H. J. and Sindermann H.. 1989. Toremifene and tamoxifen: comparative endocrinology in patients with advanced breast cancer. Breast Cancer Research and Treatment, 14(1): 156-6	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(386)	Buzdar A. U. and Hortobagyi G. N.. 1998. Tamoxifen and toremifene in breast cancer: Comparison of safety and efficacy. Journal of Clinical Oncology, 16(1): 348-53	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(387)	Cavalli F.. 1980. Hormono-chemotherapy versus hormonotherapy followed by chemotherapy in the treatment of disseminated breast cancer. European journal of cancer. Issue Suppl, 1: 125-9	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(388)	Cavalli F., Beer M., Martz G. and et al.. 1982. Simultaneous or sequential chemo/hormonotherapy and comparison of various polychemotherapies in the treatment of metastatic breast cancer. Schweiz-Med-Wochenschr, 112(22): 774-83	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(389)	Cobleigh M. A., Lincoln S., Mullane M., Benson A. B. and Minn F.. 1993. Phase I/II trial of tamoxifen (TAM) + fenretinide (4HPR) in stage IV, receptor positive, previously-untreated breast cancer. Breast Cancer Research and Treatment, 27(1/2): 151	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(390)	Coconi G., De L. V., Boni C. and Mori P.. 1982. CMF vs CMF plus tamoxifen(T) in postmenopausal metastatic breast cancer. A prospective randomized study. PROC AM SOC CLIN ONCOL. Issue, 1(287)	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(391)	Coombes R. C.. 1982. Tamoxifen, aminoglutethimide and danazol: effect of therapy on hormones in post-menopausal patients with breast cancer. British Journal of Cancer, 46(1): 30-4	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet

#	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-97)
(392)	Crawford D. J., George W. D., Smith D. C., Stewart M., Paul J. and Leake R. E.. 1992. Comparison of cyclical tamoxifen and megestrol acetate with tamoxifen alone in advanced breast cancer. Breast (Edinburgh, Scotland), 1(1): 35-40	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(393)	Di Pietro S., Rovini D. and Luini A.. 1980. Thermal gradient and response to estrogens or antiestrogens in advanced breast cancer. Tumori, 66(4): 459-65	A5 Keine RCT
(394)	Dixon A. R., Armitage N. C., Chan S. Y., Morgan D. A. L. and Blamey R. W.. 1991. A trial of chemotherapy, mastectomy & radiotherapy vs tamoxifen for primary locally advanced breast cancer. 5th EORTC Breast Cancer Working Conference, 303	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar[a]
(395)	Fein L., Cardoso C., Balbiani L., Temperley G., Alvarez A., Picciola M. T., Marino M., Matwiejuk M. and Santarelli M. T.. 1994. Tamoxifen (TX) vs. medroxyprogesterone acetate (MPA) as first line therapy of patients (pts) with good prognosis (GP) metastatic breast cancer (MBC). Annals of Oncology, 5(Suppl 8): 30	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar[a]
(396)	Fisher B.. 2011. Role of science in the treatment of breast cancer when tumor multicentricity is present. Journal of the National Cancer Institute, 103(17): 1292-1298	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(397)	Garcia Giralt E., Jouve M., Palangie T., Bretaudeau B., Dorval T., Asselain B., Magdelenat H., Merle S., Zajdela A. and Pouillart P.. 1986. Disseminated breast cancer: sequential administration of tamoxifen and medroxyprogesterone acetate. Results of a controlled trial. Reviews on Endocrine Related Cancer, 18: 27-32	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(398)	Garcia-Giralt E., Hurteloup P., Chollet P., Bastit P., Chevalier B., Delozier T., Le Floch O., Mercier M., Montcuquet P. and Metz R.. 1987. Breast cancer first line hormonotherapy: a multicenter randomized trial comparing TAM with MAP & their sequential administration. Proceedings of the American Society of Clinical Oncology, 6(61)	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(399)	Gundersen S., Kvinnsland S. and Klepp O.. 1986. Cyclical use of tamoxifen and high-dose medroxyprogesterone acetate in advanced breast cancer. Reviews on Endocrine Related Cancer, 18: 37-41	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(400)	Gundersen S., Kvinnsland S., Lundgren S., Klepp O., Lund E., Bormer O. and Host H.. 1990. Cyclical use of tamoxifen and high-dose medroxyprogesterone acetate in advanced estrogen receptor postive breast cancer Cyclical use of tamoxifen and high-dose medroxyprogesterone acetate in advanced estrogen receptor positive breast cancer. Breast Cancer Research and Treatment, 17(1): 45-50	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(401)	Hayes D. F., Van Zyl J. A., Hacking A., Goedhals L., Bezwoda W. R., Mailliard, Ja, Jones S. E., Vogel C. L., Berris R. F., Shemano I., Mailliard J. A., et a. and et al.. 1995. Randomised comparison of tamoxifen and two separate doses of toremifene in postmenopausal patients with metastatic breast cancer. Journal of Clinical Oncology, 13(10): 2556-66	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(402)	Jacquillat C., Baillet F., Weil M., Auclerc G., Housset M., Auclerc M. F., Sellami M., Jindani A., Thill L., Soubrane C. and Khayat D.. 1989. Aggresive non-surgical treatment for locally advanced breast cancer[abstract]. National Medical Journal of India, 2(1): 27	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet

#	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-97)
(403)	Jouve M., Palangie T., Garcia G. E. and et al.. 1984. Advanced breast cancer: Controlled trial of chemotherapies with and without hormones. Bull-Cancer, 71(5): 432-41	A8 Andere Sprache
(404)	Kars A., Baltali E., Tekuzman G., Firat D. and Alakavuklar M.. 1989. Tamoxifen versus tamoxifen + mitoxantrone treatment in metastatic breast cancer. Journal of chemotherapy (Florence, Italy), 1(4 Suppl): 1096-8	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(405)	Klijn J. G. M., Beex L., Mauriac L., van Zijl J., Veyret C. and Wildiers J.. 1996. Addition of a LHRH-agonist to tamoxifen (TAM) improves survival in premenopausal patients with metastataic breast cancer: detailed analysis of EORTC study 10881. Ann-Oncol, 7(Suppl 5): 19	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(406)	Klijn J. G. M., Beex L., Mauriac L., van Zijl J., Veyret C. and Wildiers J.. 1998. Combined treatment with the LHRH-agonist buserelin (LHRH-A) and tamoxifen (TAM) vs single treatment with each drug alone in premenopausal metastatic breast cancer. Final results of EORTC study 10881. Ann-Oncol, 9(4): 11	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(407)	Kuss J., Muss H., Hoen H., Case L. D. and Harrison A.. 1993. Tamoxifen (Tam) as initial endocrine therapy for advanced breast cancer (ABC): long term follow-up. Proceedings of American Society of Clincial Oncology, 12(Mar): 71	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(408)	Link H., Ruckle H., Waller H. D. and Wilms K.. 1981. Combined chemotherapy and anti-oestrogen administration for metastasising breast carcinomas. Randomized study comparing AVC and AVC plus tamoxifen. Deutsche medizinische Wochenschrift (1946), 106(39): 1260-2	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(409)	Love R. R., Hossain S. M., Hussain Md M., Mostafa M. G., Laudico A. V., Siguan S. S. S., Adebamowo C., Sun J. Z., Fei F., Shao Z. M., Liu Y., Akram Hussain S., Zhang B., Cheng L., Panigaro S., Walta F., Chuan J. H., Mirasol-Lumague M. R., Yip C. H., Navarro N. S., Huang C. S., Lu Y. S., Ferdousy T., Salim R., Akhter C., Nahar S., Uy G., Young G. S., Hade E. M. and Jarjoura D.. 2016. Luteal versus follicular phase surgical oophorectomy plus tamoxifen in premenopausal women with metastatic hormone receptor-positive breast cancer. European Journal of Cancer, 60: 107-16	A2 Falsche Intervention
(410)	MacNeill F.. 1996. A multicentred, randomised, double blind study of idoxifene 40mg/day vs tamoxifen 20mg/day as first line hormonal treatment in postmenopausal women with metastatic breast cancer. The National Research Register,	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(411)	Mauriac L., Durand M., Bonichon F. and Chauvergne J.. 1986. Hormonotherapy of metastatic breast cancer by tamoxifen and medroxyprogesterone acetate: Randomized trial comparing alternating sequences with seccessive applications. Bull-Cancer, 73(2): 148-54	A8 Andere Sprache
(412)	Morandi P., Fornasiero A., Daniele O., Aversa S. M. L., Ghiotto C., Fosser V. P. and Fiorentino M. V.. 1986. (Medrossiprogesterone acetato (MPA) vs Tamoxifen (TAM) nel carcinoma mammario avanzato.) MPA versus tamoxifen in advanced breast cancer (English translation). Tumori, 72(6): 719	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar

#	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-97)
(413)	Morgan L. R.. 1985. Megestrol acetate versus tamoxifen in advanced breast cancer in postmenoapausal patients. Seminars in Oncology, 12(Suppl 1): 43-7	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(414)	Mouridsen H. T.. 1980. CMF versus CMF plus tamoxifen in advanced breast cancer in postmenopausal women. An EORTC trial. European journal of cancer. Issue Suppl, 1: 119-23	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(415)	Mouridsen H. T.. 1980. Therapeutic effect of tamoxifen versus combined tamoxifen and diethylstilboestrol in advanced breast cancer in postmenopausal women. European journal of cancer. Issue Suppl, 1: 107-10	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(416)	Mouridsen H. T., Palshof T. and Rose C.. 1980. Therapeutic effect of tamoxifen alone versus tamoxifen in combination with gestagen and oestrogen in advanced breast cancer. Recent Results in Cancer Research, 71: 169-77	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(417)	Nagai R., Kumaoka S., Yoshida M., Miura S., Murai H., Ariyoshi H., Yayoi K., Ogawa M., Kozuma Y., Takatsuka Y., Terasawa T., Koyama H., Wada T., Abe K., Adachi I., Tanaka M., Yamaguchi K., Nomura Y., Yamagata J., Takenaka K., Tashiro H., Tominaga T., Kitamura M., Inoue K., Tobioka N. and et al.. 1980. Clinical Evaluation of Tamoxifen in Advanced Breast Cancer (Primary & Recurrent) -Double Blind Study. Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation), 8(2): 321-52	A8 Andere Sprache
(418)	Ogita M., Uhino J., Asaishi K., Kubo Y., Tanabe T., Hata A., Hirata K., Mito M. and The Adjuvant Chemoendocrine Therapy for Breast C.. 2003. Efficacy of UFT plus tamoxifen for estrogen-receptor-positive breast cancer and tamoxifen plus UFT for estrogen-receptor-negative breast cancer. Clinical Drug Investigation, 23(11): 689-99	A1 Falsche Population
(419)	Pannuti F.. 1980. Hormone therapy in advanced breast cancer: high dose medroxyprogesterone acetate (MAP) vs tamoxifen (TMX). Preliminary results. European journal of cancer. Issue Suppl, 1: 93-8	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(420)	Pannuti F., Martoni A. and Fruet F.. 1982. Oral high dose medroxyprogesterone acetate versus tamoxifen in postmenopausal patients with advanced breast cancer. The role of tamoxifen in breast cancer,	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(421)	Rose C., Kamby C., Mouridsen H. T., Andersson M., Bastholt L., Moller K. A., Andersen J., Munkholm P., Dombernowsky P. and Christensen I. J.. 2000. Combined endocrine treatment of elderly postmenopausal patients with metastatic breast cancer. Breast Cancer Research and Treatment, 61(2): 103-10	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(422)	Rose C., Theilade K., Boesen E. and et al.. 1982. Treatment of advanced breast cancer with tamoxifen: Evaluation of the dose-response relationship at two dose levels. Breast Cancer Research and Treatment, 2(4): 395-400	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(423)	Sachiz F., Belon J., Cruz-Hernandez J. J., Navarrete A., Alonso J., Diaz Faes J. G., Lizon J., Gonzales Baron M., Aranda E., Jimeno J. and Milla A.. 1986. Randomized study comparing tamoxifen (TMX) - medroxyprogesterone acetate (MPA) alternated vs. MPA alone in advanced breast cancer. Anticancer Research, 6(3 (Pt A)): 372	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar

#	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-97)
(424)	Schaake-Koning C., van der Linden E. H., Hart G. and Engelsman E.. 1985. Adjuvant chemo- and hormonal therapy in locally advanced breast cancer: a randomized clinical study. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 11(10): 1759-63	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(425)	Schmoor C., Sauerbrei W., Bastert G., Bojar H., Schumacher M. and German Breast Cancer Study G.. 2001. Long-term prognosis of breast cancer patients with 10 or more positive lymph nodes treated with CMF. European Journal of Cancer, 37(9): 1123-31	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(426)	Silva A.. 1987. Alternative sequential administration of tamoxifen (TAM) and medroxyprogesterone acetate (MPA) in advanced breast cancer: a comparison of two schemes. Progress in Antimicrobial and Anticancer Chemotherapy, 3: 804-6	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(427)	Smith I. E., Harris A. I., Morgan M. and et al.. 1981. Tamoxifen versus aminoglutethimide in advanced breast carcinoma: a randomised cross-over trial. Br-Med-J, 283(6304): 1432-4	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(428)	Stenbygaard L. E., Herrstedt J., Thomsen J. F., Svendsen K., Engelholm S. A. and Dombernowsky P.. 1990. Clinical cross resistance in patients with advanced breast cancer. A double-blind cross-over study of toremifene (Tor) and tamoxifen (tam). Ann-Oncol, 1(Suppl): 17	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(429)	Stenbygaard L. E., Herrstedt J., Thomsen J. F., Svendsen K. R., Engelholm S. A. and Dombernowsky P.. 1993. Toremifene and tamoxifen in advanced breast cancer - a double-blind crossover trial Toremifene and tamoxifen in advanced breast cancer--a double-blind cross-over trial. Breast Cancer Research and Treatment, 25(1): 57-63	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(430)	Stewart H. J.. 1995. Adjuvant tamoxifen duration in a randomized trial. Breast (Edinburgh, Scotland), 4(3): 256	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(431)	Stuart N., Tyrell C., Spooner D., Keen C., Taylor A., Tarrant J., Blackledge G., Webster D. and Rees G.. 1987. A randomized cross-over trial of megesterol acetate vs tamoxifen as initial treatment for post-menopausal women with advanced breast cancer. British Journal of Cancer, 56(6): 859-60	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(432)	Tan S. M., Cheung K. L., Willsher P. C., Blamey R. W., Chan S. Y. and Robertson J. F.. 2001. Locally advanced primary breast cancer: medium-term results of a randomised trial of multimodal therapy versus initial hormone therapy. European journal of cancer (Oxford, England :, 1990) 37(18): 2331-8	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(433)	Thurlimann B., Castiglione M., Goldhirsch A., Cavalli F., Fey M. and Morant R.. 1996. 4-hydroxyandrostenedione (Lentaron r) versus megestrol acetate (megestat r) as second line hormonal treatment in patients with advanced breast cancer after failure of tamoxifen: SAKK 20/90p. Ann-Oncol, 7(Suppl 5): 19	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(434)	Tommasi S., Paradiso A., Mangia A., Barletta A., De Luca M. A. and De Lena M.. 1990. Hormone receptor modulation by a sequential alternate TAM/MPA administration monitored by drugs plasma level. Pharmacological Research, 22(Suppl 1): 107-8	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet

#	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-97)
(435)	Wada, Yamauchi, Nishiyama, Nakatani, Houjou, Watatani, Koyama and Yasutomi. 1994. Conventional Dose CAF Therapy versus Low Dose Adriamycin Therapy in the Treatment of Advanced Breast Cancer. Breast Cancer, 1(1): 51-56	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(436)	Ward H. W.. 1973. Anti-oestrogen therapy for breast cancer: a trial of tamoxifen at two dose levels. British Medical Journal, 1(5844): 13-4	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(437)	Webster D. J., Richardson G., Baum M., Priestman T. and Hughes L. E.. 1979. Effect of treatment on the immunological status of women with advanced breast cancer. British Journal of Cancer, 39(6): 676-80	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(438)	Wilcken, Nicholas, Hornbuckle, Jo, Ghersi and Davina. 2011. Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer [Systematic Review]. Cochrane Database of Systematic Reviews, (7)	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(439)	Willeke K.. 2001. Kombinationstherapie mit Buserelin und Tamoxifen bei metastasiertem Brustkrebs in der Pramenopause: eine randomisierte Studie. [Combination therapy with buserelin and tamoxifen in metastatic breast cancer in premenopause: a randomized study]. Strahlentherapie und Onkologie, 177(5): 271-2	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(440)	Williams C. J., Bratherton D. G., Brown C. H., Buchanan R. B., Hall V., Kingley Pillers E. M. and Wheeler T. K.. 1986. A randomized study of two dose levels of tamoxifen for carcinoma of the breast in postmenopausal women. Reviews on Endocrine Related Cancer, 18: 15-20	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(441)	Willsher P. C., Robertson J. F. R., Jackson L., Pinder S. and Blamey R. W.. 1995. Tamoxifen therapy for stage III breast cancer: report on two randomized trials. Breast (Edinburgh, Scotland), 4(3): 238	A7 Anderer Publikationstyp/ keine Ergebnisse verfügbar
(442)	Yan S., Li K., Jiao X. and Zou H.. 2015. Tamoxifen with ovarian function suppression versus tamoxifen alone as an adjuvant treatment for premenopausal breast cancer: a meta-analysis of published randomized controlled trials. OncoTargets and therapy, 8: 1433-41	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(443)	Yayoi E., Takatsuka Y., Maeura Y., Kotsuma Y., Kobayashi T., Aikawa T., Hirai T., Kaji M., Kitada M. and Tatsuta M.. 1994. Comparison of response to 5'-deoxy-5-fluorouridine therapy alone and in combination with tamoxifen or medroxyprogesterone acetate in advanced and recurrent breast cancer. International Journal of Oncology, 5(1): 27-32	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet
(444)	Cristofanilli M., Turner N. C., Bondarenko I., Ro J., Im S. A., Masuda N., Colleoni M., DeMichele A., Loi S., Verma S., Iwata H., Harbeck N., Zhang K., Theall K. P., Jiang Y., Bartlett C. H., Koehler M. and Slamon D.. 2016. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. The Lancet Oncology, 17(4): 425-439	Duplikat

#	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-97)
(445)	Thurlimann B., Beretta K., Bacchi M., Castiglione G. M., Goldhirsch A., Jungi W. F., Cavalli F., Senn H. J., Fey M. and Lohnert T.. 1996. First-line fadrozole HCI (CGS 16949A) versus tamoxifen postmenopausal women with advanced breast cancer. Annals of Oncology, 7(5): 471-9	Duplikat
a: Bis 26.09.2016 lag kein Volltext vor. b: Die Jahreszahl der Quellen-Angabe wurde entsprechend der Jahreszahl in der Publikation geändert.		

Tabelle 4-114 (Anhang): Liste der in der bibliografischen Literaturrecherche nach RCT für die Analyse des STE ausgeschlossenen Dokumente der potenziell relevanten Volltexte

#	Quelle	Ausschlussgrund
(446)	Bonneterre J., Thurlimann B., Robertson J. F., Krzakowski M., Mauriac L., Koralewski P., Vergote I., Webster A., Steinberg M. and von Euler M.. 2000. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study.[Erratum appears in J Clin Oncol. 2012 Jan 20;30(3):343]. Journal of Clinical Oncology, 18(22): 3748-57	A1 Falsche Population <80% entsprechen der gesuchten Population
(447)	Buzdar A. U., Jonat W., Howell A., Jones S. E., Blomqvist C. P., Vogel C. L., Eiermann W., Wolter J. M., Steinberg M., Webster A. and Lee D.. 1998. Anastrozole versus megestrol acetate in the treatment of postmenopausal women with advanced breast carcinoma: results of a survival update based on a combined analysis of data from two mature phase III trials. Arimidex Study Group.[Erratum appears in Cancer 1999 Feb 15;85(4):1010]. Cancer, 83(6): 1142-52	A1 Falsche Population <80% entsprechen der gesuchten Population
(448)	Buzdar A. U., Jones S. E., Vogel C. L., Wolter J., Plourde P. and Webster A.. 1997. A phase III trial comparing anastrozole (1 and 10 milligrams), a potent and selective aromatase inhibitor, with megestrol acetate in postmenopausal women with advanced breast carcinoma. Arimidex Study Group. Cancer, 79(4): 730-9	A1 Falsche Population <80% entsprechen der gesuchten Population
(449)	Buzdar A., Douma J., Davidson N., Elledge R., Morgan M., Smith R., Porter L., Nabholtz J., Xiang X. and Brady C.. 2001. Phase III, multicenter, double-blind, randomized study of letrozole, an aromatase inhibitor, for advanced breast cancer versus megestrol acetate. Journal of Clinical Oncology, 19(14): 3357-66	A1 Falsche Population <80% entsprechen der gesuchten Population
(450)	Buzdar A., Hayes D., El-Khoudary A., Yan S., Lonning P., Lichinitser M., Gopal R., Falkson G., Pritchard K., Lipton A., Wolter K., Lee A., Fly K., Chew R., Alderdice M., Burke K., Eisenber P. and Droloxifene 301 Study G.. 2002. Phase III randomized trial of droloxifene and tamoxifen as first-line endocrine treatment of ER/PgR-positive advanced breast cancer. Breast Cancer Research & Treatment, 73(2): 161-75	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet TTP wurde nicht nach RECIST-Kriterien erhoben*

#	Quelle	Ausschlussgrund
(451)	Buzdar A., Jonat W., Howell A., Jones S. E., Blomqvist C., Vogel C. L., Eiermann W., Wolter J. M., Azab M., Webster A. and Plourde P. V.. 1996. Anastrozole, a potent and selective aromatase inhibitor, versus megestrol acetate in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of overview analysis of two phase III trials. Arimidex Study Group. Journal of Clinical Oncology, 14(7): 2000-11	A1 Falsche Population <80% entsprechen der gesuchten Population
(452)	Byrne M. J., Gebski V., Forbes J., Tattersall M. H., Simes R. J., Coates A. S., Dewar J., Lunn M., Flower C., Gill P. G. and Stewart J.. 1997. Medroxyprogesterone acetate addition or substitution for tamoxifen in advanced tamoxifen-resistant breast cancer: a phase III randomized trial. Australian-New Zealand Breast Cancer Trials Group. Journal of Clinical Oncology, 15(9): 3141-8	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet nur eine Publikation zu dieser Studie; es wird nur ein Endpunkt berichtet
(453)	Castiglione-Gertsch M., Pampallona S., Varini M., Cavalli F., Brunner K., Senn H. J., Goldhirsch A. and Metzger U.. 1993. Primary endocrine therapy for advanced breast cancer: to start with tamoxifen or with medroxyprogesterone acetate?. Annals of Oncology, 4(9): 735-40	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet nur eine Publikation zu dieser Studie; es wird nur ein Endpunkt berichtet
(454)	Chia S., Gradishar W., Mauriac L., Bines J., Amant F., Federico M., Fein L., Romieu G., Buzdar A., Robertson J. F., Brufsky A., Possinger K., Rennie P., Sapunar F., Lowe E. and Piccart M.. 2008. Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFECT. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 26(10): 1664-70	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet nur eine Publikation zu dieser Studie; es wird nur ein Endpunkt berichtet
(455)	Crawford D. J., George W. D., Smith D. C., Stewart M., Paul J. and Leake R. E.. 1994. Cyclic sequential endocrine therapy for advanced breast cancer using a combination of tamoxifen and megestrol acetate. Oncology, 51 Suppl 1: 13-8	A1 Falsche Population <80% entsprechen der gesuchten Population
(456)	Cristofanilli M., Turner N. C., Bondarenko I., Ro J., Im S. A., Masuda N., Colleoni M., DeMichele A., Loi S., Verma S., Iwata H., Harbeck N., Zhang K., Theall K. P., Jiang Y., Bartlett C. H., Koehler M. and Slamon D.. 2016. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. The Lancet Oncology, 17(4): 425-439	A2 Falsche Intervention Studie mit Wirkstoff, für den die STE-Analyse durchgeführt wird
(457)	Cristofanilli M., Valero V., Mangalik A., Royce M., Rabinowitz I., Arena F. P., Kroener J. F., Curcio E., Watkins C., Bacus S., Cora E. M., Anderson E. and Magill P. J.. 2010. Phase II, randomized trial to compare anastrozole combined with gefitinib or placebo in postmenopausal women with hormone receptor-positive metastatic breast cancer. Clinical Cancer Research, 16(6): 1904-14	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet nur eine Publikation zu dieser Studie; es wird nur ein Endpunkt berichtet
(458)	Deshmane V., Krishnamurthy S., Melemed A. S., Peterson P. and Buzdar A. U.. 2007. Phase III double-blind trial of arzoxifene compared with tamoxifen for locally advanced or metastatic breast cancer. Journal of Clinical Oncology, 25(31): 4967-73	A1 Falsche Population <80% entsprechen der gesuchten Population

#	Quelle	Ausschlussgrund
(459)	Dombernowsky P., Smith I., Falkson G., Leonard R., Panasci L., Bellmunt J., Bezwoda W., Gardin G., Gudgeon A., Morgan M., Fornasiero A., Hoffmann W., Michel J., Hatschek T., Tjabbes T., Chaudri H. A., Hornberger U. and Trunet P. F.. 1998. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor for advanced breast cancer: double-blind randomized trial showing a dose effect and improved efficacy and tolerability compared with megestrol acetate. Journal of Clinical Oncology, 16(2): 453-61	A1 Falsche Population <80% entsprechen der gesuchten Population
(460)	Ellis M. J., Llombart-Cussac A., Feltl D., Dewar J. A., Jasiowka M., Hewson N., Rukazenkov Y. and Robertson J. F.. 2015. Fulvestrant 500 mg Versus Anastrozole 1 mg for the First-Line Treatment of Advanced Breast Cancer: Overall Survival Analysis From the Phase II FIRST Study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 33(32): 3781-7	A1 Falsche Population <80% entsprechen der gesuchten Population
(461)	Finn R. S., Crown J. P., Ettl J., Schmidt M., Bondarenko I. M., Lang I., Pinter T., Boer K., Patel R., Randolph S., Kim S. T., Huang X., Schnell P., Nadanaciva S., Bartlett C. H. and Slamon D. J.. 2016. Efficacy and safety of palbociclib in combination with letrozole as first-line treatment of ER-positive, HER2-negative, advanced breast cancer: expanded analyses of subgroups from the randomized pivotal trial PALOMA-1/TRIO-18. Breast Cancer Research, 18(1): 67	A2 Falsche Intervention Studie mit Wirkstoff, für den die STE-Analyse durchgeführt wird
(462)	Finn R. S., Crown J. P., Lang I., Boer K., Bondarenko I. M., Kulyk S. O., Ettl J., Patel R., Pinter T., Schmidt M., Shparyk Y., Thummala A. R., Voytko N. L., Fowst C., Huang X., Kim S. T., Randolph S. and Slamon D. J.. 2015. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. Lancet Oncology, 16(1): 25-35	A2 Falsche Intervention Studie mit Wirkstoff, für den die STE-Analyse durchgeführt wird
(463)	Gershanovich M., Garin A., Baltina D., Kurvet A., Kangas L. and Ellmen J.. 1997. A phase III comparison of two toremifene doses to tamoxifen in postmenopausal women with advanced breast cancer. Eastern European Study Group. Breast Cancer Research & Treatment, 45(3): 251-62	A1 Falsche Population <80% entsprechen der gesuchten Population
(464)	Gershanovich M., Hayes D. F., Ellmen J. and Vuorinen J.. 1997. High-dose toremifene vs tamoxifen in postmenopausal advanced breast cancer. Oncology (Williston Park), 11(5 Suppl 4): 29-36	A1 Falsche Population <80% entsprechen der gesuchten Population
(465)	Gill P. G., Gebski V., Snyder R., Burns I., Levi J., Byrne M. and Coates A.. 1993. Randomized comparison of the effects of tamoxifen, megestrol acetate, or tamoxifen plus megestrol acetate on treatment response and survival in patients with metastatic breast cancer. Annals of Oncology, 4(9): 741-4	A1 Falsche Population <80% entsprechen der gesuchten Population
(466)	Goss P., Bondarenko I. N., Manikhas G. N., Pendergrass K. B., Miller Jr W. H., Langecker P. and Blanchett D.. 2007. Phase III, double-blind, controlled trial of atamestane plus toremifene compared with letrozole in postmenopausal women with advanced receptor-positive breast cancer. Journal of Clinical Oncology, 25(31): 4961-4966	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet TTP wurde nicht nach RECIST-Kriterien erhoben*

#	Quelle	Ausschlussgrund
(467)	Hayes D. F., Van Zyl J. A., Hacking A., Goedhals L., Bezwoda W. R., Mailliard J. A., Jones S. E., Vogel C. L., Berris R. F. and Shemano I.. 1995. Randomized comparison of tamoxifen and two separate doses of toremifene in postmenopausal patients with metastatic breast cancer. Journal of Clinical Oncology, 13(10): 2556-66	A1 Falsche Population <80% entsprechen der gesuchten Population
(468)	Howell A., Pippen J., Elledge R. M., Mauriac L., Vergote I., Jones S. E., Come S. E., Osborne C. K. and Robertson J. F.. 2005. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma: a prospectively planned combined survival analysis of two multicenter trials. Cancer, 104(2): 236-9	A1 Falsche Population <80% entsprechen der gesuchten Population
(469)	Howell A., Robertson J. F., Abram P., Lichinitser M. R., Elledge R., Bajetta E., Watanabe T., Morris C., Webster A., Dimery I. and Osborne C. K.. 2004. Comparison of fulvestrant versus tamoxifen for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women previously untreated with endocrine therapy: a multinational, double-blind, randomized trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 22(9): 1605-13	A1 Falsche Population <80% entsprechen der gesuchten Population
(470)	Howell A., Robertson J. F., Quaresma Albano J., Aschermannova A., Mauriac L., Kleeberg U. R., Vergote I., Erikstein B., Webster A. and Morris C.. 2002. Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 20(16): 3396-403	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet nur eine Publikation zu dieser Studie; es wird nur ein Endpunkt berichtet
(471)	Hyams D. M., Chan A., de Oliveira C., Snyder R., Vinholes J., Audeh M. W., Alencar V. M., Lombard J., Mookerjee B., Xu J., Brown K. and Klein P.. 2013. Cediranib in combination with fulvestrant in hormone-sensitive metastatic breast cancer: a randomized Phase II study. Investigational New Drugs, 31(5): 1345-54	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet nur eine Publikation zu dieser Studie; es wird nur ein Endpunkt berichtet
(472)	Ibrahim N. K., Yariz K. O., Bondarenko I., Manikhas A., Semiglazov V., Alyasova A., Komisarenko V., Shparyk Y., Murray J. L., Jones D., Senderovich S., Chau A., Erlandsson F., Acton G. and Pegram M.. 2011. Randomized phase II trial of letrozole plus anti-MUC1 antibody AS1402 in hormone receptor-positive locally advanced or metastatic breast cancer. Clinical Cancer Research, 17(21): 6822-30	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet nur eine Publikation zu dieser Studie; es wird nur ein Endpunkt berichtet
(473)	Ingle J. N., Green S. J. and Ahmann D. L.. 1986. Randomized trial of tamoxifen alone or combined with aminoglutethimide and hydrocortisone in women with metastatic breast cancer. Journal of Clinical Oncology, 4(6): 958-964	A1 Falsche Population <80% entsprechen der gesuchten Population
(474)	Ingle J. N., Mailliard J. A., Schaid D. J., Krook J. E., Gesme D. H., Jr., Windschitl H. E., Pfeifle D. M., Etzell P. S., Gerstner J. G. and Long H. J.. 1991. A double-blind trial of tamoxifen plus prednisolone versus tamoxifen plus placebo in postmenopausal women with metastatic breast cancer. A collaborative trial of the North Central Cancer Treatment Group and Mayo Clinic. Cancer, 68(1): 34-9	A1 Falsche Population <80% entsprechen der gesuchten Population

#	Quelle	Ausschlussgrund
(475)	Ingle J. N., Suman V. J., Kardinal C. G., Krook J. E., Mailliard J. A., Veeder M. H., Loprinzi C. L., Dalton R. J., Hartmann L. C., Conover C. A. and Pollak M. N.. 1999. A randomized trial of tamoxifen alone or combined with octreotide in the treatment of women with metastatic breast carcinoma. Cancer, 85(6): 1284-92	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet PFS wurde nicht nach RECIST-Kriterien erhoben*
(476)	Ingle J. N., Twito D. I., Schaid D. J., Cullinan S. A., Krook J. E., Mailliard J. A., Marschke R. F., Long H. J., Gerstner J. G. and Windschitl H. E.. 1988. Randomized clinical trial of tamoxifen alone or combined with fluoxymesterone in postmenopausal women with metastatic breast cancer. Journal of Clinical Oncology, 6(5): 825-31	A1 Falsche Population <80% entsprechen der gesuchten Population
(477)	Ingle J. N., Twito D. I., Schaid D. J., Cullinan S. A., Krook J. E., Mailliard J. A., Tschetter L. K., Long H. J., Gerstner J. G. and Windschitl H. E.. 1991. Combination hormonal therapy with tamoxifen plus fluoxymesterone versus tamoxifen alone in postmenopausal women with metastatic breast cancer. An updated analysis. Cancer, 67(4): 886-91	A1 Falsche Population <80% entsprechen der gesuchten Population
(478)	Johnston S. R., Gumbrell L. A., Evans T. R., Coleman R. E., Smith I. E., Twelves C. J., Soukop M., Rea D. W., Earl H. M., Howell A., Jones A., Canney P., Powles T. J., Haynes B. P., Nutley B., Grimshaw R., Jarman M., Halbert G. W., Brampton M., Haviland J., Dowsett M., Coombes R. C. and Cancer Research U. K. P. I. I. I. C.. 2004. A cancer research (UK) randomized phase II study of idoxifene in patients with locally advanced/metastatic breast cancer resistant to tamoxifen. Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 53(4): 341-8	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet nur eine Publikation zu dieser Studie; es wird nur ein Endpunkt berichtet, kein HR berichtet
(479)	Johnston S., Pippen J., Jr., Pivot X., Lichinitser M., Sadeghi S., Dieras V., Gomez H. L., Romieu G., Manikhas A., Kennedy M. J., Press M. F., Maltzman J., Florance A., O'Rourke L., Oliva C., Stein S. and Pegram M.. 2009. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. Journal of Clinical Oncology, 27(33): 5538-46	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet Für die in Frage kommende Gesamtpopulation kein OS (als HR+KI) berichtet
(480)	Klijn J. G., Beex L. V., Mauriac L., van Zijl J. A., Veyret C., Wildiers J., Jassem J., Piccart M., Burghouts J., Becquart D., Seynaeve C., Mignolet F. and Duchateau L.. 2000. Combined treatment with buserelin and tamoxifen in premenopausal metastatic breast cancer: a randomized study. Journal of the National Cancer Institute, 92(11): 903-11	A1 Falsche Population <80% entsprechen der gesuchten Population
(481)	Krop I. E., Mayer I. A., Ganju V., Dickler M., Johnston S., Morales S., Yardley D. A., Melichar B., Forero-Torres A., Lee S. C., de Boer R., Petrakova K., Vallentin S., Perez E. A., Piccart M., Ellis M., Winer E., Gendreau S., Derynck M., Lackner M., Levy G., Qiu J., He J. and Schmid P.. 2016. Pictilisib for oestrogen receptor-positive, aromatase inhibitor-resistant, advanced or metastatic breast cancer (FERGI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Oncology, 17(6): 811-21	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet nur eine Publikation zu dieser Studie; es wird nur ein Endpunkt berichtet
(482)	Lipton A., Ali S. M., Leitzel K., Demers L., Harvey H. A., Chaudri-Ross H. A., Brady C., Wyld P. and Carney W.. 2003. Serum HER-2/neu and response to the aromatase inhibitor letrozole versus tamoxifen. Journal of Clinical Oncology, 21(10): 1967-72	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet es werden nicht alle Endpunkte als HR mit KI (bzw. SE) berichtet

#	Quelle	Ausschlussgrund
(483)	Milla-Santos A., Milla L., Portella J., Rallo L., Pons M., Rodes E., Casanovas J. and Puig-Gali M.. 2003. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy in postmenopausal patients with hormone-dependent advanced breast cancer: a prospective, randomized, phase III study. American Journal of Clinical Oncology, 26(3): 317-22	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet der Endpunkt TTP wurde nicht innerhalb der ITT-Analysis-Set ausgewertet, sondern nur bei Patientinnen erhoben, die einen Clinical Benefit zeigten
(484)	Milla-Santos A., Milla L., Rallo L. and Solano V.. 2001. Phase III randomized trial of toremifene vs tamoxifen in hormonodependant advanced breast cancer. Breast Cancer Research & Treatment, 65(2): 119-24	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet TTP nicht nach RECIST-Kriterien erhoben*
(485)	Mouridsen H. and Chaudri-Ross H. A.. 2004. Efficacy of first-line letrozole versus tamoxifen as a function of age in postmenopausal women with advanced breast cancer. Oncologist, 9(5): 497-506	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet es werden nicht alle Endpunkte als HR mit KI (bzw. SE) berichtet
(486)	Mouridsen H. T.. 2007. Letrozole in advanced breast cancer: the PO25 trial.[Erratum appears in Breast Cancer Res Treat. 2008 Nov;112(2):381], [Erratum appears in Breast Cancer Res Treat. 2007;105 Suppl 1:31]. Breast Cancer Research & Treatment, 105 Suppl 1: 19-29	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet es werden nicht alle Endpunkte als HR mit KI (bzw. SE) berichtet
(487)	Mouridsen H., Gershanovich M., Sun Y., Perez-Carrion R., Boni C., Monnier A., Apffelstaedt J., Smith R., Sleeboom H. P., Jaenicke F., Pluzanska A., Dank M., Becquart D., Bapsy P. P., Salminen E., Snyder R., Chaudri-Ross H., Lang R., Wyld P. and Bhatnagar A.. 2003. Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. Journal of Clinical Oncology, 21(11): 2101-9	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet es werden nicht alle Endpunkte als HR mit KI (bzw. SE) berichtet
(488)	Mouridsen H., Gershanovich M., Sun Y., Perez-Carrion R., Boni C., Monnier A., Apffelstaedt J., Smith R., Sleeboom H. P., Janicke F., Pluzanska A., Dank M., Becquart D., Bapsy P. P., Salminen E., Snyder R., Lassus M., Verbeek J. A., Staffler B., Chaudri-Ross H. A. and Dugan M.. 2001. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group.[Erratum appears in J Clin Oncol 2001 Jul 1;19(13):3302]. Journal of Clinical Oncology, 19(10): 2596-606	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet es werden nicht alle Endpunkte als HR mit KI (bzw. SE) berichtet
(489)	Mouridsen H., Sun Y., Gershanovich M., Perez-Carrion R., Becquart D., Chaudri-Ross H. A. and Lang R.. 2004. Superiority of letrozole to tamoxifen in the first-line treatment of advanced breast cancer: evidence from metastatic subgroups and a test of functional ability. Oncologist, 9(5): 489-96	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet es werden nicht alle Endpunkte als HR mit KI (bzw. SE) berichtet
(490)	Muss H. B., Wells H. B., Paschold E. H., Black W. R., Cooper M. R., Capizzi R. L., Christian R., Cruz J. M., Jackson D. V. and Powell B. L.. 1988. Megestrol acetate versus tamoxifen in advanced breast cancer: 5-year analysis--a phase III trial of the Piedmont Oncology Association. Journal of Clinical Oncology, 6(7): 1098-106	A1 Falsche Population <80% entsprechen der gesuchten Population

#	Quelle	Ausschlussgrund
(491)	Nabholtz J. M. and Arimidex Study G.. 2003. Advanced breast cancer updates on anastrozole versus tamoxifen. Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology, 86(3-5): 321-5	A1 Falsche Population <80% entsprechen der gesuchten Population
(492)	Nabholtz J. M., Bonneterre J., Buzdar A., Robertson J. F. and Thurlimann B.. 2003. Anastrozole (Arimidex) versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: survival analysis and updated safety results. European journal of cancer (Oxford, England: 2003; 1990) 39(12): 1684-9	A1 Falsche Population <80% entsprechen der gesuchten Population
(493)	Nabholtz J. M., Buzdar A., Pollak M., Harwin W., Burton G., Mangalik A., Steinberg M., Webster A. and von Euler M.. 2000. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. Journal of Clinical Oncology, 18(22): 3758-67	A1 Falsche Population <80% entsprechen der gesuchten Population
(494)	Ohno S., Rai Y., Iwata H., Yamamoto N., Yoshida M., Iwase H., Masuda N., Nakamura S., Taniguchi H., Kamigaki S. and Noguchi S.. 2010. Three dose regimens of fulvestrant in postmenopausal Japanese women with advanced breast cancer: results from a double-blind, phase II comparative study (FINDER1). Annals of Oncology, 21(12): 2342-7	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet nur eine Publikation zu dieser Studie; es wird nur ein Endpunkt berichtet
(495)	Osborne C. K., Neven P., Dirix L. Y., Mackey J. R., Robert J., Underhill C., Schiff R., Gutierrez C., Migliaccio I., Anagnostou V. K., Rimm D. L., Magill P. and Sellers M.. 2011. Gefitinib or placebo in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive metastatic breast cancer: a randomized phase II study. Clinical Cancer Research, 17(5): 1147-59	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet nur eine Publikation zu dieser Studie; es wird nur ein Endpunkt berichtet
(496)	Osborne C. K., Pippen J., Jones S. E., Parker L. M., Ellis M., Come S., Gertler S. Z., May J. T., Burton G., Dimery I., Webster A., Morris C., Elledge R. and Buzdar A.. 2002. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American trial. Journal of Clinical Oncology, 20(16): 3386-95	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet nur eine Publikation zu dieser Studie; es wird nur ein Endpunkt berichtet
(497)	O'Shaughnessy J., Campone M., Brain E., Neven P., Hayes D., Bondarenko I., Griffin T. W., Martin J., De Porre P., Kheoh T., Yu M. K., Peng W. and Johnston S.. 2016. Abiraterone acetate, exemestane or the combination in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive metastatic breast cancer. Annals of Oncology, 27(1): 106-13	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet nur eine Publikation zu dieser Studie; es wird nur ein Endpunkt berichtet
(498)	Paridaens R. J., Dirix L. Y., Beex L. V., Nooij M., Cameron D. A., Cufer T., Piccart M. J., Bogaerts J. and Therasse P.. 2008. Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as first-line hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. Journal of Clinical Oncology, 26(30): 4883-90	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet PFS nicht nach RECIST-Kriterien erhoben*

#	Quelle	Ausschlussgrund
(499)	Peethambaram P. P., Ingle J. N., Suman V. J., Hartmann L. C. and Loprinzi C. L.. 1999. Randomized trial of diethylstilbestrol vs. tamoxifen in postmenopausal women with metastatic breast cancer. An updated analysis. Breast Cancer Research & Treatment, 54(2): 117-22	A1 Falsche Population <80% entsprechen der gesuchten Population
(500)	Pyrhonen S., Valavaara R., Modig H., Pawlicki M., Pienkowski T., Gundersen S., Bauer J., Westman G., Lundgren S., Blanco G., Mella O., Nilsson I., Hietanen T., Hindy I., Vuorinen J. and Hajba A.. 1997. Comparison of toremifene and tamoxifen in post-menopausal patients with advanced breast cancer: a randomized double-blind, the 'nordic' phase III study. British Journal of Cancer, 76(2): 270-7	A1 Falsche Population <80% entsprechen der gesuchten Population
(501)	Robertson J. F. R., Osborne C. K., Howell A., Jones S. E., Mauriac L., Ellis M., Kleeberg U. R., Come S. E., Vergote I., Gertler S., Buzdar A., Webster A. and Morris C.. 2003. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma in postmenopausal women: a prospective combined analysis of two multicenter trials. Cancer, 98(2): 229-38	A1 Falsche Population <80% entsprechen der gesuchten Population
(502)	Robertson J. F., Lindemann J. P., Llombart-Cussac A., Rolski J., Feltl D., Dewar J., Emerson L., Dean A. and Ellis M. J.. 2012. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for the first-line treatment of advanced breast cancer: follow-up analysis from the randomized 'FIRST' study. Breast Cancer Research and Treatment, 136(2): 503-11	A1 Falsche Population <80% entsprechen der gesuchten Population
(503)	Robertson J. F., Llombart-Cussac A., Rolski J., Feltl D., Dewar J., Macpherson E., Lindemann J. and Ellis M. J.. 2009. Activity of fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg as first-line treatment for advanced breast cancer: results from the FIRST study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 27(27): 4530-5	A1 Falsche Population <80% entsprechen der gesuchten Population
(504)	Rose C., Vtoraya O., Pluzanska A., Davidson N., Gershanovich M., Thomas R., Johnson S., Caicedo J. J., Gervasio H., Manikhas G., Ben Ayed F., Burdette-Radoux S., Chaudri-Ross H. A. and Lang R.. 2003. An open randomised trial of second-line endocrine therapy in advanced breast cancer. comparison of the aromatase inhibitors letrozole and anastrozole. European Journal of Cancer, 39(16): 2318-27	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet nur eine Publikation zu dieser Studie; es wird nur ein Endpunkt berichtet
(505)	Smith I. E.. 2003. Letrozole versus tamoxifen in the treatment of advanced breast cancer and as neoadjuvant therapy. Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology, 86(3-5): 289-93	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet nur eine Publikation zu dieser Studie; es wird nur ein Endpunkt berichtet
(506)	Sommer H., Prohl-Steimer B., Bajetta E., Haus U., Janni W. and Kay A.. 2001. [A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial comparing SMS 201-995 pa LAR plus tamoxifen versus tamoxifen plus placebo in women with locally recurrent or metastatic breast cancer]. Zentralblatt fur Gynakologie, 123(10): 557-61	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet Endpunkte werden nicht mit KI (bzw. SE) berichtet

#	Quelle	Ausschlussgrund
(507)	Thurlimann B., Beretta K., Bacchi M., Castiglione-Gertsch M., Goldhirsch A., Jungi W. F., Cavalli F., Senn H. J., Fey M. and Lohnert T.. 1996. First-line fadrozole HCI (CGS 16949A) versus tamoxifen in postmenopausal women with advanced breast cancer. Prospective randomised trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research SAKK 20/88. Annals of Oncology, 7(5): 471-9	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet es werden nicht alle Endpunkte als HR mit KI (bzw. SE) berichtet
(508)	Tredan O., Follana P., Moullet I., Cropet C., Trager-Maury S., Dauba J., Lavau-Denes S., Dieras V., Beal-Ardisson D., Gouttebel M., Orfeuvre H., Stefani L., Jouannaud C., Burki F., Petit T., Guardiola E., Becuwe C., Blot E., Pujade-Lauraine E. and Bachelot T.. 2016. A phase III trial of exemestane plus bevacizumab maintenance therapy in patients with metastatic breast cancer after first-line taxane and bevacizumab: a GINECO group study. Annals of Oncology, 27(6): 1020-9	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet es werden nicht alle Endpunkte als HR mit KI (bzw. SE) berichtet
(509)	Turner N. C., Ro J., Andre F., Loi S., Verma S., Iwata H., Harbeck N., Loibl S., Bartlett C. H., Zhang K., Giorgetti C., Randolph S., Koehler M. and Cristofanilli M.. 2015. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. New England Journal of Medicine, 373(3): 209-219	A2 Falsche Intervention Studie mit Wirkstoff, für den die STE-Analyse durchgeführt wird
(510)	Verma S., Bartlett C. H., Schnell P., DeMichele A. M., Loi S., Ro J., Colleoni M., Iwata H., Harbeck N., Cristofanilli M., Zhang K., Thiele A., Turner N. C. and Rugo H. S.. 2016. Palbociclib in Combination With Fulvestrant in Women With Hormone Receptor-Positive/HER2-Negative Advanced Metastatic Breast Cancer: Detailed Safety Analysis From a Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Phase III Study (PALOMA-3). Oncologist, 1: 1	A2 Falsche Intervention Studie mit Wirkstoff, für den die STE-Analyse durchgeführt wird
(511)	Wolff A. C., Lazar A. A., Bondarenko I., Garin A. M., Brincat S., Chow L., Sun Y., Neskovic-Konstantinovic Z., Guimaraes R. C., Fumoleau P., Chan A., Hachemi S., Strahs A., Cincotta M., Berkenblit A., Krygowski M., Kang L. L., Moore L. and Hayes D. F.. 2013. Randomized phase III placebo-controlled trial of letrozole plus oral temsirolimus as first-line endocrine therapy in postmenopausal women with locally advanced or metastatic breast cancer. Journal of Clinical Oncology, 31(2): 195-202	A1 Falsche Population <80% entsprechen der gesuchten Population
(512)	Xu B., Jiang Z., Shao Z., Wang J., Feng J., Song S., Chen Z., Gu K., Yu S., Zhang Y., Wang C., Zhang F. and Yang J.. 2011. Fulvestrant 250 mg versus anastrozole for Chinese patients with advanced breast cancer: results of a multicentre, double-blind, randomised phase III trial. Cancer Chemotherapy & Pharmacology, 67(1): 223-30	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet nur eine Publikation zu dieser Studie; es wird nur ein Endpunkt berichtet
(513)	Zhang Q., Shao Z., Shen K., Li L., Feng J., Tong Z., Gu K., Wang X., Xu B., Sun G., Chen H., Rukazenkov Y. and Jiang Z.. 2016. Fulvestrant 500 mg vs 250 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer: a randomized, double-blind registrational trial in China. Oncotarget, 23: 23	A4 Kein relevanter Endpunkt berichtet nur eine Publikation zu dieser Studie; es wird nur ein Endpunkt berichtet

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
(1)	NCT01037790	PHASE II TRIAL OF THE CYCLIN-DEPEDENT KINASE INHIBITOR PD 0332991 IN PATIENTS WITH CANCER. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01037790	A2: Intervention
(2)	NCT01320592	PD0332991/Paclitaxel in Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01320592	A2: Intervention
(3)	NCT01602887	Relative Bioavailability Study. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01602887	A1: Patientenpopulation
(4)	NCT01684215	A Study Of Oral Palbociclib (PD-0332991), A CDK4/6 Inhibitor, As Single Agent In Japanese Patients With Advanced Solid Tumors Or In Combination With Letrozole For The First-Line Treatment Of Postmenopausal Japanese Patients With ER (+) HER2 (-) Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01684215	A5: Studientyp
(5)	NCT01709370	Letrozole and CDK 4/6 Inhibitor for ER Positive, HER2 Negative Breast Cancer in Postmenopausal Women. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01709370	A1: Patientenpopulation
(6)	NCT01723774	PD 0332991 and Anastrozole for Stage 2 or 3 Estrogen Receptor Positive and HER2 Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01723774	A1: Patientenpopulation
(7)	NCT01823835	A Study of GDC-0810 Single Agent or in Combination With Palbociclib and/or a Luteinizing Hormone-releasing Hormone (LHRH) Agonist in Women With Locally Advanced or Metastatic Estrogen Receptor Positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01823835	A2: Intervention
(8)	NCT01864746	A Study of Palbociclib in Addition to Standard Endocrine Treatment in Hormone Receptor Positive Her2 Normal Patients With Residual Disease After Neoadjuvant Chemotherapy and Surgery. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01864746	A1: Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(9)	NCT01942135	Palbociclib (PD-0332991) Combined With Fulvestrant In Hormone Receptor+ HER2-Negative Metastatic Breast Cancer After Endocrine Failure (PALOMA-3). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01942135	A2: Intervention
(10)	NCT01976169	Phase 1b Study of PD-0332991 in Combination With T-DM1(Trastuzumab-DM1). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01976169	A2: Intervention
(11)	NCT02008734	Randomized Phase II Study to Assess PD 0332991 in Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02008734	A1: Patientenpopulation
(12)	NCT02028507	Phase III Study of Palbociclib (PD-0332991) in Combination With Endocrine Therapy (Exemestane or Fulvestrant) Versus Chemotherapy (Capecitabine) in Hormonal Receptor (HR) Positive/HER2 Negative Metastatic Breast Cancer (MBC) Patients With Resistance to Non-steroidal Aromatase Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02028507	A2: Intervention
(13)	NCT02040857	A Study of Palbociclib in Combination With Adjuvant Endocrine Therapy for Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Invasive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02040857	A1: Patientenpopulation
(14)	NCT02142868	Expanded Access Study Of Palbociclib (PD-0332991) In Combination With Letrozole As Treatment Of Post-Menopausal Women With HR-Positive, HER2-Negative Advanced Breast Cancer For Whom Letrozole Therapy Is Deemed Appropriate. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02142868	A5: Studientyp
(15)	NCT02296801	A Phase II Randomized Study Evaluating the Biological and Clinical Effects of the Combination of Palbociclib With Letrozole as Neoadjuvant Therapy in Post-Menopausal Women With Estrogen-Receptor Positive Primary Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02296801	A1: Patientenpopulation
(16)	NCT02297438	A Study Of Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole VS. Placebo+ Letrozole For 1st Line Treatment Of Asian Postmenopausal Women With ER+/HER2- Advanced Breast Cancer [PALOMA-4]. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02297438	A7: Publikationstyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(17)	NCT02384239	A Study of Palbociclib in Combination With Fulvestrant or Tamoxifen as Treatment for Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02384239	A2: Intervention
(18)	NCT02389842	PIPA: Combination of PI3 Kinase Inhibitors and PAlbociclib. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02389842	A2: Intervention
(19)	NCT02400567	Efficacy of Letrozole + Palbociclib Combination as Neoadjuvant Treatment of Stage II-IIIA PAM 50 ROR-defined Low or Intermediate Risk Luminal Breast Cancer, in Postmenopausal Women. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02400567	A1: Patientenpopulation
(20)	NCT02448420	Study of Palbociclib and Trastuzumab With or Without Letrozole in HER2-positive Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02448420	A1: Patientenpopulation
(21)	NCT02448771	A Study of Palbociclib in Combination With Bazedoxifene in Hormone Receptor Positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02448771	A2: Intervention
(22)	NCT02491983	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Palbociclib in Combination With Fulvestrant or Letrozole in Patients With ER+, HER2- Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02491983	A3 Vergleichstherapie
(23)	NCT02499146	Palbociclib Pharmacokinetics Study In Postmenopausal Chinese Women With ER (+), HER2 (-) Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02499146	A5: Studientyp
(24)	NCT02513394	PALbociclib CoLlaborative Adjuvant Study: A Randomized Phase III Trial of Palbociclib With Standard Adjuvant Endocrine Therapy Versus Standard Adjuvant Endocrine Therapy Alone for Hormone Receptor Positive (HR+) / Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Negative Early Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02513394	A1: Patientenpopulation
(25)	NCT02530424	Neo-Adjuvant Treatment With Palbociclib: Effect on Ki67 and Apoptosis Before, During and After Treatment . ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02530424	A1: Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(26)	NCT02536742	Palbociclib in Molecularly Characterized ER-positive/HER2-negative Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02536742	A2: Intervention
(27)	NCT02549430	To Reverse ENDocrine Resistance Trial - PD 0332991 Monotherapy vs PD 0332991 in Combination With the Endocrine Therapy. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02549430	A1: Patientenpopulation
(28)	NCT02592083	Neoadjuvant Response-guided Treatment of Slowly Proliferating Hormone Receptor Positive Tumors. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02592083	A1: Patientenpopulation
(29)	NCT02592746	A Study of Palbociclib With Exemestane Plus Goserelin Versus Capecitabine in Premenopausal Women With HR+ MBC. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02592746	A1: Patientenpopulation
(30)	NCT02599714	Study of AZD2014 and Palbociclib in Patients With Estrogen Receptor Positive (ER+) Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02599714	A2: Intervention
(31)	NCT02600923	Palbociclib Plus Letrozole For Postmenopausal Women With HR(+) HER2(-) Advanced Breast Cancer For Whom Letrozole Is Deemed Appropriate. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02600923	A5: Studientyp
(32)	NCT02603679	Neoadjuvant Response-guided Treatment of Luminal B-type Tumors and Luminal A-type Tumors With Node Metastases. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02603679	A1: Patientenpopulation
(33)	NCT02605486	Palbociclib in Combination With Bicalutamide for the Treatment of AR(+) Metastatic Breast Cancer (MBC). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02605486	A1: Patientenpopulation
(34)	NCT02624973	PErsonalized TREatment of High-risk MAmmary Cancer - the PETREMAC Trial. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02624973	A5: Studientyp
(35)	NCT02626507	Phase I Study of Combination of Gedatolisib With Palbociclib and Faslodex in Patients With ER+/HER2- Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02626507	A5: Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(36)	NCT02630693	Study Comparing Two Different Schedules of Palbociclib Plus Second Line Endocrine Therapy in Women With Estrogen Receptor Positive, HER2 Negative Advanced/Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02630693	A1: Patientenpopulation
(37)	NCT02668666	Palbociclib in Combination With Tamoxifen as First Line Therapy for Metastatic Hormone Receptor Positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02668666	A5: Studientyp
(38)	NCT02679755	Palbociclib In Combination With Letrozole As Treatment Of Post-Menopausal Women With HR+, HER2- Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02679755	A5: Studientyp
(39)	NCT02684032	A Study To Assess The Tolerability And Clinical Activity Of Gedatolisib In Combination With Palbociclib/Letrozole Or Palbociclib/Fulvestrant In Women With Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02684032	A5: Studientyp
(40)	NCT02690480	Comparison of Efficacy and Tolerability of Fulvestrant+Placebo vs Fulvestrant+Palbociclib as First Line Therapy for Postmenopausal Women With HR+ Metastatic BC Treated With 5 Years of Hormonal Therapy Remaining Disease Free More Than 12 Months After Completion or Have de Novo Metastatic Disease. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02690480	A2: Intervention
(41)	NCT02692755	Palbociclib / Letrozole in African American Women With HR+ HER2- Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02692755	A5: Studientyp
(42)	NCT02738866	Palbociclib With Fulvestrant for Metastatic Breast Cancer After Treatment With Palbociclib and an Aromatase Inhibitor. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02738866	A5: Studientyp
(43)	NCT02760030	Fulvestrant and Palbociclib in Treating Older Patients With Hormone Responsive Breast Cancer That Cannot Be Removed by Surgery. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02760030	A5: Studientyp
(44)	NCT02764541	Palbociclib and Endocrine Therapy for LObular Breast Cancer Preoperative Study (PELOPS). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02764541	A1: Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(45)	NCT02774681	Palbociclib in Treating Patients With Metastatic HER-2 Positive or Triple-Negative Breast Cancer With Brain Metastasis. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02774681	A5: Studientyp
(46)	NCT02778685	Pembrolizumab, Letrozole, and Palbociclib in Treating Patients With Stage IV Estrogen Receptor Positive Breast Cancer With Stable Disease That Has Not Responded to Letrozole and Palbociclib. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02778685	A5: Studientyp
(47)	NCT02806050	Palbociclib and FES PET. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02806050	A5: Studientyp
(48)	NCT02871791	Palbociclib With Everolimus + Exemestane In BC. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02871791	A5: Studientyp
EU-CTR			
(49)	2011-005637-38	PHASE 2, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY OF PD 0332991 (ORAL CDK 4/6 INHIBITOR) MONOTHERAPY AND PD 0332991 IN COMBINATION WITH THE ENDOCRINE THERAPY TO WHICH THE PATIENT HAS PROGRESSED IN.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005637-38	A3 Vergleichstherapie
(50)	2013-001040-62	Phase III study evaluating palbociclib (PD-0332991), a cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitor, in patients with hormone-receptor positive, HER2 normal primary breast cancer with high relapse r.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001040-62	A1: Patientenpopulation
(51)	2013-002580-26	Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial of Fulvestrant (FASLODEX) with or without PD-0332991 (PALBOCICLIB) ± Goserelin in Women with Hormone Receptor-Positive, Her2.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002580-26	A2: Intervention
(52)	2013-003170-27	Phase III study of Palbociclib (PD-0332991) in combination with Exemestane versus chemotherapy (capecitabine) in Hormonal Receptor (HR) positive/HER2 negative Metastatic Breast Cancer (MBC) patient.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003170-27	A2: Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(53)	2014-000809-12	PREDIX Luminal A - Neoadjuvant response-guided treatment of slowly proliferating hormone receptor positive tumors. Part of a set of translational phase II trials based on molecular subtypes. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000809-12	A1: Patientenpopulation
(54)	2014-000810-72	PREDIX Luminal B - Neoadjuvant response-guided treatment of estrogen receptor positive tumors with high proliferation or slow proliferation with metastatic nodes or young patients. Part of a set of.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000810-72	A1: Patientenpopulation
(55)	2014-000887-16	A phase II randomised study evaluating the biological and clinical effects of the combination of palbociclib with letrozole as neoadjuvant therapy in post-menopausal women with ER+ primary breast c.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000887-16	A1: Patientenpopulation
(56)	2014-001984-11	“Neo-Adjuvant Treatment with the CDK4,6 inhibitor Palbociclib in HER2-positive and ER-positive breast cancer: effect on Ki67 and apoptosis before, during and after treatment “. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001984-11	A1: Patientenpopulation
(57)	2014-002560-33	Open-label, randomized, multicenter, international, parallel exploratory phase II study, comparing 3 FEC-3 Docetaxel chemotherapy to letrozole + palbociclib combination as neoadjuvant treatment of .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002560-33	A1: Patientenpopulation
(58)	2014-004226-18	Metasztatikus ER+ HER2- férfi emlőrák fulvestant és CKD 4/6 inhibitor palbociclib kezelésae többszörös megelőző kemoterápia, endokrin terápia és molekuláris célzott terápia után. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004226-18	A5: Studientyp
(59)	2014-004698-17	A randomized, multicenter, open-label, phase II trial to evaluate the efficacy and safety of palbociclib in combination with fulvestrant or letrozole in patients with HER2 negative, ER+ metastatic .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004698-17	A3 Vergleichstherapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(60)	2014-005006-38	PATRICIA: A Phase II clinical trial of palbociclib and trastuzumab with or without letrozole in postmenopausal pretreated HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer patients. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005006-38	A2: Intervention
(61)	2014-005181-30	PALbociclib CoLlaborative Adjuvant Study: A randomized phase III trial of Palbociclib with standard adjuvant endocrine therapy versus standard adjuvant endocrine therapy alone for hormone receptor.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005181-30	A1: Patientenpopulation
(62)	2014-005387-15	A Phase II Study of Palbociclib plus Fulvestrant versus Placebo plus Fulvestrant for pretreated patients with ER+/HER2- Metastatic Breast Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005387-15	A2: Intervention
(63)	2015-002437-21	A randomized, double-blind, parallel-group, multicentre, phase II study to compare the efficacy and tolerability of fulvestrant (FaslodexTM) 500mg with placebo and fulvestrant (FaslodexTM) 500mg in.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002437-21	A1: Patientenpopulation
(64)	2015-003320-30	A Phase I/II Multicenter Study of the Combination of AZD2014 and Palbociclib on a background of Hormonal Therapy in Patients with Locally Advanced/Metastatic Estrogen Receptor Positive Breast Cance.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003320-30	A2: Intervention
(65)	2015-004231-12	Early identification of patients who benefit from palbociclib in addition to letrozole. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004231-12	A5: Studientyp
ICTRP			
(66)	EUCTR2011-005637-38-IT	NA. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005637-38-IT	A3 Vergleichstherapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(67)	EUCTR2013-001040-62-ES	A Study of Palbociclib in Addition to Standard Endocrine Treatment in Hormone Receptor Positive Her2 Negative Patients With Residual Disease After Neoadjuvant Chemotherapy and Surgery (PENELOPE-B). ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001040-62-ES	A1: Patientenpopulation
(68)	EUCTR2013-002580-26-BE	A study investigating new drug PD-0332991 (PALBOCICLIB) for treatment of women with Hormone Receptor-Positive, Her2-Negative Metastatic Breast Cancer. Study has two groups: All patients will be treated with Fulvestrant (FASLODEX) and Goserelin (Zoladex). In addition, one group will receive PD-0332991 (PALBOCICLIB), the other group an inactive substance. Neither the patient nor the doctor will know the treatment group. The distribution into the groups will be random. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002580-26-BE	A2: Intervention
(69)	EUCTR2013-003170-27-AT	A study for patients with metastatic breast cancer (hormone receptor-positive, negative HER2 and resistance to non-steroidal aromatase inhibidors) comparing palbociclib + exemestane versus capecitabine. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003170-27-AT	A2: Intervention
(70)	EUCTR2013-003170-27-ES	A study for patients with advanced breast cancer (hormone receptor-positive, negative HER2 and resistance to non-steroidal aromatase inhibidors) comparing palbociclib + exemestane versus capecitabine. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003170-27-ES	A2: Intervention
(71)	EUCTR2014-000809-12-SE	PREDIX Luminal A - preoperative treatment of slowly growing hormone receptor positive breast cancer in patients older than 35 years without lymph node metastases. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000809-12-SE	A1: Patientenpopulation
(72)	EUCTR2014-000810-72-SE	PREDIX Luminal B - preoperative treatment of patients with fast growing hormone receptor positive breast cancer or those with slowly growing tumors with lymphnode metastasis or young age. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000810-72-SE	A1: Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(73)	EUCTR2014-001984-11-IT	"Neo-Adjuvant Treatment with the CDK4,6 inhibitor Palbociclib in HER2-positive and ER-positive breast cancer: effect on Ki67 and apoptosis before, during and after treatment ". ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001984-11-IT	A1: Patientenpopulation
(74)	EUCTR2014-002560-33-BE	_. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002560-33-BE	A1: Patientenpopulation
(75)	EUCTR2014-004226-18-HU	Metasztatikus ER+ HER2- férfi emlorák fulvestant és CKD 4/6 inhibitor palbociclib kezelésae többszörös megelozo kemoterápia, endokrin terápia és molekuláris célzott terápia után. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004226-18-HU	A5: Studientyp
(76)	EUCTR2014-004698-17-ES	A randomized, multicenter, open-label, phase II trial to evaluate the efficacy and safety of palbociclib in combination with fulvestrant or letrozole in patients with HER2 negative, ER+ metastatic breast cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004698-17-ES	A3 Vergleichstherapie
(77)	EUCTR2014-004698-17-GB	A randomized, multicenter, open-label, phase II trial to evaluate the efficacy and safety of palbociclib in combination with fulvestrant or letrozole in patients with HER2 negative, ER+ metastatic breast cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004698-17-GB	A3 Vergleichstherapie
(78)	EUCTR2014-004852-77-ES	A Study of ARN-810 (GDC-0810) in Postmenopausal Women With Locally Advanced or Metastatic Estrogen Receptor Positive Breast Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004852-77-ES	A5: Studientyp
(79)	EUCTR2014-005006-38-ES	Clinical Trial in postmenopausic patient with locally advanced or metastatic breast cancer where the combination of Palbociclib and Trastuzumab with and without Letrozol will be assessed. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005006-38-ES	A2: Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(80)	EUCTR2014-005181-30-AT	PALbociclib CoLlaborative Adjuvant Study: A randomized phase III trial of Palbociclib with standard adjuvant endocrine therapy versus standard adjuvant endocrine therapy alone for hormone receptor positive/HER2-negative early breast cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005181-30-AT	A1: Patientenpopulation
(81)	EUCTR2014-005181-30-ES	PALbociclib CoLlaborative Adjuvant Study: A randomized phase III trial of Palbociclib with standard adjuvant endocrine therapy versus standard adjuvant endocrine therapy alone for hormone receptor positive/HER2-negative early breast cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005181-30-ES	A1: Patientenpopulation
(82)	EUCTR2014-005387-15-BE	A research study of Palbociclib plus Fulvestrant compared to Placebo plus Fulvestrant for patients who previously received endocrine treatment and whose breast cancer has spread to other parts of the body. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005387-15-BE	A2: Intervention
(83)	EUCTR2015-002437-21-ES	Clinical trial to compare the efficacy and tolerability of fulvestrant (FaslodexTM) 500mg with placebo versus fulvestrant (FaslodexTM) 500mg with PD-0332991 (Palbociclib), randomly assigned, as first line treatment for postmenopausal women with hormone receptor-positive metastatic breast cancer, who have completed at least 5 years of hormonal therapy and remained disease free for more than 12 months following its completion or who have metastatic disease diagnosed from the beginning. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002437-21-ES	A1: Patientenpopulation
(84)	EUCTR2015-002437-21-IE	Clinical trial to compare the efficacy and tolerability of fulvestrant (FaslodexTM) 500mg with placebo versus fulvestrant (FaslodexTM) 500mg with PD-0332991 (Palbociclib), randomly assigned, as first line treatment for postmenopausal women with hormone receptor-positive metastatic breast cancer, who have completed at least 5 years of hormonal therapy and remained disease free for more than 12 months following its completion or who have metastatic disease diagnosed from the beginning. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002437-21-IE	A1: Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(85)	EUCTR2015-003320-30-GB	Phase I/II Study of AZD2014 given in combination with palbociclib on a background of fulvestrant for treatment of advanced ER + breast cancer that is locally advanced or has spread to other parts of the body. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003320-30-GB	A2: Intervention
(86)	EUCTR2015-004231-12-NL	Early identification of patients who benefit from palbociclib in addition to letrozole. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004231-12-NL	A5: Studientyp
(87)	JPRN-UMIN000015779	Phase III study evaluating palbociclib (PD-0332991), a Cyclin-Dependent Kinase (CDK) 4/6 Inhibitor in patients with hormone-receptor-positive, HER2-normal primary breast cancer with high relapse risk after neoadjuvant chemotherapy "PENELOPEB". ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015779	A2: Intervention
(88)	NCT01037790	PHASE II TRIAL OF THE CYCLIN-DEPEDENT KINASE INHIBITOR PD 0332991 IN PATIENTS WITH CANCER. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01037790	A2: Intervention
(89)	NCT01320592	PD0332991/Paclitaxel in Advanced Breast Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01320592	A2: Intervention
(90)	NCT01684215	A Study Of Oral Palbociclib (PD-0332991), A CDK4/6 Inhibitor, As Single Agent In Japanese Patients With Advanced Solid Tumors Or In Combination With Letrozole For The First-Line Treatment Of Postmenopausal Japanese Patients With ER (+) HER2 (-) Advanced Breast Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01684215	A5: Studientyp
(91)	NCT01709370	Letrozole and CDK 4/6 Inhibitor for ER Positive, HER2 Negative Breast Cancer in Postmenopausal Women. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01709370	A1: Patientenpopulation
(92)	NCT01723774	PD 0332991 and Anastrozole for Stage 2 or 3 Estrogen Receptor Positive and HER2 Negative Breast Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01723774	A1: Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(93)	NCT01823835	A Study of GDC-0810 Single Agent or in Combination With Palbociclib and/or a Luteinizing Hormone-releasing Hormone (LHRH) Agonist in Women With Locally Advanced or Metastatic Estrogen Receptor Positive Breast Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01823835	A2: Intervention
(94)	NCT01864746	A Study of Palbociclib in Addition to Standard Endocrine Treatment in Hormone Receptor Positive Her2 Normal Patients With Residual Disease After Neoadjuvant Chemotherapy and Surgery. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01864746	A1: Patientenpopulation
(95)	NCT01889680	Safety and Effectiveness Study of Chemotherapy and Ziv-aflibercept to Treat Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01889680	A1: Patientenpopulation
(96)	NCT01942135	Palbociclib (PD-0332991) Combined With Fulvestrant In Hormone Receptor+ HER2-Negative Metastatic Breast Cancer After Endocrine Failure (PALOMA-3). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01942135	A2: Intervention
(97)	NCT01976169	Phase 1b Study of PD-0332991 in Combination With T-DM1(Trastuzumab-DM1). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01976169	A2: Intervention
(98)	NCT02008734	Randomized Phase II Study to Assess PD 0332991 in Breast Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02008734	A1: Patientenpopulation
(99)	NCT02040857	A Study of Palbociclib in Combination With Adjuvant Endocrine Therapy for Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Invasive Breast Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02040857	A1: Patientenpopulation
(100)	NCT02142868	Expanded Access Study Of Palbociclib (PD-0332991) In Combination With Letrozole As Treatment Of Post-Menopausal Women With HR-Positive, HER2-Negative Advanced Breast Cancer For Whom Letrozole Therapy Is Deemed Appropriate. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02142868	A5: Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(101)	NCT02296801	A Phase II Randomized Study Evaluating the Biological and Clinical Effects of the Combination of Palbociclib With Letrozole as Neoadjuvant Therapy in Post-Menopausal Women With Estrogen-Receptor Positive Primary Breast Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02296801	A1: Patientenpopulation
(102)	NCT02297438	A Study Of Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole VS. Placebo+ Letrozole For 1st Line Treatment Of Asian Postmenopausal Women With ER+/HER2- Advanced Breast Cancer [PALOMA-4]. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02297438	A7: Publikationstyp
(103)	NCT02384239	A Study of Palbociclib in Combination With Fulvestrant or Tamoxifen as Treatment for Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02384239	A2: Intervention
(104)	NCT02389842	PIPA: Combination of PI3 Kinase Inhibitors and PAlbociclib. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02389842	A2: Intervention
(105)	NCT02400567	Efficacy of Letrozole + Palbociclib Combination as Neoadjuvant Treatment of Stage II-IIIA PAM 50 ROR-defined Low or Intermediate Risk Luminal Breast Cancer, in Postmenopausal Women. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02400567	A1: Patientenpopulation
(106)	NCT02448420	Study of Palbociclib and Trastuzumab With or Without Letrozole in HER2-positive Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02448420	A1: Patientenpopulation
(107)	NCT02448771	A Study of Palbociclib in Combination With Bazedoxifene in Hormone Receptor Positive Breast Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02448771	A2: Intervention
(108)	NCT02491983	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Palbociclib in Combination With Fulvestrant or Letrozole in Patients With ER+, HER2- Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02491983	A3 Vergleichstherapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(109)	NCT02499146	Palbociclib Pharmacokinetics Study In Postmenopausal Chinese Women With ER (+), HER2 (-) Advanced Breast Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02499146	A5: Studientyp
(110)	NCT02530424	"Neo-Adjuvant Treatment With Palbociclib: Effect on Ki67 and Apoptosis Before, During and After Treatment ". ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02530424	A1: Patientenpopulation
(111)	NCT02536742	Palbociclib in Molecularly Characterized ER-positive/HER2-negative Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02536742	A2: Intervention
(112)	NCT02549430	To Reverse ENDocrine Resistance Trial - PD 0332991 Monotherapy vs PD 0332991 in Combination With the Endocrine Therapy. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02549430	A1: Patientenpopulation
(113)	NCT02592083	Neoadjuvant Response-guided Treatment of Slowly Proliferating Hormone Receptor Positive Tumors. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02592083	A1: Patientenpopulation
(114)	NCT02592746	A Study of Palbociclib With Exemestane Plus Goserelin Versus Capecitabine in Premenopausal Women With HR+ MBC. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02592746	A1: Patientenpopulation
(115)	NCT02599714	Study of AZD2014 and Palbociclib in Patients With Estrogen Receptor Positive (ER+) Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02599714	A2: Intervention
(116)	NCT02600923	Palbociclib Plus Letrozole For Postmenopausal Women With HR(+) HER2(-) Advanced Breast Cancer For Whom Letrozole Is Deemed Appropriate. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02600923	A2: Intervention
(117)	NCT02603679	Neoadjuvant Response-guided Treatment of Luminal B-type Tumors and Luminal A-type Tumors With Node Metastases. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02603679	A1: Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(118)	NCT02605486	Palbociclib in Combination With Bicalutamide for the Treatment of AR(+) Metastatic Breast Cancer (MBC). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02605486	A1: Patientenpopulation
(119)	NCT02624973	PErsonalized TREatment of High-risk MAmmary Cancer - the PETREMAC Trial. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02624973	A5: Studientyp
(120)	NCT02626507	Phase I Study of Combination of Gedatolisib With Palbociclib and Faslodex in Patients With ER+/HER2- Breast Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02626507	A5: Studientyp
(121)	NCT02630693	Study Comparing Two Different Schedules of Palbociclib Plus Second Line Endocrine Therapy in Women With Estrogen Receptor Positive, HER2 Negative Advanced/Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02630693	A1: Patientenpopulation
(122)	NCT02668666	Palbociclib in Combination With Tamoxifen as First Line Therapy for Metastatic Hormone Receptor Positive Breast Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02668666	A5: Studientyp
(123)	NCT02679755	Palbociclib In Combination With Letrozole As Treatment Of Post-Menopausal Women With HR+, HER2- Advanced Breast Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02679755	A5: Studientyp
(124)	NCT02684032	A Study To Assess The Tolerability And Clinical Activity Of Gedatolisib In Combination With Palbociclib/Letrozole Or Palbociclib/Fulvestrant In Women With Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02684032	A5: Studientyp
(125)	NCT02690480	Comparison of Efficacy and Tolerability of Fulvestrant+Placebo vs Fulvestrant+Palbociclib as First Line Therapy for Postmenopausal Women With HR+ Metastatic BC Treated With 5 Years of Hormonal Therapy Remaining Disease Free More Than 12 Months After Completion or Have de Novo Metastatic Disease. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02690480	A5: Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(126)	NCT02692755	Palbociclib / Letrozole in African American Women With HR+ HER2- Breast Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02692755	A5: Studientyp
(127)	NCT02738866	Palbociclib With Fulvestrant for Metastatic Breast Cancer After Treatment With Palbociclib and an Aromatase Inhibitor. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02738866	A5: Studientyp
(128)	NCT02760030	Fulvestrant and Palbociclib in Treating Older Patients With Hormone Responsive Breast Cancer That Cannot Be Removed by Surgery. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02760030	A5: Studientyp
(129)	NCT02764541	Palbociclib and Endocrine Therapy for LObular Breast Cancer Preoperative Study (PELOPS). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02764541	A1: Patientenpopulation
(130)	NCT02774681	Palbociclib in Treating Patients With Metastatic HER-2 Positive or Triple-Negative Breast Cancer With Brain Metastasis. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02774681	A5: Studientyp
(131)	NCT02778685	Pembrolizumab, Letrozole, and Palbociclib in Treating Patients With Stage IV Estrogen Receptor Positive Breast Cancer With Stable Disease That Has Not Responded to Letrozole and Palbociclib. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02778685	A5: Studientyp
(132)	NCT02806050	Palbociclib and FES PET. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02806050	A5: Studientyp
(133)	NCT02871791	Palbociclib With Everolimus + Exemestane In BC. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02871791	A5: Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
PharmNet.Bund			
(134)	2013-001040-62	Phase III study evaluating palbociclib (PD-0332991), a cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitor, in patients with hormone-receptor positive, HER2 normal primary breast cancer with high relapse risk after neoadjuvant chemotherapy (PENELOPE-B trial). - Eine Phase III-Studie zur Evaluierung von Palbociclib (PD-0332991), einem Cyclin-abhängigen-Kinase-(CDK)-4/6-Inhibitor, bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-normalem primären Brustkrebs mit hohem Rückfallrisiko nach neoadjuvanter Chemotherapie (PENELOPE-B Studie).. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1: Patientenpopulation
(135)	2013-002580-26	Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial of Fulvestrant (FASLODEX) with or without PD-0332991 (PALBOCICLIB) ± Goserelin in Women with Hormone Receptor-Positive, Her2-Negative Metastatic Breast Cancer Whose Disease Progressed after Prior Endocrine Therapy. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum:]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2: Intervention
(136)	2014-004698-17	A randomized, multicenter, open-label, phase II trial to evaluate the efficacy and safety of palbociclib in combination with fulvestrant or letrozole in patients with HER2 negative, ER+ metastatic breast cancer.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A3: Vergleichstherapie

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-115 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-115 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-115 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PALOMA-1

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäre Ziele: Phase I: Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Palbociclib in Kombination mit Letrozol Phase II:Untersuchung der Wirksamkeit von Palbociclib in Kombination mit Letrozol im Vergleich zu Letrozol als Monotherapie jeweils als Erstlinientherapie bei postmenopausalen Frauen mit ER-positivem und HER2-negativem fortgeschrittenem Brustkrebs Hypothese in Phase I: Es wurden keine formalen Hypothesen für diese Phase der Studie formuliert. Hypothese in Phase II: Der primäre Endpunkt der Studie in Phase II war die Verbesserung des PFS durch das Hinzufügen von Palbociclib zu Letrozol zur Behandlung. Hierzu wurde ein stratifizierter Log-Rank-Test durchgeführt. H_0: $\lambda=1$ H_A: $\lambda<1$ Wobei λ das HR zwischen Palbociclib mit Letrozol und Letrozol als Monotherapie ist.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, multizentrische, internationale Phase1/2-Open-Label-Studie mit Zentren in den USA, Kanada, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Irland, Italien, Russland, Südafrika, Südkorea, Spanien und Ukraine; in Phase I ein Behandlungsarm, in Phase II zwei

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Kohorten jeweils mit Zuteilungsverhältnis 1:1.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Die Anzahl der Interimsanalysen bezüglich der Wirksamkeit wurde auf bis zu drei erhöht. Nach Einschluss von 99 Patientinnen in Phase II Gruppe 2 wurden die Gruppen 1 und 2 aus Phase II zusammengefasst und gemeinsam ausgewertet, die Fallzahlplanung wurde hierzu angepasst.
4	Probanden / Patienten	

4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien:
		• Weibliche Patienten ≥18 Jahre
		• Histologisch oder zytologisch nachgewiesene Diagnose eines wiederkehrenden Adenokarzinoms der Brust, das nicht operabel oder mit Strahlentherapie behandelbar ist oder ein metastasiertes Adenokarzinom
		• ER-positiver Tumor (positiv wurde definiert als ≥10 fmol Tritium (H^3)-Östrogen-Bindung pro mg Cytosolprotein für Dexan-bedeckte Kohle und Sucrose-Induktionsmethoden oder ≥0,10 fmol von H^3-Östrogen-Bindung pro mg der DNA für IF/EIA-Technik)
		• HER2-negativer Brustkrebs nach FISH oder IHC
		• Paraffin-eingebettete Tumorblocker sind verfügbar für die Bewertung des pRb und anderen Proteinen des Zellzyklus (Ph2P2: CCND1 Erweiterung oder Verlust von CDKN2A)
		• Messbare Krankheit nach RECIST Version 1.0 oder Krankheit, die nur die Knochen betrifft (nur Phase II)
		• Postmenopausaler Status
		• ECOG-Performance Status 0 oder 1
		• Auflösung aller akuten toxischen Effekte von vorangegangenen Therapien oder operativen Eingriffen aufgrund unerwünschter Ereignissen mit Grad ≤ 1
		• Angemessene Organfunktion:
		  o ANC ≥1500/µL
		  o Thrombozytenzahl ≥100,000/µL
		  o AST und ALT ≤3xULN

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		oder AST und ALT ≤5xULN durch Abnormalitäten der Leberfunktion aufgrund der zugrundeliegenden Maliginität o Gesamt-Serum-Bilirubin ≤1,5×ULN ungeachtet des Einbezugs der Leber in die Krankheit o Serum-Kreatinin ≤1,5×ULN o QTc ≤470 msek • Unterschriebene Einverständniserklärung • Fähig und willig die geplanten Untersuchungen, den Behandlungsplan, Labortests und andere Studienprozeduren zu erfüllen <u>Ausschlusskriterien:</u> • Hirnmetastasen, Rückenmarkskompression auch in der Vergangenheit, karzinomatöse Meningitis oder leptomeningeale Krankheit • Größerer chirurgischer Eingriff innerhalb von 3 Wochen vor erster Studienbehandlung • Frühere Behandlung mit einer Therapie gegen fortgeschrittenen Krebserkrankung mit Ausnahme von Bestrahlungbis zu 25% des Knochenmarks bis zu 2 Wochen vor erster Studienbehandlung • Frühere neoadjuvante oder adjuvante Behandlung mit Letrozol • Frühere Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor • Derzeitige Behandlung mit einer Therapie gegen fortgeschrittene Krebserkrankung • Derzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie • Therapeutische Dosen von Antikoagulantien, Niedrigdosisbehandlung zur Vermeidung von tiefen Venenthrombosen und Heparin mit niedrigem Molekulargewicht sind erlaubt, Aspirin ist erlaubt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Gebrauch oder Bedarf an Lebensmitteln oder Medikamenten, die als CYP3A4-Inhibitoren–induktoren bekannt sind oder die das QT-Intervall verlängern (z. B. Amprenavir, Mibefradil, Telaprevier, Felbamate, Grapefruit), für Phase 1 auch Verbot von CYP3A4-Inducern • Jegliche andere Malignität innerhalb von drei Jahren vor der Randomisierung, außer angemessen behandeltes Basalzell- oder Plattenepithelkarzinomen (Hautkrebs) oder Karzinome in situ des Cervix • Innerhalb der sechs Monate vor der Randomisierung: myokardialer Infarkt, schwere/instabile Angina, anhaltende kardiale Dysrhythmie des NCI-CTCAE-Grad ≥2, Vorhofflimmern, koronare/periphere Bypassoperation, symptomatischer kongestiver Herzfehler, zerebrovaskuläre Vorfälle einschließlich vorübergehender Durchblutungsstörung und Lungenembolie • Aktive entzündliche Darm-erkrankungen oder chronische Diarrhö, Kurzdarmsyndrom oder Eingriffe im oberen Magen-Darm-Trakt einschließlich gastrischer Resektion • Bekannte Hypersensitivität auf einen der verwendeten Wirkstoffe • Bekannte HIV-Infektion • Andere schwere akute oder chronische medizinische oder psychische Bedingungen, oder Laborauffälligkeiten, die eventuell ein Risiko kombiniert mit der Studienteilnahme vergrößern, die Interpretation der Studienergebnisse beeinträchtigen und – laut Prüfarzt – die Patientin ungeeignet für die Studienteilnahme machen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Phase I wurde an drei Studienzentren in den USA durchgeführt. Phase II wurde an 50 Studienzentren in zwölf Ländern durchgeführt (Kanada [2 Studienzentren], Frankreich [2], Deutschland [8], Ungarn [7], Irland [4], Italien [1], Russland [4], Südafrika [1], Südkorea [2], Spanien [5], Ukraine [4] und

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		USA [10]).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Phase I: Im ersten Studienzyklus erhielten die Patientinnen zwei Wochen lang täglich einmal 125 mg Palbociclib als Monotherapie oral verabreicht, gefolgt von einer Woche ohne Behandlung. Im zweiten Studienzyklus und darüber hinaus erhielten die Patientinnen 125 mg Palbociclib für drei Wochen, gefolgt von einer Woche ohne Behandlung und 2,5 mg Letrozol QD als kontinuierliche Behandlung. Phase II: In Phase II erhielten die Patientinnen im Verum-Arm 125 mg Palbociclib für drei Wochen, gefolgt von einer Woche ohne Behandlung und zusätzlich 2,5 mg Letrozol QD als kontinuierliche Behandlung, im Kontrollarm kontinuierlich 2,5 mg Letrozol täglich.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Phase I:** Primäres Zielkriterium: • Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Palbociclib in Kombination mit Letrozol bei postmenopausalen Frauen mit ER-positivem und HER2-negativem fortgeschrittenem Brustkrebs Sekundäre Zielkriterien: • Beurteilung der Plasma-PK von Palbociclib und Letrozol bei kombinierter Anwendung • Charakterisierung der Wirkung von Palbociclib auf die korrigierte QT-Dauer • Dokumentation jeder Anti-Tumor-Aktivität • Erforschung der Beziehung zwischen der Expression der Baseline-Gene, die von Interesse sind und der Proteinlevel, die Marker für Tumoransprechen für pRb, CDKN2A, CCND1, CDK4, CDK6, und Ki67 mit einschließen • Erforschung der Beziehung zwischen Cytochrom P450 19A1 (CYP19A1), CCND1 Genen und Tumoransprechen **Phase II:**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Primäres Zielkriterium: • Beurteilung der Wirkung von Letrozol in Verbindung mit Palbociclib und Letrozol als Monotherapie auf das PFS als Erstlinientherapie bei postmenopausalen Frauen mit ER-positivem und HER2-negativem fortgeschrittenem Brustkrebs Sekundäre Zielkriterien: • Beurteilung sekundärer Maßzahlen zur Wirkung von Palbociclib in Verbindung mit Letrozol und Letrozol als Monotherapie • Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Palbociclib in Verbindung mit Letrozol und Letrozol als Monotherapie • Beurteilung des Einflusses von Palbociclib in Verbindung mit Letrozol und Letrozol als Monotherapie auf PRO bezüglich Schmerzgrad und Beeinträchtigungen bei Aktivitäten des täglichen Lebens • Untersuchung der Beziehung zwischen Vervielfältigungszahl und der Expression der Baseline-Gene, die von Interesse sind und der Proteinlevel, die Marker für Tumoransprechen für pRb, CDKN2A, CCND1, CDK4, CDK6, und Ki67 mit einschließen • Untersuchung der Beziehung zwischen Cytochrom P450 19A1 (CYP19A1) , CCND1 Genen und Tumoransprechen
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht berichtet
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Für den Phase-I -Teil der Studie erfolgte keine Fallzahlplanung. Für den Phase-II-Teil wurde die Stichprobengröße mit folgenden Annahmen bestimmt: • das mediane PFS von Patientinnen, die Letrozol Monotherapie als Erstlinientherapie erhalten beträgt 9 Monate • die Zugabe von Palbociclib führt zu einer Risikoreduzierung von 33%

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(HR von 0,67) oder einer Erhöhung des medianen PFS um 50% auf 13,5 Monate Es werden 114 Ereignisse benötigt um bei einem HR von 0,67 eine Power von 80% zu erreichen. Unter Annahme der Alternativhypothese bei einem einseitigen Fehler erster Art von 0,10. 114 Ereignisse werden erwartet, wenn etwa 150 Patientinnen (etwa 75 in jedem Arm) mindestens 17 Monate beobachtet werden bei einer Gesamtstudiendauer von etwa 30 Monaten. Nach einer Änderung des Analyseplans wurde die Analyse des PFS dahingehend geändert, dass die Analyse nach etwa 95 Ereignissen durchgeführt wird. Diese zeigt mit einer Power von 98% ein HR von 0,5 auf einem einseitigen Signifikanzniveau von 10%, alternativ ein HR von 0,67 mit einer Power von 75%.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es war zunächst nur eine Interimsanalyse geplant. Nach einer Protokolländerung wurden zwei Zwischenanalysen durchgeführt. Eine nachdem 27% der geplanten Ereignisse eingetreten waren und eine nach Eintreten von etwa 54% der geplanten Ereignisse.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patientinnen wurden per IWRS randomisiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde stratifiziert nach Ort der Metastasierung und nach krankheitsfreier Zeitspanne nach Beendigung der vorherigen Therapie.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Der Prüfarzt oder dessen Bevollmächtigter randomisierten geeignete Patientinnen per IWRS. Das zentrale Computersystem wies die Randomisierungsnummer und die Behandlung zu. Die Geheimhaltung der Behandlungsfolge wurde hierdurch gewährleistet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/ Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/ Patienten den Gruppen zu?	Siehe oben.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung	Nicht zutreffend.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Daten wurden für Phase I und Phase II separat berichtet. Die Datenanalysen für den Phase-II-Teil 1 und Teil 2 wurden sowohl separat als auch kombiniert berichtet. Für stetige Daten erfolgte eine deskriptive Darstellung von Mittelwert/Median und Standardabweichung/Spanne. Absolute und relative Häufigkeiten wurden benutzt, um kategoriale Daten zusammenzufassen. Time-to-event-Analysen wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Full-Analysis-Set: *Phase I:* All-Enrolled-Set: Dies beinhaltete alle registrierten Patientinnen. *Phase II:* Primäres Analysis-Set (ITT-Analysis-Set): Patientinnen die randomisiert wurden, unabhängig davon, ob sie die geplante Behandlung tatsächlich erhalten haben Per-Protocol-Analysis-Set: *Phase I:* MTD-Analysis-Set: Patientinnen, die keine schwerwiegende Abweichung in der Sicherheitsbeurteilung von Zyklus 2 hatten Efficacy-Analysis-Set: Patientinnen mit angemessener Baseline-Krankheitsbewertung Safety-Analysis-Set *Phase I:* Safety-Analysis-Set: Patientinnen, die mindestens eine Dosis einer der Wirkstoffe bekommen hatten *Phase II:* All Treated as Treated Set: Patientinnen die behandelt wurden, unabhängig von der Randomisierung Andere Analysis-Sets: Patient-Reported Outcome (PRO)-Analysis-Set: randomisierte Patientinnen, die die Baseline-Untersuchung abgeschlossen haben, mindestens eine Behandlung erhalten haben und mindestens eine komplette Post-Baseline-Untersuchung haben Darüber hinaus wurden ein Phamocokinetic-Analysis-Set, ein QTc-Analysis-Set und ein

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Biomarker-Analysis-Set definiert. Primäre Wirksamkeitsanalyse: *Phase II* Die Primäranalyse des PFS basierte auf dem ITT-Analysis-Set und wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode und einem stratifizierten Log-Rank-Test (stratifiziert nach Ort der Metastasierung, erkrankungsfreier Zeit und Kohorte in Phase-II) durchgeführt. Ein unstratifizierter Log-Rank-Test wurde als Sensitivitätsanalyse berechnet. Cox-Regressions-Modelle wurden verwendet, um die Behandlungs-HR und die zugehörigen 80% und 95%-KI zu beurteilen. Sekundäre Wirksamkeitsanalyse: *Phase I:* Objective Response basierte auf dem Wirksamkeitsanalyse-Set und schloss die Anzahl der Patientinnen mit CR oder PR ein. CBR basierte ebenfalls auf dem Wirksamkeitsanalyse-Set und schloss die Patientinnen mit CR, PR oder einer stable disease ≥24 ein. Die Objective Response und CBR Rate wurde mit ihren verbundenen 80%- und 95%- KI analysiert. Das beste Ansprechen für jeden Patientinnen wurde zusammengefasst. *Phase II:* Die Analyse des PFS wurde gemäß der Primäranalyse mit der BICR Tumorbeurteilung durchgeführt. Analysen von Objective Response und CBR basierten auf dem ITT-Analysis-Set und wurden wie in Phase-I durchgeführt. Für Objective Response, CBR und Ansprechraten wurde für beide Arme ein exakter Test verwendet. OS, TTP und DOR basierten auf dem ITT-Analysis-Set wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode gemessen, die die medianen Ereigniszeiten und die 80%- und 95%- KI lieferten. OS und TTP zwischen den Behandlungsarmen wurden mit Log-Rank-Tests verglichen. Für die Einschätzung der Behandlungs-HR und deren 80%- und 95%-KI wurden Cox-Regressions-Modelle verwendet. Analyse der patientenberichteten Ereignisse: Diese basierten auf dem PRO-Analysis-Set *Phase II* Der mBPI-Schmerz-Schweregrad und die Beeinträchtigung wurden für jeden Behandlungszyklus zusammengefasst. Mittelwert, Median, Standardabweichung und

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		95%-KI sowie Veränderungen von der Baseline wurden berichtet. Ein longitudinales Mixed-Effects-Modell wurde verwendet, um die Wirkung der beiden Behandlungen zu vergleichen. Eine grafische Darstellung der Behandlungsmittelwerte über die Zeit wurde erstellt. Biomarker-Analyse: Die Biomarker-Analyse basierte auf dem Biomarker-Analysis-Set. Für kontinuierliche Endpunkt-Daten von der Baseline wurden deskriptive Statistiken wie Mittelwert, Standardabweichung, minimale und maximale Werte pro Behandlungsarm dargestellt. Angemessene statistische Methoden wurden verwendet, um jegliche mögliche Beziehung zwischen Biomarker-Level/Keimbahn-Veränderungen von Letrozol in Verbindung mit Palbociclib und der Anti-Tumor-Wirkung zu untersuchen. Sicherheitsanalyse: Diese basierte auf dem MTD-Analysis-Set und dem Safety-Analysis-Set für Phase I und dem All-Treated-As-Treated-Set für Phase II. *Phase I*: Bestimmung des MTD (die höchste Dosis verbunden mit Zyklus 2 DLT bei <33% der Patientinnen) *Phase I und II*: Die Sicherheitsanalyse wurde deskriptiv zusammengefasst und durch die Überprüfung aller unerwünschten Ereignisse, Gewichtsmessungen, Vitalparameter, ECOG-Performance Status, 12-Kanal EKG und die Ergebnisse aller Labortests ausgewertet. Zudem wurden Shift-Tabellen für EKG Ergebnisse erstellt, die die QTc-Grade zu Baseline mit den jeweils schlechtesten QTc-Graden während der Studie vergleichen (gemäß CTCAE-Grad). Die QTc-Analyse basierte auf dem QTc-Analysis-Set. Der Absolutwert und die Zeit, die sich den Veränderungen vom QTc an der Baseline und QTc an jedem Zeitpunkt anpassten werden deskriptiv dargestellt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	In Sekundäranalysen wurde das PFS für Subgruppen wie Krankheit, Baseline Charakteristika und demografische Charakteristika (Alter, Ethnie, ECOG-Performance Status, geografische Region, ausgewählte Biomarker und stratifizierte Faktoren) analysiert. Nichtübereinstimmungen der PFS-Daten zwischen Prüfarzt und BICR wurden nach Behandlungsarm zusammengefasst.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Phase I: Geplant waren 12 bis 30 Patientinnen, die untersucht werden sollten. Gescreent und behandelt wurden 12 Patientinnen. Phase II: Für Ph2P1 waren 60 Patientinnen geplant, randomisiert wurden 66 Patientinnen, behandelt 62. Für Ph2P2 waren 150 Patientinnen geplant, 99 wurden randomisiert und 98 behandelt.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	*s. Flowchart* **Phase I:** Krankheitsfortschritt oder Rückfall: 7 Allgemeine Verschlechterung des Krankheitsstatus: 2 Patientin nicht länger bereit, Studie fortzusetzen: 1 **Phase II (kombiniert):** Unerwünschte Ereignisse: 13 Allgemeine Verschlechterung des Krankheitsstatus: 8 Krankheitsfortschritt oder Rückfall: 99 Tod: 1 Patientin nicht länger bereit, Studie fortzusetzen: 11 Andere Gründe: 6
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die erste Patientin wurde am 15.09.2008 eingeschlossen, Datenschnitt war am 29.11.2013.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010.		
ALT: Alanin-Aminotransferase; ANC: Gesamt-Neutrophilenzahl; AST: Aspartat-Aminotransferase; BICR: Blinded Independent Central Review; CBR: Clinical Benefit Response; CCND1: Cyclin D1; CDK: Cyclin-abhängige Kinase; CDKN2A: Cyclin-abhängige Kinase-Inhibitor 2A; CR: Complete Response; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DLT: Dose-Limiting Toxicity; DNA: Desoxyribonukleinsäure; DOR: Dauer des Ansprechens; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EIA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay; EKG: Elektrokardiogramm; ER: Östrogenrezeptor; FISH: Fluorescence In Situ Hybridization; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor-2; HR: Hazard Ratio; IF: Immunofluorescence; IHC: Immunhistochemie; ITT: Intent to treat; IWRS: Interactive Web Response System; KI: Konfidenzintervall; Ki67: Nuclear protein identified by the Ki67 monoclonal antibody; mBPI: Modified Brief Pain Inventory; MTD: Maximum Tolerated Dose; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; Ph2P1: Phase II Part 1; Ph2P2: Phase II Part 2; PK: Pharmakokinetik; PR: Partial Response; pRb: Retinoblastoma Susceptibility Gene Product; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; QD: Einmal täglich; QTc: Frequenzkorrigierte QT-Zeit; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; TTP: Time To Progression; ULN: Oberer Grenzwert		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

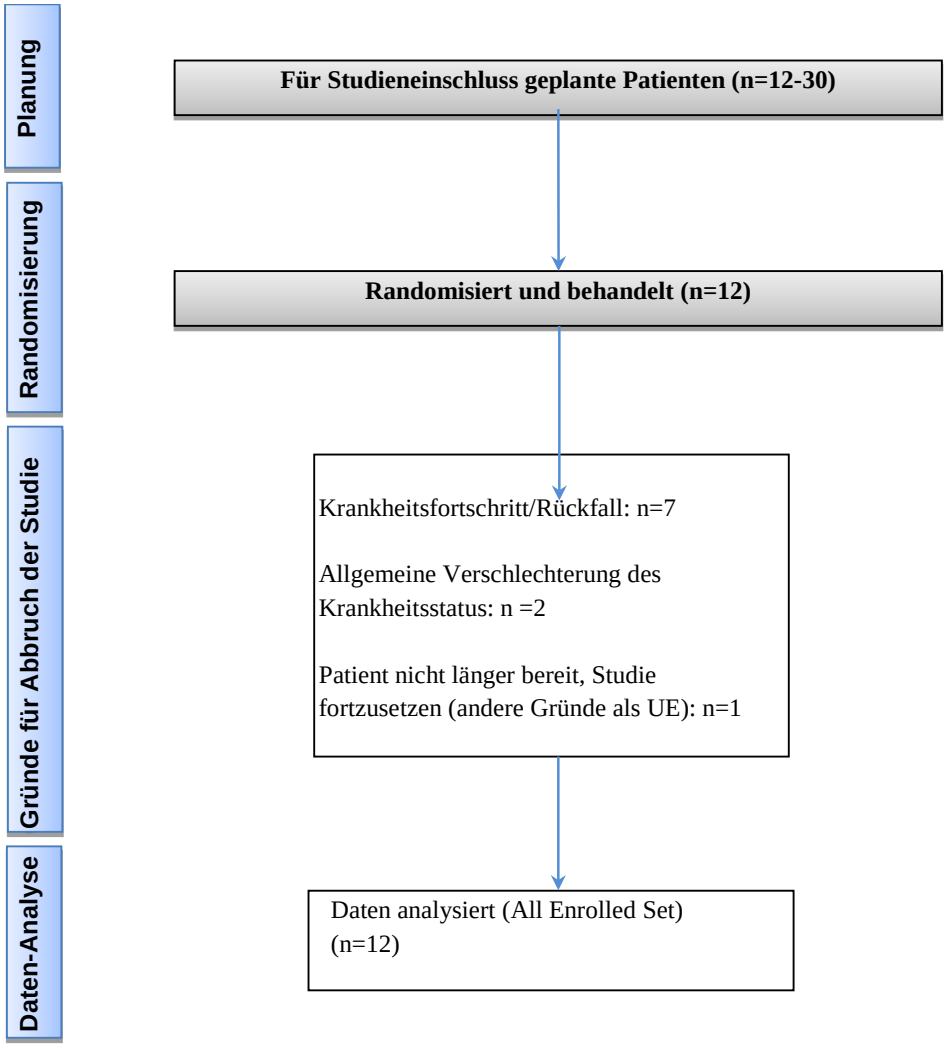

Abbildung 163: Flowchart für Studie PALOMA-1/Phase I

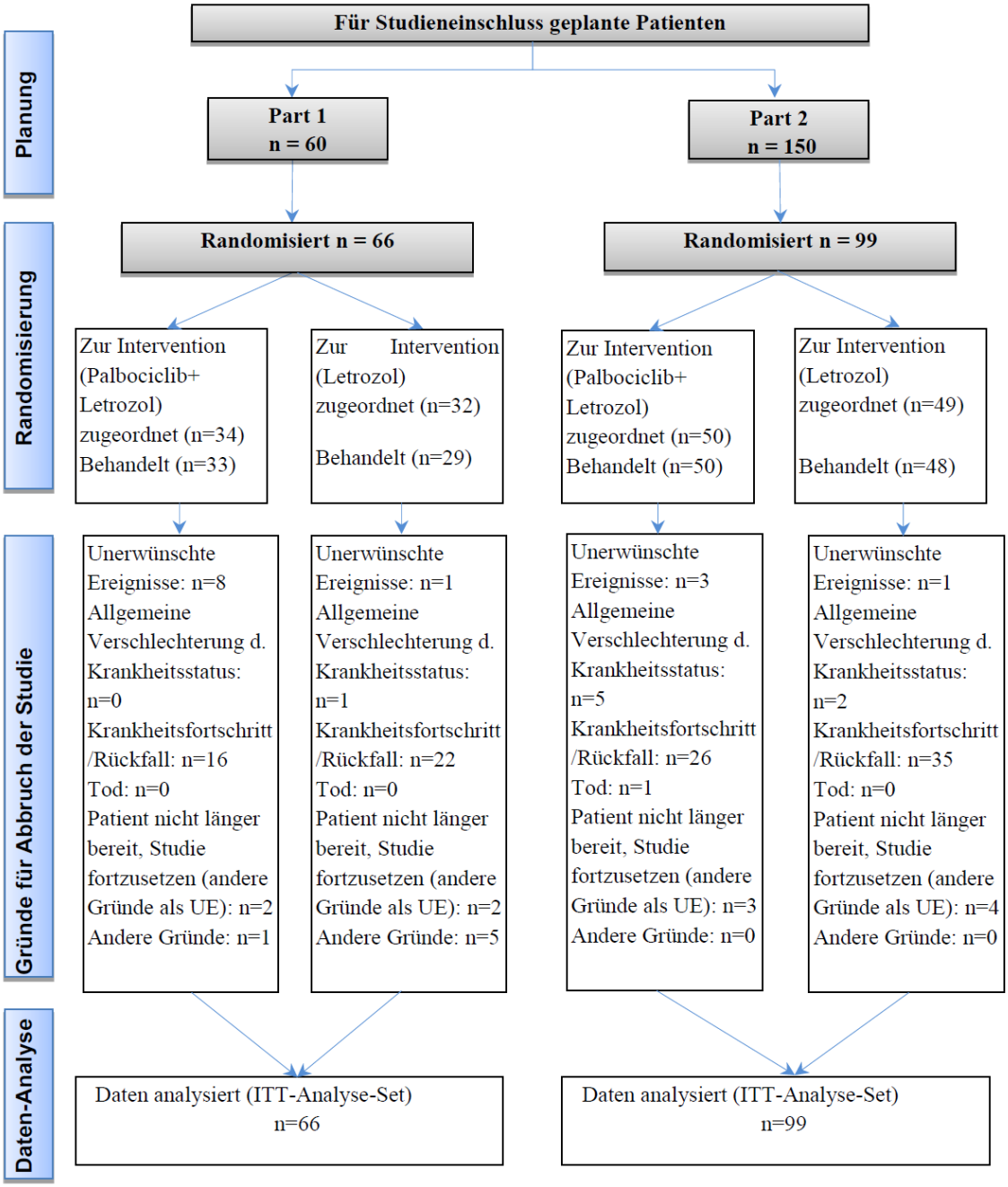

Abbildung 164: Flowchart für Studie PALOMA-1/Phase II

Tabelle 4-116 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PALOMA-2

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel der Studie war die Demonstration der Überlegenheit von Palbociclib in Kombination mit Letrozol über Letrozol plus Placebo bezüglich der Verlängerung des PFS bei Frauen mit ER-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem Brustkrebs, die vorher keine systemische Antikrebstherapie gegen fortgeschrittene/metastasierende Krankheit erhalten hatten.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, Phase-III-Studie mit 186 Zentren in 17 Ländern und Zuteilungsverhältnis von 2:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	• Erhöhung der Fallzahl, da das angenommene HR von 0,64 auf 0,69 geändert wurde • In Absprache mit der FDA wurde die geplante Interimsanalyse angepasst um nicht nur statistische Signifikanz sondern auch klinische Relevanz zu berücksichtigen
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: • Erwachsene Frauen ≥18 Jahre mit Diagnose eines Adenokarzinoms und Nachweis einer lokoregionär wiederkehrenden oder metastasierenden Erkrankung, die nicht durch einen Eingriff oder eine Bestrahlung zu behandeln ist und für die Chemotherapie klinisch nicht vorgesehen ist • Dokumentation einer histologisch oder zytologisch bestätigten Diagnose des ER-positiven Brustkrebs anhand von Laborbefunden • Keine Vorbehandlung mit jeglicher Antikrebstherapie für lokoregionär wiederkehrende oder metastasierte ER-positive Krankheit • Postmenopausale Frauen definiert als vorherige bilaterale chirurgische Oophorektomie oder medizinisch bestätigter postmenopausaler Status, definiert als Aussetzen der regulären

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Menstruation für mindestens zwölf aufeinanderfolgende Monate oder FSH und Östradiolwerte im Blut im postmenopausalen Bereich ohne alternative pathologische oder psychologische Gründe • Messbare Krankheit definiert durch RECIST v.1.1 oder Krankheit, die nur die Knochen betrifft (mit Knochenläsionen bestätigt durch CT, MRT oder Röntgenbilder), Tumorläsionen, die vorher bestrahlt wurden oder anderer lokoregionärer Therapie unterzogen wurden, wurden nur als messbar erachtet, wenn die Krankheitsprogression an der behandelten Stelle nach Beendigung der Therapie klar dokumentiert war • ECOG-Performance Status 0-2 • Angemessene Organ- und Markfunktion definiert als absolute Neutrophilenzahl ≥1.500/mm^3 (1,5 x 10^9/L), Thrombozytenzahl ≥100.000/mm^3 (100 x 10^9/L), Hämoglobin ≥9 g/dL (90 g/L), Serum-Kreatinin ≤1,5 x ULN oder geschätzte Kreatinin-Clearance ≥60 mL/min, kalkuliert nach methodischem Standard der Institution, Totalbilirubin ≤1,5 x ULN (<3 x ULN bei Gilbert-Syndrom), AST und/oder ALT ≤3 x ULN (≤5,0 x ULN bei Lebermetastasen), Alkalische Phosphatase ≤2,5 x ULN (≤5 x ULN bei Knochen- oder Lebermetastasen) • Entfernung aller akuten toxischen Wirkungen vorheriger Antikrebstherapien oder chirurgischer Verfahren nach NCI CTCAE-Grad Version 4.0 Grad ≤1 (ausgenommen Alopezie oder anderer Toxizitäten, die durch den Prüfarzt nicht als Sicherheitsrisiko für die Patientin erachtet wurden) • Willigkeit und Fähigkeit, die vorgesehen Visiten, den Behandlungsplan, Labortests und andere Studienprozeduren absolvieren zu können • Alle Patientinnen mussten zustimmen, Gewebeproben bereitzustellen für die zentralisierte,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		retrospektive Bestätigung des ER-Status und die Evaluation von Zusammenhängen zwischen Genen, Proteinen und RNA, die relevant sind für Pfade des Zellzyklus und Sensitivität/Resistenz gegen das Prüfpräparat, Neu entnommene Tumorproben von wiederkehrendem/metastasiertem Gewebe mussten nach Möglichkeit bereitgestellt werden, wenn solche eine Biopsie nicht praktikabel war oder nicht sicher durchgeführt werden konnte, konnten eventuell archivierte Tumorproben akzeptiert werden, in anderem Falle wurde ein Datenblock oder zwölf ungefärbte paraffin-eingebettete Gewebeproben (FFPE) für die Patiententeilnahme verlangt • Nachweis einer persönlich signierten und datierten Einwilligungserklärung, die zeigt, dass die Patientin (oder ein Bevollmächtigter) über alle relevanten Aspekte der Studie informiert wurde, bevor eine studienspezifische Aktivität durchgeführt wurde <u>Ausschlusskriterien:</u> • HER2-positiver Tumor bestimmt durch erbB-2 Genamplifikation nach FISH (HER2/CEP17 Verhältnis ≥2) oder chromogene in situ Hybridisierung (CISH) oder INFORM HER2 dual ISH oder Dokumentation der HER2-Überexpression nach ICH (definiert als IHC3+ oder IHC2+ durch Bestätigung mit FISH oder CISH) basierend auf lokalen Laborergebnissen, aus den von den Sponsoren genehmigten Proben. Wenn der HER2-Status nicht verfügbar war oder eine andere als die genehmigte Probe verwendet wurde, musste vor der Randomisierung ein Test durchgeführt/wiederholt werden, der eine der Proben verwendete. Wenn die Gewebeproben von beiden Tumoren, (der erste und der wiederkehrende/metastasierte) verfügbar waren, sollte die HER2-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Messung mit der aktuelleren Probe vorgenommen werden, um eine Teilnahme möglich zu machen. • Patientinnen mit fortgeschrittener, symptomatischer, viszeraler Verbreitung, die das Risiko lebensbedrohlicher Komplikationen in absehbarer Zeit bergen (einschließlich Patientinnen mit massiven unkontrollierten Effusionen pleural, perikardial und peritoneal), Lungen Lymphangitis und über 50% Leberbeteiligung) • Bekannte aktive unkontrollierte oder symptomatische ZNS-Metastasen, karzinomatöse Meningitis oder leptomeningeale Krankheit, zerebrale Ödeme und/oder fortschreitendes Wachstum. Patientinnen mit ZNS-Metastasen oder Rückenmarkskompression konnten eingeschlossen werden, wenn sie (z. B. durch Radiotherapie oder stereotaktischen Eingriff) behandelt waren und mindestens seit vier Wochen vor der Randomisierung klinisch stabil abseits von Antikonvulsanten und Stereoiden waren • Frühere neoadjuvante oder adjuvante Behandlung mit nicht-steroidalen Aromatase-Inhibitoren (z. B. Anastrozol oder Letrozol) mit Krankheitsrückkehr während oder innerhalb von zwölf Monaten nach Beendigung der Behandlung • Frühere Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor • Patientinnen, die innerhalb der sieben Tage vor der Randomisierung behandelt waren mit Lebensmitteln oder Medikamenten, die als CYP3A4-Inhibitoren–induktoren bekannt sind oder die das QT-Intervall verlängern (z. B. Amprenavir, Mibefradil, Telaprevier, Felbamate, Grapefruit) • Größere Eingriffe, Chemotherapie, Bestrahlungstherapie oder andere Anti-Krebs-Therapie innerhalb von zwei Wochen vor der Randomisierung, Patientinnen, die vorherige Bestrahlung ≥25% des Knochenmarks erhielten, wurden

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		komplett ausgeschlossen • Jegliche andere Malignität innerhalb von drei Jahren vor der Randomisierung, außer angemessen behandeltes Basalzell- oder Plattenepithelkarzinomen (Hautkrebs) oder Karzinome in situ des Cervix • QTc-Intervall >480ms (basierend auf dem Mittelwert des dreifachen EKGs, familiäre oder persönliche Geschichte mit Langzeit- oder Kurzzeit-QT-Syndrom, Brugada-Syndrom, bekannte Krankheitsgeschichte mit QTc-Verlängerung oder Torsade de Pointes • Unkontrollierte Störungen des Elektrolythaushalts, die die Wirkungen eines QTc-verlängernden Medikaments (wie Hypokalziämie, Hypokaliämie und Hypomagnesiämie) verstärken • Innerhalb der sechs Monate vor der Randomisierung: myokardialer Infarkt, schwere/instabile Angina, anhaltende kardiale Dysrhythmie des NCI-CTCAE-Grad ≥2, Vorhofflimmern, koronare/periphere Bypassoperation, symptomatischer kongestiver Herzfehler, zerebrovaskuläre Vorfälle einschließlich vorübergehender Durchblutungsstörung und Lungenembolie • Aktive entzündliche Darm-erkrankungen oder chronische Diarrhö, Kurzdarmsyndrom oder Eingriffe im oberen Magen-Darm-Trakt einschließlich gastrischer Resektion • Bekannte Hypersensitivität auf einen der verwendeten Wirkstoffe • Bekannte HIV-Infektion • Andere schwere akute oder chronische medizinische oder psychische Bedingungen, oder Laborauffälligkeiten, die eventuell ein Risiko kombiniert mit der Studienteilnahme vergrößern, die Interpretation der Studienergebnisse beeinträchtigen und – laut Prüfarzt – die Patientin ungeeignet für die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienteilnahme machen • Patientinnen, die Mitarbeiter sind und direkt an der Studiendurchführung beteiligt sind und deren Familienmitglieder • Teilnahme an anderen Studien mit Medikamenten in der Entwicklungsphase (Phasen 1-4) innerhalb von zwei Wochen vor der Randomisierung für diese Studie • Aktuelle oder aktive Suizidgedanken und -verhalten
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde an 186 Zentren in 17 Ländern durchgeführt: Australien, Belgien, Kanada, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Irland, Italien, Japan, Korea, Polen, Russland, Spanien, Taiwan, Ukraine, UK und USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Patientinnen im Studienarm A erhielten von Tag 1-21 jedes 28-tägigen Zyklus einmal täglich 125 mg Palbociclib oral, daraufhin folgten sieben Tage ohne Behandlung mit Palbociclib, dazu erhielten sie durchgängig 2,5 mg Letrozol einmal täglich oral. Im Kontrollarm erhielten die Patientinnen von Tag 1-21 jedes 28-tägigen Zyklus einmal täglich Placebo oral, daraufhin folgten sieben Tage ohne Behandlung, dazu erhielten sie durchgängig 2,5 mg Letrozol einmal täglich oral.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primäres Kriterium:</u> • Demonstration der Überlegenheit von Palbociclib in Kombination mit Letrozol über Placebo plus Letrozol bezüglich der Verlängerung des PFS bei postmenopausalen Frauen mit ER-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem Brustkrebs, die keine vorherige systematische Anti-Krebstherapie erhalten hatten <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> • Vergleich der Messwerte der Dauer der Tumorkontrolle und dem OS zwischen den Behandlungsarmen • Vergleich der Sicherheit und Verträglichkeit zwischen den Behandlungsarmen • Vergleich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen den Behandlungsarmen • Charakterisierung der Wirkungen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		von Palbociclib in therapeutischen Dosen in Kombination mit Letrozol auf das QTc-Intervall in dieser Patientenpopulation • Bestimmung der Plasmakonzentration durch Palbociclib in dieser Patientenpopulation und Erforschung der Zusammenhänge zwischen Exposition und Ansprechen und/oder Sicherheitsergebnissen • Charakterisierung von Veränderungen der Gene, Proteine und RNA, die relevant für den Zellzyklus (wie z. B. CCND1 Amplifikation, CDKN2A Deletion), die Wirkstoffzieleziele (z. B. CDK 4/6) und Tumorsensitivität, bzw. –resistenz (z. B. Ki67, pRb) im Tumorgewebe sind
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht berichtet
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Gesamtzahl dieser Studie für das PFS basiert auf den Annahmen, dass das mediane PFS für Patientinnen, die Placebo plus Letrozol als Erstlinientherapie bei neun Monate liegt und die Risikoreduktion bei 31% (ein HR von 0,69) oder dass eine Verbesserung von 44% des medianen PFS auf 13 Monate durch Palbociclib+Letrozol Behandlung statistisch signifikant ist. Mit einer Interimsanalyse nach 65% der Gesamtereignisse des PFS, werden 347 Ereignisse in den beiden Studienarmen im Zuteilungsverhältnis 2:1 benötigt, um mit 90% Power ein HR von 0,69 bei einem einseitigen, unstratifizierten Log-Rank-Test ein Signifikanzlevel von 0,025 bestätigen zu können. Bei einer angenommen Abbruchrate von 15% in jedem Behandlungsarm und um eine ungleichmäßige Aufnahme in die Studie über eine 15-mMonate und einer Nachbeobachtungszeit von etwa zehn Monaten nach Aufnahme der letzten Patientin, benötigt man eine Gesamtzahl von annähernd 650 Patientinnen (~433 im Palbociclib+Letrozol-Arm und ~217 im Placebo+Letrozol-Arm). Die Studie zeigt ein positives Ergebnis, wenn der einseitige, stratifizierte Log-Rank-Test für PFS basierend auf den Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung signifikant mit einem Level

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		von 0,000013 bei der Interims- oder 0,025 bei der finalen Analyse zugunsten der Behandlung mit Palbociclib+Letrozol ist. Diese Stichprobengröße erlaubt auch eine Messung des sekundären Endpunkts OS. Es ergab sich aus einer berichteten Phase-3-Studie mit ähnlicher Patientenpopulation ein OS Ergebnis von 34 Monaten für den Behandlungsarm mit Letrozol. Dieser Wert als Annahme mit einer hypothetischen Risikoreduktion von 26% (HR von 0,74) oder einer 35%-igen Verbesserung des medianen OS (von 34 auf 46 Monaten) bei Patientinnen, die mit Palbociclib+Letrozol behandelt werden und einer Follow-up-Periode von etwa 68 Monaten, verlangt bei einem einseitigen, unstratifizierten Log-Rank-Test 390 Ereignisse, um ein Signifikanzlevel von 0,025 und Power von 80% und einen Unterschied zu bestätigen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es war eine Interimsanalyse geplant, die den frühzeitigen Abbruch der Studie erlaubt, für die Prüfung von Wirksamkeit und um die Sicherheit der Studienkombination zu messen und eventuell die Gesamtzahl anzupassen. Die Zwischenanalyse wurde nach 226 PFS Ereignissen (Krankheitsprogression oder Tod), also 65% der erwarteten Gesamtzahl an Ereignissen, durchgeführt. Es wurde die Haybittle-Peto-Wirksamkeitsgrenze ($z \geq 4{,}2059$, $p \leq 0{,}000013$) benutzt, um die Nullhypothese abzulehnen. Bei Überschreitung dieser, sollte die Studie wegen gezeigter Wirksamkeit gestoppt werden. Ein HR<1 zeigt einen Effekt zugunsten der Behandlung mit Palbociclib. Bei einem HR≥1sollte die Studie wegen Nicht-Wirksamkeit gestoppt werden.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Durch IRT (interactive randomization technology) wurde den Patientinnen eine Identifikationsnummer zugeteilt und den Behandlungsgruppen zugeordnet.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patientinnen wurden nach Existenz von Viszeralen Metastasen (ja vs. nein), krankheitsfreiem Intervall seit Beenden der früheren (neo-)adjuvanten Antikrebs-Therapie (de novo metastasierend, ≤12 Monate, >12 Monate) und nach Art der vorher erhaltenen (neo-)adjuvanten Antikrebs-Therapie (hormonelle Therapie vs. keine hormonelle Therapie)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter, zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung wurde mit Hilfe einer zentralen Internet-/Telefonregistrierung vorgenommen (IRT). Die Geheimhaltung der Behandlungsfolge wurde hierdurch gewährleistet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nachdem die Patientinnen die Einverständniserklärung unterschrieben und die notwendigen Baseline-Messungen vollzogen hatten, wurde eine Vorerfassung durchgeführt (die die Auswahlkriterien und Stratifizierungsfaktoren erfasste) und an den Sponsor gesendet für die Zustimmung zur Randomisierung. Nach der Zustimmung kontaktierte das Zentrum das zentralisierte Internet/Telefon- Registrierungssystem (IRT) nach Anleitung, um die Patientin in die Studie aufzunehmen. Hiermit wurden die Patientinnen in einem 2:1 Verhältnis aufgeteilt und entsprechend stratifiziert.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Prüfärzte und Patientinnen waren verblindet und durften dies nur in Notfällen aufheben, um die Sicherheit der Patientinnen zu gewährleisten.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Patientinnen erhielten Palbociclib in Kapseln, die je nach Dosierung unterschiedlich gefärbt waren. Die Placebo-Kapseln entsprachen in Größe und Farbe den jeweiligen Dosierungsstärken der Studienmedikation.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Analysis-Sets:</u> Die ITT-Analysis-Set (Volles Analyse-Set) schließt alle Patientinnen ein, die einer Studienmedikation nach beginnender Randomisierung zugeteilt wurden, unabhängig davon ob sie diese auch erhalten hatten. Die ITT-Analysis-Set ist die Primärpopulation für die Wirksamkeitsendpunkte und Patientencharakteristika. Das Safety-Analyse-Set schließt alle Patientinnen ein, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, mit Behandlungszuordnungen nach der tatsächlichen Studienbehandlung. Das Safety-Analyse-Set ist die Primärpopulation für Behandlungsverwaltung, Beschwerden und Sicherheit Weitere Analyse-Sets waren das QTc-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Analyse-Set, das Okular-Analyse-Set, das Pharmakokinetische Analyse-Set, das Biomarker-Analyse-Set und das PRO-Analyse-Set. Alle Wirksamkeitsanalysen wurden anhand der ITT-Analysis-Set. Alle Analysen wurden mit Hilfe des SAS Version 9.1.3 oder höher durchgeführt. Die Primär- und Sekundäranalysen des Endpunkts waren abhängig von den Krankheitsmessungen (PFS, Objective Response, DOR und DC) und basierten auf den Beurteilungen des Prüfarztes bezüglich Ansprechen und Progression der Krankheit. Zusätzlich ergänzten Zweitanalysen einer unabhängige Gruppe die retrospektive Überprüfung der radiografischen Bilder und klinischen Informationen, die während der Studie gesammelt wurden, um die im Protokoll definierten Endpunkte Ansprechen der Krankheit und Bestimmungen zur Progression durch den Prüfarzt zu verifizieren. Diese Zweitanalysen wurden als sekundär und unterstützend gehandhabt. Alle Analysen werden mit einem Signifikanzlevel von 0,025 (einseitiger Test) durchgeführt. Die Primäranalyse wird mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt und –wenn angemessen- grafisch dargestellt. Die mediane Ereigniszeit und das korrespondierende zweiseitige 95%-KI für den Median wird für PFS dargestellt. Das HR und das zugehörige 95%-KI werden geschätzt. Ein Log-Rank-Test, der nach Krankheitsort stratifiziert wird, vergleicht das PFS der beiden Behandlungsarme. Es werden einige Sensitivitätsanalysen bezüglich des PFS durchgeführt um die Robustheit der Analyse des PFS beurteilen zu können.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Die potenziellen Einflüsse der Stratifizierungsfaktoren und der Patientencharakteristika zur Baseline (wie Alter, Ethnie, ECOG Performance Status usw.) werden evaluiert.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt	a) 666 Frauen wurden randomisiert, davon 444 in den Palbociclib+Letrozol-Arm und 222 in den Placebo+Letrozol-Arm b) Alle Patientinnen wurden behandelt c) ITT-Analysis-Set besteht aus allen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	wurden	randomisierten Patienten
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	*s. Flowchart* Krankheitsfortschritt/Rückfall: n=297 Unerwünschtes Ereignis: n=29 Allgemeine Verschlechterung des Gesundheitszustands: n=25 Patientin nicht länger bereit, Studie fortzusetzen: n=21 Weitere Gründe: n=10 Tod: n=8 Protokollverletzung: n=8 Lost to follow-up: n=1 Vom Sponsor beendet: n=1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Zwischen Februar 2013 und Juli 2014 fand die Randomisierung statt. Data Cutoff Date war der 26.02.2016.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nicht zutreffend
a: nach CONSORT 2010.		
ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CCND1: Cyclin D1; CDK: Cyclin-abhängige Kinase; CDKN2A: Cyclin-abhängige Kinase-Inhibitor 2A; CEP17: Centromeric Probe for Chromosome 17; CISH: Chromogene in situ Färbung; CT: Computertomografie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DC: Krankheitskontrolle; DOR: Dauer des Ansprechens; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EKG: Elektrokardiogramm; ER: Östrogenrezeptor; FDA: (US) Food and Drug Administration; FFPE: Formalin-Fixed Paraffin Embedded; FISH: Fluorescence In Situ Hybridization; FSH: Follikelstimulierendes Hormon; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor-2; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HR: Hazard Ratio; IHC: Immunhistochemie; IRT: Interactive Randomization Technology; ISH: In situ Hybridisierung; ITT: Intent to treat; KI: Konfidenzintervall; Ki67: Nuclear protein identified by the Ki67 monoclonal antibody; MRT: Magnetresonanztomografie; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; pRb: Retinoblastoma Susceptibility Gene Product; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; QTc: Frequenzkorrigierte QT-Zeit; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; RNA: Ribonukleinsäure; ULN: Oberer Grenzwert; ZNS: Zentrales Nervensystem		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

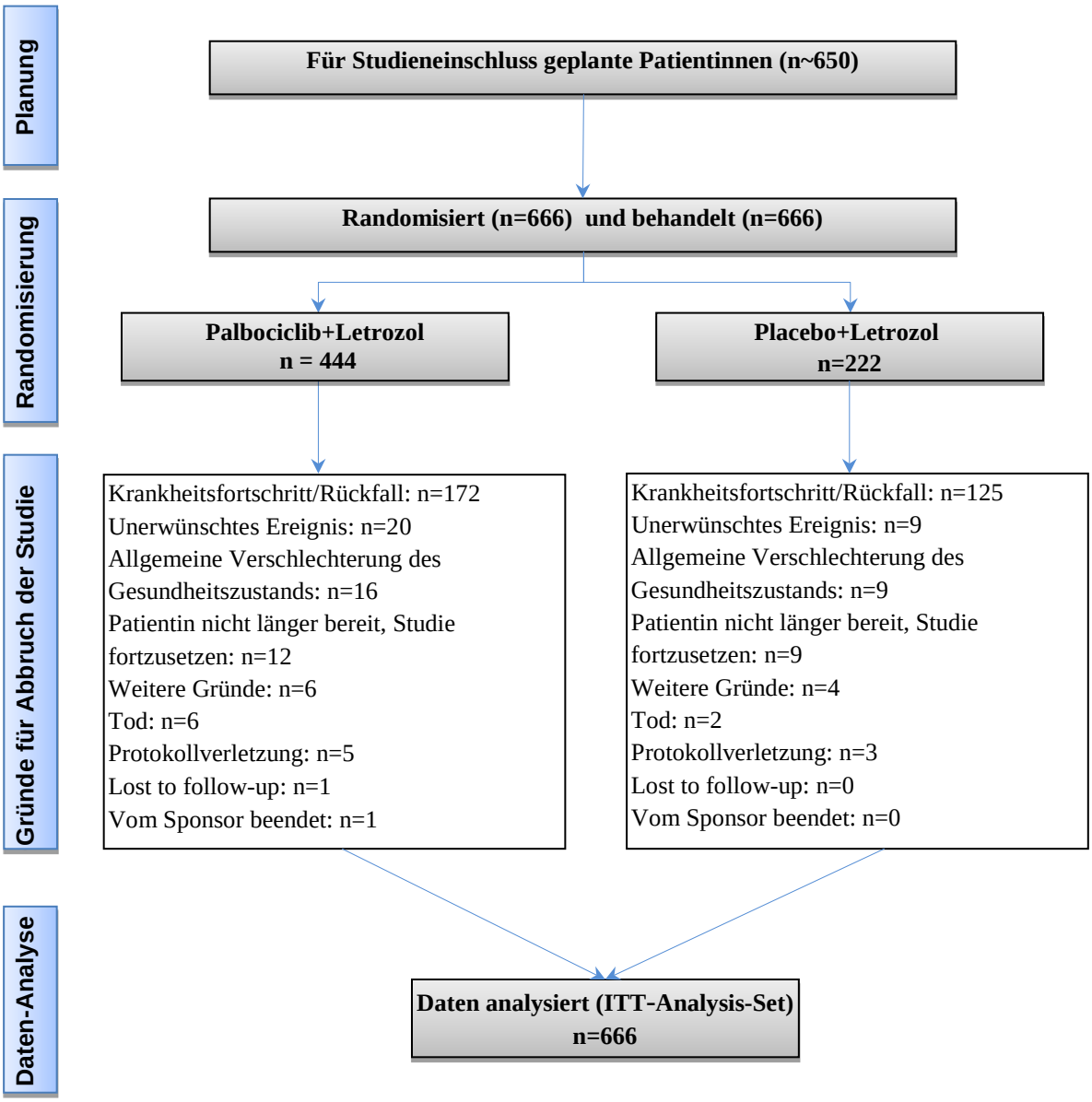

Abbildung 165: Flowchart für Studie PALOMA-2

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-117 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PALOMA-1/Phase II

Studie: _PALOMA-1/Phase II_____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report vom 28.07.2015: Phase-I/2, Open-Label, Randomized Study of the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Letrozole Plus PD 0332991 (Oral CDK 4/6 Inhibitor) and Letrozole Single Agent for the First-Line Treatment of ER-Positive, HER2-Negative Advanced Breast Cancer in Postmenopausal Women	CSR

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine Phase-I/II-Studie. In Phase I wurde nicht randomisiert, alle Patientinnen wurden mit Palbociclib und Letrozol behandelt. In Phase II wurden die Patientinnen in zwei Behandlungsgruppen randomisiert. Alle folgenden Angaben beziehen sich auf den Phase-II-Teil der Studie PALOMA-1.

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium, falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Zentrale Randomisierung über ein IWRS.

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium, falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium, falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Zentrale Randomisierung über ein IWRS

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium, falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium, obligate Begründung für die Einstufung:

PALOMA-1 ist eine offene Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium, obligate Begründung für die Einstufung:

PALOMA-1 ist eine offene Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium, falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium, falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei Studie PALOMA-1/Phase II handelt sich um eine randomisierte, offene Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat mittels eines IWRS erzeugt, die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt. Es war keine Verblindung von Patientinnen und Behandler vorgesehen. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass durch das offene Studiendesign keine Verzerrung der Ergebnisse hervorgerufen wird, insbesondere bei den objektiv gemessenen Endpunkten. Darüber hinaus wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert, somit wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie als niedrig eingestuft.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: _Gesamtüberleben (OS)_____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium, obligate Begründung für die Einstufung

PALOMA-1 ist eine offene Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium, falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium, falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium, falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patientinnen erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial trotz des offenen Designs für diese Studie in Hinblick auf den Endpunkt OS als niedrig eingeschätzt, da es sich um einen objektiv gemessenen Endpunkt handelt.

Endpunkt: _Progressionsfreies Überleben (PFS)_____

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium, obligate Begründung für die Einstufung

PALOMA-1 ist eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium, falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium, falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium, falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patientinnen erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Da eine Verzerrung aufgrund des offenen Designs nicht ausgeschlossen werden kann wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Endpunkt: _Unerwünschte Ereignisse (UE)_____

In der Studie PALOMA-1 werden die UE standardisiert gemäß GCP Standards erfasst und nach MedDRA kodiert. Daher erfolgt die Bewertung des Verzerrungspotenzials gemeinsam für alle hier betrachteten Operationalisierungen der UE.

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium, obligate Begründung für die Einstufung

PALOMA-1 ist eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium, falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium, falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium, falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patientinnen erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Da eine Verzerrung aufgrund des offenen Designs nicht ausgeschlossen werden kann wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Tabelle 4-118 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PALOMA-2

Studie: _PALOMA-2_____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report vom 4.10.2016: A Randomized, Multicenter, Double-Blind Phase 3 Study Of PD-0332991 (Oral CDK 4/6 Inhibitor) Plus Letrozole Versus Placebo Plus Letrozole For The Treatment Of Postmenopausal Women With ER (+), HER2 (-) Breast Cancer Who Have Not Received Any Prior Systemic Anti-Cancer Treatment For Advanced Disease	CSR

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte und placebokontrollierte Phase-III-Studie.

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium, falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Zentrale Randomisierung mittels IRT

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium, falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium, falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Zentrale Randomisierung mittels IRT

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium, falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium, obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium, falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium, falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei Studie PALOMA-2 handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat mittels eines IRT erzeugt, die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt. Patientinnen und Behandler waren verblindet. Darüber hinaus wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert, somit wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie als niedrig eingestuft.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: _Progressionsfreies Überleben (PFS)_____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium, obligate Begründung für die Einstufung

PALOMA-2 ist eine doppelblinde Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium, falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium, falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium, falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patientinnen erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diese Studien in Hinblick auf den Endpunkt PFS als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: _ Zeit bis zur ersten nachfolgenden (intravenösen) Chemotherapie _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium, obligate Begründung für die Einstufung

PALOMA-2 ist eine doppelblinde Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium, falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium, falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium, falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patientinnen erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diese Studien in Hinblick auf den Endpunkt Zeit bis zu einer (intravenösen) Folgechemotherapie als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Symptomatik: EQ-5D

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium, obligate Begründung für die Einstufung

PALOMA-2 ist eine doppelblinde Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium, falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium, falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium, falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In das PRO-Analysis-Set wurden diejenigen Patientinnen eingeschlossen, für die die PRO-Erhebung zur Baseline und zu mindestens einem weiteren Zeitpunkt vor Behandlungsende vorliegt .Die Rücklaufquoten auf das PRO-Analysis-Set bezogen entsprechen den Anforderungen von ≥70% über alle Zyklen. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie in Hinblick auf den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D) als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität: FACT-G und FACT-B

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium, obligate Begründung für die Einstufung

PALOMA-2 ist eine doppelblinde Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium, falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium, falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium, falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In das PRO-Analysis-Set wurden diejenigen Patientinnen eingeschlossen, für die die PRO-Erhebung zur Baseline und zu mindestens einem weiteren Zeitpunkt vor Behandlungsende vorliegt .Die Rücklaufquoten auf das PRO-Analysis-Set bezogen entsprechen über alle Zyklen den Anforderungen von ≥70%. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie in Hinblick auf den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-G und FACT-B) als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: _Unerwünschte Ereignisse (UE)_____

In der Studie PALOMA-2 werden die UE standardisiert gemäß GCP Standards erfasst und nach MedDRA kodiert. Daher erfolgt die Bewertung des Verzerrungspotenzials gemeinsam für alle hier betrachteten Operationalisierungen der UE.

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium, obligate Begründung für die Einstufung

PALOMA-2 ist eine doppelblinde Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium, falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium, falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium, falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen randomisierten Patientinnen erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie in Hinblick auf den Endpunkt UE als niedrig eingeschätzt.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend, B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium, falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium, falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium, falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium, falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium, obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert, Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*

- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte, in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium, falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O’Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium, falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

_____

_____

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium, obligate Begründung für die Einstufung:

   _____

   _____

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

   ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
   - Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und

es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium, falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium, falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium, falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung

bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung: