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 B

Behandlung von Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 22.11.2016

Inhaltsverzeichnis

Seite

Inhaltsverzeichnis ... 1
Tabellenverzeichnis ... 4
Abbildungsverzeichnis ... 12
Abkürzungsverzeichnis ... 40
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 44
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 45
4.2 Methodik ... 63
4.2.1 Fragestellung ... 63
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 66
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 72
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 72
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 72
4.2.3.3 Suche in Studienregistern ... 74
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien ... 75
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 75
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 77
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 77
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 78
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 94
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 95
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 95
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 97
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 99
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 99
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 99
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 99
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 100
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 103
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 104
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 105
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 105
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 118
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 119
4.3.1.3.1 Gesamtüberleben (OS) – RCT ... 120
4.3.1.3.2 Progressionsfreies Überleben – RCT ... 127
4.3.1.3.3 Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie – RCT ... 138
4.3.1.3.4 Symptomatik anhand des EQ-5D VAS, der Items des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23 – RCT ... 144

4.3.1.3.4.1 EQ-5D VAS ... 154
4.3.1.3.4.2 EORTC QLQ-C30 ... 155
4.3.1.3.4.3 EORTC QLQ-BR23 ... 179
4.3.1.3.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23 – RCT ... 191
4.3.1.3.5.1 EORTC QLQ-C30 ... 196
4.3.1.3.5.2 EORTC QLQ-BR23 ... 212
4.3.1.3.6 Unerwünschte Ereignisse – RCT ... 224
4.3.1.3.7 Subgruppenanalysen – RCT ... 318
4.3.1.3.7.1 Subgruppenergebnisse zu OS ... 339
4.3.1.3.7.2 Subgruppenergebnisse zu PFS ... 343
4.3.1.3.7.3 Subgruppenergebnisse zu Symptomatik ... 348
4.3.1.3.7.4 Subgruppenergebnisse zu Gesundheitsbezogene Lebensqualität ... 402
4.3.1.3.7.5 Subgruppenergebnisse zu Unerwünschte Ereignisse ... 447
4.3.1.3.8 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 560
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 564
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 564
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 564
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 564
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 565
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 565
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 567
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 568
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 568
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 568
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 569
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 569
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 570
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 571
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 571
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 571
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 571
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 571
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 572
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ... 572
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 573
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 573
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 574
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 594
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 595
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 595

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 595
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 595
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 596
4.5.4.1 Methodik für die Verwendung von Surrogatendpunkten ... 597
4.5.4.1.1 Fragestellung ... 597
4.5.4.1.2 Kriterien für den Einschluss von Studien ... 597
4.5.4.1.3 Informationsbeschaffung ... 601
4.5.4.1.4 Statistische Methodik ... 602
4.5.4.2 Ergebnisse zur Verwendung von Surrogatendpunkten ... 604
4.5.4.2.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung ... 604
4.5.4.2.2 Charakteristika der eingeschlossenen Studien ... 628
4.5.4.2.3 Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studien ... 641
4.5.4.2.4 Ergebnisse der STE-Analyse ... 643
4.5.4.3 Fazit zur Verwendung von Surrogatendpunkten ... 652
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien ... 653
4.7 Referenzliste ... 654
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 667
Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 668
Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche ... 672
Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 672
Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen ... 672
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern ... 676
Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 676
Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche ... 677
Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 677
Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen ... 677
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 678
Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 679
Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche ... 679
Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 680
Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen ... 680
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) ... 735
Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 736
Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche ... 754
Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 754
Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen ... 754
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 755
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 770

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene, basierend auf den Resultaten der Studie PALOMA-3 (Gesamtpopulation) 46

Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein-/Ausschlusskriterien für die Selektion von Studien für die Nutzenbewertung 70

Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 100

Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 100

Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 103

Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 104

Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 106

Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 108

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Demografie, Studie PALOMA-3, ITT-Analysis-Set, **Gesamtpopulation**) 108

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Demografie, Studie PALOMA-3, ITT-Analysis-Set, **postmenopausale Patientinnen**) 109

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Demografie, Studie PALOMA-3, ITT-Analysis-Set, **prä-/perimenopausale Patientinnen**) 109

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Krankheitscharakteristika, Studie PALOMA-3, ITT-Analysis-Set, **Gesamtpopulation**) 110

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Krankheitscharakteristika, Studie PALOMA-3, ITT-Analysis-Set, **postmenopausale Patientinnen**) 111

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Krankheitscharakteristika, Studie PALOMA-3, ITT-Analysis-Set, **prä-/perimenopausale Patientinnen**) 111

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Behandlungsdauer [Tage], Studie PALOMA-3, Safety-Analysis-Set, **Gesamtpopulation**) 112

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Behandlungsdauer [Tage], Studie PALOMA-3, Safety-Analysis-Set, **postmenopausale Patientinnen**) 113

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Behandlungsdauer [Tage], Studie PALOMA-3, Safety-Analysis-Set, **prä-/perimenopausale Patientinnen**) 114

Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 119

Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 120

Tabelle 4-20: Operationalisierung von Gesamtüberleben (OS) 121

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben (OS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 122

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Gesamtüberleben (OS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, ITT-Analysis-Set, **Gesamtpopulation**) 123

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Gesamtüberleben (OS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, ITT-Analysis-Set, **postmenopausale Patientinnen**) 124

Tabelle 4-24: Ergebnisse für Gesamtüberleben (OS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, ITT-Analysis-Set, **prä-/perimenopausale Patientinnen**) 125

Tabelle 4-25: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben (PFS) 129

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreies Überleben (PFS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 130

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Progressionsfreien Überleben (PFS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, ITT-Analysis-Set, **Gesamtpopulation, Datenschnitt vom 05.12.2014**) 131

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Progressionsfreien Überleben (PFS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, ITT-Analysis-Set, **Gesamtpopulation, Datenschnitt vom 23.10.2015**) 132

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Progressionsfreien Überleben (PFS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, ITT-Analysis-Set, **postmenopausale Patientinnen, Datenschnitt vom 05.12.2014**) 133

Tabelle 4-30: Ergebnisse für Progressionsfreien Überleben (PFS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, ITT-Analysis-Set, **postmenopausale Patientinnen, Datenschnitt vom 23.10.2015**) 134

Tabelle 4-31: Ergebnisse für Progressionsfreien Überleben (PFS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, ITT-Analysis-Set, **prä-/perimenopausale Patientinnen, Datenschnitt vom 05.12.2014**) 135

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Progressionsfreien Überleben (PFS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, ITT-Analysis-Set, **prä-/perimenopausale Patientinnen, Datenschnitt vom 23.10.2015**) 136

Tabelle 4-33: Operationalisierung von Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie ... 140

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 141

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, ITT-Analysis-Set, **Gesamtpopulation**) 142

Tabelle 4-36: Operationalisierung von Symptomatik anhand des EQ-5D VAS, der Items des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23 - RCT 146

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik anhand des EQ 5D VAS, der Items des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 148

Tabelle 4-38: Anteil der Patientinnen mit Bewertung des EORTC QLQ-C30 (PALOMA-3, PRO-Analysis-Set, **Gesamtpopulation**) 149

Tabelle 4-39: Anteil der Patientinnen mit Bewertung des EORTC QLQ-C30 (PALOMA-3, PRO-Analysis-Set, **postmenopausale Patientinnen**) 150

Tabelle 4-40: Anteil der Patientinnen mit Bewertung des EORTC QLQ-C30 (PALOMA-3, PRO-Analysis-Set, **prä-/perimenopausale Patientinnen**) 150

Tabelle 4-41: Anteil der Patientinnen mit Bewertung des EORTC QLQ-BR23 (PALOMA-3, PRO-Analysis-Set, **Gesamtpopulation**) 151

Tabelle 4-42: Anteil der Patientinnen mit Bewertung des EORTC QLQ-BR23 (PALOMA-3, PRO-Analysis-Set, **postmenopausale Patientinnen**) 152

Tabelle 4-43: Anteil der Patientinnen mit Bewertung des EORTC QLQ-BR23 (PALOMA-3, PRO-Analysis-Set, **prä-/perimenopausale Patientinnen**) 153

Tabelle 4-44: Ergebnisse für EQ-5D VAS aus RCT (MMRM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, PRO-Analysis-Set, **Gesamtpopulation**) 154

Tabelle 4-45: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (klinisch signifikante Zunahme des Scores um ≥10 Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, PRO-Analysis-Set, **Gesamtpopulation**) 155

Tabelle 4-46: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (klinisch signifikante Zunahme des Scores um ≥10 Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, PRO-Analysis-Set, **postmenopausale Patientinnen**) 158

Tabelle 4-47: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (klinisch signifikante Zunahme des Scores um ≥10 Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, PRO-Analysis-Set, **prä-/perimenopausale Patientinnen**) 161

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Symptomatik (Baseline und Veränderung von Baseline zu Behandlungsende) anhand des EORTC QLQ-C30 aus RCT (MMRM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, PRO-Analysis-Set, **Gesamtpopulation**) 164

Tabelle 4-49: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23 (klinisch signifikante Zunahme des Scores um ≥10 Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, PRO-Analysis-Set, **Gesamtpopulation**) 179

Tabelle 4-50: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23 (klinisch signifikante Zunahme des Scores um ≥10 Punkte zu einer

oder mehr Visiten nach Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, PRO-Analysis-Set, **postmenopausale Patientinnen**) 181

Tabelle 4-51: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23 (klinisch signifikante Zunahme des Scores um ≥10 Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, PRO-Analysis-Set, **prä-/perimenopausale Patientinnen**) 183

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Symptomatik (Baseline und Veränderung von Baseline zu Behandlungsende) anhand des EORTC QLQ-BR23 aus RCT (MMRM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, PRO-Analysis-Set, **Gesamtpopulation**) 184

Tabelle 4-53: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der Items des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23 - RCT 193

Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der Items des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 194

Tabelle 4-55: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (klinisch signifikante Abnahme des Scores um ≥10 Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, PRO-Analysis-Set, **Gesamtpopulation**) 196

Tabelle 4-56: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (klinisch signifikante Abnahme des Scores um ≥10 Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, PRO-Analysis-Set, **postmenopausale Patientinnen**) 198

Tabelle 4-57: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (klinisch signifikante Abnahme des Scores um ≥10 Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, PRO-Analysis-Set, **prä-/perimenopausale Patientinnen**) 200

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Baseline und Veränderung von Baseline zu Behandlungsende) anhand des EORTC QLQ-C30 aus RCT (MMRM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, PRO-Analysis-Set, **Gesamtpopulation)** 202

Tabelle 4-59: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23 (klinisch signifikante Abnahme des Scores um ≥10 Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, PRO-Analysis-Set, **Gesamtpopulation**) 212

Tabelle 4-60: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23 (klinisch signifikante Abnahme des Scores um ≥10 Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, PRO-Analysis-Set, **postmenopausale Patientinnen**) 214

Tabelle 4-61: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23 (klinisch signifikante Abnahme des Scores um ≥10 Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, PRO-Analysis-Set, **prä-/perimenopausale Patientinnen**) 216

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Baseline und Veränderung von Baseline zu Behandlungsende) anhand des EORTC QLQ-BR23 aus RCT (MMRM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, PRO-Analysis-Set, **Gesamtpopulation)** 217

Tabelle 4-63: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen 226

Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 229

Tabelle 4-65: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, Safety-Analysis-Set, **Gesamtpopulation, Datenschnitt vom 05.12.2014**) 230

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, Safety-Analysis-Set, **Gesamtpopulation, Datenschnitt vom 31.07.2015**) 234

Tabelle 4-67: Ergebnisse für rekurrente unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, Safety-Analysis-Set, **Gesamtpopulation, Datenschnitt vom 05.12.2014**) 239

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, Safety-Analysis-Set, **postmenopausale Patientinnen, Datenschnitt vom 05.12.2014**) 244

Tabelle 4-69: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, Safety-Analysis-Set, **postmenopausale Patientinnen, Datenschnitt vom 31.07.2015**) 249

Tabelle 4-70: Ergebnisse für rekurrente unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, Safety-Analysis-Set, **postmenopausale Patientinnen, Datenschnitt vom 05.12.2014**) 254

Tabelle 4-71: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, Safety-Analysis-Set, **prä- und perimenopausale Patientinnen, Datenschnitt vom 05.12.2014**) 259

Tabelle 4-72: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, Safety-Analysis-Set, **prä- und perimenopausale Patientinnen, Datenschnitt vom 31.07.2015**) 263

Tabelle 4-73: Ergebnisse für rekurrente unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, Safety-Analysis-Set, **prä-/perimenopausale Patientinnen, Datenschnitt vom 05.12.2014**) 268

Tabelle 4-74: Ergebnisse der Subgruppenanalysen: Tabelle der Interaktions-p-Werte aus Cox-Modellen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, ITT/PRO/Safety-Analysis-Set, **Gesamtpopulation**) 323

Tabelle 4-75: Ergebnisse der Subgruppenanalysen: Tabelle der Interaktions-p-Werte aus Cox-Modellen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, ITT/PRO/Safety-Analysis-Set, **postmenopausale Patientinnen**) 327

Tabelle 4-76: Ergebnisse der Subgruppenanalysen: Tabelle der Interaktions-p-Werte aus Cox-Modellen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, ITT/PRO/Safety-Analysis-Set, **prä-/perimenopausale Patientinnen**) 331

Tabelle 4-77:Gegenüberstellung der tatsächlichen Anzahl und der unter Unabhängigkeit erwarteten Anzahl von Hinweisen auf und Belegen für Effektmodifikationen 335

Tabelle 4-78: Subgruppenergebnisse für Endpunkt OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, PRO-Analysis-Set, **Gesamtpopulation**) 339

Tabelle 4-79: Subgruppenergebnisse für Endpunkt OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, PRO-Analysis-Set, **postmenopausale Patientinnen**) 341

Tabelle 4-80: Subgruppenergebnisse für Endpunkt PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, PRO-Analysis-Set, **Gesamtpopulation**) 343

Tabelle 4-81: Subgruppenergebnisse für Endpunkt PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, PRO-Analysis-Set, **postmenopausale Patientinnen**) 345

Tabelle 4-82: Subgruppenergebnisse für Endpunkt PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, PRO-Analysis-Set, **prä- und perimenopausale Patientinnen**) 347

Tabelle 4-83: Subgruppenergebnisse für Endpunkt Symptomatik aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, PRO-Analysis-Set, **Gesamtpopulation**) 348

Tabelle 4-84: Subgruppenergebnisse für Endpunkt Symptomatik aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, PRO-Analysis-Set, **postmenopausale Patientinnen**) 372

Tabelle 4-85: Subgruppenergebnisse für Endpunkt Symptomatik aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, PRO-Analysis-Set, **prä-/perimenopausale Patientinnen**) 397

Tabelle 4-86: Subgruppenergebnisse für Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, PRO-Analysis-Set, **Gesamtpopulation**) 402

Tabelle 4-87: Subgruppenergebnisse für Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, PRO-Analysis-Set, **postmenopausale Patientinnen**) 422

Tabelle 4-88: Subgruppenergebnisse für Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, PRO-Analysis-Set, **prä-/perimenopausale Patientinnen**) 444

Tabelle 4-89: Subgruppenergebnisse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, Safety-Analysis-Set, **Gesamtpopulation**) 447

Tabelle 4-90: Subgruppenergebnisse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, Safety-Analysis-Set, **postmenopausale Patientinnen**) 504

Tabelle 4-91: Subgruppenergebnisse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, Safety-Analysis-Set, **prä-/perimenopausale Patientinnen**)..... 556
Tabelle 4-92: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 565
Tabelle 4-93: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden..... 565
Tabelle 4-94: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... 566
Tabelle 4-95: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 566
Tabelle 4-96: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche..... 567
Tabelle 4-97: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 569
Tabelle 4-98: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... 569
Tabelle 4-99: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 570
Tabelle 4-100: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen..... 572
Tabelle 4-101: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Gesamtpopulation).... 575
Tabelle 4-102: Opiatgebrauch (WHO-Grade II und III) in der Studie PALOMA-3 585
Tabelle 4-103: Übersicht über den Zusatznutzen auf Endpunktebene..... 592
Tabelle 4-104: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens..... 595
Tabelle 4-105: Ein-/Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT für die Verwendung von Surrogatendpunkten 598
Tabelle 4-106: Übersicht der durchgeführten Sensitivitätsanalysen..... 604
Tabelle 4-107: Zuordnung von potenziell relevanten Volltexten für die Analyse des STE zu Studien mit ggf. entsprechenden Ausschlussgründen 608
Tabelle 4-108: Studienpool – RCT für die Analyse zur Verwendung von Surrogatendpunkten 628
Tabelle 4-109: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für die Analyse zur Verwendung von Surrogatendpunkten..... 630
Tabelle 4-110: Übersicht der Studienergebnisse zu den Endpunkten OS und PFS bzw. TTP – RCT für die Analyse zur Verwendung von Surrogatendpunkten 639
Tabelle 4-111: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für die Analyse zur Verwendung von Surrogatendpunkten..... 641
Tabelle 4-112: Zusammenschau der Ergebnisse zum STE aus der Gesamtanalyse (Setting 1) und den Sensitivitätsanalysen (Setting 2-4) 643
Tabelle 4-113 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in der Cochrane Library nach dem zu bewertenden Arzneimittel Palbociclib..... 669

Tabelle 4-114 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in Medline nach dem zu bewertenden Arzneimittel Palbociclib 670
Tabelle 4-115 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in Embase nach dem zu bewertenden Arzneimittel Palbociclib 671
Tabelle 4-116 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane nach RCT für die STE-Analyse 672
Tabelle 4-117 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in Medline nach RCT für die STE-Analyse 673
Tabelle 4-118 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in Embase nach RCT für die STE-Analyse 674
Tabelle 4-119 (Anhang): Liste der in der bibliografischen Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen zum zu bewertenden Arzneimittel im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente 679
Tabelle 4-120 (Anhang): Liste der in der bibliografischen Literaturrecherche nach RCT für die Analyse des STE im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente 680
Tabelle 4-121 (Anhang): Liste der in der bibliografischen Literaturrecherche nach RCT für die Analyse des STE ausgeschlossenen Dokumente der potenziell relevanten Volltexte 726
Tabelle 4-122 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PALOMA-3 756
Tabelle 4-123 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PALOMA-3 771

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Palbociclib (Ausschlussgründe: siehe Tabelle 4-2). 102

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Plot für OS aus RCT (**Gesamtpopulation**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 126

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Plot für OS aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 126

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Plot für OS aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 127

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Plot für PFS aus RCT (**Gesamtpopulation**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 137

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Plot für PFS aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 137

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Plot für PFS aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 138

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie aus RCT (**Gesamtpopulation**), Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 143

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie aus RCT (**Gesamtpopulation**), Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 144

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Plot für Fatigue aus RCT (**Gesamtpopulation**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 165

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Plot für Fatigue aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 165

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Plot für Fatigue aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 166

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Plot für Übelkeit und Erbrechen aus RCT (**Gesamtpopulation**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 166

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Plot für Übelkeit und Erbrechen aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 167

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Plot für Übelkeit und Erbrechen aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 167

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Plot für Schmerz aus RCT (**Gesamtpopulation**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 168

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Plot für Schmerz aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 168

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Plot für Schmerz aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 169

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Plot für Dyspnoe aus RCT (**Gesamtpopulation**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 169

Abbildung 20: Kaplan-Meier-Plot für Dyspnoe aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 170

Abbildung 21: Kaplan-Meier-Plot für Dyspnoe aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 170

Abbildung 22: Kaplan-Meier-Plot für Schlaflosigkeit aus RCT (**Gesamtpopulation**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 171

Abbildung 23: Kaplan-Meier-Plot für Schlaflosigkeit aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 171

Abbildung 24: Kaplan-Meier-Plot für Schlaflosigkeit aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 172

Abbildung 25: Kaplan-Meier-Plot für Appetitlosigkeit aus RCT (**Gesamtpopulation**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 172

Abbildung 26: Kaplan-Meier-Plot für Appetitlosigkeit aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 173

Abbildung 27: Kaplan-Meier-Plot für Appetitlosigkeit aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 173

Abbildung 28: Kaplan-Meier-Plot für Verstopfung aus RCT (**Gesamtpopulation**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 174

Abbildung 29: Kaplan-Meier-Plot für Verstopfung aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 174

Abbildung 30: Kaplan-Meier-Plot für Verstopfung aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 175

Abbildung 31: Kaplan-Meier-Plot für Diarrhö aus RCT (**Gesamtpopulation**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 175

Abbildung 32: Kaplan-Meier-Plot für Diarrhö aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 176

Abbildung 33: Kaplan-Meier-Plot für Diarrhö aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 176

Abbildung 34: Kaplan-Meier-Plot für Finanzielle Schwierigkeiten aus RCT (**Gesamtpopulation**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 177

Abbildung 35: Kaplan-Meier-Plot für Finanzielle Schwierigkeiten aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 177

Abbildung 36: Kaplan-Meier-Plot für Finanzielle Schwierigkeiten aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 178

Abbildung 37: Kaplan-Meier-Plot für Nebenwirkungen der systemischen Therapie aus RCT (**Gesamtpopulation**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 185

Abbildung 38: Kaplan-Meier-Plot für Nebenwirkungen der systemischen Therapie aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 185

Abbildung 39: Kaplan-Meier-Plot für Nebenwirkungen der systemischen Therapie aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 186

Abbildung 40: Kaplan-Meier-Plot für Symptome im Brustbereich aus RCT (**Gesamtpopulation**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 187

Abbildung 41: Kaplan-Meier-Plot für Symptome im Brustbereich aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 187

Abbildung 42: Kaplan-Meier-Plot für Symptome im Brustbereich aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 188

Abbildung 43: Kaplan-Meier-Plot für Symptome im Armbereich aus RCT (**Gesamtpopulation**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 188

Abbildung 44: Kaplan-Meier-Plot für Symptome im Armbereich aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 189

Abbildung 45: Kaplan-Meier-Plot für Symptome im Armbereich aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 189

Abbildung 46: Kaplan-Meier-Plot für Belastung durch Haarausfall aus RCT (**Gesamtpopulation**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 190

Abbildung 47: Kaplan-Meier-Plot für Belastung durch Haarausfall aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 190

Abbildung 48: Kaplan-Meier-Plot für Belastung durch Haarausfall aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 191

Abbildung 49: Kaplan-Meier-Plot für Globaler Gesundheitsstatus aus RCT (**Gesamtpopulation**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 203

Abbildung 50: Kaplan-Meier-Plot für Globaler Gesundheitsstatus aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 203

Abbildung 51: Kaplan-Meier-Plot für Globaler Gesundheitsstatus aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 204

Abbildung 52: Kaplan-Meier-Plot für Rollenfunktion aus RCT (**Gesamtpopulation**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 204

Abbildung 53: Kaplan-Meier-Plot für Rollenfunktion aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 205

Abbildung 54: Kaplan-Meier-Plot für Rollenfunktion aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 205

Abbildung 55: Kaplan-Meier-Plot für Körperliche Funktion aus RCT (**Gesamtpopulation**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 206

Abbildung 56: Kaplan-Meier-Plot für Körperliche Funktion aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 206
Abbildung 57: Kaplan-Meier-Plot für Körperliche Funktion aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 207
Abbildung 58: Kaplan-Meier-Plot für Emotionale Funktion aus RCT (**Gesamtpopulation**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 207
Abbildung 59: Kaplan-Meier-Plot für Emotionale Funktion aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 208
Abbildung 60: Kaplan-Meier-Plot für Emotionale Funktion aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 208
Abbildung 61: Kaplan-Meier-Plot für Kognitive Funktion aus RCT (**Gesamtpopulation**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 209
Abbildung 62: Kaplan-Meier-Plot für Kognitive Funktion aus RCT (**postmenopausale Patientinnen,** TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 209
Abbildung 63: Kaplan-Meier-Plot für Kognitive Funktion aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 210
Abbildung 64: Kaplan-Meier-Plot für Soziale Funktion aus RCT (**Gesamtpopulation**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 210
Abbildung 65: Kaplan-Meier-Plot für Soziale Funktion aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 211
Abbildung 66: Kaplan-Meier-Plot für Soziale Funktion aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 211
Abbildung 67: Kaplan-Meier-Plot für Körperbild aus RCT (**Gesamtpopulation**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 218
Abbildung 68: Kaplan-Meier-Plot für Körperbild aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 218
Abbildung 69: Kaplan-Meier-Plot für Körperbild aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 219
Abbildung 70: Kaplan-Meier-Plot für Sexuelle Aktivität aus RCT (**Gesamtpopulation**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 219
Abbildung 71: Kaplan-Meier-Plot für Sexuelle Aktivität aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 220
Abbildung 72: Kaplan-Meier-Plot für Sexuelle Aktivität aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 220
Abbildung 73: Kaplan-Meier-Plot für Freude an Sex aus RCT (**Gesamtpopulation**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 221
Abbildung 74: Kaplan-Meier-Plot für Freude an Sex aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 221

Abbildung 75: Kaplan-Meier-Plot für Freude an Sex aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 222

Abbildung 76: Kaplan-Meier-Plot für Zukunftsperspektive aus RCT (**Gesamtpopulation**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 222

Abbildung 77: Kaplan-Meier-Plot für Zukunftsperspektive aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 223

Abbildung 78: Kaplan-Meier-Plot für Zukunftsperspektive aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 223

Abbildung 79: Mean-cumulative-function-Plot für SUE aus RCT (**Gesamtpopulation**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 241

Abbildung 80: Mean-cumulative-function-Plot für UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 aus RCT (**Gesamtpopulation**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 241

Abbildung 81: Mean-cumulative-function-Plot für SUE aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 256

Abbildung 82: Mean-cumulative-function-Plot für UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 257

Abbildung 83: Mean-cumulative-function-Plot für SUE aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 269

Abbildung 84: Mean-cumulative-function-Plot für UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 270

Abbildung 85: Kaplan-Meier-Plot für SUE aus RCT (**Gesamtpopulation**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 272

Abbildung 86: Kaplan-Meier-Plot für SUE aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 272

Abbildung 87: Kaplan-Meier-Plot für SUE aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 273

Abbildung 88: Kaplan-Meier-Plot für Therapieabbruch aufgrund UE aus RCT (**Gesamtpopulation**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 273

Abbildung 89: Kaplan-Meier-Plot für Therapieabbruch aufgrund UE aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 274

Abbildung 90: Kaplan-Meier-Plot für Therapieabbruch aufgrund UE aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant . 274

Abbildung 91: Kaplan-Meier-Plot für UE vom CTCAE-Grad 3 oder 4 aus RCT (**Gesamtpopulation**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 275

Abbildung 92: Kaplan-Meier-Plot für UE vom CTCAE-Grad 3 oder 4 aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 275

Abbildung 93: Kaplan-Meier-Plot für UE vom CTCAE-Grad 3 oder 4 aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant . 276

Abbildung 94: Kaplan-Meier-Plot für Neutropenie aus RCT (**Gesamtpopulation**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 276
Abbildung 95: Kaplan-Meier-Plot für Neutropenie aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 277
Abbildung 96: Kaplan-Meier-Plot für Neutropenie aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 277
Abbildung 97: Kaplan-Meier-Plot für Anämie aus RCT (**Gesamtpopulation**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 278
Abbildung 98: Kaplan-Meier-Plot für Anämie aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 278
Abbildung 99: Kaplan-Meier-Plot für Anämie aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 279
Abbildung 100: Kaplan-Meier-Plot für Leukopenie aus RCT (**Gesamtpopulation**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 279
Abbildung 101: Kaplan-Meier-Plot für Leukopenie aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 280
Abbildung 102: Kaplan-Meier-Plot für Leukopenie aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 280
Abbildung 103: Kaplan-Meier-Plot für Thrombozytopenie aus RCT (**Gesamtpopulation**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 281
Abbildung 104: Kaplan-Meier-Plot für Thrombozytopenie aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 281
Abbildung 105: Kaplan-Meier-Plot für Thrombozytopenie aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 282
Abbildung 106: Kaplan-Meier-Plot für Febrile Neutropenie aus RCT (**Gesamtpopulation**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 282
Abbildung 107: Kaplan-Meier-Plot für Febrile Neutropenie aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 283
Abbildung 108: Kaplan-Meier-Plot für Febrile Neutropenie aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 283
Abbildung 109: Kaplan-Meier-Plot für Fatigue aus RCT (**Gesamtpopulation**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 284
Abbildung 110: Kaplan-Meier-Plot für Fatigue aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 284
Abbildung 111: Kaplan-Meier-Plot für Fatigue aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 285
Abbildung 112: Kaplan-Meier-Plot für Asthenie aus RCT (**Gesamtpopulation**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 285
Abbildung 113: Kaplan-Meier-Plot für Asthenie aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 286

Abbildung 114: Kaplan-Meier-Plot für Asthenie aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 286
Abbildung 115: Kaplan-Meier-Plot für Übelkeit aus RCT (**Gesamtpopulation**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 287
Abbildung 116: Kaplan-Meier-Plot für Übelkeit aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 287
Abbildung 117: Kaplan-Meier-Plot für Übelkeit aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 288
Abbildung 118: Kaplan-Meier-Plot für Diarrhö aus RCT (**Gesamtpopulation**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 288
Abbildung 119: Kaplan-Meier-Plot für Diarrhö aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 289
Abbildung 120: Kaplan-Meier-Plot für Diarrhö aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 289
Abbildung 121: Kaplan-Meier-Plot für Erbrechen aus RCT (**Gesamtpopulation**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 290
Abbildung 122: Kaplan-Meier-Plot für Erbrechen aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 290
Abbildung 123: Kaplan-Meier-Plot für Erbrechen aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 291
Abbildung 124: Kaplan-Meier-Plot für Stomatitis aus RCT (**Gesamtpopulation**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 291
Abbildung 125: Kaplan-Meier-Plot für Stomatitis aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 292
Abbildung 126: Kaplan-Meier-Plot für Stomatitis aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 292
Abbildung 127: Kaplan-Meier-Plot für Kopfschmerzen aus RCT (**Gesamtpopulation**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 293
Abbildung 128: Kaplan-Meier-Plot für Kopfschmerzen aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 293
Abbildung 129: Kaplan-Meier-Plot für Kopfschmerzen aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 294
Abbildung 130: Kaplan-Meier-Plot für Schwindelgefühl aus RCT (**Gesamtpopulation**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 294
Abbildung 131: Kaplan-Meier-Plot für Schwindelgefühl aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 295
Abbildung 132: Kaplan-Meier-Plot für Schwindelgefühl aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 295
Abbildung 133: Kaplan-Meier-Plot für Verminderte Leukozytenzahl aus RCT (**Gesamtpopulation**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 296

Abbildung 134: Kaplan-Meier-Plot für Verminderte Leukozytenzahl aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 296
Abbildung 135: Kaplan-Meier-Plot für Verminderte Leukozytenzahl aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant . 297
Abbildung 136: Kaplan-Meier-Plot für Erhöhte Aspartat-Aminotransferase aus RCT (**Gesamtpopulation**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 297
Abbildung 137: Kaplan-Meier-Plot für Erhöhte Aspartat-Aminotransferase aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 298
Abbildung 138: Kaplan-Meier-Plot für Erhöhte Aspartat-Aminotransferase aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant . 298
Abbildung 139: Kaplan-Meier-Plot für Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase aus RCT (**Gesamtpopulation**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 299
Abbildung 140: Kaplan-Meier-Plot für Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 299
Abbildung 141: Kaplan-Meier-Plot für Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant . 300
Abbildung 142: Kaplan-Meier-Plot für Arthralgie aus RCT (**Gesamtpopulation**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 300
Abbildung 143: Kaplan-Meier-Plot für Arthralgie aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 301
Abbildung 144: Kaplan-Meier-Plot für Arthralgie aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 301
Abbildung 145: Kaplan-Meier-Plot für Rückenschmerzen aus RCT (**Gesamtpopulation**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 302
Abbildung 146: Kaplan-Meier-Plot für Rückenschmerzen aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 302
Abbildung 147: Kaplan-Meier-Plot für Rückenschmerzen aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant . 303
Abbildung 148: Kaplan-Meier-Plot für Schmerzen des Bewegungsapparates aus RCT (**Gesamtpopulation**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 303
Abbildung 149: Kaplan-Meier-Plot für Schmerzen des Bewegungsapparates aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 304
Abbildung 150: Kaplan-Meier-Plot für Schmerzen des Bewegungsapparates aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant . 304
Abbildung 151: Kaplan-Meier-Plot für Knochenschmerzen aus RCT (**Gesamtpopulation**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 305
Abbildung 152: Kaplan-Meier-Plot für Knochenschmerzen aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 305
Abbildung 153: Kaplan-Meier-Plot für Knochenschmerzen aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant . 306

Abbildung 154: Kaplan-Meier-Plot für Haarausfall aus RCT (**Gesamtpopulation**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 306
Abbildung 155: Kaplan-Meier-Plot für Haarausfall aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 307
Abbildung 156: Kaplan-Meier-Plot für Haarausfall aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 307
Abbildung 157: Kaplan-Meier-Plot für Hautausschlag aus RCT (**Gesamtpopulation**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 308
Abbildung 158: Kaplan-Meier-Plot für Hautausschlag aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 308
Abbildung 159: Kaplan-Meier-Plot für Hautausschlag aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 309
Abbildung 160: Kaplan-Meier-Plot für Verminderter Appetit aus RCT (**Gesamtpopulation**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 309
Abbildung 161: Kaplan-Meier-Plot für Verminderter Appetit aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 310
Abbildung 162: Kaplan-Meier-Plot für Verminderter Appetit aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 310
Abbildung 163: Kaplan-Meier-Plot für Dyspnoe aus RCT (**Gesamtpopulation**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 311
Abbildung 164: Kaplan-Meier-Plot für Dyspnoe aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 311
Abbildung 165: Kaplan-Meier-Plot für Dyspnoe aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 312
Abbildung 166: Kaplan-Meier-Plot für Lungenembolie aus RCT (**Gesamtpopulation**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 312
Abbildung 167: Kaplan-Meier-Plot für Lungenembolie aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 313
Abbildung 168: Kaplan-Meier-Plot für Lungenembolie aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 313
Abbildung 169: Kaplan-Meier-Plot für Infektionen aus RCT (**Gesamtpopulation**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 314
Abbildung 170: Kaplan-Meier-Plot für Infektionen aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 314
Abbildung 171: Kaplan-Meier-Plot für Infektionen aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 315
Abbildung 172: Kaplan-Meier-Plot für Infektionen der oberen Atemwege aus RCT (**Gesamtpopulation**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 315
Abbildung 173: Kaplan-Meier-Plot für Infektionen der oberen Atemwege aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 316

Abbildung 174: Kaplan-Meier-Plot für Infektionen der oberen Atemwege aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant . 316

Abbildung 175: Kaplan-Meier-Plot für Influenza aus RCT (**Gesamtpopulation**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 317

Abbildung 176: Kaplan-Meier-Plot für Influenza aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 317

Abbildung 177: Kaplan-Meier-Plot für Influenza aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant 318

Abbildung 178: Kaplan-Meier-Plot für OS: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**) 340

Abbildung 179: Kaplan-Meier-Plot für OS: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**) 340

Abbildung 180: Kaplan-Meier-Plot für OS: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**) 342

Abbildung 181: Kaplan-Meier-Plot für OS: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**) 342

Abbildung 182: Kaplan-Meier-Plot für PFS: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**) 344

Abbildung 183: Kaplan-Meier-Plot für PFS: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**) 344

Abbildung 184: Kaplan-Meier-Plot für PFS: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**) 346

Abbildung 185: Kaplan-Meier-Plot für PFS: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**) 346

Abbildung 186: Kaplan-Meier-Plot für Fatigue: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**) 358

Abbildung 187: Kaplan-Meier-Plot für Fatigue: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**) 358

Abbildung 188: Kaplan-Meier-Plot für Übelkeit und Erbrechen: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**) 359

Abbildung 189: Kaplan-Meier-Plot für Übelkeit und Erbrechen: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**) 359

Abbildung 190: Kaplan-Meier-Plot für Schmerz: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**) 360

Abbildung 191: Kaplan-Meier-Plot für Schmerz: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**)..... 360

Abbildung 192: Kaplan-Meier-Plot für Dyspnoe: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**)..... 361

Abbildung 193: Kaplan-Meier-Plot für Dyspnoe: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**)..... 361

Abbildung 194: Kaplan-Meier-Plot für Schlaflosigkeit: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**)..... 362

Abbildung 195: Kaplan-Meier-Plot für Schlaflosigkeit: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**)..... 362

Abbildung 196: Kaplan-Meier-Plot für Appetitlosigkeit: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**)..... 363

Abbildung 197: Kaplan-Meier-Plot für Appetitlosigkeit: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**)..... 363

Abbildung 198: Kaplan-Meier-Plot für Verstopfung: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**)..... 364

Abbildung 199: Kaplan-Meier-Plot für Verstopfung: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**)..... 364

Abbildung 200: Kaplan-Meier-Plot für Diarrhö: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**)..... 365

Abbildung 201: Kaplan-Meier-Plot für Diarrhö: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**)..... 365

Abbildung 202: Kaplan-Meier-Plot für Finanzielle Schwierigkeiten: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**)..... 366

Abbildung 203: Kaplan-Meier-Plot für Finanzielle Schwierigkeiten: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**)..... 366

Abbildung 204: Kaplan-Meier-Plot für Nebenwirkungen der systemischen Therapie: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**)..... 367

Abbildung 205: Kaplan-Meier-Plot für Nebenwirkungen der systemischen Therapie: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**) 367

Abbildung 206: Kaplan-Meier-Plot für Symptome im Brustbereich: Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien – ja (**Gesamtpopulation**) 368

Abbildung 207: Kaplan-Meier-Plot für Symptome im Brustbereich: Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien – nein (**Gesamtpopulation**) 368

Abbildung 208: Kaplan-Meier-Plot für Symptome im Brustbereich: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**) 369

Abbildung 209: Kaplan-Meier-Plot für Symptome im Brustbereich: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**) 369

Abbildung 210: Kaplan-Meier-Plot für Symptome im Armbereich: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**) 370

Abbildung 211: Kaplan-Meier-Plot für Symptome im Armbereich: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**) 370

Abbildung 212: Kaplan-Meier-Plot für Belastung durch Haarausfall: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**) 371

Abbildung 213: Kaplan-Meier-Plot für Belastung durch Haarausfall: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**) 371

Abbildung 214: Kaplan-Meier-Plot für Fatigue: Viszerale Metastasen - ja (**postmenopausale Patientinnen**) 381

Abbildung 215: Kaplan-Meier-Plot für Fatigue: Viszerale Metastasen - nein (**postmenopausale Patientinnen**) 381

Abbildung 216: Kaplan-Meier-Plot für Fatigue: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**) 382

Abbildung 217: Kaplan-Meier-Plot für Fatigue: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**) 382

Abbildung 218: Kaplan-Meier-Plot für Übelkeit und Erbrechen: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**) 383

Abbildung 219: Kaplan-Meier-Plot für Übelkeit und Erbrechen: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**) 383

Abbildung 220: Kaplan-Meier-Plot für Schmerz: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**) 384
Abbildung 221: Kaplan-Meier-Plot für Schmerz: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**) 384
Abbildung 222: Kaplan-Meier-Plot für Dyspnoe: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**) 385
Abbildung 223: Kaplan-Meier-Plot für Dyspnoe: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**) 385
Abbildung 224: Kaplan-Meier-Plot für Schlaflosigkeit: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**) 386
Abbildung 225: Kaplan-Meier-Plot für Schlaflosigkeit: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**) 386
Abbildung 226: Kaplan-Meier-Plot für Appetitlosigkeit: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**) 387
Abbildung 227: Kaplan-Meier-Plot für Appetitlosigkeit: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**) 387
Abbildung 228: Kaplan-Meier-Plot für Verstopfung: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**) 388
Abbildung 229: Kaplan-Meier-Plot für Verstopfung: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**) 388
Abbildung 230: Kaplan-Meier-Plot für Diarrhö: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**) 389
Abbildung 231: Kaplan-Meier-Plot für Diarrhö: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**) 389
Abbildung 232: Kaplan-Meier-Plot für Finanzielle Schwierigkeiten: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**) 390
Abbildung 233: Kaplan-Meier-Plot für Finanzielle Schwierigkeiten: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**) 390

Abbildung 234: Kaplan-Meier-Plot für Nebenwirkungen der systemischen Therapie: Viszerale Metastasen – ja (**postmenopausale Patientinnen**) 391

Abbildung 235: Kaplan-Meier-Plot für Nebenwirkungen der systemischen Therapie: Viszerale Metastasen – nein (**postmenopausale Patientinnen**) 391

Abbildung 236: Kaplan-Meier-Plot für Nebenwirkungen der systemischen Therapie: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**) 392

Abbildung 237: Kaplan-Meier-Plot für Nebenwirkungen der systemischen Therapie: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**) 392

Abbildung 238: Kaplan-Meier-Plot für Symptome im Brustbereich: Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien – ja (**postmenopausale Patientinnen**) 393

Abbildung 239: Kaplan-Meier-Plot für Symptome im Brustbereich: Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien – nein (**postmenopausale Patientinnen**) 393

Abbildung 240: Kaplan-Meier-Plot für Symptome im Brustbereich: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**) 394

Abbildung 241: Kaplan-Meier-Plot für Symptome im Brustbereich: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**) 394

Abbildung 242: Kaplan-Meier-Plot für Symptome im Armbereich: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**) 395

Abbildung 243: Kaplan-Meier-Plot für Symptome im Armbereich: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**) 395

Abbildung 244: Kaplan-Meier-Plot für Belastung durch Haarausfall: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**) 396

Abbildung 245: Kaplan-Meier-Plot für Belastung durch Haarausfall: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**) 396

Abbildung 246: Kaplan-Meier-Plot für Symptome im Armbereich: Viszerale Metastasen – ja (**prä-/perimenopausale Patientinnen**) 400

Abbildung 247: Kaplan-Meier-Plot für Symptome im Armbereich: Viszerale Metastasen – nein (**prä-/perimenopausale Patientinnen**) 400

Abbildung 248: Kaplan-Meier-Plot für Symptome im Armbereich: Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien – ja (**prä-/perimenopausale Patientinnen**) 401

Abbildung 249: Kaplan-Meier-Plot für Symptome im Armbereich: Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien – nein (**prä-/perimenopausale Patientinnen**) 401

Abbildung 250: Kaplan-Meier-Plot für Globaler Gesundheitsstatus: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**) 410

Abbildung 251: Kaplan-Meier-Plot für Globaler Gesundheitsstatus: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**) 410

Abbildung 252: Kaplan-Meier-Plot für Rollenfunktion: Viszerale Metastasen – ja (**Gesamtpopulation**) 411

Abbildung 253: Kaplan-Meier-Plot für Rollenfunktion: Viszerale Metastasen – nein (**Gesamtpopulation**) 411

Abbildung 254: Kaplan-Meier-Plot für Rollenfunktion: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**) 412

Abbildung 255: Kaplan-Meier-Plot für Rollenfunktion: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**) 412

Abbildung 256: Kaplan-Meier-Plot für Körperliche Funktion: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**) 413

Abbildung 257: Kaplan-Meier-Plot für Körperliche Funktion: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**) 413

Abbildung 258: Kaplan-Meier-Plot für Emotionale Funktion: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**) 414

Abbildung 259: Kaplan-Meier-Plot für Emotionale Funktion: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**) 414

Abbildung 260: Kaplan-Meier-Plot für Kognitive Funktion: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**) 415

Abbildung 261: Kaplan-Meier-Plot für Kognitive Funktion: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**) 415

Abbildung 262: Kaplan-Meier-Plot für Soziale Funktion: Viszerale Metastasen – ja (**Gesamtpopulation**) 416

Abbildung 263: Kaplan-Meier-Plot für Soziale Funktion: Viszerale Metastasen – nein (**Gesamtpopulation**) 416

Abbildung 264: Kaplan-Meier-Plot für Soziale Funktion: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**) 417

Abbildung 265: Kaplan-Meier-Plot für Soziale Funktion: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**) ... 417

Abbildung 266: Kaplan-Meier-Plot für Körperbild: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**) ... 418

Abbildung 267: Kaplan-Meier-Plot für Körperbild: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**) ... 418

Abbildung 268: Kaplan-Meier-Plot für Sexuelle Aktivität: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**) ... 419

Abbildung 269: Kaplan-Meier-Plot für Sexuelle Aktivität: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**) ... 419

Abbildung 270: Kaplan-Meier-Plot für Freude an Sex: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**) ... 420

Abbildung 271: Kaplan-Meier-Plot für Freude an Sex: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**) ... 420

Abbildung 272: Kaplan-Meier-Plot für Zukunftsperspektive: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**) ... 421

Abbildung 273: Kaplan-Meier-Plot für Zukunftsperspektive: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**) ... 421

Abbildung 274: Kaplan-Meier-Plot für Globaler Gesundheitsstatus: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**) ... 430

Abbildung 275: Kaplan-Meier-Plot für Globaler Gesundheitsstatus: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**) ... 430

Abbildung 276: Kaplan-Meier-Plot für Rollenfunktion: Viszerale Metastasen – ja (**postmenopausale Patientinnen**) ... 431

Abbildung 277: Kaplan-Meier-Plot für Rollenfunktion: Viszerale Metastasen – nein (**postmenopausale Patientinnen**) ... 431

Abbildung 278: Kaplan-Meier-Plot für Rollenfunktion: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**) ... 432

Abbildung 279: Kaplan-Meier-Plot für Rollenfunktion: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**) ... 432

Abbildung 280: Kaplan-Meier-Plot für Körperliche Funktion: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**) 433
Abbildung 281: Kaplan-Meier-Plot für Körperliche Funktion: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**) 433
Abbildung 282: Kaplan-Meier-Plot für Emotionale Funktion: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**) 434
Abbildung 283: Kaplan-Meier-Plot für Emotionale Funktion: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**) 434
Abbildung 284: Kaplan-Meier-Plot für Kognitive Funktion: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**) 435
Abbildung 285: Kaplan-Meier-Plot für Kognitive Funktion: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**) 435
Abbildung 286: Kaplan-Meier-Plot für Soziale Funktion: Viszerale Metastasen – ja (**postmenopausale Patientinnen**) 436
Abbildung 287: Kaplan-Meier-Plot für Soziale Funktion: Viszerale Metastasen – nein (**postmenopausale Patientinnen**) 436
Abbildung 288: Kaplan-Meier-Plot für Soziale Funktion: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**) 437
Abbildung 289: Kaplan-Meier-Plot für Soziale Funktion: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**) 437
Abbildung 290: Kaplan-Meier-Plot für Körperbild: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**) 438
Abbildung 291: Kaplan-Meier-Plot für Körperbild: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**) 438
Abbildung 292: Kaplan-Meier-Plot für Sexuelle Aktivität: Region – Nordamerika (**postmenopausale Patientinnen**) 439
Abbildung 293: Kaplan-Meier-Plot für Sexuelle Aktivität: Region – Europa (**postmenopausale Patientinnen**) 439
Abbildung 294: Kaplan-Meier-Plot für Sexuelle Aktivität: Region – Asien-Pazifik (**postmenopausale Patientinnen**) 440
Abbildung 295: Kaplan-Meier-Plot für Sexuelle Aktivität: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**) 440

Abbildung 296: Kaplan-Meier-Plot für Sexuelle Aktivität: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen)** 441

Abbildung 297: Kaplan-Meier-Plot für Freude an Sex: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**) 441

Abbildung 298: Kaplan-Meier-Plot für Freude an Sex: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**) 442

Abbildung 299: Kaplan-Meier-Plot für Zukunftsperspektive: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**) 442

Abbildung 300: Kaplan-Meier-Plot für Zukunftsperspektive: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**) 443

Abbildung 301: Kaplan-Meier-Plot für Körperbild: Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien – ja (**prä-/perimenopausale Patientinnen**) 446

Abbildung 302: Kaplan-Meier-Plot für Körperbild: Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien – nein (**prä-/perimenopausale Patientinnen**) 446

Abbildung 303: Kaplan-Meier-Plot für SUE: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**) 468

Abbildung 304: Kaplan-Meier-Plot für SUE: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**) 468

Abbildung 305: Kaplan-Meier-Plot für Therapieabbruch aufgrund UE: Alter – <65 Jahre (**Gesamtpopulation**) 469

Abbildung 306: Kaplan-Meier-Plot für Therapieabbruch aufgrund UE: Alter – ≥65 Jahre (**Gesamtpopulation**) 469

Abbildung 307: Kaplan-Meier-Plot für Therapieabbruch aufgrund UE: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**) 470

Abbildung 308: Kaplan-Meier-Plot für Therapieabbruch aufgrund UE: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**) 470

Abbildung 309: Kaplan-Meier-Plot für UE vom CTCAE-Grad 3 oder 4: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**) 471

Abbildung 310: Kaplan-Meier-Plot für UE vom CTCAE-Grad 3 oder 4: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**) 471

Abbildung 311: Kaplan-Meier-Plot für Neutropenie: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**) 472

Abbildung 312: Kaplan-Meier-Plot für Neutropenie: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**)..... 472

Abbildung 313: Kaplan-Meier-Plot für Anämie: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**)..... 473

Abbildung 314: Kaplan-Meier-Plot für Anämie: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**)..... 473

Abbildung 315: Kaplan-Meier-Plot für Leukopenie: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**)..... 474

Abbildung 316: Kaplan-Meier-Plot für Leukopenie: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**)..... 474

Abbildung 317: Kaplan-Meier-Plot für Thrombozytopenie: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**)..... 475

Abbildung 318: Kaplan-Meier-Plot für Thrombozytopenie: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**)..... 475

Abbildung 319: Kaplan-Meier-Plot für Febrile Neutropenie: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**)..... 476

Abbildung 320: Kaplan-Meier-Plot für Febrile Neutropenie: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**)..... 476

Abbildung 321: Kaplan-Meier-Plot für Fatigue: Viszerale Metastasen – ja (**Gesamtpopulation**)..... 477

Abbildung 322: Kaplan-Meier-Plot für Fatigue: Viszerale Metastasen – nein (**Gesamtpopulation**)..... 477

Abbildung 323: Kaplan-Meier-Plot für Fatigue: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**).... 478

Abbildung 324: Kaplan-Meier-Plot für Fatigue: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**) 478

Abbildung 325: Kaplan-Meier-Plot für Asthenie: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**)..... 479

Abbildung 326: Kaplan-Meier-Plot für Asthenie: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**)..... 479

Abbildung 327: Kaplan-Meier-Plot für Übelkeit: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**)..... 480
Abbildung 328: Kaplan-Meier-Plot für Übelkeit: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**)..... 480
Abbildung 329: Kaplan-Meier-Plot für Diarrhö: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**)..... 481
Abbildung 330: Kaplan-Meier-Plot für Diarrhö: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**)..... 481
Abbildung 331: Kaplan-Meier-Plot für Erbrechen: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**)..... 482
Abbildung 332: Kaplan-Meier-Plot für Erbrechen: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**)..... 482
Abbildung 333: Kaplan-Meier-Plot für Stomatitis: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**)..... 483
Abbildung 334: Kaplan-Meier-Plot für Stomatitis: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**)..... 483
Abbildung 335: Kaplan-Meier-Plot für Kopfschmerzen: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**)..... 484
Abbildung 336: Kaplan-Meier-Plot für Kopfschmerzen: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**)..... 484
Abbildung 337: Kaplan-Meier-Plot für Schwindelgefühl: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**)..... 485
Abbildung 338: Kaplan-Meier-Plot für Schwindelgefühl: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**)..... 485
Abbildung 339: Kaplan-Meier-Plot für Verminderte Leukozytenzahl: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**)..... 486
Abbildung 340: Kaplan-Meier-Plot für Verminderte Leukozytenzahl: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**)..... 486

Abbildung 341: Kaplan-Meier-Plot für Erhöhte Aspartat-Aminotransferase: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**) ... 487

Abbildung 342: Kaplan-Meier-Plot für Erhöhte Aspartat-Aminotransferase: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**) ... 487

Abbildung 343: Kaplan-Meier-Plot für Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**) ... 488

Abbildung 344: Kaplan-Meier-Plot für Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**) ... 488

Abbildung 345: Kaplan-Meier-Plot für Arthralgie: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**) ... 489

Abbildung 346: Kaplan-Meier-Plot für Arthralgie: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**) ... 489

Abbildung 347: Kaplan-Meier-Plot für Rückenschmerzen: Viszerale Metastasen – ja (**Gesamtpopulation**) ... 490

Abbildung 348: Kaplan-Meier-Plot für Rückenschmerzen: Viszerale Metastasen – nein (**Gesamtpopulation**) ... 490

Abbildung 349: Kaplan-Meier-Plot für Rückenschmerzen: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**) ... 491

Abbildung 350: Kaplan-Meier-Plot für Rückenschmerzen: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**) ... 491

Abbildung 351: Kaplan-Meier-Plot für Schmerzen des Bewegungsapparates: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**) ... 492

Abbildung 352: Kaplan-Meier-Plot für Schmerzen des Bewegungsapparates: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**) ... 492

Abbildung 353: Kaplan-Meier-Plot für Knochenschmerzen: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**) ... 493

Abbildung 354: Kaplan-Meier-Plot für Knochenschmerzen: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**) ... 493

Abbildung 355: Kaplan-Meier-Plot für Haarausfall: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**) ... 494

Abbildung 356: Kaplan-Meier-Plot für Haarausfall: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**)..... 494

Abbildung 357: Kaplan-Meier-Plot für Hautausschlag: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**)..... 495

Abbildung 358: Kaplan-Meier-Plot für Hautausschlag: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**)..... 495

Abbildung 359: Kaplan-Meier-Plot für Verminderter Appetit: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**)..... 496

Abbildung 360: Kaplan-Meier-Plot für Verminderter Appetit: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen - nein (**Gesamtpopulation**)..... 496

Abbildung 361: Kaplan-Meier-Plot für Dyspnoe: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**)..... 497

Abbildung 362: Kaplan-Meier-Plot für Dyspnoe: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**)..... 497

Abbildung 363: Kaplan-Meier-Plot für Lungenembolie: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**)..... 498

Abbildung 364: Kaplan-Meier-Plot für Lungenembolie: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**)..... 498

Abbildung 365: Kaplan-Meier-Plot für Infektionen: Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien – ja (**Gesamtpopulation**)..... 499

Abbildung 366: Kaplan-Meier-Plot für Infektionen: Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien – nein (**Gesamtpopulation**)..... 499

Abbildung 367: Kaplan-Meier-Plot für Infektionen: ECOG-PS – 0 (**Gesamtpopulation**) .. 500

Abbildung 368: Kaplan-Meier-Plot für Infektionen: ECOG-PS – 1 (**Gesamtpopulation**) .. 500

Abbildung 369: Kaplan-Meier-Plot für Infektionen: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**)..... 501

Abbildung 370: Kaplan-Meier-Plot für Infektionen: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**)..... 501

Abbildung 371: Kaplan-Meier-Plot für Infektionen der oberen Atemwege: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**)..... 502

Abbildung 372: Kaplan-Meier-Plot für Infektionen der oberen Atemwege: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**) ... 502

Abbildung 373: Kaplan-Meier-Plot für Influenza: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**) ... 503

Abbildung 374: Kaplan-Meier-Plot für Influenza: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**) ... 503

Abbildung 375: Kaplan-Meier-Plot für SUE: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**) ... 524

Abbildung 376: Kaplan-Meier-Plot für SUE: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**) ... 524

Abbildung 377: Kaplan-Meier-Plot für Therapieabbruch aufgrund UE: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**) ... 525

Abbildung 378: Kaplan-Meier-Plot für Therapieabbruch aufgrund UE: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**) ... 525

Abbildung 379: Kaplan-Meier-Plot für UE vom CTCAE-Grad 3 oder 4: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**) ... 526

Abbildung 380: Kaplan-Meier-Plot für UE vom CTCAE-Grad 3 oder 4: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**) ... 526

Abbildung 381: Kaplan-Meier-Plot für Neutropenie: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**) ... 527

Abbildung 382: Kaplan-Meier-Plot für Neutropenie: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**) ... 527

Abbildung 383: Kaplan-Meier-Plot für Anämie: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**) ... 528

Abbildung 384: Kaplan-Meier-Plot für Anämie: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**) ... 528

Abbildung 385: Kaplan-Meier-Plot für Leukopenie: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**) ... 529

Abbildung 386: Kaplan-Meier-Plot für Leukopenie: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**) 529

Abbildung 387: Kaplan-Meier-Plot für Thrombozytopenie: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**) 530

Abbildung 388: Kaplan-Meier-Plot für Thrombozytopenie: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**) 530

Abbildung 389: Kaplan-Meier-Plot für Febrile Neutropenie: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**) 531

Abbildung 390: Kaplan-Meier-Plot für Febrile Neutropenie: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**) 531

Abbildung 391: Kaplan-Meier-Plot für Fatigue: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**) 532

Abbildung 392: Kaplan-Meier-Plot für Fatigue: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**) 532

Abbildung 393: Kaplan-Meier-Plot für Asthenie: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**) 533

Abbildung 394: Kaplan-Meier-Plot für Asthenie: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**) 533

Abbildung 395: Kaplan-Meier-Plot für Übelkeit: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**) 534

Abbildung 396: Kaplan-Meier-Plot für Übelkeit: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**) 534

Abbildung 397: Kaplan-Meier-Plot für Diarrhö: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**) 535

Abbildung 398: Kaplan-Meier-Plot für Diarrhö: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**) 535

Abbildung 399: Kaplan-Meier-Plot für Erbrechen: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**) 536

Abbildung 400: Kaplan-Meier-Plot für Erbrechen: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**) 536

Abbildung 401: Kaplan-Meier-Plot für Stomatitis: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**) 537

Abbildung 402: Kaplan-Meier-Plot für Stomatitis: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**) 537

Abbildung 403: Kaplan-Meier-Plot für Kopfschmerzen: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**) 538

Abbildung 404: Kaplan-Meier-Plot für Kopfschmerzen: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**) 538

Abbildung 405: Kaplan-Meier-Plot für Schwindelgefühl: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**) 539

Abbildung 406: Kaplan-Meier-Plot für Schwindelgefühl: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**) 539

Abbildung 407: Kaplan-Meier-Plot für Verminderte Leukozytenzahl: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**) 540

Abbildung 408: Kaplan-Meier-Plot für Verminderte Leukozytenzahl: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**) 540

Abbildung 409: Kaplan-Meier-Plot für Erhöhte Aspartat-Aminotransferase: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**) 541

Abbildung 410: Kaplan-Meier-Plot für Erhöhte Aspartat-Aminotransferase: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**) 541

Abbildung 411: Kaplan-Meier-Plot für Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**) 542

Abbildung 412: Kaplan-Meier-Plot für Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**) 542

Abbildung 413: Kaplan-Meier-Plot für Arthralgie: ECOG-PS – 0 (**postmenopausale Patientinnen**) 543

Abbildung 414: Kaplan-Meier-Plot für Arthralgie: ECOG-PS – 1 (**postmenopausale Patientinnen**) 543

Abbildung 415: Kaplan-Meier-Plot für Arthralgie: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**) 544

Abbildung 416: Kaplan-Meier-Plot für Arthralgie: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**) 544

Abbildung 417: Kaplan-Meier-Plot für Rückenschmerzen: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**) 545

Abbildung 418: Kaplan-Meier-Plot für Rückenschmerzen: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**) 545

Abbildung 419: Kaplan-Meier-Plot für Schmerzen des Bewegungsapparates: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**) 546

Abbildung 420: Kaplan-Meier-Plot für Schmerzen des Bewegungsapparates: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**) 546

Abbildung 421: Kaplan-Meier-Plot für Knochenschmerzen: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**) 547

Abbildung 422: Kaplan-Meier-Plot für Knochenschmerzen: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**) 547

Abbildung 423: Kaplan-Meier-Plot für Haarausfall: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**) 548

Abbildung 424: Kaplan-Meier-Plot für Haarausfall: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**) 548

Abbildung 425: Kaplan-Meier-Plot für Hautausschlag: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**) 549

Abbildung 426: Kaplan-Meier-Plot für Hautausschlag: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**) 549

Abbildung 427: Kaplan-Meier-Plot für Verminderter Appetit: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**) 550

Abbildung 428: Kaplan-Meier-Plot für Verminderter Appetit: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**) 550

Abbildung 429: Kaplan-Meier-Plot für Dyspnoe: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**) 551
Abbildung 430: Kaplan-Meier-Plot für Dyspnoe: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**) 551
Abbildung 431: Kaplan-Meier-Plot für Lungenembolie: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**) 552
Abbildung 432: Kaplan-Meier-Plot für Lungenembolie: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**) 552
Abbildung 433: Kaplan-Meier-Plot für Infektionen: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**) 553
Abbildung 434: Kaplan-Meier-Plot für Infektionen: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**) 553
Abbildung 435: Kaplan-Meier-Plot für Infektionen der oberen Atemwege: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**) 554
Abbildung 436: Kaplan-Meier-Plot für Infektionen der oberen Atemwege: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**) 554
Abbildung 437: Kaplan-Meier-Plot für Influenza: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**) 555
Abbildung 438: Kaplan-Meier-Plot für Influenza: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**) 555
Abbildung 439: Kaplan-Meier-Plot für Übelkeit: Viszerale Metastasen – ja (**prä-/perimenopausale Patientinnen**) 559
Abbildung 440: Kaplan-Meier-Plot für Übelkeit: Viszerale Metastasen – nein (**prä-/perimenopausale Patientinnen**) 559
Abbildung 441: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT für die Analyse zur Verwendung von Surrogatendpunkten 605
Abbildung 442: Gesamter Studienpool 645
Abbildung 443: Studien, in denen der HER2-Status der Patientinnen berichtet wurde 646
Abbildung 444: Studien, in denen der HER2-Status nicht berichtet wurde 647
Abbildung 445: Studien, die nur Patientinnen in der Erstlinie einschließen 648
Abbildung 446: Studien, die nicht nur Patientinnen in der Erstlinie einschließen 649
Abbildung 447: Studien mit Therapievergleich Kombinationstherapie vs. Monotherapie ... 650

Abbildung 448: Studien mit Therapievergleich Monotherapie vs. Monotherapie..... 651
Abbildung 449: Patientenfluss in der Studie PALOMA-3..... 769

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome (Erworbenes Immundefektsyndrom)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase
AT (-Population)	As Treated (-Population)
AUC	Area Under the Curve
BICR (-Population)	Blinded Independent Central Review (-Population)
BL	Baseline
CBR	Clinical Benefit Response
CD4	Cluster of Differentiation 4
CDK	Cyclin-abhängige Kinase
CEP17	Centromeric Probe for Chromosome 17
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CPH	COX-Proportional Hazard
CSR	Studienbericht (Clinical Study Report)
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTSQ	Cancer therapy satisfaction questionnaire
CYP	Cytochrom P450
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DR	Ansprechdauer (Duration of Response)
E-DMC	Externes Data Monitoring Committee
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency

Abkürzung	Bedeutung
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität (European Quality of Life-5 Dimensions)
ER	Östrogenrezeptor (Estrogen Receptor)
ERIRC	Expert Radiologic Images Review Committee
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EUnetHTA	European Network for Health Technology Assessment
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness 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
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
GCP	Good Clinical Practice
GI	Gastrointestinal
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormon
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor-2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
HR-positiv/-negativ	Hormonrezeptor-positiv/-negativ
HTA	Health Technology Assessment
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	Interactive Randomization Technology
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
LHRH	Luteinisierendes Hormon Releasing Hormon (Luteinizing Hormone Releasing Hormone)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMRM	Mixed Model of Repeated Measures

Abkürzung	Bedeutung
MRI	Magnetresonanztomografie (Magnetic Resonance Imaging)
MTC	Mixed Treatment Comparison
mTOR	Mechanistic Target of Rapamycin
MWD	Mittelwertdifferenz
NA	Nicht zutreffend
n. b.	Nicht berechenbar
NB	Nicht berichtet
NCI	National Cancer Institute
NE	Nicht erreicht
OR	Odds Ratio
ORR	Objektives Ansprechen (Objective Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
PR	Progesteronrezeptor
PRO	Patientenberichteter Endpunkt (Patient-reported Outcomes)
PT	Preferred Term
QLG	EORTC Quality of Life Group
QLQ-C30	Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität (Quality of Life Questionnaire-Core 30)
QLQ-BR23	Standardisiertes Instrument zur Messung der brustkrebsspezifischen Lebensqualität (Quality of Life Questionnaire Breast 23)
QT	Q-Welle und T-Welle (elektrokardiografischer Messwert)
QTc	Frequenzkorrigierte QT-Zeit
QTcB	QT korrigiert nach Bazett’s Methode
RCT	Randomisierte kontrolliert Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
REA	Relative Effectiveness Assessment
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan

Abkürzung	**Bedeutung**
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SE	Standardfehler(Standard Error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardisierte MedDRA-Abfrage (Standardized MedDRA Query)
SOC	System Organ Class
STE	Surrogate Threshold Effect
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTD	Zeit bis zur Verschlechterung (Time To Deterioration)
TTP	Time To Progression
UE	Unerwünschtes Ereignis
UK	Vereinigtes Königreich (United Kingdom)
ULN	Oberer Grenzwert (Upper Limit of Normal)
US	Vereinigte Staaten (United States)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
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-abhängige Kinase (CDK)4/6-Inhibitoren in Kombination mit Fulvestrant als endokrin-basierte Therapie (**Intervention**) bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten (Anwendungsgebiet B) im Vergleich zur **zweckmäßigen Vergleichstherapie** (zVT) Fulvestrant in Monotherapie zur Behandlung von Hormonrezeptor-positivem (HR-positivem), humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2, HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs (**Patientenpopulation**).

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

- Mortalität
- Morbidität
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität und
- Unerwünschte Ereignisse (UE)

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

Datenquellen

Mittels der in Abschnitt 4.3.1.1 beschriebenen Recherchen konnte eine für die Beantwortung der Fragestellung relevante RCT, PALOMA-3 (NCT01942135), identifiziert werden. Der Studienbericht dieser Studie diente als Hauptquelle für die im vorliegenden Dokument berichteten Resultate. Ergänzend wurden auch die verfügbaren Publikationen zur Studie herangezogen; des Weiteren wurden Zusatzanalysen durchgeführt, die zum Teil auf späteren Datenschnitten beruhen.

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 Fulvestrant gegenüber einer Monotherapie mit Fulvestrant wird eine direkt vergleichende RCT dargestellt. Die Bewertung der Verzerrungsaspekte erfolgte gemäß der Dossiervorlage zunächst auf Studienebene (endpunktübergreifend) und anschließend getrennt für jeden Endpunkt. Bewertungsgrundlage ist der Studienbericht.

Entsprechend der Bewertung wird das Verzerrungspotenzial der 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.

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-3 ist auf Studienebene niedrig verzerrt. Durch das randomisierte und doppelblinde Design der Studie wird bei allen Endpunkten, auch bei den patientenberichteten Endpunkten (Patient-reported Outcomes, PRO) Symptomatik und Gesundheitsbezogene Lebensqualität von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Den patientenindividuell unterschiedlichen Behandlungsdauern wird durch die Verwendung von Ereigniszeitanalysen Rechnung getragen.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Tabelle 4-1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene, basierend auf den Resultaten der Studie PALOMA-3 (Gesamtpopulation)

Endpunkt	**Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant** **HR [95%-KI]; p-Wert** **Wahrscheinlichkeit der Aussage**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Mortalität		
Gesamtüberleben	PALOMA-3[a]: 1,02 [0,46; 2,25]; 0,9700 STE-Analyse: Ableitung aus PFS über STE-Analyse Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen, Ausmaß nicht quantifizierbar
Morbidität		
PFS	0,42 [0,32; 0,56]; <0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen, Ausmaß erheblich
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie	0,41 [0,28; 0,60]; <0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen, Ausmaß erheblich

Endpunkt	**Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant HR [95%-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie	0,43 [0,25; 0,74]; 0,0015 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen, Ausmaß erheblich
EQ-5D VAS	0,8 (MWD) [-1,9; 3,5]; 0,5523	Zusatznutzen nicht belegt
EORTC QLQ-C30 (Symptomatik), TTD		
Fatigue	1,15 [0,89; 1,47]; 0,2082	Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	0,89 [0,67; 1,19]; 0,4640	Zusatznutzen nicht belegt
Schmerz	0,63 [0,48; 0,84]; 0,0016 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen, Ausmaß gering
Dyspnoe	0,74 [0,54; 1,01]; 0,061	Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	0,99 [0,72; 1,35]; 0,9710	Zusatznutzen nicht belegt
Appetitlosigkeit	0,97 [0,70; 1,34]; 0,8494	Zusatznutzen nicht belegt
Verstopfung	0,97 [0,72; 1,33]; 0,9278	Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	1,03 [0,73; 1,45]; 0,8635	Zusatznutzen nicht belegt
Finanzielle Schwierigkeiten	0,90 [0,59; 1,39]; 0,6546	Zusatznutzen nicht belegt
EORTC QLQ-BR23 (Symptomatik), TTD		
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	1,10 [0,80; 1,49]; 0,5376	Zusatznutzen nicht belegt
Symptome im Brustbereich	0,89 [0,59; 1,34]; 0,5772	Zusatznutzen nicht belegt
Symptome im Armbereich	0,79 [0,59; 1,04]; 0,0974	Zusatznutzen nicht belegt
Belastung durch Haarausfall	2,43 [1,17; 5,07]; 0,0140 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 (Lebensqualität), TTD		
Globaler Gesundheitsstatus	0,81 [0,61; 1,06]; 0,1358	Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	0,80 [0,61; 1,06]; 0,1271	Zusatznutzen nicht belegt
Körperliche Funktion	0,95 [0,67; 1,34]; 0,7875	Zusatznutzen nicht belegt
Emotionale Funktion	0,66 [0,48; 0,91]; 0,0107 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen, Ausmaß gering
Kognitive Funktion	0,89 [0,67; 1,17]; 0,3993	Zusatznutzen nicht belegt
Soziale Funktion	0,90 [0,67; 1,22]; 0,5384	Zusatznutzen nicht belegt
EORTC QLQ-BR23 (Lebensqualität), TTD		
Körperbild	0,97 [0,70; 1,35]; 0,8397	Zusatznutzen nicht belegt
Sexuelle Aktivität	1,12 [0,76; 1,63]; 0,5616	Zusatznutzen nicht belegt
Freude an Sex	1,78 [0,99; 3,21]; 0,0496	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	**Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant HR [95%-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Zukunftsperspektive	0,76[0,54; 1,07]; 0,1071	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse		
SUE	0,66 [0,39; 1,11]; 0,1163	Zusatznutzen nicht belegt
Therapieabbruch aufgrund UE	0,95 [0,38; 2,37]; 0,9039	Zusatznutzen nicht belegt
UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4	6,19 [4,25; 9,02]; <0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
UE von besonderem Interesse		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Neutropenie	53,61 [17,14; 167,66]; <0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
Anämie	2,73 [1,62; 4,59]; <0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
Leukopenie	19,11 [4,69; 77,95]; <0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
Thrombozytopenie	HR nicht berechenbar RR: 40,50 [2,51; 654,71]; 0,0091 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
Febrile Neutropenie	1,01 [0,09; 11,12]; 0,9946	Zusatznutzen nicht belegt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Fatigue	1,44 [1,03; 2,01]; 0,0328 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen nicht belegt
Asthenie	1,38 [0,62; 3,09]; 0,4279	Zusatznutzen nicht belegt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Übelkeit	1,12 [0,79; 1,60]; 0,5144	Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	1,07 [0,70; 1,65]; 0,7516	Zusatznutzen nicht belegt
Erbrechen	1,20 [0,72; 2,00]; 0,4825	Zusatznutzen nicht belegt
Stomatitis	5,18 [1,85; 14,49]; 0,0005 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
Erkrankungen des Nervensystems		
Kopfschmerzen	1,24 [0,80; 1,90]; 0,3284	Zusatznutzen nicht belegt
Schwindelgefühl	1,14 [0,63; 2,05]; 0,6622	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	**Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant** **HR [95%-KI]; p-Wert** **Wahrscheinlichkeit der Aussage**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Untersuchungen		
Verminderte Leukozytenzahl	10,80 [4,39; 26,58]; <0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
Erhöhte Aspartat-Aminotransferase	1,17 [0,51; 2,67]; 0,7132	Zusatznutzen nicht belegt
Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase	HR nicht berechenbar RR: 1,50 [0,06; 36,63]; 0,8036	Zusatznutzen nicht belegt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Arthralgie	0,75 [0,47; 1,20]; 0,2328	Zusatznutzen nicht belegt
Rückenschmerzen	0,68 [0,42; 1,13]; 0,1361	Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen des Bewegungsapparates	0,84 [0,40; 1,77]; 0,6541	Zusatznutzen nicht belegt
Knochenschmerzen	1,12 [0,46; 2,73]; 0,7991	Zusatznutzen nicht belegt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
Haarausfall	2,69 [1,36; 5,30]; 0,0030 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
Hautausschlag	3,26 [1,54; 6,88]; 0,0010 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Verminderter Appetit	1,68 [0,90; 3,11]; 0,0982	Zusatznutzen nicht belegt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Dyspnoe	1,70 [0,87; 3,33]; 0,1193	Zusatznutzen nicht belegt
Lungenembolie	HR nicht berechenbar RR: 3,50 [0,18; 67,38]; 0,4064	Zusatznutzen nicht belegt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Infektionen	1,48 [1,04; 2,10]; 0,0297 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen nicht belegt
Infektionen der oberen Atemwege	1,47 [0,62; 3,46]; 0,3736	Zusatznutzen nicht belegt
Influenza	0,18 [0,05; 0,69]; 0,0049 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich

Endpunkt	Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant HR [95%-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ausmaß des Zusatznutzens
a: Die Daten zum OS in der Studie PALOMA-3 sind als unreif zu betrachten. CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; PFS: Progressionsfreies Überleben; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire Breast 23; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 3; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; TTD: Zeit bis zur Verschlechterung; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie		

Kategorie Mortalität, Endpunkt Gesamtüberleben (OS):

In der Studie PALOMA-3 konnte bezüglich des OS kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen festgestellt werden (Hazard Ratio (HR) [95%-Konfidenzintervall (KI)]; 1,02 [0,46; 2,25]; p=0,9700). Zum Zeitpunkt des ausgewerteten Datenschnitts (05.12.2014) waren allerdings erst 28 der 521 im intention to treat (ITT)-Analyse-Set eingeschlossenen Patientinnen verstorben; dies entspricht einer Rate von 5,37%. Auf Grundlage dieser Daten können keine Aussagen getroffen werden; eine tragfähige statistische Aussage zum OS ist üblicherweise erst möglich, nachdem mindestens die Hälfte der analysierten Population ein Ereignis aufweist, d. h., verstorben ist.

Aus diesem Grund wurde für das vorliegende Anwendungsgebiet das von Burzykowski et al., 2005 (1) beschriebene Konzept des Surrogate Threshold Effects (STE) angewendet. Dieses vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2) anerkannte Verfahren zur Festlegung von Schwellenwerten erlaubt es, je nach Datenlage, aus dem Effektschätzer eines Surrogatendpunkts (in diesem Fall Progressionsfreies Überleben [Progression-Free Survival, 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 Studie PALOMA-3 abgestimmt wurden. Dabei wurde auch die zVT Fulvestrant 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 RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) 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 Generalisierung der Ergebnisse.

Nach Anwendung des STE-Konzepts konnte ein Schwellenwert von 0,83 für den Effektschätzer des Surrogatendpunkts PFS bestimmt werden. Damit ist eine valide Schlussfolgerung auf einen Effekt bezüglich des patientenrelevanten Endpunkts OS aus den Resultaten des PFS (HR [95%-KI]: 0,50 [0,40; 0,62]; Datenschnitt vom 23.10.2015) der Studie PALOMA-3 möglich, da die Obergrenze des 95%-KI des HR_{PFS} (0,62) unterhalb des STE liegt. 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 ein längeres PFS unabhängig vom Menopausenstatus bei Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in einem Gewinn an Gesamtüberleben bemerkbar macht. Dies gilt sowohl für diejenigen, die noch keine Vorbehandlung (Erstlinie), wie auch für diejenigen, die bereits eine Vorbehandlung erhalten haben (Zweit- und spätere Linien).

Für die Studie PALOMA-3 ist basierend auf den Ergebnissen der STE-Analyse und den vorliegenden statistisch signifikanten Ergebnissen zum Endpunkt PFS ein signifikanter Effekt zugunsten Palbociclib+Fulvestrant auf den Endpunkt OS zu erwarten.

Kategorie Morbidität, Endpunkt PFS:

Im Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) zeigte sich in der Studie PALOMA-3 (Datenschnitt 05.12.2014) ein erheblicher und statistisch signifikanter Vorteil für die Kombination aus Palbociclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 0,42 [0,32; 0,56]; p<0,0001). Das geschätzte mediane PFS betrug unter Palbociclib+Fulvestrant 9,2 Monate, unter Placebo+Fulvestrant 3,8 Monate. Dies entspricht einer medianen Verlängerung des PFS um 5,4 Monate – mehr als eine Verdopplung (142%).

Kategorie Morbidität, Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie:

Für diesen Endpunkt lässt sich aus den Resultaten der Studie PALOMA-3 ein statistisch signifikanter Vorteil für Palbociclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant ableiten – und zwar sowohl bei Berücksichtigung intravenös und oral verabreichter Chemotherapeutika (HR [95%-KI]=0,41 [0,28; 0,60]; p<0,0001) als auch bei Einschränkung auf ausschließlich intravenös applizierte chemotherapeutische Wirkstoffe (HR [95%-KI]=0,43 [0,25; 0,74]; p=0,0015). Die mediane Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie (intravenös und/oder oral plus intravenös) wurde in beiden Behandlungsarmen noch nicht erreicht.

Kategorie Morbidität, Endpunkt Symptomatik anhand PRO:

Die patientenberichtete Symptomatik in der Studie PALOMA-3 wurde zusätzlich zu erkrankungsspezifischen Instrumenten auch mittels des generischen Fragebogens European

Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D) erhoben. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde hier eine Auswertung der zugehörigen visuellen Analogskala (VAS) vorgenommen. Dabei konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden.

Die Auswertung des patientenberichteten Fragebogens European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire-Core 30 (QLQ-C30) zeigte in der Symptomskala Schmerz in der Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung (Time to Deterioration, TTD) einen statistisch signifikanten Vorteil für die Kombination aus Palbociclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant. Das HR [95%-KI] lag bei 0,63 [0,48; 0,84], der p-Wert bei 0,0016. Die geschätzte mediane Zeit bis zur Verschlechterung betrug im Palbociclib+Fulvestrant-Arm 8,0 Monate gegenüber 2,8 Monaten im Fulvestrant-Arm – eine Verlängerung um 5,2 Monate (186%). In der Skala Dyspnoe zeigen die berichteten Zahlen ebenfalls einen numerischen Vorteil für die Kombination aus Palbociclib+Fulvestrant, der jedoch nicht statistisch signifikant ist. In allen weiteren Skalen des EORTC QLQ-C30 lässt sich kein Vorteil für einen der beiden Behandlungsarme erkennen.

Die Symptomskalen des speziell für Brustkrebs konzipierten Zusatzfragebogens EORTC Quality of Life Questionnaire Breast 23 (QLQ-BR23) zeigten, ebenfalls in der TTD-Auswertung, im Punkt Belastung durch Haarausfall einen statistisch signifikanten Effekt zuungunsten der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 2,43 [1,17; 5,07]; p=0,0140); ein Unterschied in der medianen Zeit bis zur Verschlechterung ließ sich aufgrund der insgesamt geringen Rate an zugehörigen Ereignissen nicht schätzen. Im Punkt Symptome im Armbereich ergibt sich ein leichter numerischer Effekt zugunsten von Palbociclib+Fulvestrant, der jedoch nicht statistisch signifikant ist. In den übrigen Punkten des EORTC QLQ-BR23 kann kein Vor- oder Nachteil für einen der beiden Behandlungsarme abgeleitet werden.

Kategorie Lebensqualität, Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PRO:

Die Auswertung des patientenberichteten Fragebogens EORTC QLQ-C30 zeigte im Item Emotionale Funktion einen statistisch signifikanten Vorteil für die Patientinnen im Palbociclib+Fulvestrant-Arm (HR [95%-KI]: 0,66 [0,48; 0,91]; p=0,0107). In allen weiteren Items des Fragebogens (Globaler Gesundheitsstatus, Rollenfunktion, Körperliche Funktion, Kognitive Funktion und Soziale Funktion) gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen; bis auf den Faktor Körperliche Funktion zeigten allerdings alle einen numerischen Vorteil für Palbociclib+Fulvestrant.

Die Resultate des brustkrebsspezifischen Fragenmoduls EORTC QLQ-BR23 ergaben in keinem zugehörigen Item (Körperbild, Sexuelle Aktivität, Freude an Sex, Zukunftsperspektive) einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In zwei Aspekten gab es jeweils einen numerischen Vorteil – bei Freude

an Sex zugunsten des Vergleichsarms mit Placebo+Fulvestrant und bei Zukunftsperspektive zugunsten von Palbociclib+Fulvestrant.

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

Die Auswertung der Resultate zum Endpunkt SUE (Datenschnitt 05.12.2014) zeigte, dass in der Studie PALOMA-3 nur wenige SUE aufgetreten waren. Im Vergleich lässt sich sogar ein leichter Vorteil für Palbociclib+Fulvestrant (9,6% SUE) gegenüber Placebo+Fulvestrant (14,0% SUE) feststellen; dieser liegt jedoch nur auf numerischer Ebene vor und erreicht keine statistische Signifikanz.

Kategorie Unerwünschte Ereignisse, Endpunkt Therapieabbruch aufgrund UE:

In der Studie PALOMA-3 (Datenschnitt 05.12.2014) brachen lediglich 20 von 517 Patientinnen des Safety-Analysis-Sets die Therapie aufgrund eines UE ab (3,9%). Es ergab sich kein statistisch signifikanter oder numerischer Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

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

Bei den UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 (Common Terminology Criteria for Adverse Events) einschließlich Laborparameter zeigte die Auswertung der Studiendaten (Datenschnitt 05.12.2014) einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Palbociclib+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 6,19 [4,25; 9,02]; p<0,0001). Im Gegensatz dazu zeigte sich allerdings bei Betrachtung ausschließlich der UE vom Grad 3 oder 4, die für die Patientin auch wahrnehmbar sein können, ein vergleichbares Bild in beiden Behandlungsgruppen (18,0% Ereignisse im Palbociclib+Fulvestrant-Arm gegenüber 16,9% im Placebo+Fulvestrant-Arm).

Kategorie Unerwünschte Ereignisse, Endpunkt UE von besonderem Interesse:

In der Mehrzahl der unter dieser Bezeichnung separat betrachteten UE von besonderem Interesse gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Ausnahmen waren bei den unmittelbar durch die Patientin selbst wahrnehmbaren UE die Ergebnisse zum Auftreten einer Influenza – mit einem statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Palbociclib+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 0,18 [0,05; 0,69]; p=0,0049) – sowie Anämie (HR [95%-KI]: 2,73 [1,62; 4,59]; p <0,0001), Stomatitis (HR [95%-KI]: 5,18 [1,85; 14,49]; p=0,0005), Haarausfall (HR [95%-KI]: 2,69 [1,36; 5,30]; p=0,0030) und Hautausschlag (HR [95%-KI]: 3,26 [1,54; 6,88]; p=0,0010); jeweils mit einem statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Palbociclib+Fulvestrant. Alle weiteren

statistisch signifikanten Resultate innerhalb dieser Gruppe betreffen durch die Patientin nicht unmittelbar wahrnehmbare Laborparameter/Messgrößen der Kategorie Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Neutropenie (HR [95%-KI]: 52,46 [16,77; 164,09]; p <0,0001), Leukopenie (HR [95%-KI]: 19,11 [4,69; 77,95]; p <0,0001), verminderte Leukozytenzahl (HR [95%-KI]: 10,80 [4,39; 26,58]; p <0,0001) sowie Thrombozytopenie (HR nicht berechenbar; Relatives Risiko [RR] [95%-KI]: 40,50 [2,51; 654,71]; p=0,0091).

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Brustkrebs ist mit jährlich rund 69.700 Neuerkrankungen die häufigste Krebserkrankung bei Frauen in Deutschland (3). 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 (4). 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 metastasiertem/fortgeschrittenem 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 Studie PALOMA-3 zu Palbociclib wurde in Kombination mit Fulvestrant gegenüber einer Monotherapie mit Fulvestrant (plus Placebo) durchgeführt. Zur Bewertung des Zusatznutzens wurden die Ergebnisse dieser direkt vergleichenden RCT herangezogen.

Kategorie Mortalität, Endpunkt Gesamtüberleben (OS):

Ein direkt anhand der in der Studie PALOMA-3 erzielten Ergebnisse dokumentierter Zusatznutzen von Palbociclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant oder umgekehrt ist bezüglich des OS zum Zeitpunkt des ausgewerteten Datenschnitts (05.12.2014) noch nicht belegt.

Basierend auf den Resultaten der STE-Analyse und aufgrund der vorliegenden statistisch signifikanten Ergebnisse zum Endpunkt PFS ist allerdings ein relevanter Effekt zugunsten Palbociclib+Fulvestrant auf den Endpunkt OS zu erwarten. Dieser erwartete – wenn auch nicht quantifizierbare – Vorteil für Palbociclib+Fulvestrant ist als eine gegenüber der zVT erzielte Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer Verlängerung der

Lebensdauer der Patientinnen zu betrachten. Demzufolge wird 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 therapie- und patientenrelevante Bedeutung: es 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 bedeutende 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 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, würde den aktuellen Leitlinien widersprechen. Diese empfehlen regelmäßige Bildgebungen der Leitmetastasen, um explizit dem Anspruch der Symptomfreiheit als Therapieziel gerecht zu werden. Entsprechend den Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (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/Therapieumstellung eine tumorassoziierte Symptomatik zu verhindern (5, 6). 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 (7). 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 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. Ein sehr wahrscheinlicher Einfluss eines Progresses auf eine ganze Reihe von Aspekten der Lebensqualität wurde bei Patientinnen mit HER2-negativem, metastasiertem Brustkrebs bereits berichtet (8). 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 Faktoren wie (Tumor-) Symptomatik und Lebensqualität wird durch die Ergebnisse zu den genannten Endpunkten in der Studie PALOMA-3 bekräftigt (siehe nachfolgend).

Vor diesem Hintergrund ist der demonstrierte Vorteil für Palbociclib+Fulvestrant 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. Dies entspricht einem **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**. In Anbetracht dessen, dass es sich bei der bewerteten Therapie um eine Kombinationstherapie handelt, ist dies als ein bemerkenswerter Erfolg zu bewerten, der sich für die Patientin auch direkt subjektiv bemerkbar macht.

Kategorie Morbidität, Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie:

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 (9). 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 (10-12). Die Furcht vor einer möglichen Chemotherapie ist die häufigste und auch schwerwiegendste Sorge, die Brustkrebspatientinnen Umfragen zufolge belastet (13). 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 (14). In der Praxis werden daher gegenwärtig unter Zuhilfenahme der heute zur Verfügung stehenden zielgerichteten Therapieformen verschiedene Strategien erprobt, mit dem Ziel, endokrine Resistenzen zu überwinden und die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie zu verlängern (15).

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 große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens durch eine erhebliche Verlängerung der Freiheit von schwerwiegenden Symptomen (bedingt durch die bekanntermaßen relevanten Nebenwirkungen von Chemotherapien) zu bewerten. Daraus ergibt sich ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

Kategorie Morbidität, Endpunkt Symptomatik anhand PRO:

Zum Endpunkt Symptomatik anhand PRO ergibt sich insgesamt ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen in der Symptomatik Schmerz und ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen in der Symptomatik Belastung durch Haarausfall. Hinzu kommen weitere, numerische aber statistisch nicht signifikante, Vorteile für Palbociclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant in zwei Symptomskalen (Dyspnoe/QLQ-C30 und Symptome im Armbereich/QLQ-BR23); alle weiteren Punkte zeigen für keinen der beiden Behandlungsarme einen Vor- oder Nachteil.

Der Fokus bei der Therapie der Patientin mit einem fortgeschrittenen/metastasierten Mammakarzinom verschiebt sich bei einem Progress gegenüber der Erstbehandlung weg von einer (nicht mehr oder nur in den wenigsten Fällen noch möglichen) Heilung hin zu einer so lange wie möglich aufrecht zu erhaltenden Krankheitskontrolle bei gleichzeitiger Palliation der begleitenden Symptome, welche die Patientinnen physisch und psychisch in ihrer Funktion und Lebensqualität beeinträchtigen (16). Insbesondere die An-/Abwesenheit bzw. das Ausmaß von Schmerzen hat einen erheblichen Einfluss auf das physische sowie das mentale Wohlergehen der Patientinnen und zählt gleichzeitig zu den häufigsten Symptomen

(16, 17). Schmerz wird definiert als „eine unangenehme sensorische und emotionale Erfahrung im Zusammenhang mit tatsächlicher oder potenzieller Schädigung des Gewebes“ oder mit der Nomenklatur solcher Schädigungen beschrieben (17). Eine Schmerzerfahrung ist immer von sowohl bewusster als auch unbewusster Bedeutung für die Patientinnen selbst, aber auch für Angehörige und behandelnde/betreuende Personen. Die offensichtlichste Interpretation betrifft ein Fortschreiten der Erkrankung und die damit verbundene vielschichtige Bedeutung für Patient und Angehörige im Sinne von Trauer, Verlustgefühl und schwindender Kontrolle (17). In einer Studie wurden 1.721 onkologische Patientinnen und Patienten befragt, welches die häufigsten psychologischen Belastungen in ihrer Situation sind (18). Die Furcht vor Schmerzen gehörte zu den zehn häufigst genannten Belastungen. Bei Belastung durch Haarausfall handelt es sich um ein nicht schwerwiegendes Symptom, welches nur bei einer Minderheit der Patientinnen auftritt – es wurden lediglich Patientinnen befragt, die tatsächlich ein entsprechendes UE (Haarausfall) gezeigt hatten. Insgesamt kam es bis zum Zeitpunkt des ausgewerteten Datenschnitts (05.12.2014) nur bei 47 von 521 Patientinnen überhaupt zu einem Verschlechterungsereignis in diesem Punkt. Überdies wurden 92% der dem zugrunde liegenden UE Haarausfall als Grad 1 eingestuft. Zudem ist ein leichter Haarausfall grundsätzlich mit einer endokrinen Therapie assoziiert. Ein schwerer Haarausfall tritt insbesondere beim Einsatz von Chemotherapien auf. Somit kann durch die Vermeidung bzw. Verzögerung einer Chemotherapie durch den Einsatz von Palbociclib in der Gesamtbetrachtung der Zeitspanne der palliativen Therapie ein schwerer Haarausfall reduziert werden. In der Gesamtschau scheint somit der Vorteil für Palbociclib+Fulvestrant hinsichtlich des Faktors Schmerz schwerer zu wiegen. Eine Relativierung durch den anhand insgesamt sehr weniger Ereignisse dokumentierten statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Palbociclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant im Punkt Belastung durch Haarausfall ist nicht zu rechtfertigen. Für den Endpunkt Symptomatik anhand PRO kann somit gemäß AM-NutzenV eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, bestehend in einer Verringerung nicht schwerwiegender Symptome festgestellt werden. Dies entspricht einem **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

Kategorie Lebensqualität, Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PRO:

Die möglichst lange Erhaltung einer möglichst hohen Lebensqualität zählt auch beim HER2-negativen fortgeschrittenen/metastasierten Brustkrebs zu den Haupttherapiezielen. In den beiden Fragebögen, die in der doppelblinden Studie PALOMA-3 verwendet wurden, gab es insgesamt einen statistisch signifikanten Effekt – einen Vorteil von Palbociclib+Fulvestrant im Item Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30. Die überwiegende Mehrheit der Resultate in den weiteren Items der krankheitsspezifischen Instrumente fiel ebenfalls numerisch zugunsten von Palbociclib+Fulvestrant aus, wenn auch nicht statistisch signifikant. Aus dem Studienreport der PALOMA-3 ergibt sich, dass dieses positive Gesamtbild nicht durch einen erhöhten Einsatz von Begleitmedikation (z. B. Schmerzmittel oder Psychopharmaka) im Palbociclib+Fulvestrant-Arm verzerrt wird. Dieser signifikante Vorteil bei der Emotionalen Funktion (und die numerischen Vorteile bei der Rollenfunktion und der

Zukunftsperspektive) ergibt sich zusätzlich zu einem belegten Vorteil bei der Verlängerung des PFS und der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie. In Anbetracht des postulierten Zusammenhangs zwischen der Feststellung eines Progresses (PFS) und der emotionalen Belastung der Patientinnen (8, 19, 20) erscheinen diese Resultate von bemerkenswerter Konsistenz. Im Gegensatz dazu schlägt sich das im Zusammenhang mit UE in einigen Punkten beobachtete Ergebnis zuungunsten von Palbociclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant (siehe den folgenden Abschnitt) hingegen nicht in einer signifikanten Verringerung der Lebensqualität der Patientinnen nieder.

Die Resultate zur Lebensqualität anhand der patientenberichteten Fragebögen stellen somit im Gesamtbild eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, bestehend in einem verlängerten Erhalt der Lebensqualität, dar. Daraus leitet sich auch für diese Endpunktkategorie ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** ab.

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

Ein Zusatznutzen ist hinsichtlich dieses Endpunkts nicht belegt.

Kategorie Unerwünschte Ereignisse, Endpunkt Therapieabbruch aufgrund UE:

Ein Zusatznutzen ist hinsichtlich dieses Endpunkts nicht belegt.

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

Bei den UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 einschließlich Laborparameter ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Palbociclib+Fulvestrant im Vergleich zur zVT. Da dieser Endpunkt auch alle UE mit umfasst, die besonders häufig (bei ≥10% der Patientinnen in einem der Behandlungsarme) auftraten, ist für die Einordnung des Ergebnisses im Gesamtkontext aller beobachteten UE auch eine Betrachtung dieser UE von Bedeutung (siehe nachstehend).

Eine Analyse der UE Grad 3 oder 4 unter Ausschluss der nicht für die Patientin spürbaren Laborparameter ergibt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

Kategorie Unerwünschte Ereignisse, Endpunkt UE von besonderem Interesse:

Im Gesamtbild zeigt die Mehrzahl der UE von besonderem Interesse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die meisten der UE von

besonderem Interesse *mit* statistisch signifikantem Ergebnis zeigt gemäß AM-NutzenV einen geringeren Nutzen von Palbociclib+Fulvestrant gegenüber der zVT, der damit auch für die Gesamtschau des Endpunkts gilt. Davon betreffen jedoch wiederum die meisten nicht unmittelbar durch die Patientin wahrnehmbare Laborparameter (Blutwerte) der Kategorie Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems. Veränderungen von Laborparametern werden in der Regel für die Patientin erst dann relevant, wenn sie durch den Arzt als behandlungsbedürftig eingestuft werden. Als Ursache für die beobachteten Ergebnisse bei den Blutwerten, insbesondere das häufige Auftreten von Neutropenien, ist eine bekannte, durch den Wirkmechanismus von Palbociclib verursachte Knochenmarkssuppression zu vermuten, welche jedoch im Gegensatz zu dem bei Behandlungen mit chemotherapeutischen Zytostatika beobachteten ähnlichen Effekt nicht mit einer Alterung von Knochenmarkszellen einhergeht und sich durch Dosisverzögerungen/-unterbrechungen oder –anpassungen schnell auflösen lässt (21). Auffällig ist in diesem Zusammenhang auch, dass, trotz der äußerst hohen Vorkommnis von Neutropenien (bei 60,6% der Patientinnen im Palbociclib+Fulvestrant-Arm gegenüber nur 1,7% bei den Patientinnen unter Placebo+Fulvestrant), eine *febrile* Neutropenie nahezu nicht auftrat (in zwei von 345 bzw. einem von 172 Fällen). Da erst die febrile Neutropenie eine direkte Patientenrelevanz besitzt, ist eine klinische Relevanz der bei den Blutwerten beobachteten Unterschiede von Palbociclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant im Sinne der vorliegenden Nutzenbewertung somit nicht ersichtlich. Direkt patientenrelevant waren aus der Gruppe der UE von besonderem Interesse mit einem statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Palbociclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant die UE Anämie, Stomatitis, Haarausfall und Hautausschlag, also im Rahmen einer Krebstherapie bekannte häufig auftretende Nebenwirkungen, die sich in der überwiegenden Zahl der Fälle gut durch den behandelnden Arzt kontrollieren lassen. Stomatitis ist ein nicht nur von Chemotherapien bekanntes häufiges UE, das auch bei zielgerichteten Therapien häufig beobachtet wird – jedoch im Gesamten betrachtet seltener als unter dem Einsatz von Chemotherapien. In der PALOMA-3 gab es lediglich zwei Fälle einer Stomatitis mit einem höheren CTCAE-Grad als 2, beide vom Grad 3 (0,4%); alle anderen Ereignisse wurden als mild eingestuft. Auch bei Anämie (90% der Fälle mit Grad 1 oder 2), Haarausfall (93,4% der Fälle mit Grad 1; also eher einer Ausdünnung der Haare als einem Totalverlust entsprechend) und Hautausschlag (91% Grad 1) traten schwerwiegendere Fälle im Vergleich zur Größe der Gesamtstudie äußerst selten auf (22).

Zusammenfassende Bewertung der Resultate in der Kategorie Unerwünschte Ereignisse:

In den wichtigen Endpunkten SUE und Therapieabbruch aufgrund UE gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Palbociclib+Fulvestrant und Placebo+Fulvestrant. Das statistisch signifikante Resultat zuungunsten von Palbociclib+Fulvestrant im Endpunkt UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 ist, wie den Resultaten der UE von besonderem Interesse zu entnehmen ist, zu sehr hohem Anteil auf die durch die Patientin nicht wahrnehmbaren Labor-/Blutwerte zurückzuführen. Tatsächlich beschränkten sich *nicht-hämatologische* UE mit CTCAE-Grad 3 auf nicht mehr als 2% aller derartigen Ereignisse; bei den UE mit CTCAE-Grad 4 lag ihr Anteil sogar nicht höher als 1% (22). In der Gesamtschau ergibt sich

bei Betrachtung aller Endpunkte der Kategorie Unerwünschte Ereignisse somit ein Bild, welches dem vieler in der Onkologie eingesetzter Wirkstoffe ähnelt – im Vergleich mit diesen allerdings positiv hervorsticht: trotz der nachgewiesenen negativen Effekte gab es im Palbociclib+Fulvestrant-Arm keine erhöhten Zahlen an Therapieabbrüchen aufgrund von UE gegenüber dem Vergleichsarm; numerisch gab es hinsichtlich SUE unter Palbociclib+Fulvestrant sogar weniger Ereignisse als unter Placebo+Fulvestrant. Ein negativer Effekt auf die patientenberichtete Lebensqualität der Patientinnen wurde ebenfalls nicht beobachtet; im Gegenteil lässt sich für diesen Punkt sogar ein Vorteil für die Therapie mit Palbociclib+Fulvestrant ableiten.

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

Zusatznutzen in der Gesamtschau:

Das Gesamtbild dieser Nutzenbewertung zeigt in den patientenrelevanten Morbiditätsendpunkten PFS und Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie einen deutlichen, statistisch signifikanten Vorteil der Kombination Palbociclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant; dieser Aspekt wird durch die Resultate zur Lebensqualität (insbesondere in den psychologischen Funktionsskalen), die auch für diesen Endpunkt alleine die Ableitung eines (geringen) Zusatznutzens rechtfertigen, unterstützt. Darüber hinaus lässt sich aus dem Resultat zum PFS aufgrund der Resultate der STE-Analyse (vgl. Abschnitt 4.5.4) auch ein Zusatznutzen für Palbociclib+Fulvestrant in der Endpunktkategorie Mortalität ableiten. Hinzu kommt ein statistisch signifikanter Vorteil für Palbociclib+Fulvestrant hinsichtlich des patientenberichteten Morbiditätskriteriums Schmerz. Dem gegenüber stehen Ergebnisse zuungunsten von Palbociclib+Fulvestrant bei den Unerwünschten Ereignissen; diese betreffen jedoch zum großen Teil nicht durch die Patientin wahrnehmbare Faktoren wie Blutwerte, ohne dass, bei entsprechender Dosismodifikation, dadurch das Immunsystem der betroffenen Patientinnen nachweislich beeinträchtigt wurde, und Faktoren wie Anämie, Stomatitis, Haarausfall und Hautausschlag, also im Rahmen einer Krebstherapie bekannte häufig auftretende Nebenwirkungen, die sich in der überwiegenden Zahl der Fälle (über 90% der aufgetretenen Fälle waren vom CTCAE-Grad 1 oder 2) gut durch den behandelnden Arzt kontrollieren lassen. Bemerkenswert erscheinen die Resultate zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität: hier lässt sich für die meisten Parameter ein Vorteil für Palbociclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant ableiten. Dies ist ein deutlicher Hinweis darauf, dass Vorteile in den Morbiditätsparametern in der Studie einen deutlich größeren Einfluss auf das Wohlbefinden der Patientinnen hatten als der statistisch signifikante Unterschied zuungunsten von Palbociclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant bei Unerwünschten Ereignissen.

Die separaten Resultate für die ursprünglich für die vorliegende Nutzenbewertung definierten Teilpopulationen postmenopausale Patientinnen (bzw. postmenopausale Patientinnen, welche zuvor eine endokrine Behandlung mit Tamoxifen oder Toremifen erhalten hatten) und prä-/perimenopausale Patientinnen entsprechen weitgehend denjenigen der Gesamtpopulation; lediglich einige Effekte verlieren aufgrund der geringeren Fallzahlen an Signifikanz. Letzterer Umstand bekräftigt die Tatsache, dass die Begleitmedikation mit Gonadotropin Releasing Hormon (GnRH)-Analoga die prä- und perimenopausalen Patientinnen in eine induzierte Post-Menopause überführt; sie also funktionell und klinisch als postmenopausal anzusehen sind. Auch die Subgruppenanalyse, bei der speziell die Patientinnen betrachtet wurden, die als Vortherapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation eine Antiöstrogentherapie mit Tamoxifen oder Toremifen erhalten hatten, ergab keine relevante Effektmodifikation gegenüber der Gesamtpopulation. Dies rechtfertigt die Vorgehensweise, den Zusatznutzen im vorliegenden Anwendungsgebiet B anhand der Gesamtpopulation abzuleiten und die durch den gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) vorgegebene Differenzierung in Teilpopulationen nicht vorzunehmen.

In der Gesamtschau ergibt sich somit für Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant bei allen (initial prä- und postmenopausalen) Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten, eine signifikante und klinisch relevante erhebliche Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, der Zeit bis zum Beginn einer nachfolgenden Chemotherapie und Vorteile in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Dies trägt somit dem hohen innovativen Stellenwert von Palbociclib insbesondere vor dem Hintergrund des therapeutischen Bedarfs Rechnung. Bereits die Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Vorteile in der Schmerzsymptomatik begründen für sich allein die Ableitung eines **geringen Zusatznutzens** von Palbociclib+Fulvestrant 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+Fulvestrant waren. Darüber hinaus resultiert die statistisch signifikante und klinisch relevant verlängerte Zeit bis zum Beginn einer nachfolgenden Chemotherapie in einem erheblichen Zusatznutzen von Palbcociclib+Fulvestrant. 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+Fulvestrant 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 Fulvestrant als endokrin-basierte Therapie bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten im Vergleich zur zVT Fulvestrant in Monotherapie zur Behandlung von HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs (Anwendungsgebiet B).

Patientenpopulation

Die gemäß Label zugelassene Patientenpopulation umfasst Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben.

Intervention

Die zu bewertende Intervention besteht aus einer oralen Gabe von 125 mg Palbociclib täglich für eine Dauer von drei Wochen mit anschließender einwöchiger Einnahmepause kombiniert

mit 500 mg Fulvestrant intramuskulär alle 14 Tage für die ersten drei Injektionen, danach alle 28 Tage. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem Luteinisierendem Hormon Releasing Hormon (Luteinizing Hormone Releasing Hormone, LHRH)-Agonisten kombiniert werden.

Vergleichstherapie

Die Vergleichstherapie ist die alleinige Gabe von 500 mg Fulvestrant intramuskulär alle 14 Tage für die ersten drei Injektionen, danach alle 28 Tage. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden.

Endpunkte

Für die Darstellung des medizinischen Nutzens sowie des Zusatznutzens werden die nachfolgend aufgeführten patientenrelevanten Endpunkte betrachtet:

- 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 Preferred Terms [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 (gesamte System Organ Class [SOC] Infektionen und parasitäre Erkrankungen)

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 für die Anwendung in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten (Anwendungsgebiet B). Durch dieses Label wird die Patientenpopulation der zu identifizierenden Studien eindeutig definiert.

Intervention

Palbociclib ist zur zyklischen Anwendung (21 Tage lang jeweils einmal täglich 125 mg oral, gefolgt von einer 7-tägigen Einnahmepause) in Kombination mit Fulvestrant (500 mg in Abständen von einem Monat, wobei zwei Wochen nach der Anfangsdosis eine zusätzliche 500 mg-Dosis gegeben wird) zugelassen. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden. Die Intervention in den zu identifizierenden Studien sollte mit diesen Spezifizierungen konform sein.

Vergleichstherapie

Hinsichtlich der zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet B wurden durch den G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs (Vorgangsnummer 2015-B-148) folgende Optionen festgelegt (23):

„[…]

B) Die zweckmäßige Vergleichstherapie bei Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs, ***die eine vorangegangene Therapie erhalten haben***, ist:

B1) bei ***postmenopausalen*** Frauen, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist, eine weitere endokrine Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie

mit:

- Tamoxifen

oder

- Anastrozol

oder

- Fulvestrant; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung,

oder

- Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung,

oder

– Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung,

oder

– Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist.

B2) bei ***prä- und perimenopausalen*** Frauen, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist:

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

Der pharmazeutische Unternehmer zieht für das **gesamte Anwendungsgebiet B** eine Monotherapie mit Fulvestrant (bei prä- und perimenopausalen Patientinnen in Kombination mit einem GnRH-Analogon) als zVT heran. Eine ausführliche Begründung für diese Wahl findet sich in Modul 3 B, Abschnitt 3.1.2, des vorliegenden Dossiers.

Kurz zusammengefasst: die gemäß Zulassung offiziell bestehende Beschränkung des Einsatzes von Fulvestrant auf den Einsatz bei Progression der Erkrankung unter der Behandlung mit einem *Antiöstrogen* erklärt sich in erster Linie aus der Datenlage, die zum Zeitpunkt der Erstzulassung von Fulvestrant (2004) in Europa Bestand hatte – erst in neuerer Zeit konnte die Gleichwertigkeit bzw. Überlegenheit von Aromatase-Inhibitoren gegenüber Tamoxifen in klinischen Untersuchungen gezeigt werden (24, 25). Mittlerweile werden Aromatase-Inhibitoren zunehmend auch in der Erstlinie bzw. bereits in der (neo-)adjuvanten Indikation eingesetzt – in der adjuvanten Situation ggf. im Rahmen einer Sequenztherapie oder auch als alleinige adjuvante endokrine Therapie und in der metastasierten Situation generell als erste Therapielinie (vgl. Modul 3 A des vorliegenden Dossiers) (5, 24). Die aktuellen Leitlinien tragen dieser veränderten Situation insofern Rechnung, als dass im Falle einer Progression zwar ein Wechsel von einer endokrinen Therapie auf eine andere empfohlen, aber gleichzeitig klargestellt wird, dass nach adjuvanter Gabe eines Aromatase-Inhibitors oder nach adjuvantem Einsatz von Tamoxifen und einem Aromatase-Inhibitors („Switch"- oder „Extended"-Therapie) für die weitere hormonelle Therapieabfolge im metastasierten Stadium noch keine ausreichenden klinischen Daten existieren (6). Auch wissenschaftliche Argumente sprechen für einen Einsatz z. B. von Östrogenrezeptor-Antagonisten wie Fulvestrant nach einer Vorbehandlung mit Aromatase-Inhibitoren: Fulvestrant entfaltet seine antiproliferative Wirkung auf Brustkrebs vor allem durch kompetitive antagonistische Bindung an den Östrogenrezeptor und eine damit verbundene Blockade der Östrogen-vermittelten Signalwege, die für die Zellproliferation in Brustkrebs entscheidend sind (8, 26). Selbst in postmenopausalen Frauen reichen die geringen Mengen an zirkulierenden Östrogenen, die aus der Aromatisierung von Androgenen stammen, aus, um die Proliferation von Östrogenrezeptor-positiven Brustkrebstumoren zu stimulieren (27, 28). Die relative Bindungsaffinität von Fulvestrant an den Östrogenrezeptor beträgt 89% der

Östradiol-Bindung, während die von Tamoxifen nur 2,5% erreicht (29, 30). Die Bindung von Fulvestrant an den Östrogenrezeptor verhindert dessen Translokation in den Nucleus (31-33) und führt darüber hinaus zu einer Destabilisation des Fulvestrant-Rezeptor-Komplexes und zu einer Downregulation der Östrogenrezeptor-Expression (34). Die antiproliferativen Eigenschaften von Fulvestrant wurden in zahlreichen in vitro Modellen von Östrogen-abhängigen Brustkrebs-Zelllinien (30, 35-39) sowie in in vivo Xenograft-Modellen (39) nachgewiesen, darunter auch in Tamoxifen-resistenten Brustkrebszelllinien (40) und Xenograft-Modellen (39). Unabhängig von einer zuvor erfolgten Vorbehandlung kommt es unter Behandlung mit Fulvestrant somit zu einer weitgehenden Deaktivierung und Downregulation des Östrogenrezeptors (41, 42). Folglich zeigt sich kein Unterschied, ob zuvor mit Östrogenrezeptor-Antagonisten oder Aromatase-Inhibitoren vorbehandelt wurde. Beide haben denselben Effekt: in beiden Fällen wurde biologisch gesehen die Wirkung von Östrogen an einer Hormonrezeptor-positiven Tumorzelle ausgeschaltet. Beide Wirkstoffgruppen werden folglich auch bereits unter dem Sammelbegriff „Antiöstrogene“ zusammengefasst (43). Der Einsatz von Fulvestrant in der Zweit- und Folgelinientherapie ist somit – unabhängig davon, ob die betroffenen Patientinnen in der vorherigen Therapie mit einem Östrogenrezeptor-Antagonisten oder einem Aromatase-Inhibitor behandelt wurden – wissenschaftlich fundiert und lässt sich auch mit den aktuellen Leitlinienempfehlungen vereinbaren.

Fulvestrant ist gemäß Zulassung auf die Behandlung von postmenopausalen Patientinnen eingeschränkt. Dennoch ist eine kombinierte Gabe von GnRH-Analoga, entweder zusammen mit Fulvestrant oder zusammen mit Aromatase-Inhibitoren, für den Einsatz bei prä-/perimenopausalen Frauen in der Zweitlinie nach Progress auf der initialen Therapie die erste Empfehlung gemäß Therapieschema der aktuellen Leitlinien (6). Auch die aktuellen Empfehlungen der AGO e.V. sprechen sich für den Einsatz von Fulvestrant in Kombination mit GnRH-Analoga bei prämenopausalen Patientinnen aus (5). Diese Empfehlungen sind wissenschaftlich fundiert: Durch ein GnRH-Analogon wird die Funktion der Ovarien komplett blockiert. Somit entspricht die Funktion der Ovarien einer prämenopausalen Patientin unter GnRH-Analoga der einer postmenopausalen Patientin, es besteht biologisch kein Unterschied. Die (durch alle Behandlungsleitlinien vorgeschriebene) Begleitmedikation mit GnRH-Analoga überführt die Patientinnen somit in eine induzierte Post-Menopause; sie sind funktionell als **postmenopausal** anzusehen. Dieses bestätigt sich durch Hormonanalysen einer Frau unter GnRH-Analoga – das Ergebnis einer Hormonbasisuntersuchung entspricht in diesem Fall der einer postmenopausalen Frau. Gerade auch unter Berücksichtigung des bestehenden Mangels an speziell für die Gruppe prä-/perimenopausaler Patientinnen mit Progress einer metastasierten Erkrankung nach endokriner Vorbehandlung zugelassenen therapeutischen Optionen ist es somit gerechtfertigt, die durch Anwendungsgebiet B definierte Population der Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben, nicht nach Menopausenstatus in zwei Teilpopulationen aufzuteilen.

Fulvestrant als zVT stellt somit aufgrund der vorhandenen wissenschaftlichen wie klinischen Evidenz und der Leitlinienempfehlungen für die gesamte von Anwendungsgebiet B umfasste Patientenpopulation eine adäquate endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes dar.

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 (44) 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 (44, 45). 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 fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben	1	*	1

	Einschlusskriterien	**E**	**Ausschlusskriterien**	**A**
Intervention	Behandlung mit Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant in den jeweiligen zulassungskonformen Dosierungen	2	*	2
Vergleichstherapie	Bei postmenopausalen Frauen: • Tamoxifen oder Anastrozol oder • Fulvestrant, Letrozol oder Exemestan (jeweils nur nach Versagen einer Antiöstrogentherapie) oder • Everolimus in Kombination mit Exemestan (nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung; nachdem es zu einem Progress nach einem nicht-steroidalen Aromatase-Inhibitor gekommen ist) Bei prä- und perimenopausalen Frauen, bei denen es nach endokriner Therapie zu einem Progress gekommen ist: • Endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes	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

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
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

*alles, was mindestens ein Einschlusskriterium nicht erfüllt, wird ausgeschlossen: z. B. nicht E1 → A1
CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR-positiv/-negativ: Hormonrezeptor-positiv/-negativ; RCT: Randomisierte 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 (46). 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 Fulvestrant 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 Fulvestrant gegenüber der zVT wird eine direkt vergleichende RCT dargestellt. Die Bewertung der Verzerrungsaspekte erfolgt gemäß der Dossiervorlage zunächst auf Studienebene (endpunktübergreifend) und anschließend getrennt für jeden Endpunkt.

Für die Studie 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 ist der Studienbericht. Entsprechend der Bewertung wird das Verzerrungspotenzial der 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 ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Auch für die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wird der Studienbericht 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

[1] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

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 Studie erfolgt anhand des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements. Es wird gemäß Dossiervorlage das CONSORT-Statement in Anhang 4-E ausgefüllt und 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 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 der relevanten Studie werden die Patientinnen (Gesamtpopulation sowie getrennt nach Menopausenstatus [postmenopausal, prä-/perimenopausal]) anhand der folgenden Patientencharakteristika beschrieben:

[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.

- Alter (Mittelwert, Standardabweichung)
- Geografische Region (Asien-Pazifik, Europa, Nordamerika)
- Ethnie (Weiß, Schwarz, Asiatisch, Andere, Keine Angabe)
- Gewicht (Mittelwert, Standardabweichung)
- Viszerale Metastasen (ja, nein)
- Dokumentierte Sensitivität bezüglich vorangegangener hormoneller Therapien (ja, nein)
- Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS)(0, 1)
- Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen (ja, nein)
- Vorangehende Chemotherapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation (ja, nein)
- Therapielinie in der metastasierten Situation (Erstlinientherapie, Zweitlinientherapie, spätere Therapie)
- Betroffene Areale (kategorisiert) (ausschließlich Knochenmetastasen, viszerale Metastasen, andere nicht-viszerale Metastasen)

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 (gesamte SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen)

  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. 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:

- OS: Zeit bis Tod oder Zensierung
- PFS: 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
- Symptomatik: Zeit bis zu einer Verschlechterung um ≥10 Punkte des jeweiligen Patientenfragebogens oder Zensierung
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Zeit bis zu einer Verschlechterung um ≥10 Punkte des jeweiligen Patientenfragebogens oder Zensierung
- UE: Zeit bis zu einem UE oder Zensierung

Für die Endpunkte zur Symptomatik und Gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird für die Gesamtpopulation zusätzlich die Veränderung von Baseline zu Behandlungsende betrachtet. Bei den UE werden zusätzlich das 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 OS, PFS, Symptomatik (QLQ-C30 und QLQ-BR23) und Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLQ-C30 und QLQ-BR23) und UE werden für die primären Analysen adjustierte Schätzer verwendet. Falls in einer Behandlungsgruppe kein Ereignis beobachtet worden ist, wird für die Berechnung von RR und OR eine Nullzellenkorrektur (Addition von 0,5 zu allen Zellen) durchgeführt (gemäß der Methodik beschrieben im Cochrane-Handbuch (47)).

Die Darstellung und Diskussion aller Endpunkte erfolgt auf Basis des Datenschnitts vom 05.12.2014, welcher dem Datenschnitt im Studienbericht entspricht. Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse erfolgt zusätzlich die Darstellung der Ergebnisse für den primären Endpunkt PFS auf Basis des Datenschnitts vom 23.10.2015 sowie für die UE auf Basis des Datenschnittes vom 31.07.2015. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis des Datenschnittes vom 05.12.2014.

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“ (48, 49). 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 (45). Entsprechend empfehlen sowohl das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der europäischen Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) als auch Zulassungsbehörde der USA (Food and Drug Administration, FDA) die Erhebung des OS als primären oder sekundären Wirksamkeitsendpunkt in onkologischen Studien (50-52).

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 an den Teilnehmern nach Beendigung der eigentlichen Behandlungsphase einer Studie ergeben, äußerst anfällig (49, 53). 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

nichtmedikamentöse (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 (54). 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 (54).

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 (55).

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 (56). Als Konsequenz aus der vorliegenden Untersuchung wird postuliert, dass zwar die Verlängerung des OS und der Erhalt der Lebensqualität nach wie 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 (57).

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 (58).

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das 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 (59). Studien im Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen/metastasierten Mammakarzinoms bilden hier keine Ausnahme (60). Die Erfassung der Progresssituation erfolgt üblicherweise mittels bildgebender (radiologischer) Verfahren; die Beurteilung anhand der RECIST (v1.1)-Kriterien (59). 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 Wahrnehm- oder 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 (56). 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 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 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 (6). 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 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, würde den aktuellen Leitlinien widersprechen, die regelmäßige Bildgebungen der Leitmetastasen empfehlen, um explizit dem Anspruch der Symptomfreiheit als Therapieziel gerecht zu werden. (6). 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/Therapieumstellung eine tumorassoziierte Symptomatik zu verhindern (5, 6). 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 (7). 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 (6). Um diese Therapieziele zu erreichen, ist eine regelmäßige Evaluation der Metastasen durch ein bildgebendes Verfahren alle 2-4 Monate notwendig (61). 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 Erhaltens einer hohen Lebensqualität und Symptomfreiheit (6).

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 (19). 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 (20). 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 (8). 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 (62). Auch das IQWiG betont in einer Pressemitteilung zum Thema „Brustkrebs mit Metastasen“ den Zusammenhang zwischen einem Hinauszögern der Progression und der Lebensqualität der Erkrankten (63).

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 Cluster of Differentiation 4 (CD4)+ Helferzellen bei der symptomlosen Infektion mit dem Humanem 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 (64). 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 (51, 52). 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 (65). 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 (51, 66, 67). 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 (68). 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 (60).

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 (6, 61, 69-74). 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 (75). 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 (60). 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 (76-79), 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 (75).

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 (80). Im Rahmen des vorliegenden Dossiers wurde der Versuch unternommen, eine Validierung für das vorliegende Anwendungsgebiet durchzuführen. Hierfür wurde das von Burzykowski et al., 2005 (1) beschriebene Konzept des STE angewendet. Dieses durch das IQWiG (2) 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 Studie PALOMA-3 zum PFS valide Schlussfolgerungen auf das OS möglich sind.

Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie

Trotz anderslautender Empfehlungen aller aktuellen Behandlungsleitlinien (5, 6, 61, 73) 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 (15). 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. Hierbei sind bei den von den Leitlinien empfohlenen Substanzklassen (Taxane und Anthrazykline) vor allem die hämatologischen Toxizitäten, Haarverlust, Stomatitis, Kardio- sowie Neurotoxizität negativ hervorzuheben (10-12). In einer Studie von Gupta und Kollegen wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei HR-positiven/HER2-negativen metastasierten Brustkrebspatientinnen anhand des Functional Assessment of Cancer Therapy – General (FACT-G) und Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast (FACT-B) im Versorgungsalltag erhoben (9). 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 (81). Dem entsprechend ist die Furcht vor einer möglichen Chemotherapie die häufigste und auch schwerwiegendste Sorge, die Brustkrebspatientinnen Umfragen zufolge belastet (13). 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 (14).

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 (15). 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 (82). Im Rahmen der Nutzenbewertung ist der Endpunkt darüber hinaus, wie das PFS, als *schwerwiegendes* Morbiditätskriterium einzustufen.

Symptomatik anhand der VAS des EQ-5D sowie der Items des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23

Symptome sind in der Regel durch den Patienten selbst erfahrbare negative Begleiterscheinungen einer Erkrankung, die zum einen durch die Erkrankung selbst und 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. In der dem vorliegenden Dossier zugrunde liegenden Studie PALOMA-3 wurde die Symptomatik anhand der visuellen Analogskala des generischen Patientenfragebogens EQ-5D sowie der Symptomskalen der zur Erfassung der Lebensqualität eingesetzten Patientenfragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 dokumentiert. Der Einfachheit halber wird die Symptomatik im Dossier komplett unter der Endpunktkategorie „Morbidität“ dargestellt.

Angaben zur Validität der verwendeten Fragebögen (inklusive des EQ-5D) finden sich zusammengefasst nach dem nächsten Endpunkt, Gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23

Die möglichst lange Erhaltung einer möglichst hohen Lebensqualität zählt bei Patientinnen mit einem HER2-negativen fortgeschrittenen/metastasierten Brustkrebs zu den Haupttherapiezielen (6). 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 nach § 35a SGB V zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen zu werden (44, 45).

Validität der zur Erfassung der Symptomatik und Gesundheitsbezogenen Lebensqualität verwendeten Fragebögen

Die Erfassung der Symptomatik und Gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patientinnen erfolgte in der im vorliegenden Anwendungsgebiet B für die Nutzenbewertung herangezogenen Studie PALOMA-3 mittels dreier Patientenfragebögen:

- EQ-5D
- EORTC QLQ-C30
- EORTC QLQ-BR23

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 visuellen Analogskala zur Selbstbewertung ihres allgemeinen aktuellen Gesundheitszustands (83). 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 (84). In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Resultate der EQ-5D VAS zur Dokumentation des Gesundheitszustandes der in der Studie PALOMA-3 behandelten Patientinnen herangezogen.

Der Fragebogen EORTC QLQ-C30 wurde durch die EORTC Quality of Life Group (QLG) speziell zur Erfassung der Lebensqualität von Krebspatienten entwickelt (http://groups.eortc.be/qol/eortc-qlq-c30). Er bildet mit seinen 30 Fragen, in denen neben allgemeinen Gesundheitsaspekten auch generelle Symptome einer Krebserkrankung abgefragt

werden, das Kernmodul des modularen EORTC-Fragebogensystems, das üblicherweise durch zusätzliche krankheits- und/oder behandlungsspezifische Fragebögen komplettiert wird. Im Falle von Brustkrebs bildet der Fragebogen EORTC QLQ-BR23 mit 23 zusätzlichen Fragen das spezifische Modul. Beide Fragebögen gelten als durch zahlreiche Validierungsstudien sehr gut validierte Instrumente und zählen zusammen mit den entsprechenden Fragebögen der Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Gruppe zu den am häufigsten eingesetzten und am weitesten entwickelten Instrumenten zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Brustkrebspatientinnen (85). Auch wurden bereits frühzeitig umfangreiche Evaluierungen zur Interpretation durchgeführt, die etablieren konnten, welche Änderungen der einzelnen Scores in den Fragebögen gegenüber den Baseline-Werten auf klinische Relevanz schließen lassen (86).

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 UE 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 (45). 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 UE sollten auch immer differenziert vor dem Hintergrund des durch einen Wirkstoff eindeutig erzielten klinischen und patientenrelevanten Nutzens beurteilt werden.

Die in der der vorliegenden Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet B zugrunde liegenden Studie PALOMA-3 erhobenen UE wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 15.1, 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 besonderen UE wurden in erster Linie solche berücksichtigt, die im Zusammenhang mit Palbociclib bzw. Fulvestrant oder Arzneimitteln der selben Wirkstoffklassen als relevant beschrieben wurden

(41, 87-89). Zusätzlich werden unter diesem Punkt auch UE dargestellt, die besonders häufig (bei ≥10% der Patientinnen in einem der Behandlungsarme) in der Studie PALOMA-3 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

[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.*

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.

Da nur eine für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Studie identifiziert wurde, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

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 die Endpunkte OS und PFS

Die Endpunkte OS und PFS wurde mittels HR analysiert. Stratifizierungsfaktoren waren neben dem Menopausenstatus der Studienteilnehmerinnen die Sensitivität gegenüber einer vorangegangenen Hormontherapie und die Präsenz von viszeralen Metastasen. Unstratifizierte Analysen wurden zusätzlich als Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt 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)
- Geografische Region (Asien-Pazifik, Europa, Nordamerika)
- Viszerale Metastasen (ja, nein)
- Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapie (ja, nein)
- ECOG-PS (0, 1)

- Vorangegangene Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen (ja, nein)

- Menopausenstatus zu Studienbeginn (nur in der Gesamtpopulation: postmenopausaler Status, prä-/perimenopausaler Status)

Wie vom G-BA und in der Methodik des IQWiG gefordert, wurden mögliche Effektmodifikatoren über einen entsprechenden Interaktionsterm im Cox-Proportional-Hazard-Modell identifiziert. Ausschlaggebend war jeweils der dazugehörige p-Wert. Lag dieser unter 0,05, wurde das als Beleg für eine Effektmodifikation gewertet, ein p-Wert ≥0,05 und <0,2 galt 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. Für die Subgruppe Vorangegangene Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen wurden detaillierte Ergebnisse unabhängig vom p-Wert des Interaktionstests dargestellt.

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

[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.*

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.*
- *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.*

Nicht zutreffend.

[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.*

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-3 (A5481023, NCT01942135)	ja	ja	laufend	Studienbeginn: September 2013 Finale Datenerhebung primärer Endpunkt: Dezember 2014 geplantes Studienende: Januar 2017	Palbociclib+ Fulvestrant (+Goserelin für prä-/perimenopausale Patientinnen) Placebo+ Fulvestrant (+Goserelin für prä-/perimenopausale Patientinnen)

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 die eingereichten Zulassungsstudien im Anwendungsgebiet ein. Unter den Ergebnissen der Studienregisterrecherche wurde darüber hinaus keine relevante Studie identifiziert, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor war (Stand vom 08.09.2015).

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**

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.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

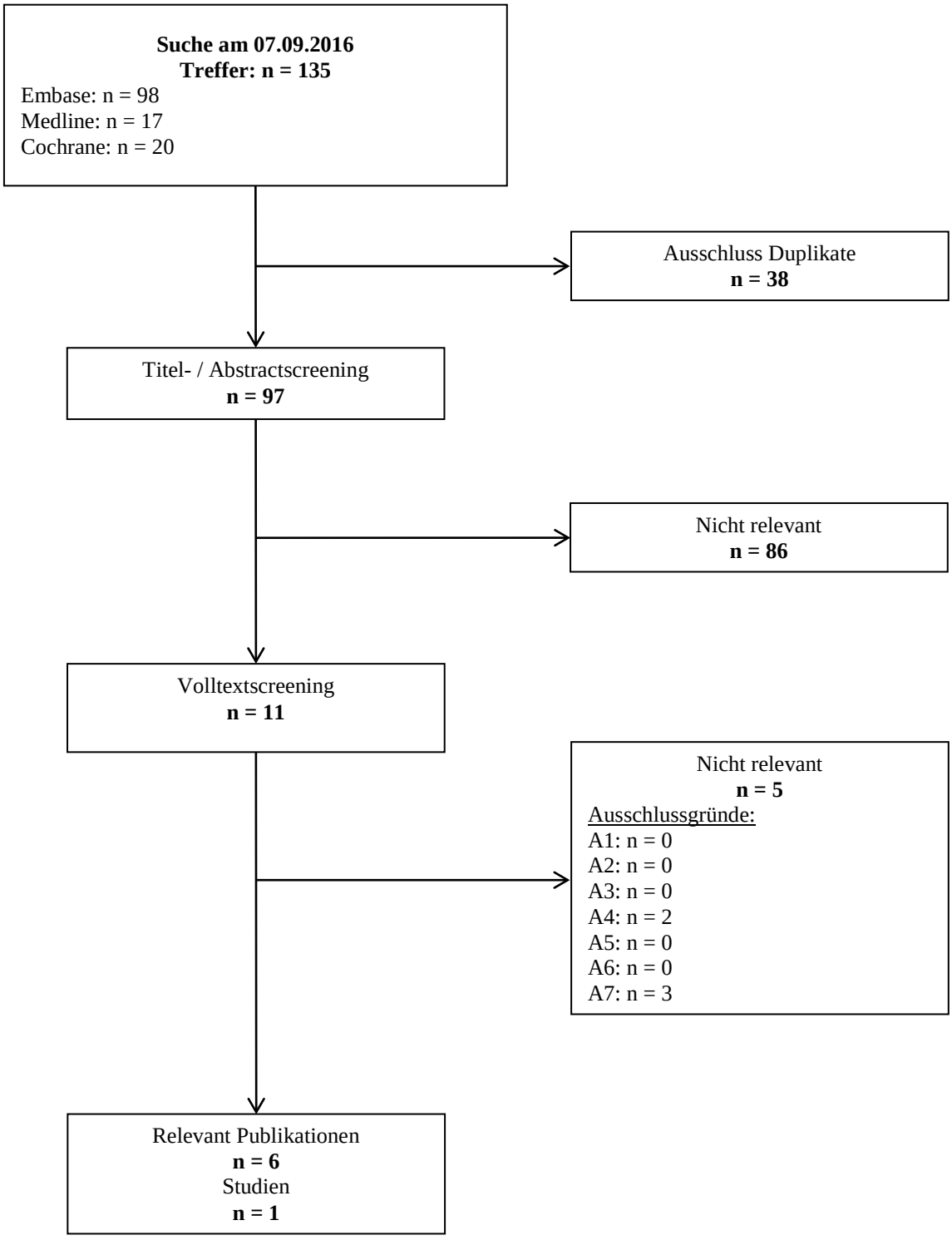

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Palbociclib (Ausschlussgründe: siehe Tabelle 4-2).

Die systematische Literaturrecherche nach RCT 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 elf Publikationen als potenziell relevant identifiziert und nachfolgend im Volltext evaluiert. Drei Publikationen wurden als Conference Abstract ohne relevante Mehrinformation gegenüber der jeweiligen Vollpublikation ausgeschlossen (Kriterium **A7**), zwei weitere, da die darin erhobenen Daten als nicht relevant für die Nutzenbewertung eingestuft wurden (Kriterium **A4**). Die übrigen sechs wurden als relevant eingeschlossen. Hierbei handelt es sich sämtlich um Publikationen zur Zulassungsstudie PALOMA-3.

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-3 (A5481023, NCT01942135)	clinicaltrials.gov (90) EU-CTR (91) ICTRP (92) PharmNet.Bund (93)	ja	ja	laufend

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

EU-CTR: 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 Zwischenzeilenüberschriften 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 Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
PALOMA-3 (A5481023, NCT01942135)	ja	ja	nein	ja (22)	ja (90-93)	ja[d] (88, 89, 94-99)
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.

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
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.						
d: Die Publikationsliste enthält gegenüber der systematischen Literaturrecherche zwei zusätzliche Publikationen, die mittels Handsuche identifiziert wurden.						

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-3	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Phase-III-Studie	Frauen mit Hormon-Rezeptor-positivem, HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs mit Progression nach vorausgegangener endokriner Therapie	Palbociclib+ Fulvestrant (+Goserelin für prä-/perimenopausale Patientinnen) (n=347) Placebo+ Fulvestrant (+Goserelin für prä-/perimenopausale Patientinnen) (n=174)	Screening: bis zu 28 Tage Studienmedikation bis zu objektiver Krankheitsprogression, symptomatischer Verschlechterung, inakzeptabler Toxizität, Tod oder Widerruf der Einwilligungserklärung Nachbeobachtungsphase: alle 3 Monate in den ersten 9 Monaten nach der letzten Studienmedikation, danach alle 6 Monate	Start: September 2013 Studienende: Januar 2017 durchgeführt in 144 Zentren in17 Ländern (Australien, Belgien, Kanada, Deutschland, Irland, Italien, Japan, Niederlande, Portugal, Rumänien, Russland, Südkorea, Taiwan, Türkei, Ukraine, Vereinigtes Königreich, USA)	<u>Primärer Endpunkt:</u> Wirksamkeit: Überlegenheit von Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant (mit oder ohne Goserelin) über Fulvestrant (mit oder ohne Goserelin) und Placebo hinsichtlich Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Tumorkontrolle (einschließlich PFS, OR, DR, CBR, OS) Sicherheit und Verträglichkeit Tal-Konzentrationen von Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant (mit oder ohne Goserelin) verglichen mit historischen Palbociclib-Daten

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**
						Fulvestrant und Goserelin Tal-Konzentrationen in Kombination mit und ohne Palbociclib Korrelationen zwischen Palbociclib- Exposition und Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnissen Patientenberichtete Endpunkte (PRO)

CBR: Clinical Benefit Response; DR: Ansprechdauer; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; PFS: Progressionsfreies Überleben; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; OR: Odds Ratio; OS: Gesamtüberleben; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; USA: United States of America

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

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Behandlungscharakteristika
PALOMA-3	28-Tage-Zyklen: Tag 1-21: Palbociclib oral 125 mg täglich Tag 22-28: keine Behandlung Tag 1 und 15 von Zyklus 1: Fulvestrant 500 mg Injektion danach alle 28 Tage ab Tag 1: Fulvestrant 500 mg Injektion für prä-/perimenopausale Patientinnen alle 28 Tage: Goserelin subkutan	28-Tage-Zyklen: Tag 1-21: Placebo oral Tag 22-28: keine Behandlung Tag 1 und 15 von Zyklus 1: Fulvestrant 500 mg Injektion danach alle 28 Tage ab Tag 1: Fulvestrant 500 mg Injektion für prä-/perimenopausale Patientinnen alle 28 Tage: Goserelin subkutan	Behandlung bis objektive Krankheitsprogression, symptomatische Verschlechterung, inakzeptable Toxizität, Tod oder Widerruf der Einwilligungserklärung

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Demografie, Studie PALOMA-3, ITT-Analysis-Set, **Gesamtpopulation**)

Studie **Gruppe**	**Palbociclib+ Fulvestrant** **N=347**	**Placebo+ Fulvestrant** **N=174**
Alter in Jahren		
Mittelwert (SD)	56,9 (11,7)	56,8 (10,4)
Geografische Region n (%)		
Asien-Pazifik	78 (22,5)	36 (20,7)
Europa	111 (32,0)	56 (32,2)
Nordamerika	158 (45,5)	82 (47,1)
Ethnie n (%)		
Weiß	252 (72,6)	133 (76,4)
Schwarz	12 (3,5)	8 (4,6)
Asiatisch	74 (21,3)	31 (17,8)
Andere	8 (2,3)	1 (0,6)
Keine Angabe	1 (0,3)	1 (0,6)
Gewicht (kg)		
Mittelwert (SD)	70,4 (17,5)	72,0 (17,6)

SD: Standardabweichung

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Demografie, Studie PALOMA-3, ITT-Analysis-Set, **postmenopausale Patientinnen**)

Studie **Gruppe**	**Palbociclib+ Fulvestrant** **N=275**	**Placebo+ Fulvestrant** **N=138**
Alter in Jahren		
Mittelwert (SD)	60,1 (10,5)	59,7 (9,4)
Geografische Region n (%)		
Asien-Pazifik	47 (17,1)	24 (17,4)
Europa	97 (35,3)	44 (31,9)
Nordamerika	131 (47,6)	70 (50,7)
Ethnie n (%)		
Weiß	215 (78,2)	112 (81,2)
Schwarz	11 (4,0)	6 (4,3)
Asiatisch	43 (15,6)	18 (13,0)
Andere	5 (1,8)	1 (0,7)
Keine Angabe	1 (0,4)	1 (0,7)
Gewicht (kg)		
Mittelwert (SD)	71,5 (17,7)	72,5 (17,2)

SD: Standardabweichung

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Demografie, Studie PALOMA-3, ITT-Analysis-Set, **prä-/perimenopausale Patientinnen**)

Studie **Gruppe**	**Palbociclib+ Fulvestrant** **N=72**	**Placebo+ Fulvestrant** **N=36**
Alter in Jahren		
Mittelwert (SD)	44,7 (7,0)	45,7 (5,2)
Geografische Region n (%)		
Asien-Pazifik	31 (43,1)	12 (33,3)
Europa	14 (19,4)	12 (33,3)
Nordamerika	27 (37,5)	12 (33,3)
Ethnie n (%)		
Weiß	37 (51,4)	21 (58,3)
Schwarz	1 (1,4)	2 (5,6)
Asiatisch	31 (43,1)	13 (36,1)
Andere	3 (4,2)	0
Keine Angabe	0	0

Studie Gruppe	Palbociclib+ Fulvestrant N=72	Placebo+ Fulvestrant N=36
Gewicht (kg)		
Mittelwert (SD)	66,4 (16,3)	70,2 (19,3)
SD: Standardabweichung		

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Krankheitscharakteristika, Studie PALOMA-3, ITT-Analysis-Set, **Gesamtpopulation**)

Studie Gruppe	Palbociclib+ Fulvestrant N=347	Placebo+ Fulvestrant N=174
Viszerale Metastasen[a] n (%)		
nein	141 (40,6)	69 (39,7)
ja	206 (59,4)	105 (60,3)
Dokumentierte Sensitivität bezüglich vorangegangener hormoneller Therapien n (%)		
nein	73 (21,0)	38 (21,8)
ja	274 (79,0)	136 (78,2)
ECOG-PS n (%)		
0	207 (59,7)	115 (66,1)
1	140 (40,3)	59 (33,9)
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen n (%)		
nein	133 (38,3)	69 (39,7)
ja	214 (61,7)	105 (60,3)
Vorangehende Chemotherapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation n (%)		
nein	96 (27,7)	36 (20,7)
ja	251 (72,3)	138 (79,3)
Therapielinie in der metastasierten Situation n (%)		
Erstlinientherapie	84 (24,2)	45 (25,9)
Zweitlinientherapie	132 (38,0)	70 (40,2)
spätere Therapie	131 (37,8)	59 (33,9)
Betroffene Areale (kategorisiert) n (%)		
ausschließlich Knochenmetastasen	84 (24,2)	37 (21,3)
viszerale Metastasen	204 (58,8)	104 (59,8)
andere nicht-viszerale Metastasen	59 (17,0)	33 (19,0)

a: zu viszeralen Metastasen zählen Lunge-, Leber , Hirn- sowie pleurale und peritoneale Metastasen
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Krankheitscharakteristika, Studie PALOMA-3, ITT-Analysis-Set, **postmenopausale Patientinnen**)

Studie **Gruppe**	**Palbociclib+ Fulvestrant** **N=275**	**Placebo+ Fulvestrant** **N=138**
Viszerale Metastasen[a] n (%)		
nein	114 (41,5)	56 (40,6)
ja	161 (58,5)	82 (59,4)
Dokumentierte Sensitivität bezüglich vorangegangener hormoneller Therapien n (%)		
nein	52 (18,9)	27 (19,6)
ja	223 (81,1)	111 (80,4)
ECOG-PS n (%)		
0	152 (55,3)	86 (62,3)
1	123 (44,7)	52 (37,7)
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen n (%)		
nein	132 (48,0)	67 (48,6)
ja	143 (52,0)	71 (51,4)
Vorangehende Chemotherapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation n (%)		
nein	77 (28,0)	27 (19,6)
ja	198 (72,0)	111 (80,4)
Therapielinie in der metastasierten Situation n (%)		
Erstlinientherapie	67 (24,4)	36 (26,1)
Zweitlinientherapie	108 (39,3)	57 (41,3)
spätere Therapie	100 (36,4)	45 (32,6)

a: zu viszeralen Metastasen zählen Lunge-, Leber , Hirn- sowie pleurale und peritoneale Metastasen
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Krankheitscharakteristika, Studie PALOMA-3, ITT-Analysis-Set, **prä-/perimenopausale Patientinnen**)

Studie **Gruppe**	**Palbociclib+ Fulvestrant** **N=72**	**Placebo+ Fulvestrant** **N=36**
Viszerale Metastasen[a] n (%)		
nein	27 (37,5)	13 (36,1)
ja	45 (62,5)	23 (63,9)
Dokumentierte Sensitivität bezüglich vorangegangener hormoneller Therapien n (%)		
nein	21 (29,2)	11 (30,6)
ja	51 (70,8)	25 (69,4)

Studie Gruppe	Palbociclib+ Fulvestrant N=72	Placebo+ Fulvestrant N=36
ECOG-PS n (%)		
0	55 (76,4)	29 (80,6)
1	17 (23,6)	7 (19,4)
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen n (%)		
nein	1 (1,4)	2 (5,6)
ja	71 (98,6)	34 (94,4)
Vorangehende Chemotherapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation n (%)		
nein	19 (26,4)	9 (25,0)
ja	53 (73,6)	27 (75,0)
Therapielinie in der metastasierten Situation n (%)		
Erstlinientherapie	17 (23,6)	9 (25,0)
Zweitlinientherapie	24 (33,3)	13 (36,1)
spätere Therapie	31 (43,1)	14 (38,9)
Betroffene Areale (kategorisiert) n (%)		
ausschließlich Knochenmetastasen	18 (25,0)	10 (27,8)
viszerale Metastasen	44 (61,1)	22 (61,1)
andere nicht-viszerale Metastasen	10 (13,9)	4 (11,1)

a: zu viszeralen Metastasen zählen Lunge-, Leber , Hirn- sowie pleurale und peritoneale Metastasen
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Behandlungsdauer [Tage], Studie PALOMA-3, Safety-Analysis-Set, **Gesamtpopulation**)

Studie Gruppe	Palbociclib+ Fulvestrant	Placebo+ Fulvestrant
Kombinationstherapie Palbociclib/Placebo+Fulvestrant		
N	345	172
Mittelwert (SD)	157,1 (71,34)	127,8 (68,19)
Median	148	128
Spanne	28-390	27-402
Palbociclib/Placebo		
N	345	172
Mittelwert (SD)	151,8 (75,00)	121,3 (71,59)
Median	144	120
Spanne	1-390	14-402

Studie Gruppe	Palbociclib+ Fulvestrant	Placebo+ Fulvestrant
Fulvestrant		
N	345	172
Mittelwert (SD)	157,1 (71,37)	127,8 (68,19)
Median	148	128
Spanne	28-390	27-402

SD: Standardabweichung

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Behandlungsdauer [Tage], Studie PALOMA-3, Safety-Analysis-Set, **postmenopausale Patientinnen**)

Studie Gruppe	Palbociclib+ Fulvestrant	Placebo+ Fulvestrant
Kombinationstherapie Palbociclib/Placebo+Fulvestrant		
N	274	136
Mittelwert (SD)	158,9 (71,19)	130,3 (68,40)
Median	148	128
Spanne	28-390	27-402
Palbociclib/Placebo		
N	274	136
Mittelwert (SD)	153,4 (74,56)	123,6 (71,52)
Median	145	120
Spanne	6-390	14-402
Fulvestrant		
N	274	136
Mittelwert (SD)	158,8 (71,24)	130,3 (68,40)
Median	148	128
Spanne	28-390	27-402

SD: Standardabweichung

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Behandlungsdauer [Tage], Studie PALOMA-3, Safety-Analysis-Set, **prä-/perimenopausale Patientinnen**)

Studie **Gruppe**	**Palbociclib+ Fulvestrant**	**Placebo+ Fulvestrant**
Kombinationstherapie		
Palbociclib/Placebo		
N	71	36
Mittelwert (SD)	150,4 (71,99)	118,5 (67,54)
Median	144	118,5
Spanne	42-366	28-267
Palbociclib/Placebo		
N	71	36
Mittelwert (SD)	145,3 (76,85)	112,5 (72,22)
Median	142	118,5
Spanne	1-366	20-267
Fulvestrant		
N	71	36
Mittelwert (SD)	150,4 (72,00)	118,5 (67,54)
Median	144	118,5
Spanne	42-366	28-267

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

Bei der Studie PALOMA-3 handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie mit dem primären Endpunkt, die Überlegenheit von Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant (mit oder ohne Goserelin) über Fulvestrant (mit oder ohne Goserelin) und Placebo hinsichtlich der Verlängerung des progressionsfreien Überlebens bei Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs, die eine Krankheitsprogression nach einer vorherigen endokrinen Therapie haben, zu zeigen.

Die in die Studie eingeschlossenen Patientinnen wurden im Verhältnis 2:1 in die beiden Behandlungsarme randomisiert. 347 Patientinnen wurden in den Behandlungsarm Palbociclib+Fulvestrant randomisiert und 174 Patientinnen in den Behandlungsarm Placebo+Fulvestrant, wobei in beiden Behandlungsgruppen prä-/perimenopausale

Patientinnen zusätzlich Goserelin erhielten. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dokumentierter Sensitivität gegenüber einer vorangegangenen Hormontherapie (ja vs. nein), nach dem menopausalen Status (prä-/perimenopausal vs. postmenopausal) und nach der Präsenz von viszeralen Metastasen (ja vs. nein). Die Studie ist zusammengesetzt aus einer Screening Phase von bis zu 28 Tagen vor Randomisierung, einer aktiven Behandlungsphase (unterteilt in Zyklen von 28 Tagen) und einer Nachbehandlungs- und Nachbeobachtungsphase, während der in den ersten neun Monaten alle drei Monate, und danach alle sechs Monate nach der letzten Dosis der Studienmedikation das Überleben und neue Antikrebstherapieinformationen erhoben wurden. Die Behandlung erfolgte in beiden Armen in 28-tägigen Zyklen, wobei in Behandlungsarm A die Patientinnen jeweils täglich für 21 Tage mit 125 mg Palbociclib oral behandelt wurden, gefolgt von 7 Tagen ohne Behandlung, in Behandlungsarm B jeweils täglich für 21 Tage mit Placebo oral behandelt wurden, gefolgt von 7 behandlungsfreien Tagen. Im ersten Zyklus wurde Fulvestrant in beiden Behandlungsgruppen intramuskulös an Tag 1 und Tag 15 verabreicht, und danach alle 28±7 Tage nach Tag 1/Zyklus 1. Der Start des nächsten Zyklus konnte sich je nach Sicherheitsbedenken verzögern. Prä- und perimenopausale Patientinnen begannen die Behandlung mit Goserelin mindestens vier Wochen vor Start der Studienmedikation und setzten die gleichzeitige Unterdrückung der Eierstockfunktion durch Goserelin, das während der aktiven Behandlungsphase alle 28 Tage subkutan verabreicht wurde, fort. Für jede Patientin dauerte die Behandlungsphase so lange, bis das erste der Abbruchkriterien erfüllt war, d. h. sie erhielten die Behandlung bis zu einer objektiven Krankheitsprogression, einer symptomatischen Verschlechterung, einer inakzeptablen Toxizität, bis zu ihrem Tod oder ihrem Widerruf der Einwilligungserklärung.

Primärer Endpunkt war die Überlegenheit von Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant (mit oder ohne Goserelin) über Fulvestrant (mit oder ohne Goserelin) und Placebo hinsichtlich der Verlängerung des durch den Prüfarzt bestimmten PFS. Die Studie wurde geplant, um die Nullhypothese (die wahre PFS-Verteilung ist für beide Behandlungsarme mit einem medianen PFS von 6 Monaten gleich) gegenüber der Alternativhypothese zu testen (für den Behandlungsarm Palbociclib+Fulvestrant hat die wahre PFS-Verteilung einen Median, der länger als 6 Monate ist). Eine Verbesserung von 56% im medianen PFS, also eine Verbesserung von 6 auf 9,38 Monate wird als klinisch relevant betrachtet. Das entspricht einem HR von 0,64. Um diese Verbesserung mit einer Power von 90% anhand eines einseitigen Tests mit einem Signifikanzniveau von 0,025 nachzuweisen, waren 238 Ereignisse in beiden Behandlungsarmen nötig.

Patientencharakteristika

In der Studie PALOMA-3 ist der Mittelwert des Alters der Patientinnen im Palbociclib+Fulvestrant-Arm 56,9 Jahre, im Placebo+Fulvestrant-Arm 56,8 Jahre. Das Alter der Patientinnen ist somit in beiden Studienarmen vergleichbar. Postmenopausale Patientinnen waren in beiden Behandlungsgruppen im Mittel 60 Jahre, prä-/ und perimenopausale Patientinnen 45 Jahre bzw. 46 Jahre alt.

Die geografische Region war in beiden Behandlungsgruppen bei knapp der Hälfte der Patientinnen der Gesamtpopulation Nordamerika, bei 32% der Patientinnen Europa und bei etwa 20% Asien-Pazifik. In der Population der postmenopausalen Patientinnen war in beiden Behandlungsgruppen etwa die Hälfte der Patientinnen aus Nordamerika, 17% der Patientinnen stammten aus der Region Asien-Pazifik, alle weiteren aus Europa. Bei prä-/perimenopausalen Patientinnen waren die Anteile weniger ausgewogen (Asien-Pazifik 43% vs. 33%, Europa 19% vs. 33%, Nordamerika 38% vs. 33%), es ist jedoch nicht davon auszugehen, dass dies die Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen beeinflusst.

Hinsichtlich der Ethnie sind die Patientinnen in den beiden Behandlungsgruppen ebenfalls vergleichbar: der überwiegende Anteil war weiß (jeweils >72%), die zweithäufigste Ethnie war asiatisch (jeweils >18%). Postmenopausale Patientinnen wiesen eine ähnliche Verteilung auf, unter den prä-/perimenopausale Patientinnen waren jeweils über 50% der Patientinnen weiß und etwa 40% asiatisch.

Das Körpergewicht der Patientinnen lag im Palbociclib+Fulvestrant-Arm im Mittel bei 70,4 kg, im Placebo+Fulvestrant-Arm bei 72,0 kg und war damit vergleichbar. Postmenopausale Patientinnen hatten ein vergleichbares Gewicht, prä-/perimenopausale Patientinnen waren im Palbociclib+Fulvestrant-Arm im Mittel etwas leichter (66,4 kg) als im Placebo+Fulvestrant-Arm (70,2 kg).

Viszerale Metastasen wiesen in allen Populationen und in beiden Behandlungsgruppen jeweils etwa 60% der Patientinnen auf.

Eine dokumentierte Sensitivität bezüglich vorangegangener hormoneller Therapien bestand in der Gesamtpopulation und bei postmenopausalen Patientinnen in beiden Behandlungsgruppen bei jeweils etwa 80% der Patientinnen. Bei prä-/perimenopausalen Patientinnen betrug der Anteil in beiden Behandlungsgruppen etwa 70%.

Der überwiegende Anteil der Patientinnen der Gesamtpopulation wies einen ECOG-PS von 0 auf (60% bzw. 66%) und war damit ebenfalls vergleichbar. Postmenopausale Patientinnen wiesen etwas weniger häufig einen ECOG-PS von 0 auf (55% bzw. 62%), prä-/perimenopausale Patientinnen hingegen etwas häufiger (76% vs. 81%) Innerhalb der Subpopulationen waren die Behandlungsarme bezüglich des ECOG-PS vergleichbar.

Eine vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen hatten jeweils etwa 60% der Patientinnen in der Gesamtpopulation. Bei den postmenopausalen Patientinnen erhielt jeweils mehr als die Hälfte der Patientinnen eine entsprechende vorangehende Therapie. Nahezu alle prä-/perimenopausalen Patientinnen erhielten eine vorangehende Therapie mit Tamoxifen oder Toremifen.

Eine vorangehende Chemotherapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation hatten in der Gesamtpopulation und in der Population der postmenopausalen Patientinnen jeweils 72% der Studienteilnehmerinnen im Palbociclib+Fulvestrant-Arm und jeweils etwa 79% der Studienteilnehmerinnen im Placebo+Fulvestrant-Arm. In der Population der

prä-/perimenopausalen Patientinnen hatten 74% bzw. 75% der Patientinnen eine vorangehende Chemotherapie erhalten.

Die Therapielinie in der metastasierten Situation war in allen betrachteten Populationen ähnlich verteilt: Ein Viertel der Patientinnen erhielt im Rahmen der Studie eine Erstlinientherapie und etwa 40% der Patientinnen eine Zweitlinientherapie. Alle weiteren Patientinnen erhielten eine spätere Therapie.

Die Art der betroffenen Areale war in den beiden Behandlungsgruppen unabhängig vom Menopausenstatus vergleichbar.

Behandlungsdauern (Datenschnitt vom 05.12.2014)

In der Studie PALOMA-3 ergaben sich für die Gesamtpopulation mediane Behandlungsdauern von 144 Tagen mit Palbociclib (Mittelwert 151,8 Tage) und 148 Tagen mit Fulvestrant (Mittelwert 157,1 Tage) im Palbociclib+Fulvestrant-Arm und von 120 Tagen mit Placebo (Mittelwert 121,3 Tage) bzw. 128 Tagen mit Fulvestrant (Mittelwert 127,8 Tage) im Placebo+Fulvestrant-Arm. Daraus ergibt sich eine mediane Dauer der Kombinationstherapie von 148 Tagen (Mittelwert 157,1 Tage) im Palbociclib+Fulvestrant-Arm und 128 Tagen (Mittelwert 127,8 Tage) im Placebo+Fulvestrant-Arm. Somit war die Behandlungsdauer im Placebo+Fulvestrant-Arm etwas kürzer als im Palbociclib+Fulvestrant-Arm. Bei Unterteilung der Population in postmenopausale und prä-/perimenopausale Patientinnen zeigen sich mit der Gesamtpopulation vergleichbare Behandlungsdauern mit Kombinations- und Einzeltherapien. Die Behandlungsdauern bei prä-/perimenopausalen Patientinnen waren etwas kürzer als in der Gesamtpopulation bzw. in der Population der postmenopausalen Patientinnen (in der Kombinationstherapie im Median 144 Tage bzw. 118,5 Tage [prä-/perimenopausale Patientinnen] vs. 148 Tage bzw. 128 Tage [Gesamtpopulation] vs. 148 Tage bzw. 128 Tage [postmenopausale Patientinnen]).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Nach Ansicht des pharmazeutischen Unternehmers lassen sich die Resultate der Studie PALOMA-3 sehr gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Dies lässt sich anhand der vorstehend dargelegten Studiencharakteristika wie folgt begründen:

- Alle erfassten demografischen Charakteristika (Alter, Ethnie, Gewicht) der Patientinnen weichen im Schnitt nicht signifikant von den derzeit in Deutschland im Anwendungsgebiet zu erwartenden Zahlen ab (vgl. auch Modul 3 B des vorliegenden Dossiers). Es ist somit nicht zu erwarten, dass eine bestimmte demografische Gruppe in der Studie im Vergleich zur deutschen Versorgungsrealität unter- bzw. überrepräsentiert vertreten ist. Durch den gezielten Einschluss auch von Patientinnen in der Prä-/Perimenopause stellt sich die Studie in diesem Punkt vielmehr gegenüber

vergleichbaren Studien in der Vergangenheit, bei denen Patientinnen dieser Gruppe oftmals ausgeschlossen wurden, als überlegen dar.

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

- Die Behandlung der Patientinnen innerhalb der Studie entsprach in beiden Studienarmen vollumfänglich dem derzeit auch in Deutschland geltenden Höchststandard. Dies gilt vor allem für die prä-/perimenopausalen Patientinnen, die, wie in den aktuellen Leitlinien gefordert, durch die verpflichtende Behandlung mit Goserelin über die gesamte Studiendauer hinweg funktionell und klinisch in einen postmenopausalen Status überführt wurden. Dies ist auch aufgrund der geringen Zahl an Behandlungsalternativen für prä-/perimenopausale Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet positiv zu werten. Fulvestrant wurde in beiden Armen im gesamten Verlauf der Studie in der heute gegenüber dem ursprünglichen Standard von 250 mg als deutlich effektiver beschriebenen Dosierung von 500 mg (100) gegeben.

- Der Einsatz von Fulvestrant (in Kombination mit Placebo) als aktivem Komparator wird durch aktuelle deutsche und internationale Leitlinienempfehlungen unterstützt (vgl. Modul 3 B des vorliegenden Dossiers). Fulvestrant wurde auch durch den G-BA als eine mögliche zVT für die vorliegende Nutzenbewertung benannt. Der innerhalb der Studie erfolgte Einsatz bei allen eingeschlossenen Patientinnen und nicht nur (wie durch den G-BA gefordert) den Patientinnen mit einer Antiöstrogen-Vorbehandlung ist wissenschaftlich wohlbegründet und trägt der gegenüber der Erstzulassung von Fulvestrant veränderten komplexen Behandlungsrealität mit multiplen Therapiekaskaden im Anwendungsgebiet sehr gut Rechnung (vgl. Modul 3 B des vorliegenden Dossiers sowie Abschnitt 4.2.2).

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 4-18: 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-3	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie PALOMA-3 handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat computerbasiert erzeugt. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt mittels der Interactive Randomization Technology (IRT). Die Patientinnen wurden mit einem Zuteilungsverhältnis von 2:1 in die Behandlungsarme Palbociclib+Fulvestrant (±Goserelin) (Arm A, 347 Patientinnen) oder Placebo+Fulvestrant (±Goserelin) (Arm B, 174 Patientinnen) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dokumentierter Sensitivität gegenüber einer vorangegangenen Hormontherapie (ja vs. nein), nach dem menopausalen Status (prä-/perimenopausal vs. postmenopausal) und nach der Präsenz von viszeralen Metastasen (ja vs. nein). 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 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gesamt-über-leben (OS)	Progressions-freies Überleben (PFS)	Symptomatik [EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23,]	Gesundheitsbezo-gene Lebensqualität [EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23]	Unerwünschte Ereignisse
PALOMA-3	ja	ja	ja	ja	ja

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire Breast 23; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; VAS: Visuelle Analogskala

Unter der Symptomatik bzw. der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des EQ-5D VAS, des EORTC QLQ-C30 bzw. des EORTC QLQ-BR23 und unter den UE 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 4-20: Operationalisierung von Gesamtüberleben (OS)

Studie	Operationalisierung
PALOMA-3	Das OS war ein sekundärer Wirksamkeitsendpunkt in der Studie. Es 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 ist der Zeitpunkt des Todes oder des Zensierungszeitpunktes minus dem Randomisierungszeitpunkt plus einen Tag, umgerechnet in Monate. Datenschnitt für die Analysen zum Gesamtüberleben ist der 05.12.2014.

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 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-3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Analyse des Gesamtüberlebens bestand in 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+Fulvestrant an. Das mediane OS wurde mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Stratifizierungsfaktoren waren dokumentierte Sensitivität gegenüber einer vorangegangenen Hormontherapie (ja vs. nein) und Präsenz von viszeralen Metastasen (ja vs. nein). Im Rahmen von Sensitivitätsanalysen wurden für die drei Populationen zusätzlich jeweils Analysen ohne Stratifizierung durchgeführt.

Sowohl die Endpunkterheber als auch die Patientinnen waren in der Studie PALOMA-3 verblindet (doppelblindes Studiendesign). 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-3 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 4-22: Ergebnisse für Gesamtüberleben (OS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, ITT-Analysis-Set, **Gesamtpopulation**)

	Palbociclib+ Fulvestrant N=347	**Placebo+ Fulvestrant N=174**
Anzahl Ereignisse n (%)	19 (5,5)	9 (5,2)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR	1,02	
[95%-KI]	[0,46; 2,25]	
p-Wert (Log-Rank Test)	0,9700	
Unstratifizierte Analyse		
HR	1,02	
[95%-KI]	[0,46; 2,25]	
p-Wert (Log-Rank Test)	0,9691	
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen Überlebens (Monate)[b] [95%-KI][c]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]

a: nach dokumentierter Sensitivität gegenüber einer vorangegangenen Hormontherapie (ja vs. nein) und Präsenz von viszeralen Metastasen (ja vs. nein)

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; NE: Nicht erreicht

Die Analyse des OS in der Gesamtpopulation zeigt sowohl in der stratifizierten als auch in der unstratifizierten Analyse bezüglich des HR keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das mediane Überleben wurde aufgrund der geringen Anzahl (insgesamt 28) an Ereignissen in beiden Behandlungsgruppen noch nicht erreicht, daher sind die Daten zum Gesamtüberleben als unreif zu betrachten. Gemäß Statistischem Analyseplan (SAP) wird eine Anzahl von 189 Todesfällen benötigt um mit einer statistischen Power von 80% einen Vorteil in der Überlebenszeit zu zeigen (101). Abbildung 2 zeigt den Kaplan-Meier-Plot für das OS. Eine Abspaltung der beiden Kurven ist dabei nicht zu erkennen.

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Gesamtüberleben (OS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, ITT-Analysis-Set, **postmenopausale Patientinnen**)

	Palbociclib+ Fulvestrant N=275	**Placebo+ Fulvestrant N=138**
Anzahl Ereignisse n (%)	14 (5,1)	8 (5,8)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR	0,82	
[95%-KI]	[0,35; 1,97]	
p-Wert (Log-Rank Test)	0,6629	
Unstratifizierte Analyse		
HR	0,82	
[95%-KI]	[0,35; 1,97]	
p-Wert (Log-Rank Test)	0,6624	
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen Überlebens (Monate)[b]	NE	NE
[95%-KI][c]	[NE; NE]	[NE; NE]

a: nach dokumentierter Sensitivität gegenüber einer vorangegangenen Hormontherapie (ja vs. nein) und Präsenz von viszeralen Metastasen (ja vs. nein)

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; NE: Nicht erreicht

Die Analyse des OS bei den postmenopausalen Patientinnen zeigt sowohl in der stratifizierten als auch in der unstratifizierten Analyse bezüglich des HR keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das mediane Überleben wurde in beiden Behandlungsgruppen noch nicht erreicht.

Tabelle 4-24: Ergebnisse für Gesamtüberleben (OS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, ITT-Analysis-Set, **prä-/perimenopausale Patientinnen**)

	Palbociclib+ Fulvestrant N=72	**Placebo+ Fulvestrant N=36**
Anzahl Ereignisse n (%)	5 (6,9)	1 (2,8)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR	2,51	
[95%-KI]	[0,29; 21,50]	
p-Wert (Log-Rank Test)	0,3841	
Unstratifizierte Analyse		
HR	2,47	
[95%-KI]	[0,29; 21,16]	
p-Wert (Log-Rank Test)	0,3911	
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen Überlebens (Monate)[b]	NE	NE
[95%-KI][c]	[NE; NE]	[NE; NE]

a: nach dokumentierter Sensitivität gegenüber einer vorangegangenen Hormontherapie (ja vs. nein) und Präsenz von viszeralen Metastasen (ja vs. nein)

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; NE: Nicht erreicht

Die Analyse des OS bei den prä-/perimenopausalen Patientinnen zeigt sowohl in der stratifizierten als auch in der unstratifizierten Analyse bezüglich des HR keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das mediane Überleben wurde in beiden Behandlungsgruppen noch nicht erreicht.

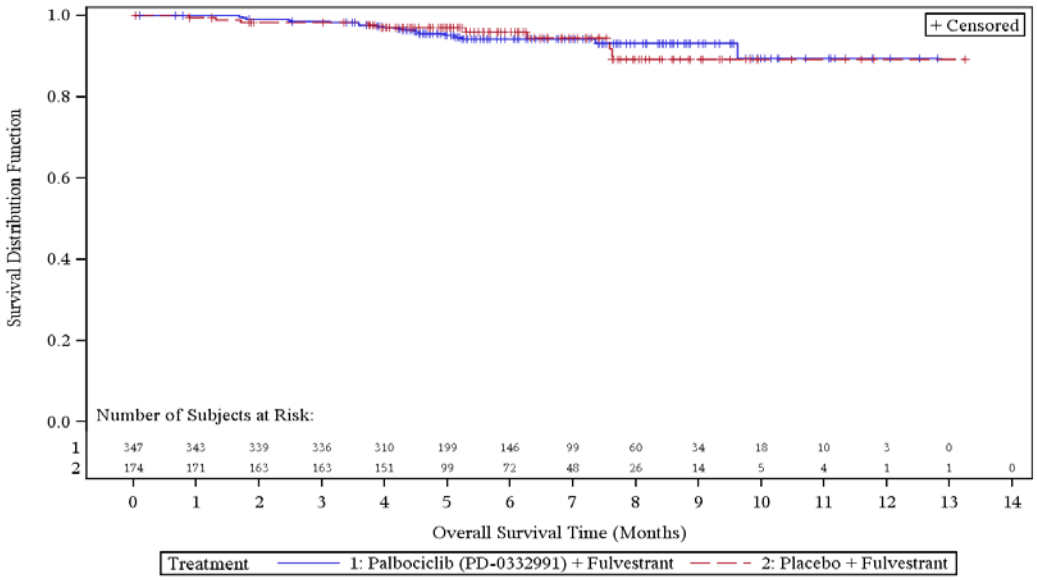

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Plot für OS aus RCT (**Gesamtpopulation**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

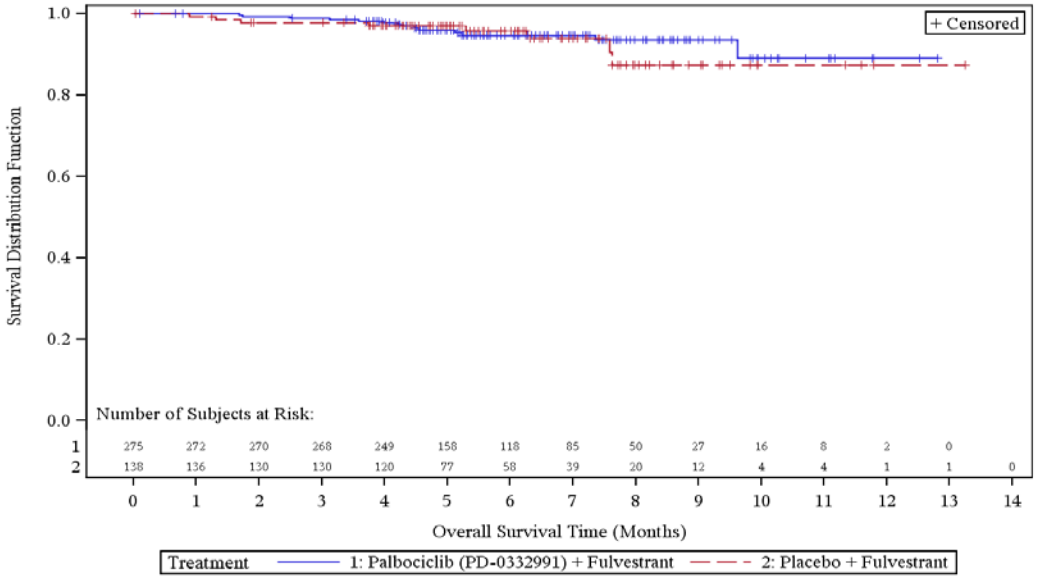

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Plot für OS aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

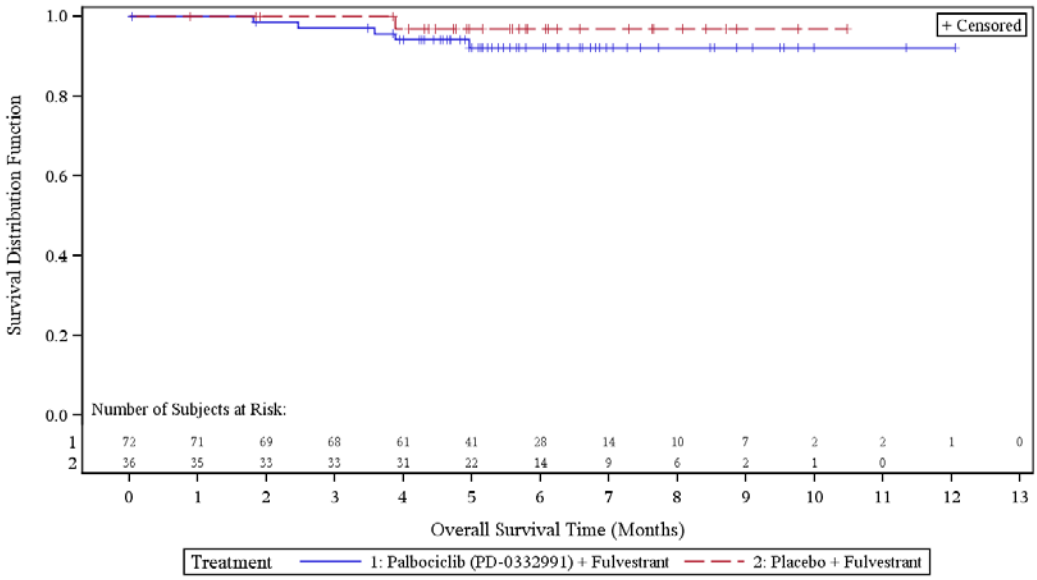

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Plot für OS aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

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.

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Palbociclib+Fulvestrant vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt. 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 – 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 4-25: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben (PFS)

Studie	Operationalisierung
PALOMA-3	PFS war der primäre Wirksamkeitsendpunkt in der Studie. Er ist 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. Wenn bei Krankheitsprogression mehr als ein Datum angegeben wurde, wird das erste Datum verwendet. Das PFS von Patientinnen, die keine objektive Krankheitsprogression aufwiesen, keine neue (nicht Protokoll-konforme) Antikrebsbehandlung gestartet haben oder nicht verstorben waren sowie eine Baseline-Beurteilung und mindestens eine Krankheitsbeurteilung nach Gabe der ersten Studienmedikation haben, wurde zensiert zum Zeitpunkt der letzten Tumorbeurteilung ohne Krankheitsprogression. Das PFS von Patientinnen mit nicht adäquater Krankheitsbeurteilung zu Baseline wurde auf den Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Das PFS von Patientinnen ohne Krankheitsbeurteilung nach Gabe der Studienmedikation wurde zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert, außer wenn die Patientin vor der ersten geplanten Krankheitsbeurteilung verstarb. Das PFS von Patientinnen, die vor der dokumentierten Krankheitsprogression eine neue Antikrebsbehandlung starteten, wurde zum Zeitpunkt der letzten Tumorbeurteilung ohne Progression vor Start der neuen Therapie zensiert. Das PFS von Patientinnen, die vor der Krankheitsprogression oder ihren Tod aus der Studie ausschieden, wurde zum Datum der letzten objektiven Krankheitsbeurteilung ohne Progression zensiert. Das PFS von Patientinnen, bei denen eine Krankheitsprogression oder der Tod nach einer unakzeptablen langem Zeitintervall (d. h. zwei oder mehr unvollständige Beurteilungen) seit der letzten Tumorbestimmung dokumentiert wurde, wurde zum Zeitpunkt der letzten objektiven Beurteilung ohne Progression zensiert. Die Krankheitsprogression wurde durch den 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. Es liegen Analysen zu zwei Datenschnitten vor. Zum einen werden Analysen auf Basis des Datenschnitts vom 05.12.2014, der die Basis für die Analysen im Studienbericht ist, dargestellt. Darüber hinaus werden Analysen basierend auf dem Datenschnitt vom 23.10.2015 gezeigt.

PFS: Progressionsfreies Überleben; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

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 4-26: 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-3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Analyse des 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 Fulvestrant an. Das mediane progressionsfreie Überleben wurde mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Stratifizierungsfaktoren waren die dokumentierte Sensitivität gegenüber einer vorangegangenen Hormontherapie (ja vs. nein) und Präsenz von viszeralen Metastasen (ja vs. nein). Im Rahmen von Sensitivitätsanalysen wurden für die drei Populationen zusätzlich jeweils Analysen ohne Stratifizierung durchgeführt.

Die Endpunkterheber und die Patientinnen waren in der Studie PALOMA-3 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 PFS nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt in der Studie PALOMA-3 als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Progressionsfreien Überleben (PFS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, ITT-Analysis-Set, **Gesamtpopulation, Datenschnitt vom 05.12.2014**)

	Palbociclib+ Fulvestrant N=347	**Placebo+ Fulvestrant N=174**
Anzahl Ereignisse n (%)	102 (29,4)	93 (53,4)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR	0,42	
[95%-KI]	[0,32; 0,56]	
p-Wert (Log-Rank Test)	<0,0001	
Unstratifizierte Analyse		
HR	0,42	
[95%-KI]	[0,31; 0,55]	
p-Wert (Log-Rank Test)	<0,0001	
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen Überlebens (Monate)[b]	9,2	3,8
[95%-KI][c]	[7,5; NE]	[3,5; 5,5]

a: nach dokumentierter Sensitivität gegenüber einer vorangegangenen Hormontherapie (ja vs. nein) und Präsenz von viszeralen Metastasen (ja vs. nein)

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; NE: Nicht erreicht

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Progressionsfreien Überleben (PFS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, ITT-Analysis-Set, **Gesamtpopulation, Datenschnitt vom 23.10.2015**)

	Palbociclib+ Fulvestrant N=347	**Placebo+ Fulvestrant N=174**
Anzahl Ereignisse n (%)	200 (57,6)	133 (76,4)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR	0,50	
[95%-KI]	[0,40; 0,62]	
p-Wert (Log-Rank Test)	<0,0001	
Unstratifizierte Analyse		
HR	0,50	
[95%-KI]	[0,40; 0,62]	
p-Wert (Log-Rank Test)	<0,0001	
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen Überlebens (Monate)[b] [95%-KI][c]	11,2 [9,5; 12,9]	4,6 [3,5; 5,6]

a: nach dokumentierter Sensitivität gegenüber einer vorangegangenen Hormontherapie (ja vs. nein) und Präsenz von viszeralen Metastasen (ja vs. nein)

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; NE: Nicht erreicht

Die Analyse des PFS in der Gesamtpopulation (Datenschnitt vom 05.12.2014) zeigt in der stratifizierten Analyse eine signifikante Verbesserung des PFS unter Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 0,42 [0,32; 0,56]; p<0,0001). Dies entspricht einer Reduktion des Risikos einer Progression oder des Versterbens um 58%. Im Palbociclib+Fulvestrant-Arm der Studie hatten 29,4% der Patientinnen, im Placebo+Fulvestrant-Arm mehr als die Hälfte der Patientinnen (53,4%) ein entsprechendes Ereignis. Die unstratifizierte Analyse bestätigt die Ergebnisse. Das mit dem Kaplan-Meier-Schätzer geschätzte mediane PFS beträgt unter Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant 9,2 Monate, in der Vergleichsgruppe 3,8 Monate. Dies entspricht einer medianen Verlängerung des PFS um 5,4 Monate.

Abbildung 5 zeigt den Kaplan-Meier-Plot für das PFS. Eine Abspaltung der beiden Kurven ist dabei auch schon nach einer kurzen Behandlungszeit deutlich zu erkennen. Der PFS-Vorteil zeigt sich konsistent über die Zeit hinweg.

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Progressionsfreien Überleben (PFS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, ITT-Analysis-Set, **postmenopausale Patientinnen, Datenschnitt vom 05.12.2014**)

	Palbociclib+ Fulvestrant N=275	**Placebo+ Fulvestrant N=138**
Anzahl Ereignisse n (%)	82 (29,8)	75 (54,3)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR	0,41	
[95%-KI]	[0,30; 0,56]	
p-Wert (Log-Rank Test)	<0,0001	
Unstratifizierte Analyse		
HR	0,41	
[95%-KI]	[0,30; 0,56]	
p-Wert (Log-Rank Test)	<0,0001	
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen Überlebens (Monate)[b] [95%-KI][c]	9,2 [7,5; NE]	3,7 [3,5; 5,4]

a: nach dokumentierter Sensitivität gegenüber einer vorangegangenen Hormontherapie (ja vs. nein) und Präsenz von viszeralen Metastasen (ja vs. nein)

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; NE: Nicht erreicht

Tabelle 4-30: Ergebnisse für Progressionsfreien Überleben (PFS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, ITT-Analysis-Set, **postmenopausale Patientinnen, Datenschnitt vom 23.10.2015**)

	Palbociclib+ Fulvestrant N=275	**Placebo+ Fulvestrant N=138**
Anzahl Ereignisse n (%)	162 (58,9)	104 (75,4)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR	0,51	
[95%-KI]	[0,40; 0,65]	
p-Wert (Log-Rank Test)	<0,0001	
Unstratifizierte Analyse		
HR	0,52	
[95%-KI]	[0,40; 0,66]	
p-Wert (Log-Rank Test)	<0,0001	
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen Überlebens (Monate)[b] [95%-KI][c]	11,2 [9,5; 12,7]	3,9 [3,5; 5,5]

a: nach dokumentierter Sensitivität gegenüber einer vorangegangenen Hormontherapie (ja vs. nein) und Präsenz von viszeralen Metastasen (ja vs. nein)

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; NE: Nicht erreicht

Die Analyse des PFS bei den postmenopausalen Patientinnen (Datenschnitt vom 05.12.2014) zeigt in der stratifizierten Analyse eine signifikante Verbesserung des PFS unter Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 0,41 [0,30; 0,56]; p<0,0001). Dies entspricht einer Reduktion des Risikos einer Progression oder des Versterbens um 59%. Die unstratifizierte Analyse bestätigt die Ergebnisse. Das mit dem Kaplan-Meier-Schätzer geschätzte mediane PFS beträgt unter Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant 9,2 Monate, in der Vergleichsgruppe 3,7 Monate. Dies entspricht einer medianen Verlängerung des PFS um 5,5 Monate.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für Progressionsfreien Überleben (PFS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, ITT-Analysis-Set, **prä-/perimenopausale Patientinnen, Datenschnitt vom 05.12.2014**)

	Palbociclib+ Fulvestrant N=72	**Placebo+ Fulvestrant N=36**
Anzahl Ereignisse n (%)	20 (27,8)	18 (50,0)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR	0,44	
[95%-KI]	[0,23; 0,85]	
p-Wert (Log-Rank Test)	0,0123	
Unstratifizierte Analyse		
HR	0,44	
[95%-KI]	[0,23; 0,83]	
p-Wert (Log-Rank Test)	0,0101	
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen Überlebens (Monate)[b]	9,5	5,6
[95%-KI][c]	[7,2; NE]	[1,8; NE]

a: nach dokumentierter Sensitivität gegenüber einer vorangegangenen Hormontherapie (ja vs. nein) und Präsenz von viszeralen Metastasen (ja vs. nein)

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; NE: Nicht erreicht

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Progressionsfreien Überleben (PFS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, ITT-Analysis-Set, **prä-/perimenopausale Patientinnen, Datenschnitt vom 23.10.2015**)

	Palbociclib+ Fulvestrant N=72	**Placebo+ Fulvestrant N=36**
Anzahl Ereignisse n (%)	38 (52,8)	29 (80,6)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR	0,49	
[95%-KI]	[0,30; 0,81]	
p-Wert (Log-Rank Test)	0,0049	
Unstratifizierte Analyse		
HR	0,46	
[95%-KI]	[0,28; 0,75]	
p-Wert (Log-Rank Test)	0,0013	
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen Überlebens (Monate)[b] [95%-KI][c]	11,3 [7,5; 15,0]	5,6 [1,7; 9,2]

a: nach dokumentierter Sensitivität gegenüber einer vorangegangenen Hormontherapie (ja vs. nein) und Präsenz von viszeralen Metastasen (ja vs. nein)

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; NE: Nicht erreicht

Die Analyse des PFS bei den prä-/perimenopausalen Patientinnen (Datenschnitt vom 05.12.2014) zeigt in der stratifizierten Analyse eine signifikante Verbesserung des PFS unter Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 0,44 [0,23; 0,85]; p=0,0123). Dies entspricht einer Reduktion des Risikos einer Progression oder des Versterbens um 56%. Die unstratifizierte Analyse bestätigt die Ergebnisse. Das mit dem Kaplan-Meier-Schätzer geschätzte mediane PFS beträgt unter Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant 9,5 Monate, in der Vergleichsgruppe 5,6 Monate. Dies entspricht einer medianen Verlängerung des PFS um 3,9 Monate.

Zusammenfassend zeigte sich für den Endpunkt PFS über alle Populationen hinweg ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Palbociclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant.

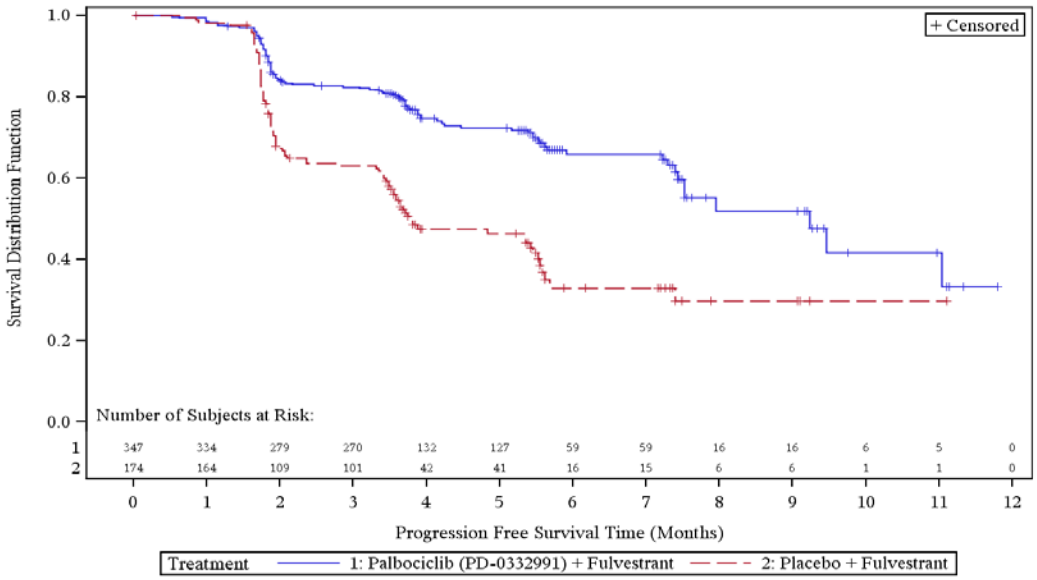

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Plot für PFS aus RCT (**Gesamtpopulation**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

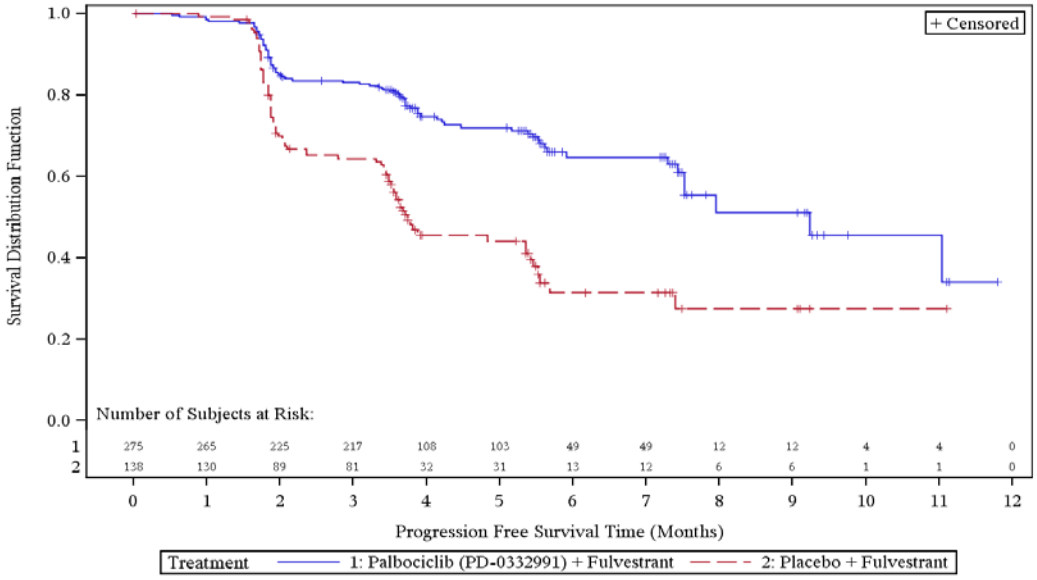

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Plot für PFS aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

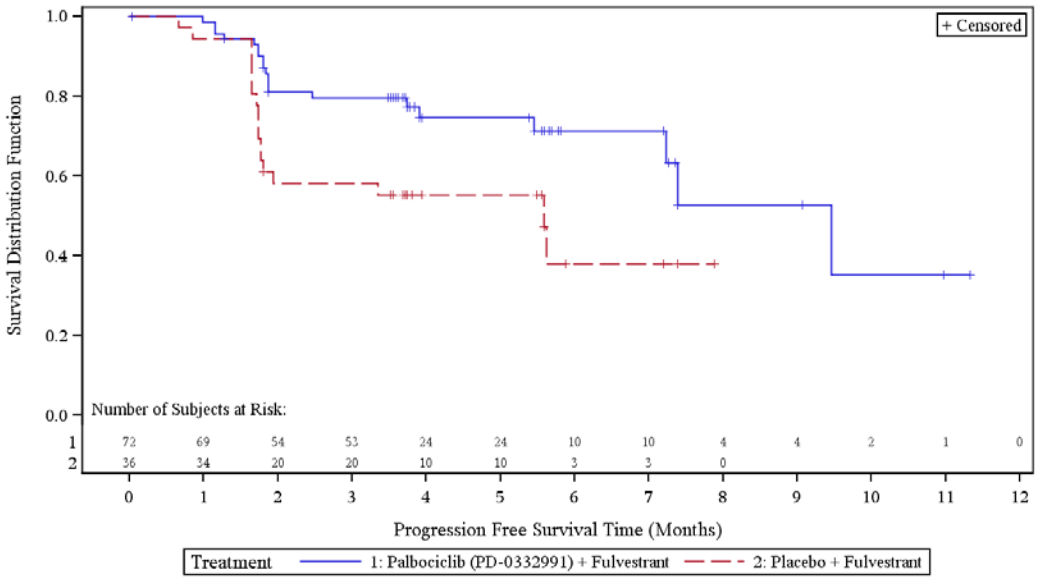

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Plot für PFS aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

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.

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Palbociclib+Fulvestrant vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt. 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 4-33: Operationalisierung von Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie

Studie	Operationalisierung
PALOMA-3	Es werden zwei Endpunkte mit analoger Operationalisierung betrachtet: 1. Die Zeit bis zur ersten nachfolgenden 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 (102): • 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 ausschließlich 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. Datenschnitt für die Analysen der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie ist der 05.12.2014.

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 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur ersten nachfolgenden 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-3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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 Fulvestrant an. Die mediane Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie wurde mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Stratifizierungsfaktoren waren die dokumentierte Sensitivität gegenüber einer vorangegangenen Hormontherapie (ja vs. nein) und Präsenz von viszeralen Metastasen (ja vs. nein). Im Rahmen von Sensitivitätsanalysen wurde zusätzlich eine Analyse ohne Stratifizierung durchgeführt. Der Endpunkt wird ausschließlich für die Gesamtpopulation dargestellt.

Die Endpunkterheber und die Patientinnen waren in der Studie PALOMA-3 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-3 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 4-35: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, ITT-Analysis-Set, **Gesamtpopulation**)

	Palbociclib+ Fulvestrant	**Placebo+ Fulvestrant**
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie	**N=347**	**N=174**
Anzahl Ereignisse n (%)	53 (15,4)	55 (32,0)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[b]	0,41	
[95%-KI]	[0,28; 0,60]	
p-Wert (Log-Rank Test)	<0,0001	
Unstratifizierte Analyse		
HR[b]	0,41	
[95%-KI]	[0,28; 0,60]	
p-Wert (Log-Rank Test)	<0,0001	
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen Überlebens (Monate)[d] [95%-KI][d]	NE [NE; NE]	NE [7,5; NE]
Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie	**N=347**	**N=174**
Anzahl Ereignisse n (%)	26 (7,5)	28 (16,3)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[b]	0,43	
[95%-KI]	[0,25; 0,74]	
p-Wert (Log-Rank Test)	0,0015	
Unstratifizierte Analyse		
HR[b]	0,43	
[95%-KI]	[0,25; 0,73]	
p-Wert (Log-Rank Test)	0,0013	
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen Überlebens (Monate)[d] [95%-KI][d]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]

a: nach dokumentierter Sensitivität gegenüber einer vorangegangenen Hormontherapie (ja vs. nein) und Präsenz von viszeralen Metastasen (ja vs. nein)

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

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-3 ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant. Das HR [95%-KI] liegt in der stratifizierten Analyse bei 0,41 [0,28; 0,60], der p-Wert ist <0,0001. Die unstratifizierte Analyse bestätigt dieses Ergebnis. Die längere Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie zeigt sich in der frühen und deutlichen Abspaltung der Kurven der Kaplan-Meier-Plots der beiden Studien.

Bezüglich der Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie zeigt sich in der Studie PALOMA-3 ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant. Das HR [95%-KI] liegt in der stratifizierten Analyse bei 0,43 [0,25; 0,74], der p-Wert ist 0,0015. Die unstratifizierte Analyse bestätigt dieses Ergebnis. Die längere Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie zeigt sich in der frühen und deutlichen Abspaltung der Kurven der Kaplan-Meier-Plots der beiden Studien.

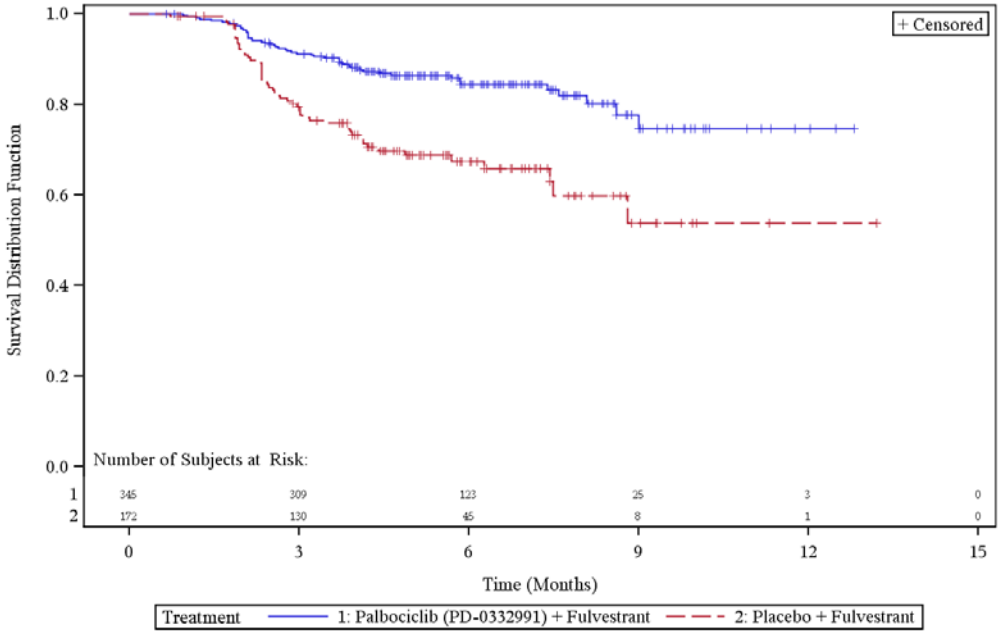

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie aus RCT (**Gesamtpopulation**), Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

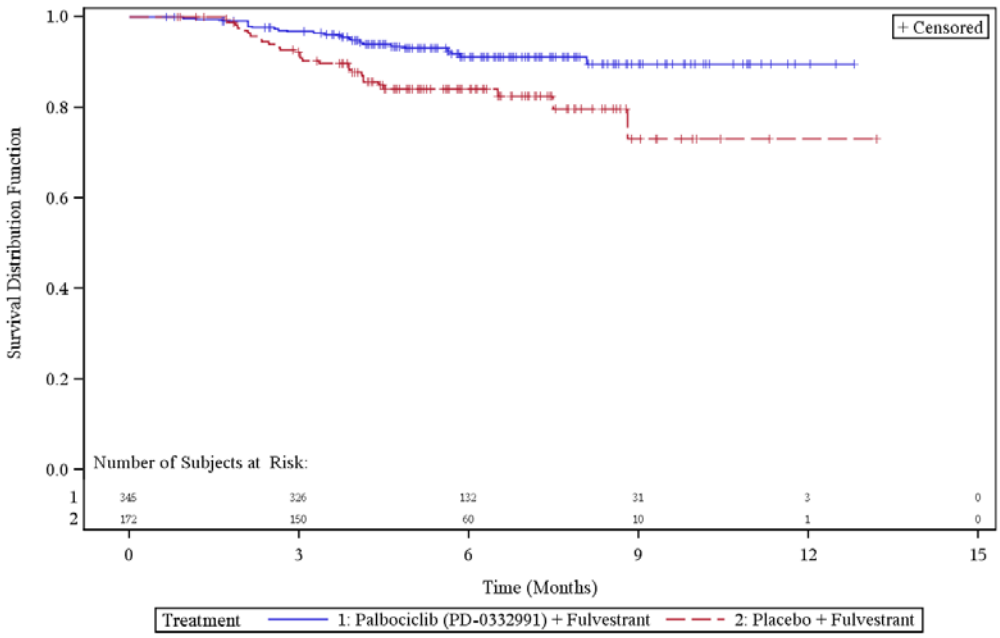

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie aus RCT (**Gesamtpopulation**), Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

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.

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Palbociclib+Fulvestrant vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt. 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 EQ-5D VAS, der Items des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23 – 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 4-36: Operationalisierung von Symptomatik anhand des EQ-5D VAS, der Items des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23 - RCT

Studie	Operationalisierung
PALOMA-3	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-5D VAS) können die Patientinnen zusätzlich ihren Gesundheitsstatus auf einer 100-Punkte-Skala von 0 (schlechtestmöglicher Gesundheitsstatus) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitsstatus) bewerten. Es wird der Gesundheitsstatus basierend auf der VAS dargestellt (Baseline und Veränderung von Baseline zu Behandlungsende mittels MMRM-Analyse). Die EQ-5D VAS wird für Patientinnen des PRO Analysis Sets evaluiert, die einen Wert zu Baseline und mindestens einen Wert nach Baseline vor Beendigung der Studienmedikation aufweisen. Anhand des EORTC QLQ-C30 Der EORTC QLQ-C30 ist ein patientenberichtetes validiertes Instrument zur Erfassung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Krebs, die aktuell eine onkologische Therapie erhalten. Der Fragebogen umfasst 30 Fragen aus den fünf Dimensionen körperliche Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion, Rollenfunktion und kognitive Funktion, einen globalen Gesundheitsstatus/globale Lebensqualität, drei Symptomskalen (Fatigue [Erschöpfung], Schmerz, Nausea [Übelkeit] und Vomiting [Erbrechen]), einer globalen Lebensqualitäts-Subskala und fünf Einzel-Items zu zusätzlichen Symptomen (Atemnot, Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Verstopfung und Diarrhö [Durchfall]) und die vom Patienten wahrgenommene Finanzielle Schwierigkeiten der Behandlung. Die folgenden Funktionsskalen werden hier unter der Endpunktkategorie „Symptomatik“ dargestellt: • Fatigue • Übelkeit und Erbrechen • Schmerz • Dyspnoe • Schlaflosigkeit • Appetitlosigkeit • Verstopfung • Diarrhö • Finanzielle Schwierigkeiten Der Fragebogen beinhaltet eine 4-Punkt-Skala mit Antworten von „überhaupt nicht“ bis „sehr“ für die funktionalen und die symptomorientierten Skalen und eine 7-Punkt-Skala für die Skalen für die Globale Gesundheit und globale Lebensqualität. Für die funktionalen und die globalen Lebensqualitätsskalen repräsentieren höhere Werte höhere Level an Funktionen/Lebensqualität, für symptomorientierte Skalen repräsentieren höhere Werte einen höheren Schweregrad der Symptome. Folgende Analysen werden zu den einzelnen Symptomskalen dargestellt: - Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskalen (Zunahme des Scores um ≥10 Punkte) im Vergleich zur Baseline (86)

Studie	Operationalisierung
	- MMRM-Analyse zur Veränderung des Scores ab Baseline bis Behandlungsende In der Ereigniszeitanalyse wurde eine Patientin als Responder gewertet, sobald sie zu mindestens einem Zeitpunkt nach Baseline eine Verschlechterung um ≥10 Punkte des Scores aufwies, unabhängig davon, ob und wie viele fehlende Werte vorlagen. Der EORTC QLQ-C30 wird für Patientinnen des PRO-Analysis-Sets evaluiert, die einen Wert zu Baseline und mindestens einen Wert nach Baseline vor Beendigung der Studienmedikation aufweisen. <u>Anhand des EORTC QLQ-BR23</u> Der EORTC QLQ-BR23 ist ein 23-Punkte Brustkrebs-spezifisches Modul des EORTC QLQ-C30, das aus 4 Funktionsskalen besteht (Körperbild, sexuelle Aktivität, Freude an Sex, Zukunftsperspektive) sowie 4 Symptomskalen (Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Symptome im Brustbereich, Symptome im Armbereich, Belastung durch Haarausfall) Die folgenden Funktionsskalen werden hier unter der Endpunktkategorie „Symptomatik“ dargestellt: • Nebenwirkungen der systemischen Therapie • Symptome im Brustbereich • Symptome im Armbereich • Belastung durch Haarausfall Der Fragebogen beinhaltet eine 4-Punkt-Skala mit Antworten von „überhaupt nicht“ bis „sehr“ für die funktionalen und die symptomorientierten Skalen. Für die funktionalen und die globalen Lebensqualitätsskalen repräsentieren höhere Werte höhere Level an Funktionen, für symptomorientierte Skalen repräsentieren höhere Werte einen höheren Schweregrad der Symptome. <u>Folgende Analysen werden zu den Symptomskalen dargestellt:</u> - Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskalen (Zunahme des Scores um ≥10 Punkte) im Vergleich zur Baseline - MMRM-Analyse zur Veränderung des Scores ab Baseline bis Behandlungsende In der Ereigniszeitanalyse wurde eine Patientin als Responder gewertet, sobald sie zu mindestens einem Zeitpunkt nach Baseline eine Verschlechterung um ≥10 Punkte des Scores aufwies, unabhängig davon, ob und wie viele fehlende Werte vorlagen. Der EORTC QLQ-BR23 wird für Patientinnen des PRO-Analysis-Sets evaluiert, die einen Wert zu Baseline und mindestens einen Wert nach Baseline vor Beendigung der Studienmedikation aufweisen. Datenschnitt für alle Analysen zur patientenberichteten Symptomatik ist der 05.12.2014.
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; MMRM: Mixed Model of Repeated Measures; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire Breast 23; 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 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik anhand des EQ 5D VAS, der Items des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23 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-3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es erfolgt eine zusammenfassende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Symptomatik über die verschiedenen Messinstrumente hinweg, da die Aspekte zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials für alle Messinstrumente in gleicher Weise gelten. Somit wird eine zusammenfassende Einschätzung als sinnvoll erachtet.

Die Fragebögen EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 waren vor der Einnahme der Studienmedikation am Tag 1 des Zyklus 1 bis 4, dann an Tag 1 jedes zweiten weiteren Zyklus beginnend mit 6, 8, 10 etc. und zur letzten Untersuchung am Ende der Behandlung von den Patientinnen auszufüllen. Dabei sollte das Ausfüllen des Fragebogens in der Klinik am Tag der Untersuchung jeweils vor den weiteren Studien-bezogenen Untersuchungen stattfinden.

Im Rahmen der Nutzenbewertung wird der Gesundheitsstatus basierend auf EQ-5D VAS auf Mainlevel analysiert, d. h. Subgruppenanalysen werden basierend auf dem EQ-5D VAS nicht durchgeführt. Bezüglich EQ-5D VAS wird für die Gesamtpopulation eine Mixed Model of Repeated Measures (MMRM)-Analyse zur Veränderung des Scores ab Baseline bis Behandlungsende in beiden Behandlungsgruppen dargestellt.

Anhand der EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 wird jeweils die Zeit bis zur Verschlechterung (entsprechend einer Zunahme des Scores um ≥10 Punkte während der Studie) für drei Populationen (Gesamtpopulation, postmenopausale Patientinnen, prä-/perimenopausale Patientinnen) dargestellt. Zusätzlich wird für die Gesamtpopulation eine MMRM-Analyse zur Veränderung des Scores ab Baseline bis Behandlungsende gezeigt.

Der Anteil der Patientinnen, die eine Bewertung des EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-BR23 zu den einzelnen Visiten aufwiesen, ist in den Tabelle 4-38 bis Tabelle 4-43 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 ist zu allen Zeitpunkten sehr hoch, so dass der Unterschied zwischen PRO-Population und dem ITT-Analysis-Set über alle Zeitpunkte hinweg gering ist. Gemäß SAP gelten die Fragebögen als komplett, wenn mindestens eine Frage beantwortet wurde. Es wurden Skalenwerte für die Scores zur Symptomatik bzw. zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität berechnet und, entsprechend des durch die EORTC bereitgestellten Scoring Manuals im Dossier dargestellt, wenn mindestens die Hälfte der Fragen in der jeweiligen Skala der Fragebögen beantwortet worden waren (103). Ansonsten wurden die Skalenwerte der Scores auf missing gesetzt.

Die Anzahl der Patientinnen mit nicht-fehlendem EORTC QLQ-C30 bzw. EORTC QLQ-BR23 Gesamtwert wurde hier für Baseline in Relation zum PRO-Analysis-Set gesetzt. Für alle Zyklen nach Baseline wurde die Anzahl der Patientinnen mit nicht-fehlendem EORTC QLQ-C30 bzw. EORTC QLQ-BR23 Gesamtwert in Relation zur Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt noch behandelten Patientinnen gesetzt.

Tabelle 4-38: Anteil der Patientinnen mit Bewertung des EORTC QLQ-C30 (PALOMA-3, PRO-Analysis-Set, **Gesamtpopulation**)

Zeitpunkt	**Palbociclib+ Fulvestrant N=335**		**Placebo+ Fulvestrant N=166**	
	Patientinnen in der Studie n (%)	**Patientinnen, die mindestens eine Frage beantwortet haben**	**Patientinnen in der Studie n (%)**	**Patientinnen, die mindestens eine Frage beantwortet haben**
Baseline	335 (100)	335 (100)	166 (100,0)	166 (100,0)
Zyklus 2 Tag 1	329 (98,2)	328 (99,7)	164 (98,8)	162 (98,8)
Zyklus 3 Tag 1	285 (85,1)	280 (98,2)	125 (75,3)	123 (98,4)
Zyklus 4 Tag 1	275 (82,1)	268 (97,5)	108 (65,1)	107 (99,1)
Zyklus 6 Tag 1	170 (50,7)	169 (99,4)	59 (35,5)	58 (98,3)
Zyklus 8 Tag 1	88 (26,3)	88 (100)	24 (14,5)	23 (95,8)
Zyklus 10 Tag 1	32 (9,6)	31 (96,9)	9 (5,4)	9 (100)
Zyklus 12 Tag 1	8 (2,4)	8 (100)	1 (0,6)	1 (100)
Zyklus 14 Tag 1	2 (0,6)	2 (100)	1 (0,6)	1 (100)
Behandlungsende	96 (28,7)	82 (85,4)	88 (53,0)	76 (86,4)

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30

Tabelle 4-39: Anteil der Patientinnen mit Bewertung des EORTC QLQ-C30 (PALOMA-3, PRO-Analysis-Set, **postmenopausale Patientinnen**)

Zeitpunkt	Palbociclib+ Fulvestrant N=266	Patientinnen, die mindestens eine Frage beantwortet haben	Placebo+ Fulvestrant N=132	Patientinnen, die mindestens eine Frage beantwortet haben
	Patientinnen in der Studie n (%)		Patientinnen in der Studie n (%)	
Baseline	266 (100)	266 (100)	132 (100)	132 (100)
Zyklus 2 Tag 1	263 (98,9)	262 (99,6)	131 (99,2)	130 (99,2)
Zyklus 3 Tag 1	228 (85,7)	223 (97,8)	103 (78,0)	103 (100)
Zyklus 4 Tag 1	221 (83,1)	214 (96,8)	88 (66,7)	87 (98,9)
Zyklus 6 Tag 1	135 (50,8)	134 (99,3)	44 (33,3)	44 (100)
Zyklus 8 Tag 1	75 (28,2)	75 (100)	21 (15,9)	20 (95,2)
Zyklus 10 Tag 1	26 (9,8)	26 (100)	7 (5,3)	7 (100)
Zyklus 12 Tag 1	6 (2,3)	6 (100)	1 (0,8)	1 (100)
Zyklus 14 Tag 1	2 (0,8)	2 (100)	1 (0,8)	1 (100)
Behandlungsende	76 (28,6)	66 (86,8)	72 (54,5)	62 (86,1)
EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30				

Tabelle 4-40: Anteil der Patientinnen mit Bewertung des EORTC QLQ-C30 (PALOMA-3, PRO-Analysis-Set, **prä-/perimenopausale Patientinnen**)

Zeitpunkt	Palbociclib+ Fulvestrant N=69	Patientinnen, die mindestens eine Frage beantwortet haben	Placebo+ Fulvestrant N=34	Patientinnen, die mindestens eine Frage beantwortet haben
	Patientinnen in der Studie n (%)		Patientinnen in der Studie n (%)	
Baseline	69 (100)	69 (100)	34 (100)	34 (100)
Zyklus 2 Tag 1	66 (95,7)	66 (100)	33 (97,1)	32 (97,0)
Zyklus 3 Tag 1	57 (82,6)	57 (100)	22 (64,7)	20 (90,9)
Zyklus 4 Tag 1	54 (78,3)	54 (100)	20 (58,8)	20 (100)
Zyklus 6 Tag 1	35 (50,7)	35 (100)	15 (44,1)	14 (93,3)
Zyklus 8 Tag 1	13 (18,8)	13 (100)	3 (8,8)	3 (100)
Zyklus 10 Tag 1	6 (8,7)	5 (83,3)	2 (5,9)	2 (100)
Zyklus 12 Tag 1	2 (2,9)	2 (100)	0	0
Zyklus 14 Tag 1	0	0	0	0
Behandlungsende	20 (29,0)	16 (80,0)	16 (47,1)	14 (87,5)
EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30				

Tabelle 4-41: Anteil der Patientinnen mit Bewertung des EORTC QLQ-BR23 (PALOMA-3, PRO-Analysis-Set, **Gesamtpopulation**)

Zeitpunkt	**Palbociclib+ Fulvestrant N=335**	**Patientinnen, die mindestens eine Frage beantwortet haben**	**Placebo+ Fulvestrant N=166**	**Patientinnen, die mindestens eine Frage beantwortet haben**
	Patientinnen in der Studie n (%)		**Patientinnen in der Studie n (%)**	
Baseline	335 (100)	335 (100)	166 (100,0)	166 (100,0)
Zyklus 2 Tag 1	329 (98,2)	327 (99,4)	164 (98,8)	163 (99,4)
Zyklus 3 Tag 1	285 (85,1)	281 (98,6)	125 (75,3)	123 (98,4)
Zyklus 4 Tag 1	275 (82,1)	267 (97,1)	109 (65,7)	108 (99,1)
Zyklus 6 Tag 1	170 (50,7)	169 (99,4)	59 (35,5)	58 (98,3)
Zyklus 8 Tag 1	90 (26,9)	88 (97,8)	24 (14,5)	23 (95,8)
Zyklus 10 Tag 1	32 (9,6)	30 (93,8)	9 (5,4)	9 (100,0)
Zyklus 12 Tag 1	8 (2,4)	8 (100)	1 (0,6)	1 (100,0)
Zyklus 14 Tag 1	2 (0,6)	2 (100)	1 (0,6)	1 (100,0)
Behandlungsende	96 (28,7)	82 (85,4)	88 (53,0)	76 (86,4)

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire-Breast 23

Tabelle 4-42: Anteil der Patientinnen mit Bewertung des EORTC QLQ-BR23 (PALOMA-3, PRO-Analysis-Set, **postmenopausale Patientinnen**)

Zeitpunkt	**Palbociclib+ Fulvestrant N=266**	**Patientinnen, die mindestens eine Frage beantwortet haben**	**Placebo+ Fulvestrant N=132**	**Patientinnen, die mindestens eine Frage beantwortet haben**
	Patientinnen in der Studie n (%)		**Patientinnen in der Studie n (%)**	
Baseline	266 (100)	266 (100)	132 (100)	132 (100)
Zyklus 2 Tag 1	263 (98,9)	261 (99,2)	131 (99,2)	130 (99,2)
Zyklus 3 Tag 1	228 (85,7)	224 (98,2)	103 (78,0)	103 (100)
Zyklus 4 Tag 1	221 (83,1)	213 (96,4)	89 (67,4)	88 (98,9)
Zyklus 6 Tag 1	135 (50,8)	134 (99,3)	44 (33,3)	44 (100)
Zyklus 8 Tag 1	77 (28.9)	75 (97,4)	21 (15,9)	20 (95,2)
Zyklus 10 Tag 1	26 (9,8)	25 (96,2)	7 (5,3)	7 (100)
Zyklus 12 Tag 1	6 (2,3)	6 (100)	1 (0,8)	1 (100)
Zyklus 14 Tag 1	2 (0,8)	2 (100)	1 (0,8)	1 (100)
Behandlungsende	76 (28,6)	66 (86,8)	72 (54,5)	62 (86,1)

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire-Breast 23

Tabelle 4-43: Anteil der Patientinnen mit Bewertung des EORTC QLQ-BR23 (PALOMA-3, PRO-Analysis-Set, **prä-/perimenopausale Patientinnen**)

Zeitpunkt	Palbociclib+ Fulvestrant N=69	Patientinnen, die mindestens eine Frage beantwortet haben	Placebo+ Fulvestrant N=34	Patientinnen, die mindestens eine Frage beantwortet haben
	Patientinnen in der Studie n (%)		Patientinnen in der Studie n (%)	
Baseline	69 (100)	69 (100)	34 (100)	34 (100)
Zyklus 2 Tag 1	66 (95,7)	66 (100)	33 (97,1)	33 (100)
Zyklus 3 Tag 1	57 (82,6)	57 (100)	22 (64,7)	20 (90,9)
Zyklus 4 Tag 1	54 (78,3)	54 (100)	20 (58,8)	20 (100)
Zyklus 6 Tag 1	35 (50,7)	35 (100)	15 (44,1)	14 (93,3)
Zyklus 8 Tag 1	13 (18,8)	13 (100)	3 (8,8)	3 (100)
Zyklus 10 Tag 1	6 (8,7)	5 (83,3)	2 (5,9)	2 (100)
Zyklus 12 Tag 1	2 (2,9)	2 (100)	0	0
Zyklus 14 Tag 1	0	0	0	0
Behandlungsende	20 (29,0)	16 (80,0)	16 (47,1)	14 (87,5)

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire-Breast 23

Anhand Tabelle 4-38, Tabelle 4-39, Tabelle 4-41 und Tabelle 4-42 wird ersichtlich, dass sowohl für den EORTC QLQ-C30 als auch für den EORTC QLQ-BR23 zu allen Zeitpunkten in der Gesamtpopulation sowie bei postmenopausalen Patientinnen mehr als 85% der Fragebögen als beantwortet gelten. Die Rücklaufquoten, auf das PRO-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 Zeitpunkt des Datenschnitts vom 05.12.2014 waren noch 238 Patientinnen (68,6%) im Palbociclib+Fulvestrant-Arm und 75 Patientinnen (43,1%) im Placebo+Fulvestrant-Arm unter Behandlung. Das ITT-Prinzip ist hier adäquat umgesetzt.

Tabelle 4-40 und Tabelle 4-43 zeigen die Rücklaufquoten für prä-/perimenopausale Patientinnen. Hier gelten stets mindestens 80% der Fragebögen als beantwortet. Die Rücklaufquoten, auf das PRO-Analysis-Set bezogen, entsprechen bei Behandlungsende somit den Anforderungen von ≥70%. Das ITT-Prinzip ist hier adäquat umgesetzt.

Der Endpunkt wurde für alle Patientinnen erhoben, die zu Baseline und zu mindestens einem Zeitpunkt vor Behandlungsende eine Beurteilung der Symptomatik bzw. der

Gesundheitsbezogenen Lebensqualität hatten (PRO-Analysis-Set). Die Endpunkterheber und die Patientinnen waren in der Studie PALOMA-3 verblindet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte können für den Endpunkt Symptomatik nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt in der Studie PALOMA-3 als niedrig eingestuft.

4.3.1.3.4.1 EQ-5D VAS

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt 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 4-44: Ergebnisse für EQ-5D VAS aus RCT (MMRM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, PRO-Analysis-Set, **Gesamtpopulation**)

	Palbociclib+Fulvestrant N | BL (SD) | N | Δ (SD)	**Placebo+Fulvestrant N | BL (SD) | N | Δ (SD)**	**MWD[a] [95%-KI]; p-Wert**
Gesundheitsstatus basierend auf VAS	330 | 72,9 (17,2) | 81 | -9,7 (19,0)	164 | 70,3 (19,8) | 74 |-5,4 (23,1)	0,8 [-1,9; 3,5]; 0,5523
a: Analyse basiert auf einem MMRM-Modell Δ: Differenz Endwert-Baseline; BL: Baseline; MMRM: Mixed Model of Repeated Measures; MWD: Mittelwertdifferenz der Veränderungen von Baseline zu Behandlungsende; SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala			

Hinsichtlich des Endpunktes Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D VAS ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

4.3.1.3.4.2 EORTC QLQ-C30

Tabelle 4-45: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (klinisch signifikante Zunahme des Scores um ≥10 Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, PRO-Analysis-Set, **Gesamtpopulation**)

	Palbociclib+ Fulvestrant N=335	**Placebo+ Fulvestrant N=166**
Fatigue		
Anzahl Ereignisse n (%)	205 (61,2)	90 (54,2)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[d]	1,15	
[95%-KI]	[0,89; 1,47]	
p-Wert (Log-Rank Test)[e]	0,2082	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[b] [95%-KI][c]	2,1 [1,9; 2,8]	2,8 [1,9; 4,6]
Übelkeit und Erbrechen		
Anzahl Ereignisse n (%)	144 (43,0)	72 (43,4)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[d]	0,89	
[95%-KI]	[0,67; 1,19]	
p-Wert (Log-Rank Test)[e]	0,4640	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[b] [95%-KI][c]	6,7 [4,6; NE]	4,9 [2,8; NE]
Schmerz		
Anzahl Ereignisse n (%)	131 (39,1)	83 (50,0)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[d]	0,63	
[95%-KI]	[0,48; 0,84]	
p-Wert (Log-Rank Test)[e]	0,0016	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[b] [95%-KI][c]	8,0 [5,6; NE]	2,8 [2,3; 5,4]
Dyspnoe		
Anzahl Ereignisse n (%)	107 (31,9)	61 (36,7)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[d]	0,74	
[95%-KI]	[0,54; 1,01]	
p-Wert (Log-Rank Test)[e]	0,061	

	Palbociclib+ Fulvestrant N=335	**Placebo+ Fulvestrant N=166**
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[b] [95%-KI][c]	NE [8,5; NE]	NE [4,0; NE]
Schlaflosigkeit		
Anzahl Ereignisse n (%)	125 (37,3)	56 (33,7)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[d]	0,99	
[95%-KI]	[0,72; 1,35]	
p-Wert (Log-Rank Test)[e]	0,9710	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[b] [95%-KI][c]	NE [6,6; NE]	NE [4,7; NE]
Appetitlosigkeit		
Anzahl Ereignisse n (%)	118 (35,2)	54 (32,5)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[d]	0,97	
[95%-KI]	[0,70; 1,34]	
p-Wert (Log-Rank Test)[e]	0,8494	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[b] [95%-KI][c]	8,3 [6,7; NE]	8,7 [5,7; 8,7]
Verstopfung		
Anzahl Ereignisse n (%)	133 (39,7)	60 (36,1)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[d]	0,97	
[95%-KI]	[0,72; 1,33]	
p-Wert (Log-Rank Test)[e]	0,9278	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[b] [95%-KI][c]	8,0 [4,9; NE]	12 [4,9; 12]
Diarrhö		
Anzahl Ereignisse n (%)	105 (31,3)	47 (28,3)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[d]	1,03	
[95%-KI]	[0,73; 1,45]	
p-Wert (Log-Rank Test)[e]	0,8635	

	Palbociclib+ Fulvestrant N=335	**Placebo+ Fulvestrant N=166**
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[b] [95%-KI][c]	12,3 [7,7; 12,3]	10 [8,3; 10]
Finanzielle Schwierigkeiten		
Anzahl Ereignisse n (%)	65 (19,4)	31 (18,7)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[d]	0,90	
[95%-KI]	[0,59; 1,39]	
p-Wert (Log-Rank Test) [e]	0,6546	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[b] [95%-KI][c]	NE [10,2; NE]	NE [NE; NE]

a: stratifiziert nach den Faktoren dokumentierter Sensitivität gegenüber einer vorangegangenen Hormontherapie (ja vs. nein) und Präsenz von viszeralen Metastasen (ja vs. nein)

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+Fulvestrant

e: zweiseitiger p-Wert

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht

Die Analyse bezüglich der Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 weist bei Betrachtung des HR in der Gesamtpopulation für das Symptom Schmerz einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Palbociclib auf (HR [95%-KI]: 0,63[0,48; 0,84]; p=0.0016). In Hinblick auf die Symptome Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Atemnot, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Verstopfung, Diarrhö und Finanzielle Schwierigkeiten zeigen sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (klinisch signifikante Zunahme des Scores um ≥10 Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, PRO-Analysis-Set, **postmenopausale Patientinnen**)

	Palbociclib+ Fulvestrant N=266	**Placebo+ Fulvestrant N=132**
Fatigue		
Anzahl Ereignisse n (%)	166 (62,4)	72 (54,5)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[d]	1,20	
[95%-KI]	[0,91; 1,59]	
p-Wert (Log-Rank Test)[e]	0,1626	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[b] [95%-KI][c]	1,9 [1,9; 2,8]	2,8 [1,9; 5,7]
Übelkeit und Erbrechen		
Anzahl Ereignisse n (%)	112 (42,1)	54 (40,9)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[d]	0,95	
[95%-KI]	[0,68; 1,31]	
p-Wert (Log-Rank Test)[e]	0,7637	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[b] [95%-KI][c]	6,7 [4,6; NE]	6,5 [2,8; NE]
Schmerz		
Anzahl Ereignisse n (%)	104 (39,1)	67 (50,8)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[d]	0,62	
[95%-KI]	[0,46; 0,85]	
p-Wert (Log-Rank Test)[e]	0,0031	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[b] [95%-KI][c]	6,7 [5,5; NE]	2,8 [2,1; NE]
Dyspnoe		
Anzahl Ereignisse n (%)	88 (33,1)	49 (37,1)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[d]	0,79	
[95%-KI]	[0,55; 1,12]	
p-Wert (Log-Rank Test)[e]	0,1808	

	Palbociclib+ Fulvestrant N=266	**Placebo+ Fulvestrant N=132**
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[b] [95%-KI][c]	NE [NE; NE]	NE [4,0; NE]
Schlaflosigkeit		
Anzahl Ereignisse n (%)	104 (39,1)	46 (34,8)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[d]	1,02	
[95%-KI]	[0,72; 1,44]	
p-Wert (Log-Rank Test)[e]	0,9070	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[b] [95%-KI][c]	8,0 [6,2; NE]	NE [4,6; NE]
Appetitlosigkeit		
Anzahl Ereignisse n (%)	96 (36,1)	43 (32,6)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[d]	0,98	
[95%-KI]	[0,68; 1,41]	
p-Wert (Log-Rank Test)[e]	0,9200	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[b] [95%-KI][c]	7,0 [6,5; NE]	6,6 [5,4; NE]
Verstopfung		
Anzahl Ereignisse n (%)	107 (40,2)	47 (35,6)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[d]	0,98	
[95%-KI]	[0,69; 1,39]	
p-Wert (Log-Rank Test)[e]	0,9866	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[b] [95%-KI][c]	6,5 [4,9; NE]	12,0 [4,9; 12,0]
Diarrhö		
Anzahl Ereignisse n (%)	80 (30,1)	37 (28)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[d]	0,99	
[95%-KI]	[0,67; 1,46]	
p-Wert (Log-Rank Test)[e]	0,9566	

	Palbociclib+ Fulvestrant N=266	**Placebo+ Fulvestrant N=132**
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[b] [95%-KI][c]	12,3 [7,7; 12,3]	8,3 [6,5; 10,2]
Finanzielle Schwierigkeiten		
Anzahl Ereignisse n (%)	55 (20,7)	22 (16,7)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[d]	1,10	
[95%-KI]	[0,67; 1,81]	
p-Wert (Log-Rank Test)[e]	0,7135	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[b] [95%-KI][c]	NE [10,2; NE]	NE [NE; NE]

a: stratifiziert nach den Faktoren dokumentierter Sensitivität gegenüber einer vorangegangenen Hormontherapie (ja vs. nein) und Präsenz von viszeralen Metastasen (ja vs. nein)

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+Fulvestrant

e: zweiseitiger p-Wert

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht

Die Analyse bezüglich der Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 weist bei Betrachtung des HR auch in der Population der postmenopausalen Patientinnen für das Symptom Schmerz einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Palbociclib auf (HR [95%-KI]: 0,62 [0,46; 0,85]; p=0,0031). In Hinblick auf die Symptome Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Atemnot, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Verstopfung, Diarrhö und Finanzielle Schwierigkeiten zeigen sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (klinisch signifikante Zunahme des Scores um ≥10 Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, PRO-Analysis-Set, **prä-/perimenopausale Patientinnen**)

	Palbociclib+ Fulvestrant N=69	**Placebo+ Fulvestrant N=34**
Fatigue		
Anzahl Ereignisse n (%)	39 (56,5)	18 (52,9)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[d]	1,06	
[95%-KI]	[0,59; 1,87]	
p-Wert (Log-Rank Test)[e]	0,7558	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[b] [95%-KI][c]	3,2 [1,0; NE]	1,9 [1,0; NE]
Übelkeit und Erbrechen		
Anzahl Ereignisse n (%)	32 (46,4)	18 (52,9)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[d]	0,74	
[95%-KI]	[0,41; 1,34]	
p-Wert (Log-Rank Test)[e]	0,3300	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[b] [95%-KI][c]	4,6 [2,1; NE]	2,8 [1,0; NE]
Schmerz		
Anzahl Ereignisse n (%)	27 (39,1)	16 (47,1)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[d]	0,63	
[95%-KI]	[0,34; 1,19]	
p-Wert (Log-Rank Test)[e]	0,1866	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[b] [95%-KI][c]	NE [3,0; NE]	4,6 [1,0; NE]
Dyspnoe		
Anzahl Ereignisse n (%)	19 (27,5)	12 (35,3)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[d]	0,55	
[95%-KI]	[0,26; 1,18]	
p-Wert (Log-Rank Test)[e]	0,1223	

	Palbociclib+ Fulvestrant N=69	**Placebo+ Fulvestrant N=34**
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[b] [95%-KI][c]	8,5 [7,3; NE]	NE [1,9; NE]
Schlaflosigkeit		
Anzahl Ereignisse n (%)	21 (30,4)	10 (29,4)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[d]	0,86	
[95%-KI]	[0,40; 1,84]	
p-Wert (Log-Rank Test)[e]	0,7562	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[b] [95%-KI][c]	NE [NE; NE]	NE [1,9; NE]
Appetitlosigkeit		
Anzahl Ereignisse n (%)	22 (31,9)	11 (32,4)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[d]	0,83	
[95%-KI]	[0,40; 1,72]	
p-Wert (Log-Rank Test)[e]	0,6779	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[b] [95%-KI][c]	NE [7,3; NE]	8,7 [4,6; 8,7]
Verstopfung		
Anzahl Ereignisse n (%)	26 (37,7)	13 (38,2)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[d]	0,91	
[95%-KI]	[0,46; 1,79]	
p-Wert (Log-Rank Test)[e]	0,7966	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[b] [95%-KI][c]	NE [3;0 NE]	NE [1,9; NE]
Diarrhö		
Anzahl Ereignisse n (%)	25 (36,2)	10 (29,4)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[d]	1,15	
[95%-KI]	[0,55; 2,41]	
p-Wert (Log-Rank Test)[e]	0,6890	

	Palbociclib+ Fulvestrant N=69	**Placebo+ Fulvestrant N=34**
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[b] [95%-KI][c]	NE [3,0; NE]	NE [NE; NE]
Finanzielle Schwierigkeiten		
Anzahl Ereignisse n (%)	10 (14,5)	9 (26,5)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[d]	0,47	
[95%-KI]	[0,19; 1,16]	
p-Wert (Log-Rank Test)[e]	0,0975	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[b] [95%-KI][c]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]

a: stratifiziert nach den Faktoren dokumentierter Sensitivität gegenüber einer vorangegangenen Hormontherapie (ja vs. nein) und Präsenz von viszeralen Metastasen (ja vs. nein)

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+Fulvestrant

e: zweiseitiger p-Wert

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht

Die Analyse bezüglich der Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 weist bei Betrachtung des HR in der Population der prä-/perimenopausalen Patientinnen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen auf.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Symptomatik (Baseline und Veränderung von Baseline zu Behandlungsende) anhand des EORTC QLQ-C30 aus RCT (MMRM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, PRO-Analysis-Set, **Gesamtpopulation**)

	Palbociclib+Fulvestrant N | BL (SD) | N | Δ (SD)	**Placebo+Fulvestrant N | BL (SD) | N | Δ (SD)**	**MWD[a] [95%-KI]; p-Wert**
Fatigue	334 | 32,1 (22,54) | 82 | 9,6 (26,12)	166 | 32,2 (21,56) | 76 | 4,5 (24,82)	-1,5 [-4,5; 1,5]; 0,3200
Übelkeit und Erbrechen	335 | 7;4 (16,23) | 82 | 7,1 (26,06)	166 | 5,2 (11,73) | 76 | 9,0 (19,71)	-2,5 [-4,8; -0;2]; 0,0369
Schmerz	335 | 26,6 (25,15) | 82 | 2,8 (29,02)	166 | 27,5 (24,61) | 76 | 6,1 (30,04)	-5,3 [-8,5; -2,1]; 0,0011
Dyspnoe	334 | 15,7 (22,46) | 82 | 12,2 (30,32)	166 | 16,5 (22,55) | 76 | 5,3 (24,98)	-0,5 [-3,7; 2,8]; 0,7699
Schlaflosigkeit	335 | 26,3 (26,43) | 82 | 4,1 (29,81)	166 | 32,9 (29,58) | 76 | -0,9 (29,30)	-2,0 [-5,5; 1,6], 0,2721
Appetitlosigkeit	335 | 16,8 (24,99) | 82 | 11,8 (36,43)	166 | 12,9 (22,22) | 76 | 7,5 (29,61)	-0,6 [-4,1; 2,9]; 0,7334
Verstopfung	333 | 13,6 (23,60) | 82 | 1,2 (32,05)	166 | 13,7 (20,78) | 76 | 1,8 (26,05)	0,7 [-2,5; 3,9]; 0,6491
Diarrhö	332 | 5,4 (14,10) | 82 | 4,9 (18,97)	166 | 6,2 (14,03) | 76 | 6,6 (26,12)	-0,6 [-2,8; 1,7]; 0,6293
Finanzielle Schwierigkeiten	333 | 24,7 (30,93) | 82 | -4,1 (28,87)	166 | 27,5 (34,03) | 76 | -4,4 (26,30)	0,3 [-3,1; 3,6]; 0,8812

a: Analyse basiert auf einem MMRM-Modell
Δ: Differenz Endwert-Baseline; BL: Baseline; MMRM: Mixed Model of Repeated Measures; MWD: Mittelwertdifferenz der Veränderungen von Baseline zu Behandlungsende; SD: Standardabweichung

Die Analyse bezüglich der Veränderung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 weist bei Betrachtung der Mittelwertdifferenz (MWD) in der Gesamtpopulation für die Symptome Übelkeit und Erbrechen sowie Schmerz einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Palbociclib auf. Beide Symptome verschlechterten sich unter der Behandlung mit Palbociclib weniger stark (Übelkeit und Erbrechen: MWD [95%-KI]: -2,5 [-4,8; -0,2]; p=0,0369; Schmerz: MWD [95%-KI]: -5,3 [-8,5; -2,1]; p=0,0011). In Hinblick auf die Symptome Fatigue, Atemnot, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Verstopfung, Diarrhö und Finanzielle Schwierigkeiten zeigen sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Fatigue

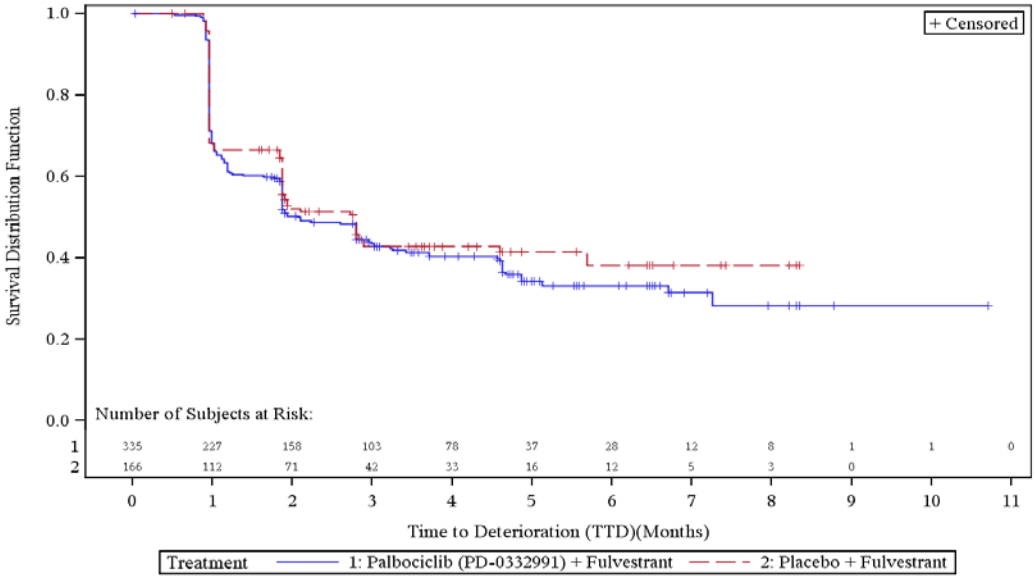

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Plot für Fatigue aus RCT (**Gesamtpopulation**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

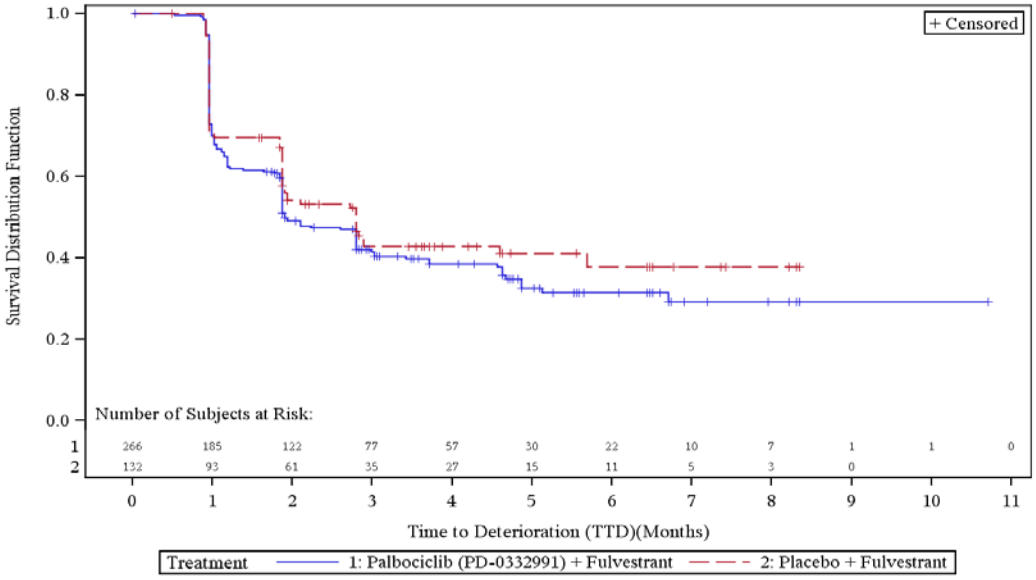

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Plot für Fatigue aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

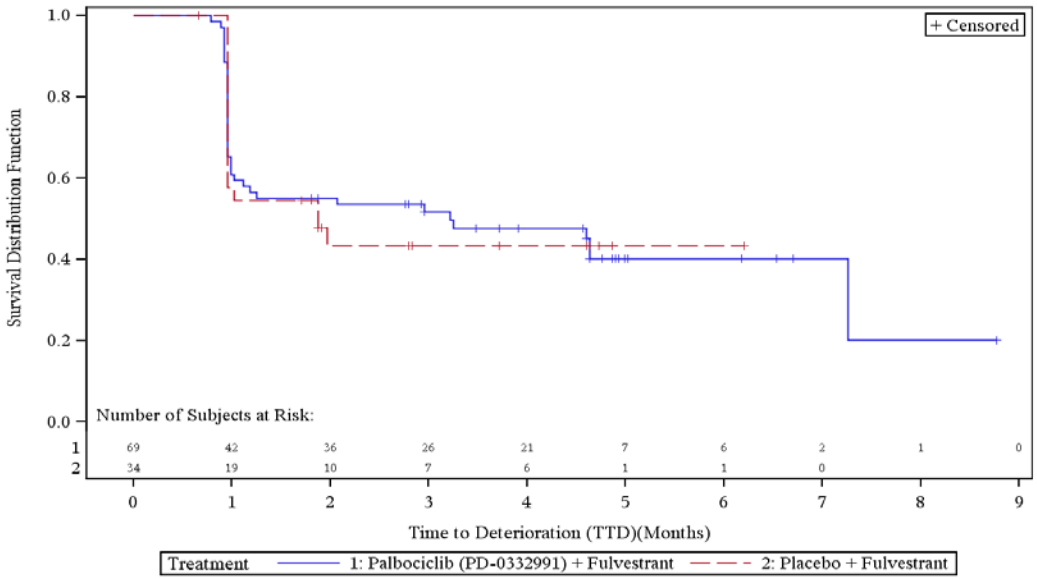

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Plot für Fatigue aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

Übelkeit und Erbrechen

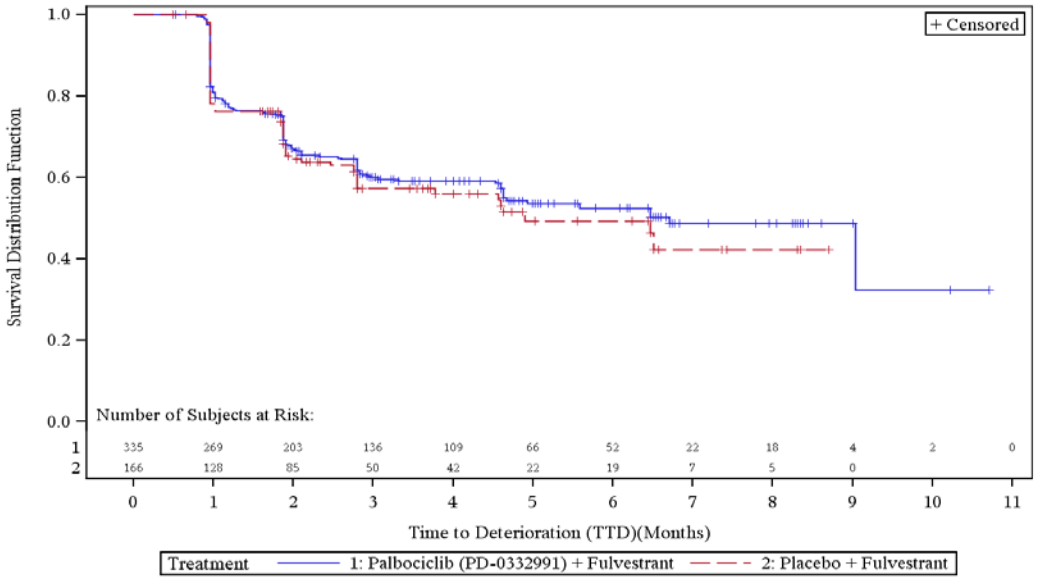

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Plot für Übelkeit und Erbrechen aus RCT (**Gesamtpopulation**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

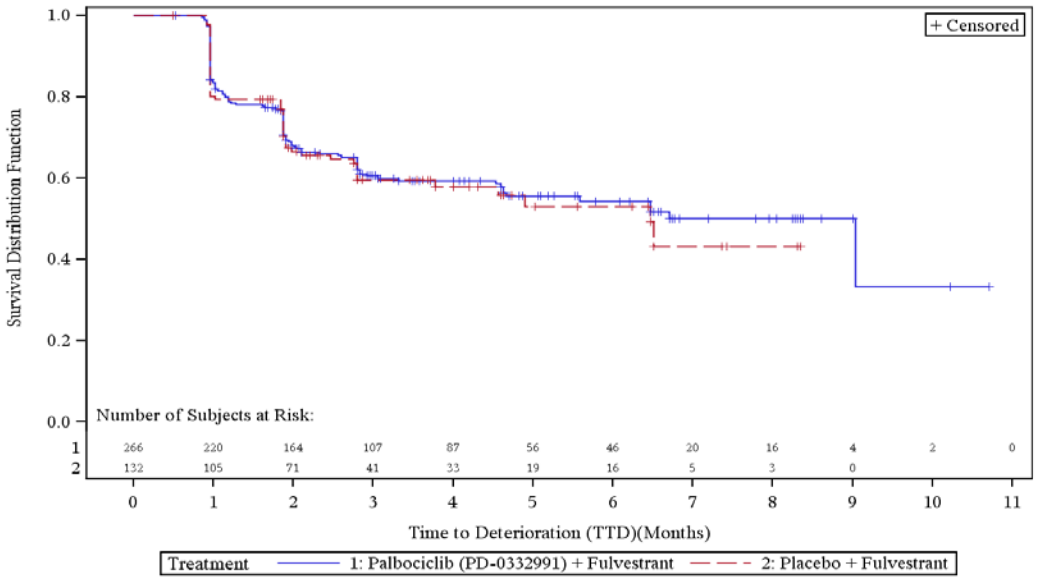

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Plot für Übelkeit und Erbrechen aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

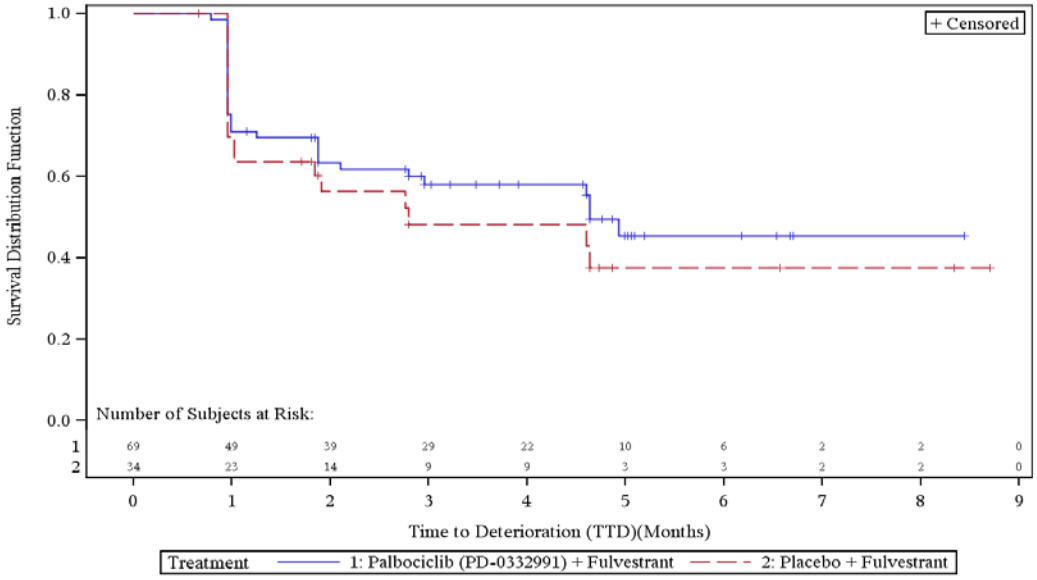

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Plot für Übelkeit und Erbrechen aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

Schmerz

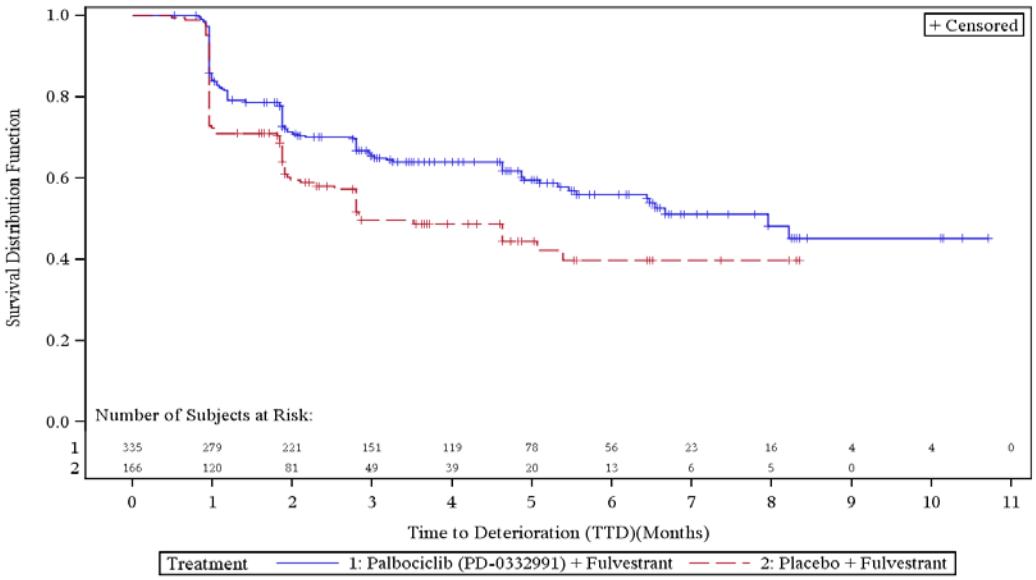

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Plot für Schmerz aus RCT (**Gesamtpopulation**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

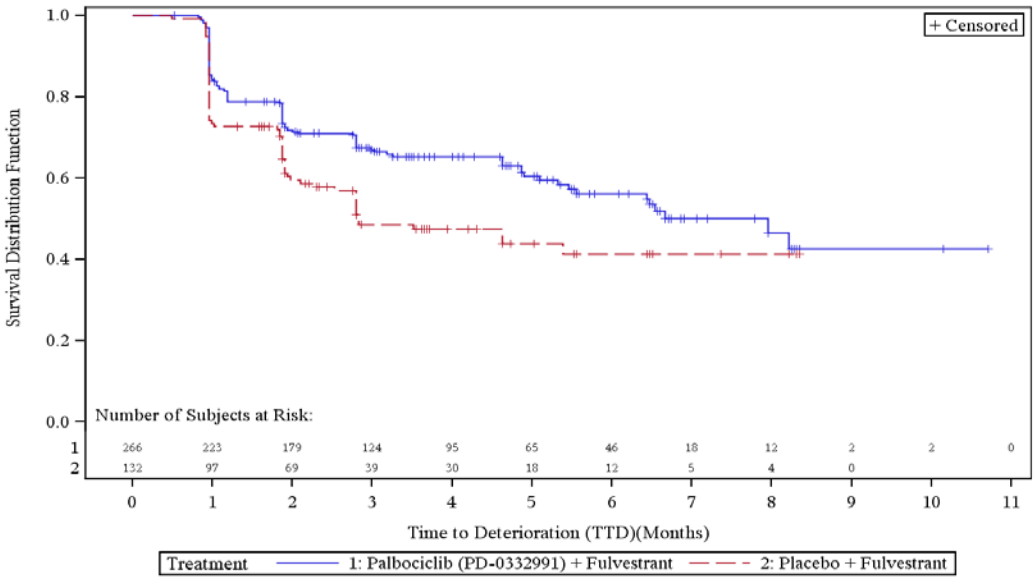

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Plot für Schmerz aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

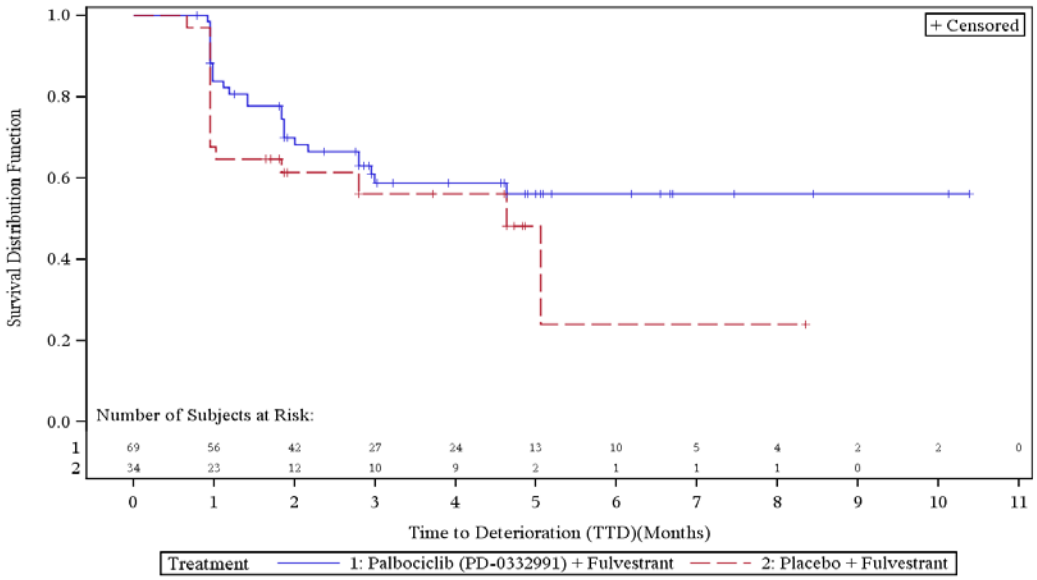

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Plot für Schmerz aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

Dyspnoe

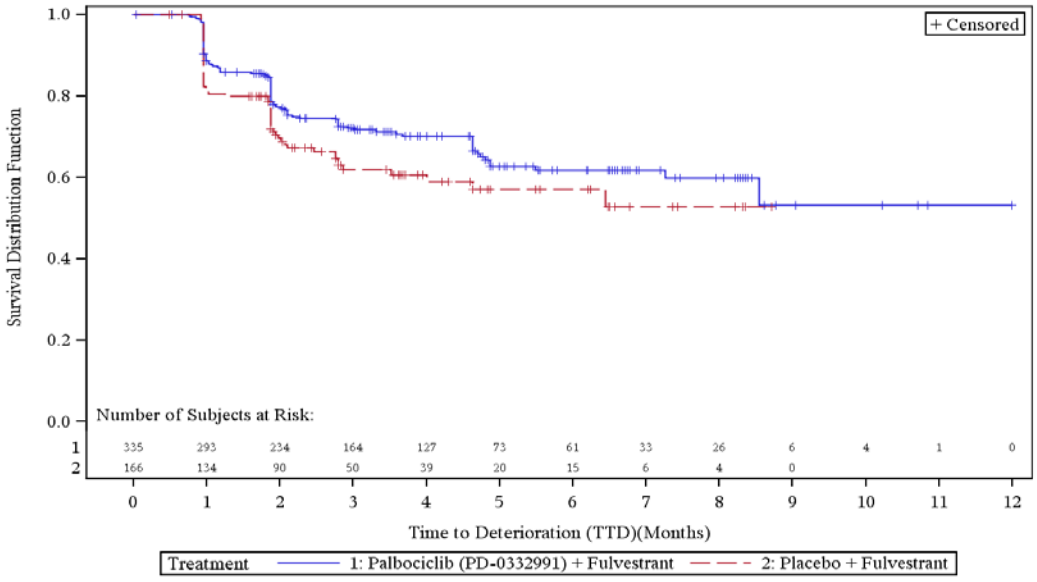

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Plot für Dyspnoe aus RCT (**Gesamtpopulation**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

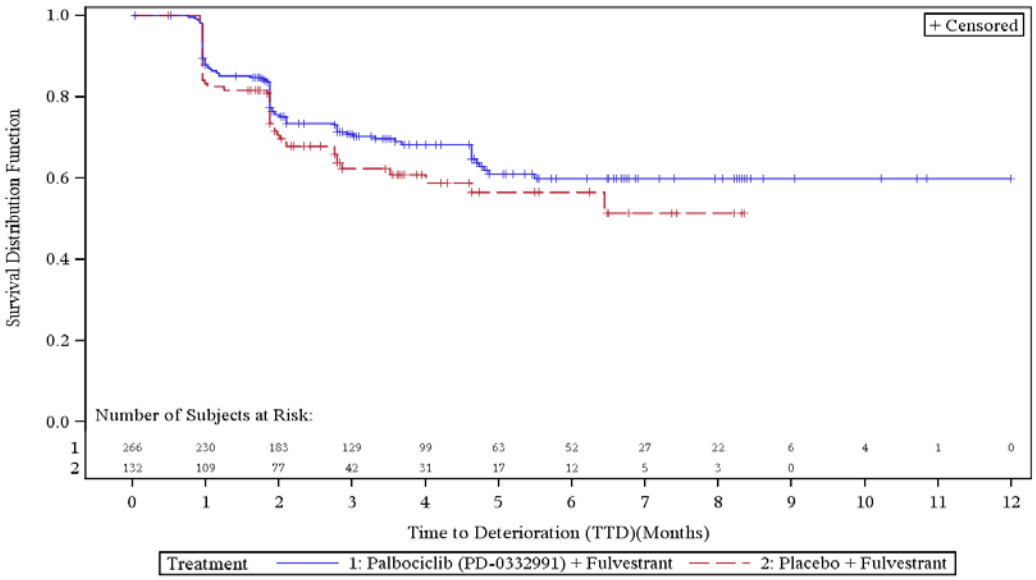

Abbildung 20: Kaplan-Meier-Plot für Dyspnoe aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

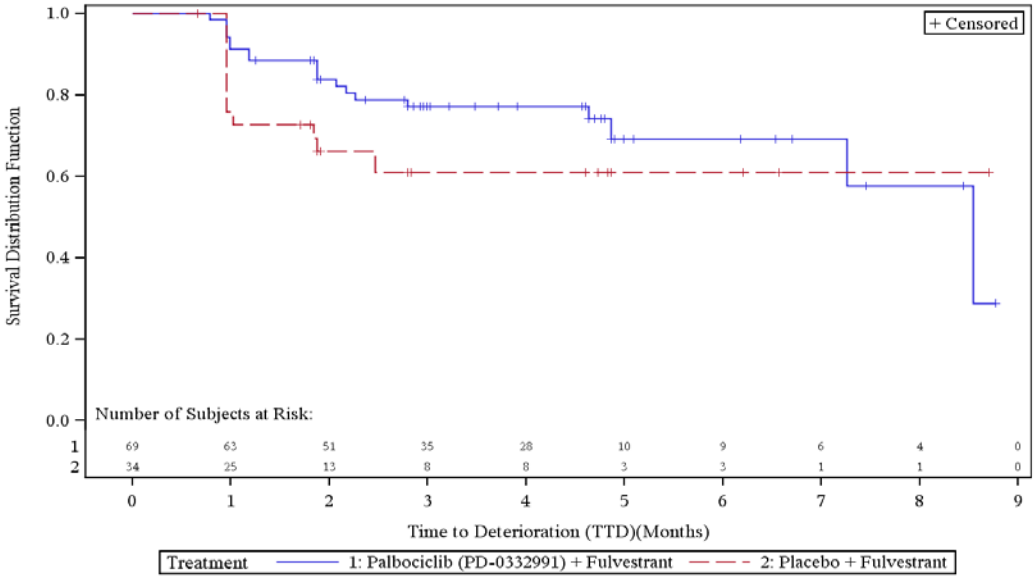

Abbildung 21: Kaplan-Meier-Plot für Dyspnoe aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

Schlaflosigkeit

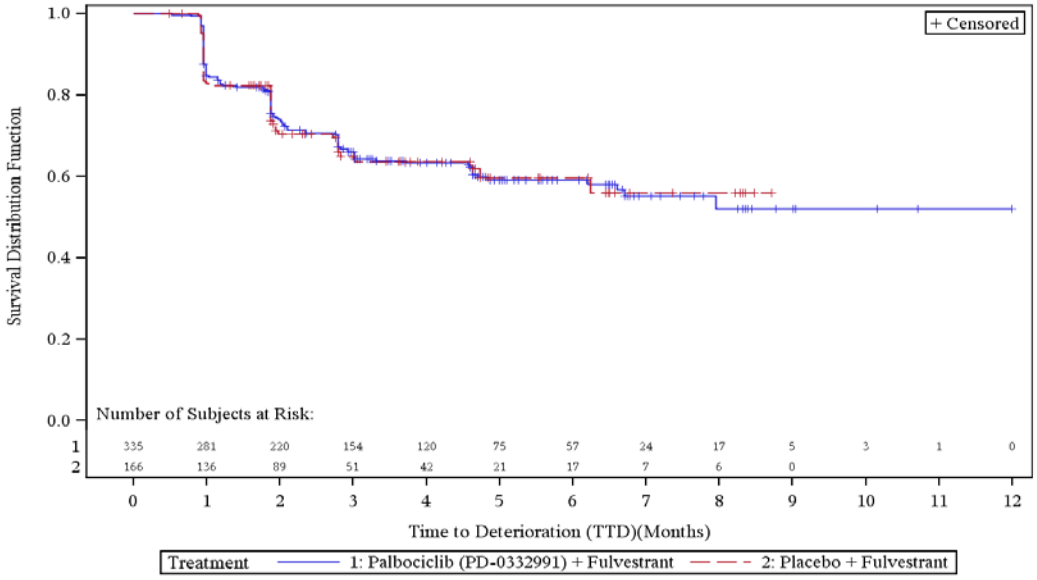

Abbildung 22: Kaplan-Meier-Plot für Schlaflosigkeit aus RCT (**Gesamtpopulation**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

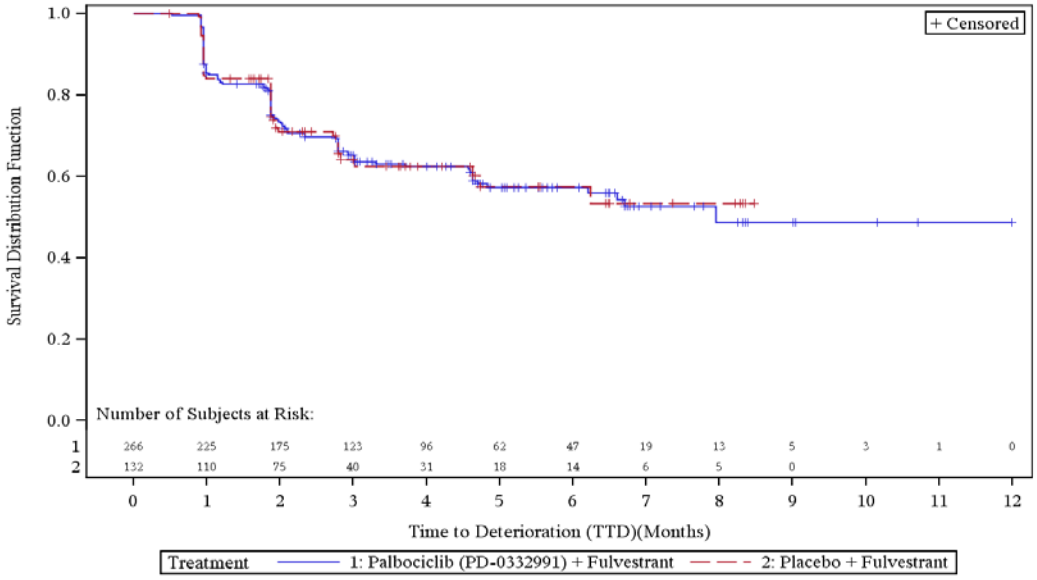

Abbildung 23: Kaplan-Meier-Plot für Schlaflosigkeit aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

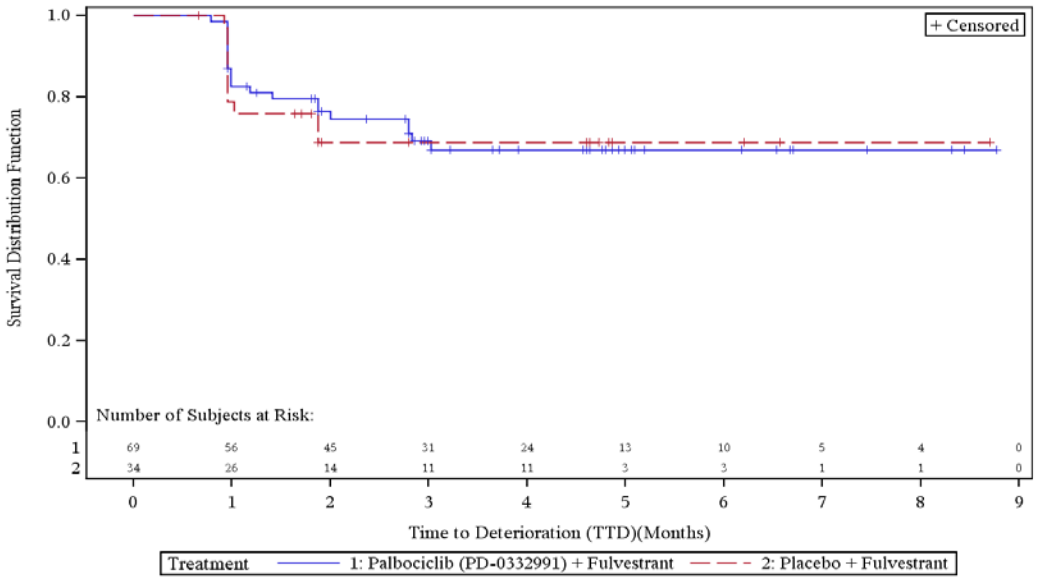

Abbildung 24: Kaplan-Meier-Plot für Schlaflosigkeit aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

Appetitlosigkeit

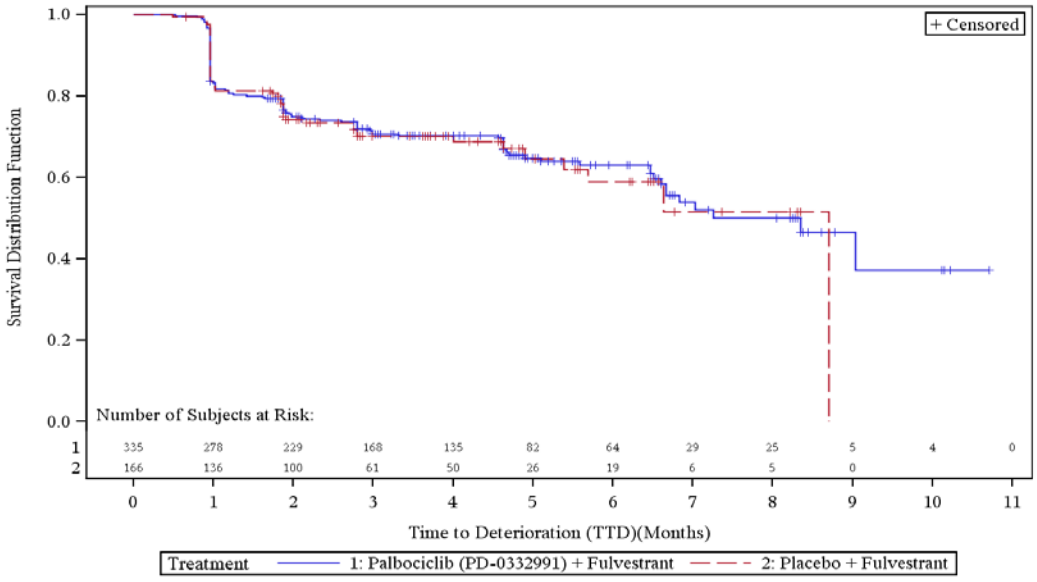

Abbildung 25: Kaplan-Meier-Plot für Appetitlosigkeit aus RCT (**Gesamtpopulation**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

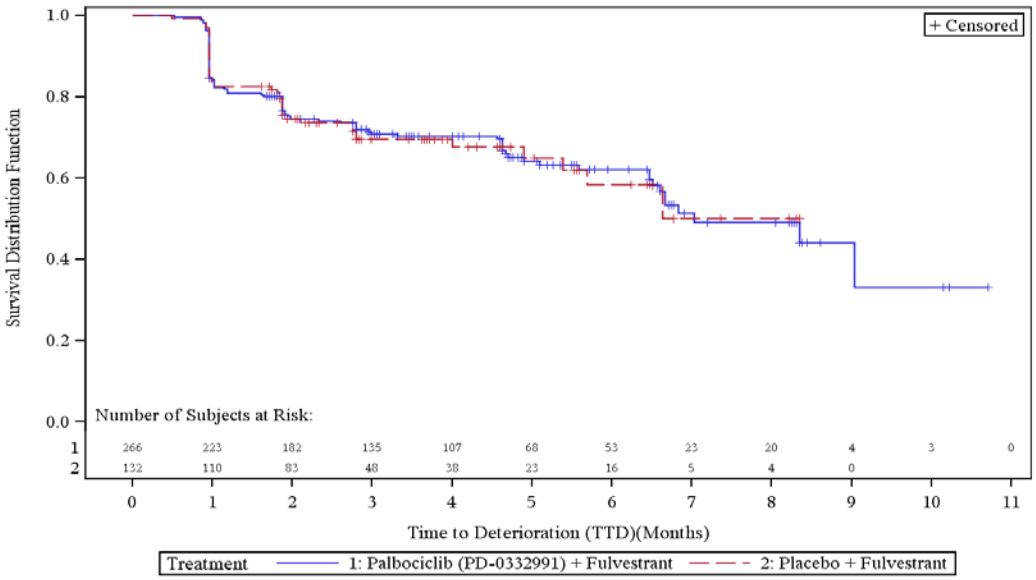

Abbildung 26: Kaplan-Meier-Plot für Appetitlosigkeit aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

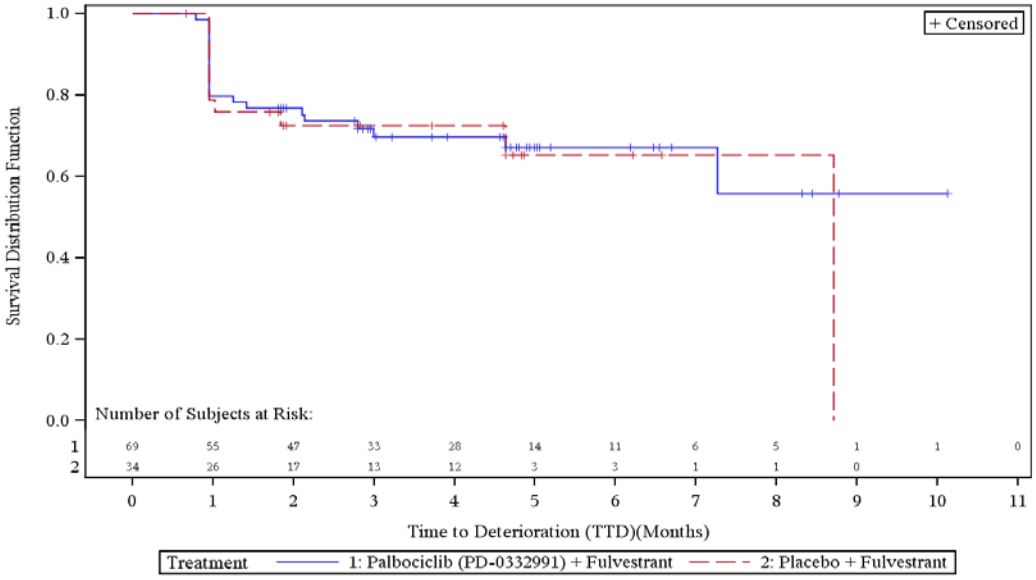

Abbildung 27: Kaplan-Meier-Plot für Appetitlosigkeit aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

Verstopfung

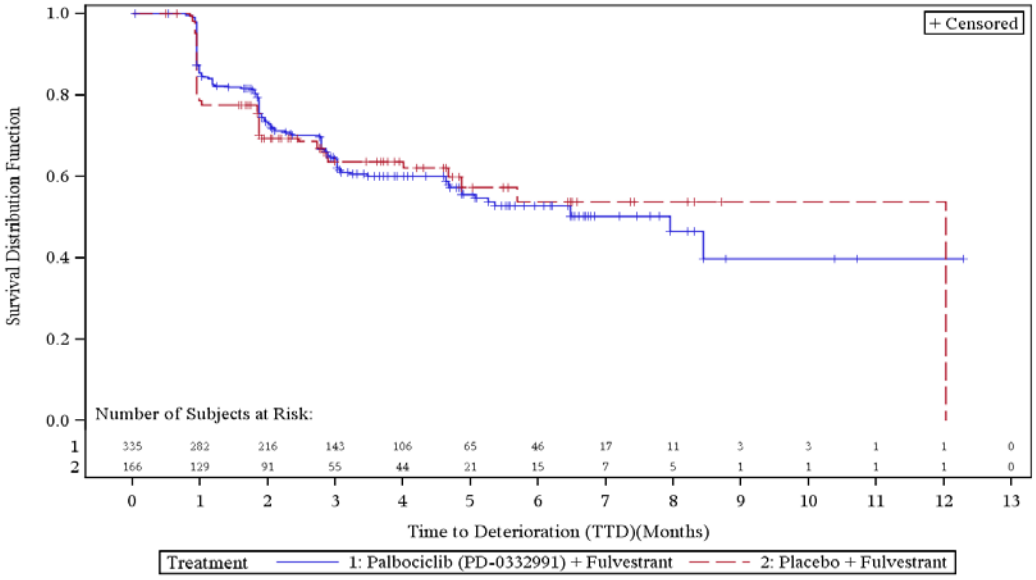

Abbildung 28: Kaplan-Meier-Plot für Verstopfung aus RCT (**Gesamtpopulation**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

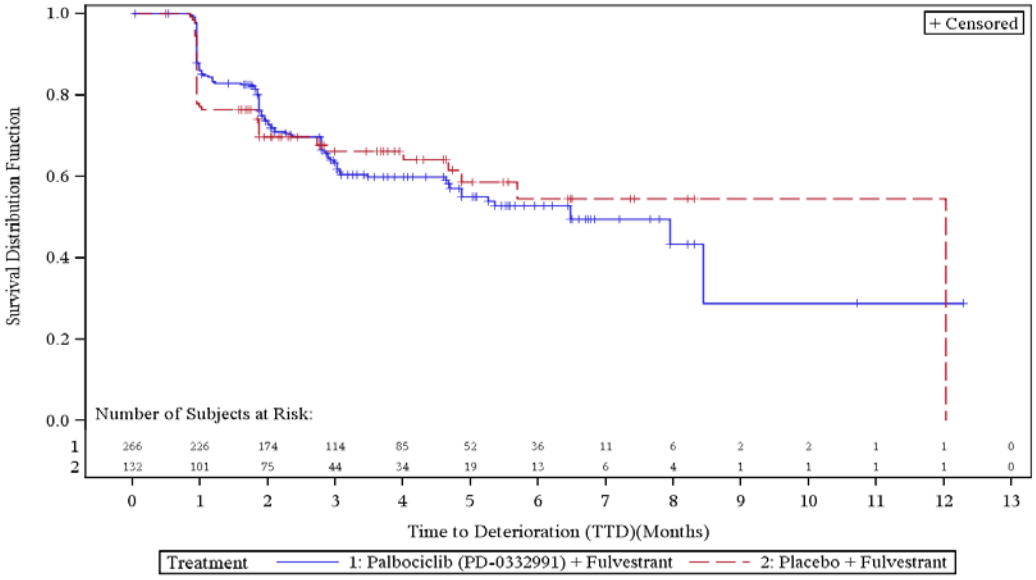

Abbildung 29: Kaplan-Meier-Plot für Verstopfung aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

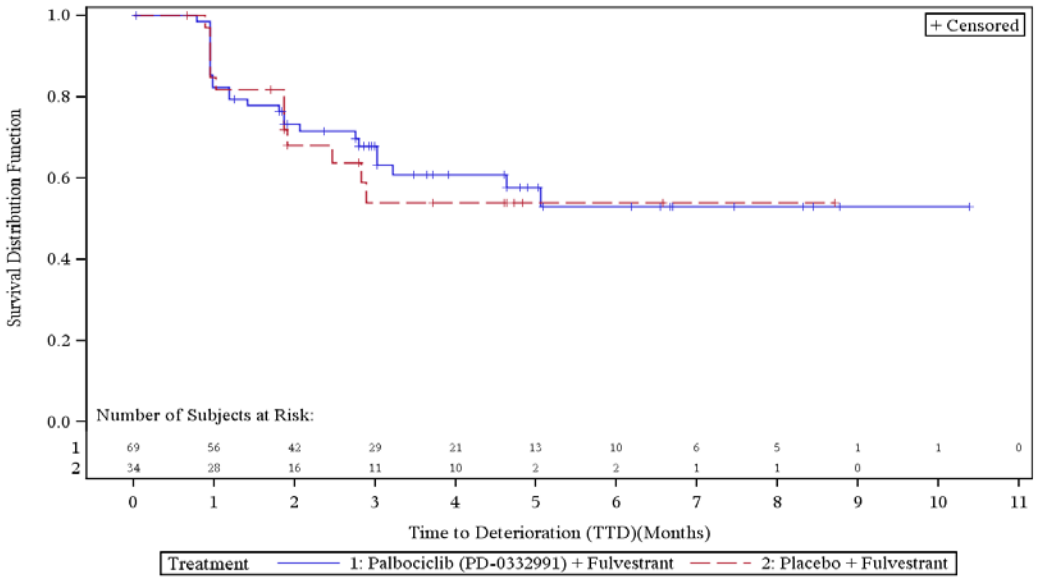

Abbildung 30: Kaplan-Meier-Plot für Verstopfung aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

Diarrhö

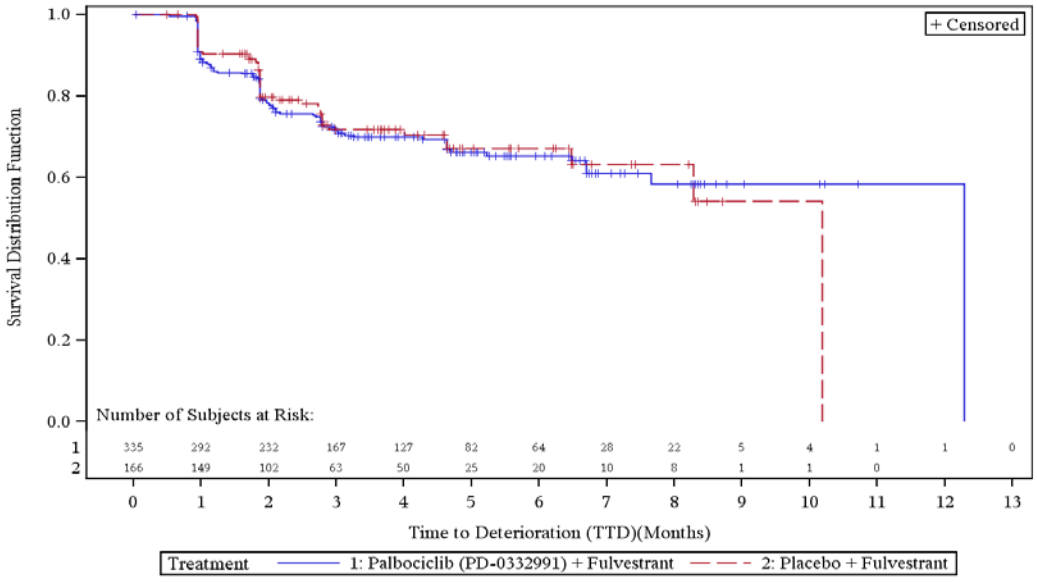

Abbildung 31: Kaplan-Meier-Plot für Diarrhö aus RCT (**Gesamtpopulation**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

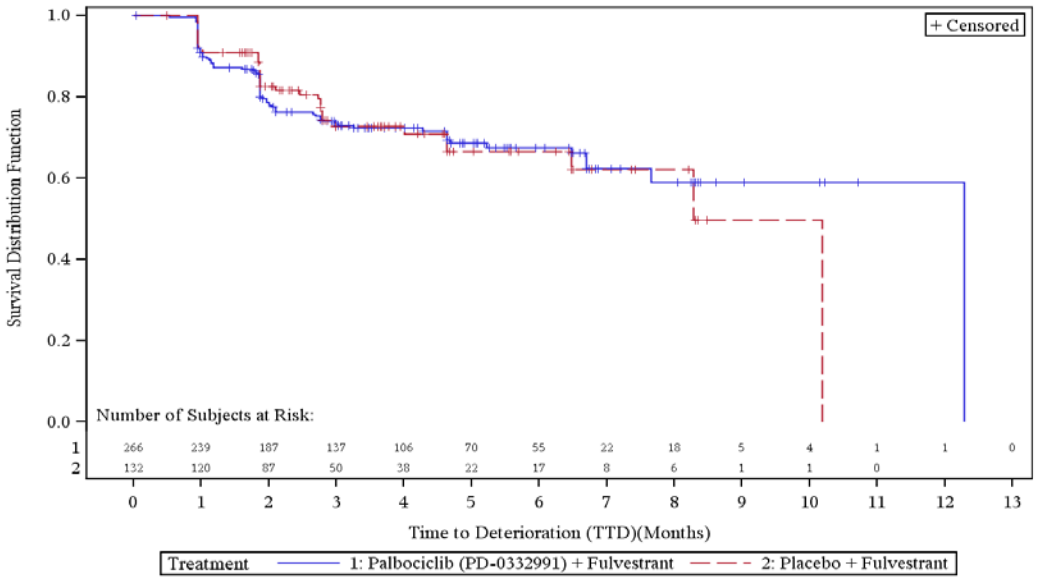

Abbildung 32: Kaplan-Meier-Plot für Diarrhö aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

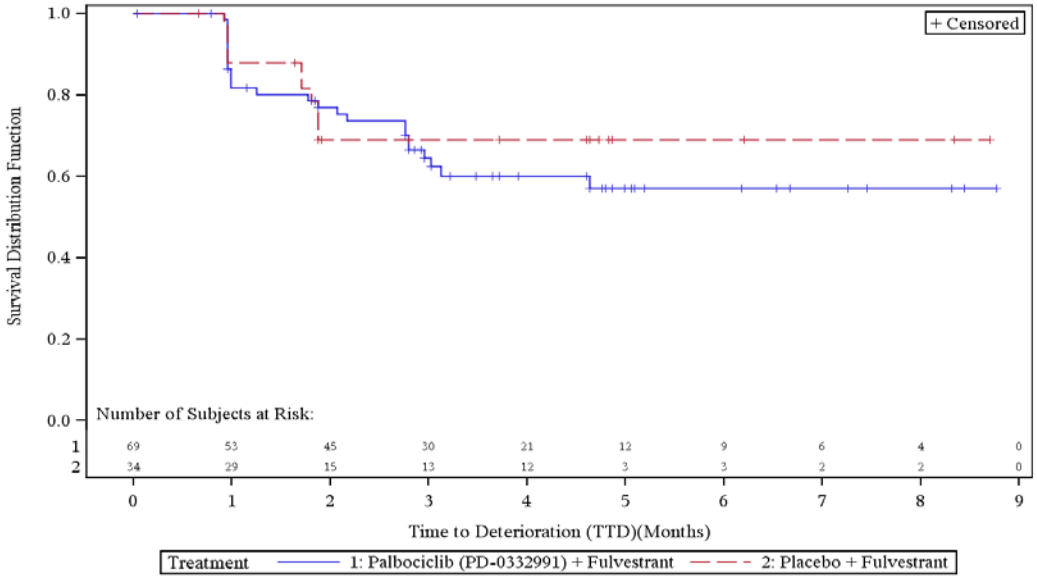

Abbildung 33: Kaplan-Meier-Plot für Diarrhö aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

Finanzielle Schwierigkeiten

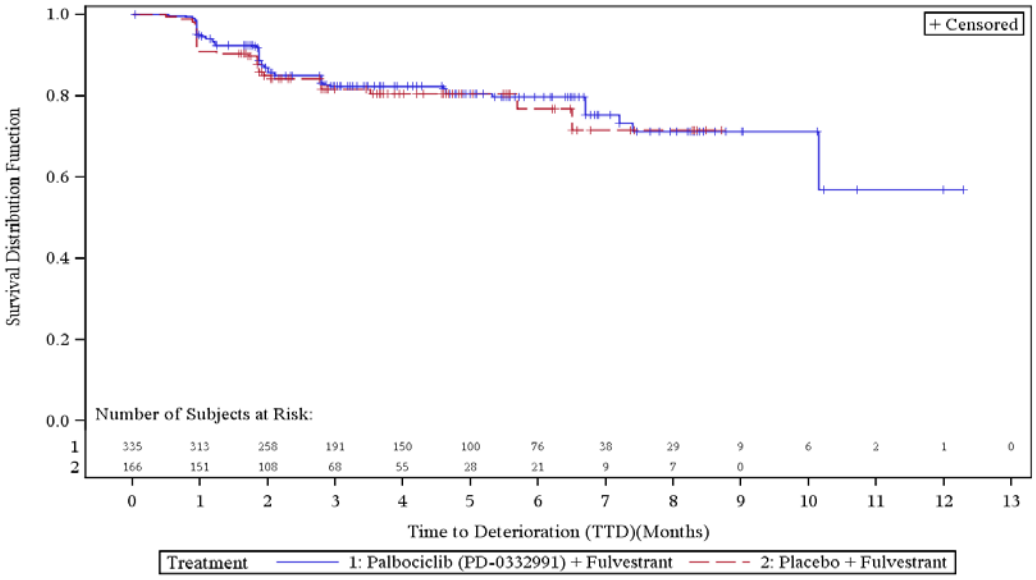

Abbildung 34: Kaplan-Meier-Plot für Finanzielle Schwierigkeiten aus RCT (**Gesamtpopulation**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

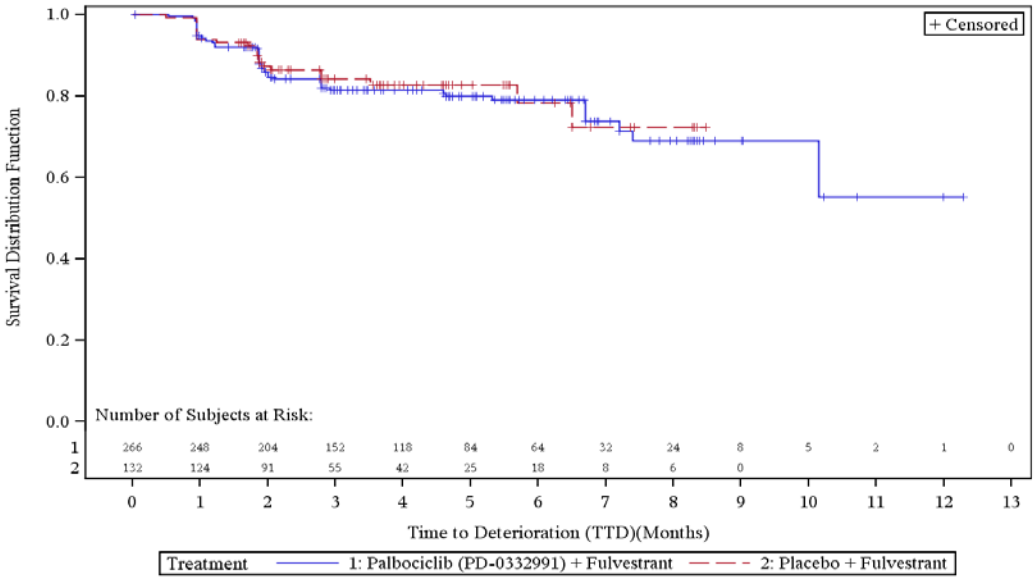

Abbildung 35: Kaplan-Meier-Plot für Finanzielle Schwierigkeiten aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

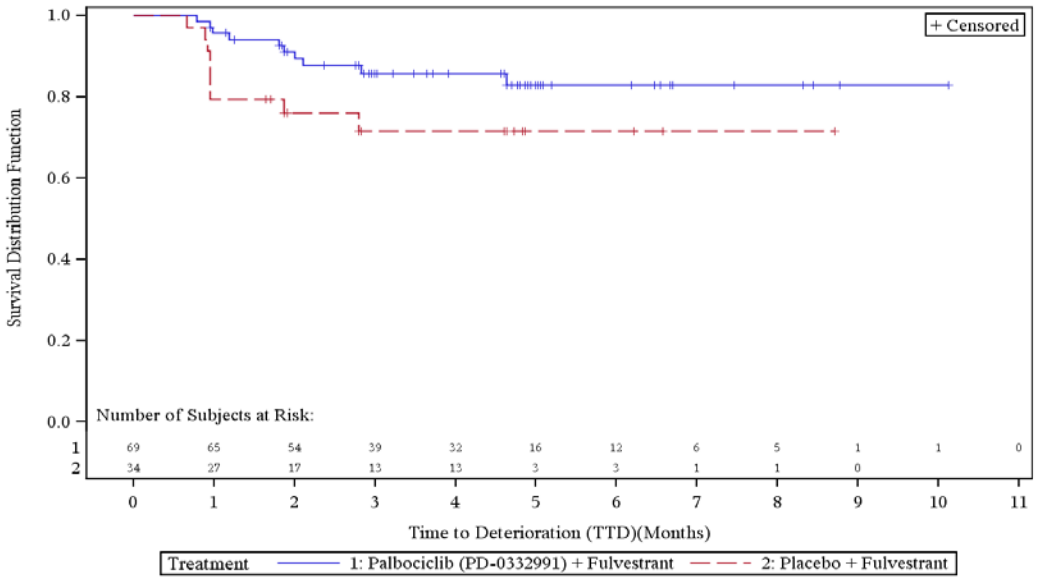

Abbildung 36: Kaplan-Meier-Plot für Finanzielle Schwierigkeiten aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

4.3.1.3.4.3 EORTC QLQ-BR23

Tabelle 4-49: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23 (klinisch signifikante Zunahme des Scores um ≥10 Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, PRO-Analysis-Set, **Gesamtpopulation**)

	Palbociclib+ Fulvestrant N=335	**Placebo+ Fulvestrant N=166**
Nebenwirkungen der systemischen Therapie		
Anzahl Ereignisse n (%)	151 (45,1)	57 (34,3)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[d]	1,10	
[95%-KI]	[0,80; 1,49]	
p-Wert (Log-Rank Test)[e]	0,5376	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[b] [95%-KI][c]	6,4 [4,8; 7,2]	6,6 [4,6; NE]
Symptome im Brustbereich		
Anzahl Ereignisse n (%)	72 (21,5)	34 (20,5)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[d]	0,89	
[95%-KI]	[0,59; 1,34]	
p-Wert (Log-Rank Test)[e]	0,5772	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[b] [95%-KI][c]	NE [8,4; NE]	NE [7,9; NE]
Symptome im Armbereich		
Anzahl Ereignisse n (%)	148 (44,2)	77 (46,4)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[d]	0,79	
[95%-KI]	[0,59; 1,04]	
p-Wert (Log-Rank Test)[e]	0,0974	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[b] [95%-KI][c]	6,5 [4,9; 8,2]	4,6 [2,8; 6,5]
Belastung durch Haarausfall[f]		
Anzahl Ereignisse n (%)	38 (11,3)	9 (5,4)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[d]	2,43	
[95%-KI]	[1,17; 5,07]	
p-Wert (Log-Rank Test)[e]	0,0140	

	Palbociclib+ Fulvestrant N=335	**Placebo+ Fulvestrant N=166**
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[b] [95%-KI][c]	NE [6,5; NE]	NE [NE; NE]

a: stratifiziert nach den Faktoren stratifiziert nach den Faktoren dokumentierter Sensitivität gegenüber einer vorangegangenen Hormontherapie (ja vs. nein) und Präsenz von viszeralen Metastasen (ja vs. nein)

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+Fulvestrant

e: zweiseitiger p-Wert

f: Die Frage richtete sich nur an Patientinnen mit Haarausfall

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht

Die Analyse bezüglich der Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23 weist bei Betrachtung des HR in der Gesamtpopulation für das Symptom Belastung durch Haarausfall bei Patientinnen mit Haarausfall einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Palbociclib auf (HR [95%-KI]: 2,43 [1,17; 5,07]; p=0.0140). In Hinblick auf die Symptome Nebenwirkungen der systemischen Therapie sowie Symptome im Brust- bzw. im Armbereich zeigen sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23 (klinisch signifikante Zunahme des Scores um ≥10 Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, PRO-Analysis-Set, **postmenopausale Patientinnen**)

	Palbociclib+ Fulvestrant N=266	**Placebo+ Fulvestrant N=132**
Nebenwirkungen der systemischen Therapie		
Anzahl Ereignisse n (%)	126 (47,4)	43 (32,6)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[d]	1,25	
[95%-KI]	[0,88; 1,77]	
p-Wert (Log-Rank Test)[e]	0,2004	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[b] [95%-KI][c]	5,6 [4,6; 7,2]	NE [4,6; NE]
Symptome im Brustbereich		
Anzahl Ereignisse n (%)	59 (22,2)	27 (20,5)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[d]	0,90	
[95%-KI]	[0,57; 1,43]	
p-Wert (Log-Rank Test)[e]	0,6723	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[b] [95%-KI][c]	NE [8,4; NE]	NE [NE; NE]
Symptome im Armbereich		
Anzahl Ereignisse n (%)	115 (43,2)	61 (46,2)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[d]	0,75	
[95%-KI]	[0,55; 1,03]	
p-Wert (Log-Rank Test)[e]	0,0783	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[b] [95%-KI][c]	6,7 [4,9; 8,6]	4,6 [2,8; NE]
Belastung durch Haarausfall[f]		
Anzahl Ereignisse n (%)	32 (12,0)	9 (6,8)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[d]	2,19	
[95%-KI]	[1,04; 4,6]	
p-Wert (Log-Rank Test)[e]	0,0342	

	Palbociclib+ Fulvestrant N=266	**Placebo+ Fulvestrant N=132**
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[b] [95%-KI][c]	NE [6,5; NE]	NE [NE; NE]

a: stratifiziert nach den Faktoren stratifiziert nach den Faktoren dokumentierter Sensitivität gegenüber einer vorangegangenen Hormontherapie (ja vs. nein) und Präsenz von viszeralen Metastasen (ja vs. nein)

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+Fulvestrant

e: zweiseitiger p-Wert

f: Die Frage richtete sich nur an Patientinnen mit Haarausfall

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht

Die Analyse bezüglich der Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23 weist bei Betrachtung des HR in der Population der postmenopausalen Patientinnen für das Symptom Belastung durch Haarausfall bei Patientinnen mit Haarausfall einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Palbociclib auf (HR [95%-KI]: 2,19 [1,04; 4,6]; p=0,0342). In Hinblick auf die Symptome Nebenwirkungen der systemischen Therapie sowie Symptome im Brust- bzw. im Armbereich zeigen sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23 (klinisch signifikante Zunahme des Scores um ≥10 Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, PRO-Analysis-Set, **prä-/perimenopausale Patientinnen**)

	Palbociclib+ Fulvestrant N=69	**Placebo+ Fulvestrant N=34**
Nebenwirkungen der systemischen Therapie		
Anzahl Ereignisse n (%)	25 (36,2)	14 (41,2)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[d]	0,66	
[95%-KI]	[0,34; 1,29]	
p-Wert (Log-Rank Test)[e]	0,2364	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[b] [95%-KI][c]	6,5 [4,6; 10,9]	4,7 [2,8; 6,6]
Symptome im Brustbereich		
Anzahl Ereignisse n (%)	13 (18,8)	7 (20,6)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[d]	0,81	
[95%-KI]	[0,32; 2,07]	
p-Wert (Log-Rank Test)[e]	0,6720	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[b] [95%-KI][c]	NE [7,4; NE]	NE [7,9; NE]
Symptome im Armbereich		
Anzahl Ereignisse n (%)	33 (47,8)	16 (47,1)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[d]	0,84	
[95%-KI]	[0,45; 1,59]	
p-Wert (Log-Rank Test)[e]	0,5715	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[b] [95%-KI][c]	6,2 [2,8; 8,5]	4,7 [1,9; 6,5]
Belastung durch Haarausfall[f]		
Anzahl Ereignisse n (%)	6 (8,7)	0
Stratifizierte Analyse[a]		
RR[g]	6,50[g]	
[95%-KI]	[0,38; 112, 11]	
p-Wert (Wald Test)[e]	0,1976	

	Palbociclib+ Fulvestrant N=69	**Placebo+ Fulvestrant N=34**
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[b] [95%-KI][c]	4,8 [4,7; 6,5]	NE [NE; NE]

[a] stratifiziert nach den Faktoren stratifiziert nach den Faktoren dokumentierter Sensitivität gegenüber einer vorangegangenen Hormontherapie (ja vs. nein) und Präsenz von viszeralen Metastasen (ja vs. nein)

[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+Fulvestrant

[e] zweiseitiger p-Wert

[f]: Die Frage richtete sich nur an Patientinnen mit Haarausfall

[g]: relatives Risiko, da HR nicht berechenbar

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; RR: relatives Risiko

Die Analyse bezüglich der Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23 weist bei Betrachtung des HR in der Population der prä-/perimenopausalen Patientinnen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen auf.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Symptomatik (Baseline und Veränderung von Baseline zu Behandlungsende) anhand des EORTC QLQ-BR23 aus RCT (MMRM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, PRO-Analysis-Set, **Gesamtpopulation**)

	Palbociclib+Fulvestrant N | BL (SD) | N | Δ (SD)	**Placebo+Fulvestrant N | BL (SD) | N | Δ (SD)**	**MWD[a] [95%-KI]; p-Wert**
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	335 | 15,7 (13,07) | 82 | 4,1 (14,15)	166 | 17,1 (13,01) | 76 | 1,7 (12,85)	0,4 [-1,6, 2,3]; 0,7273
Symptome im Brustbereich	330 | 10,5 (16,23) | 81 | -0,6 (19,49)	166 | 11,0 (16,35) | 76 | 0,4 (12,36)	-0,9 [-2,6, 0,7]; 0,2671
Symptome im Armbereich	334 | 16,0 (20,05) | 82 | 0,1 (17,50)	166 | 18,1 (20,74) | 76 | -1,2 (20,65)	-0,2 [-2,6, 2,2]; 0,8750
Belastung durch Haarausfall[b]	104 | 28,5 (32,98) | 14 | 4,8 (38,91)	55 | 26,7 (30,36) | 13 | -15,4 (32,25)	8,9 [1,1, 16,6]; 0,0255

[a]:Analyse basiert auf einem MMRM-Modell

[b]: Die Frage richtete sich nur an Patientinnen mit Haarausfall

Δ: Differenz Endwert-Baseline; BL: Baseline; MMRM: Mixed Model of Repeated Measures; MWD: Mittelwertdifferenz der Veränderungen von Baseline zu Behandlungsende; SD: Standardabweichung

Die Analyse bezüglich der Veränderung der Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23 weist bei Betrachtung der MWD in der Gesamtpopulation für das Symptom Belastung durch

Haarausfall einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Palbociclib auf. Befragt wurden allerdings nur Patientinnen, die auch einen Haarausfall erfuhren. Unter der Behandlung mit Palbociclib nahmen die Symptome zu, unter Placebo verbesserten sie sich (MWD [95%-KI]: 8,9 [1,1, 16,6]; p=0,0255). In Hinblick auf die Symptome Nebenwirkungen der systemischen Therapie sowie Symptome im Brust- bzw. im Armbereich zeigen sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Nebenwirkungen der systemischen Therapie

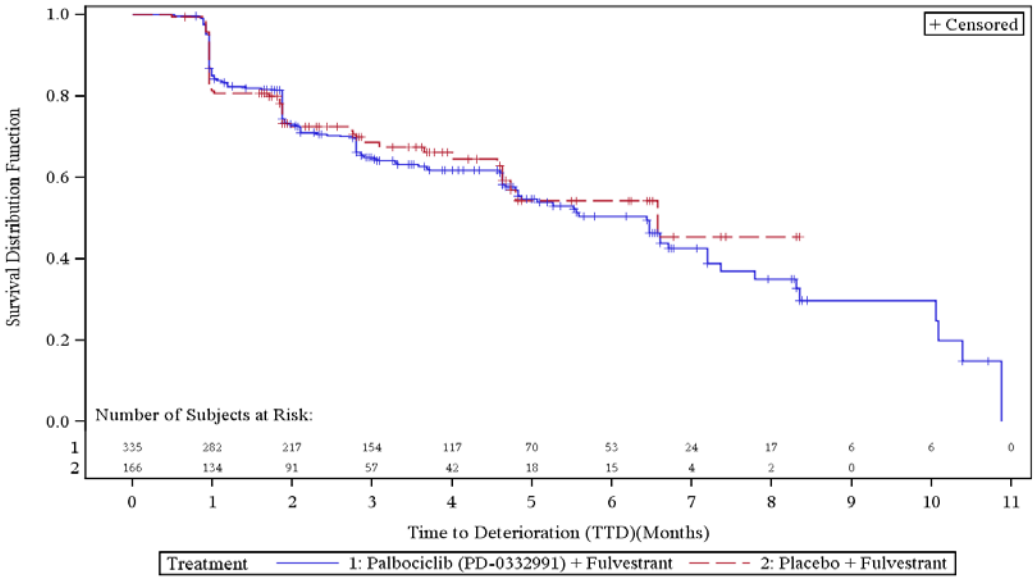

Abbildung 37: Kaplan-Meier-Plot für Nebenwirkungen der systemischen Therapie aus RCT (**Gesamtpopulation**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

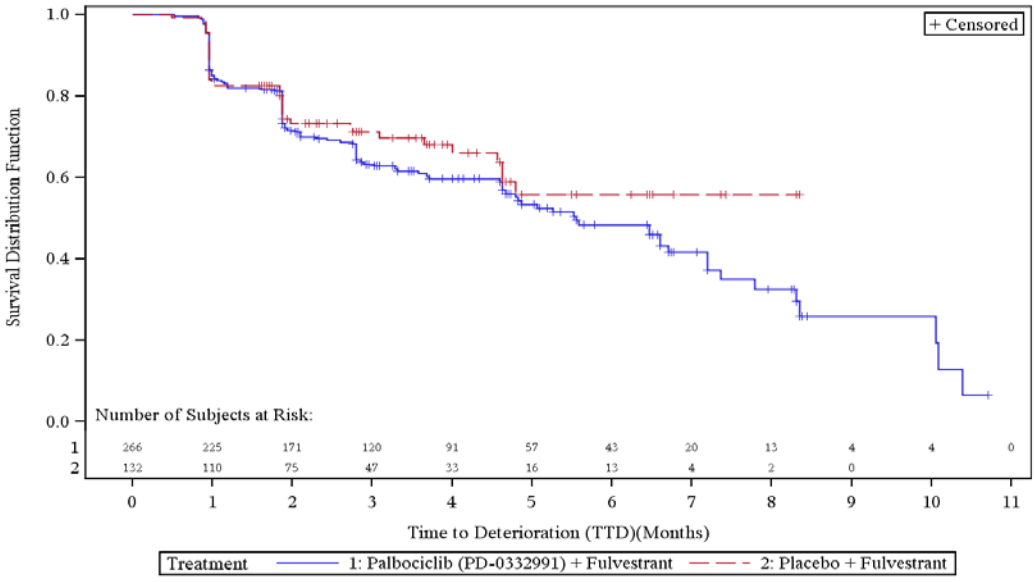

Abbildung 38: Kaplan-Meier-Plot für Nebenwirkungen der systemischen Therapie aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

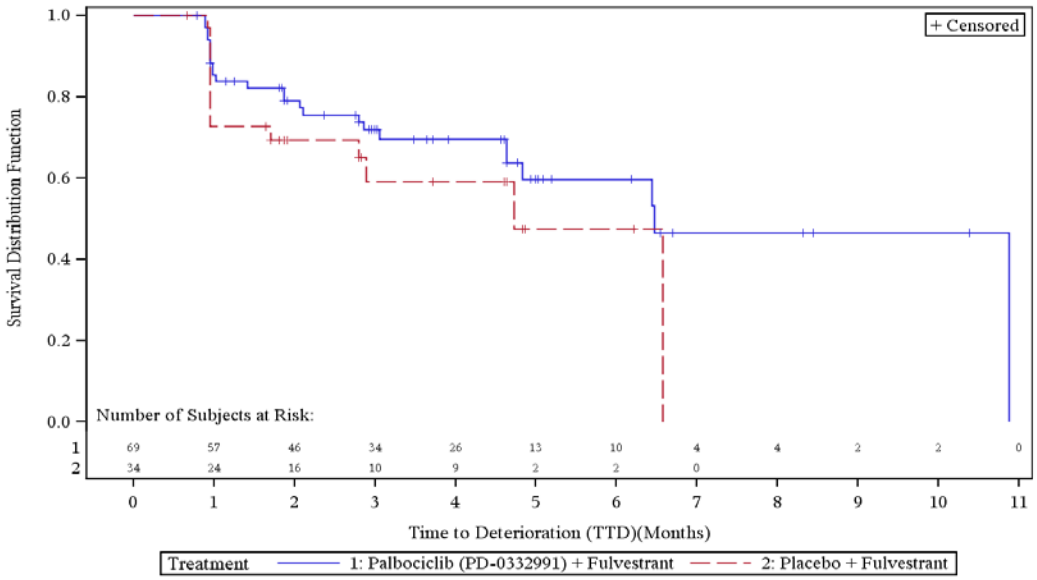

Abbildung 39: Kaplan-Meier-Plot für Nebenwirkungen der systemischen Therapie aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

Symptome im Brustbereich

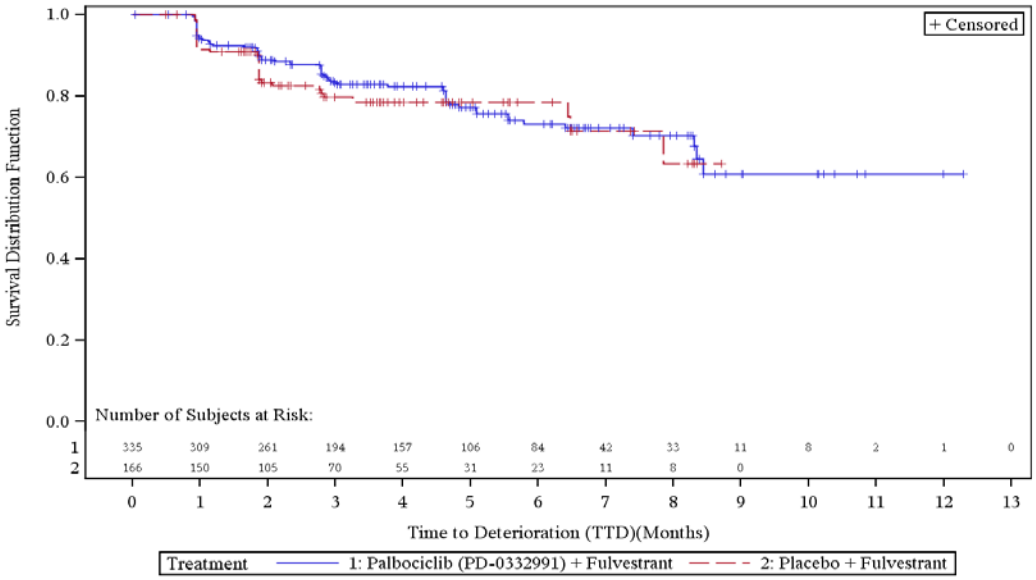

Abbildung 40: Kaplan-Meier-Plot für Symptome im Brustbereich aus RCT (**Gesamtpopulation**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

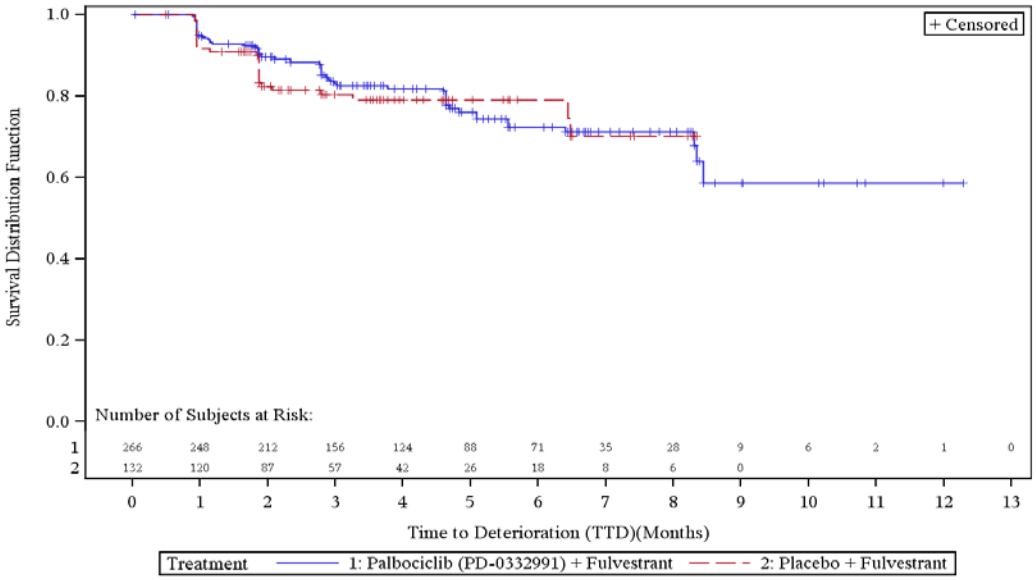

Abbildung 41: Kaplan-Meier-Plot für Symptome im Brustbereich aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

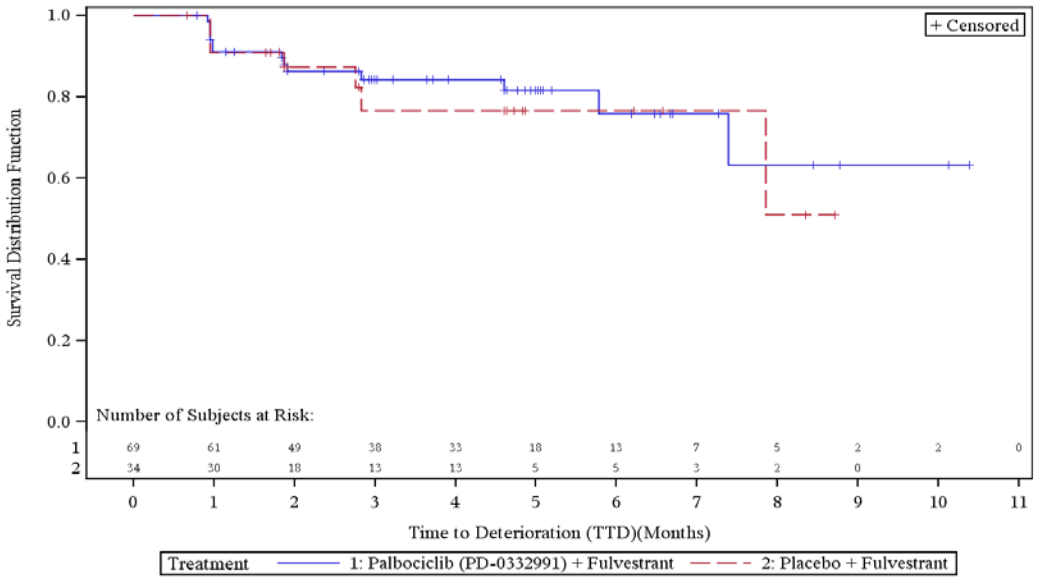

Abbildung 42: Kaplan-Meier-Plot für Symptome im Brustbereich aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

Symptome im Armbereich

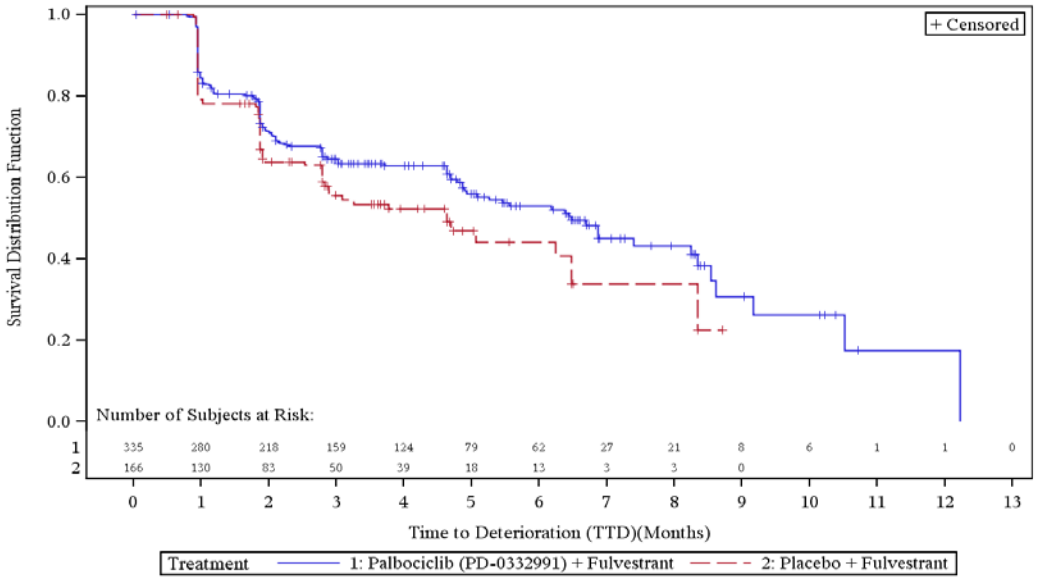

Abbildung 43: Kaplan-Meier-Plot für Symptome im Armbereich aus RCT (**Gesamtpopulation**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

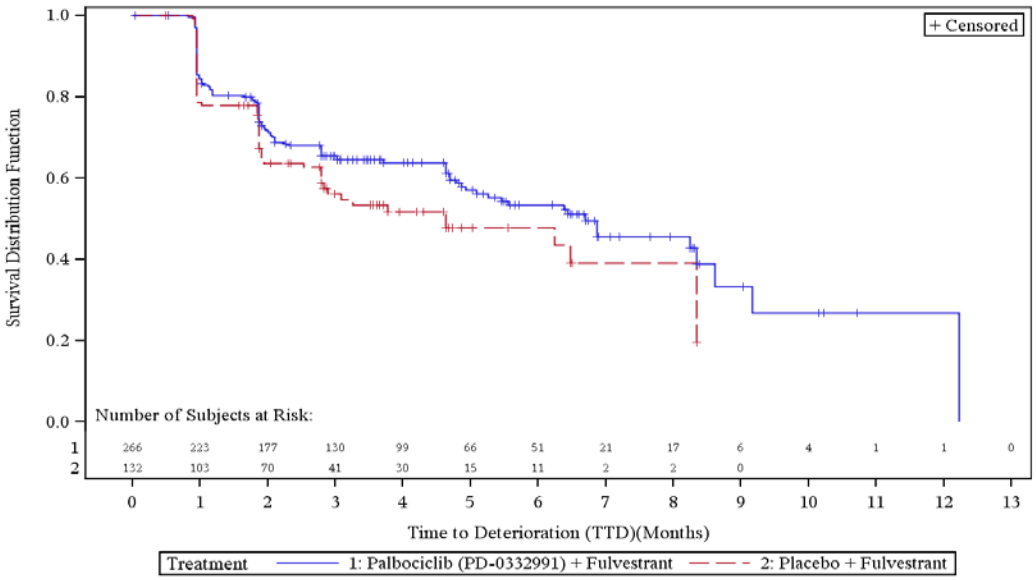

Abbildung 44: Kaplan-Meier-Plot für Symptome im Armbereich aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

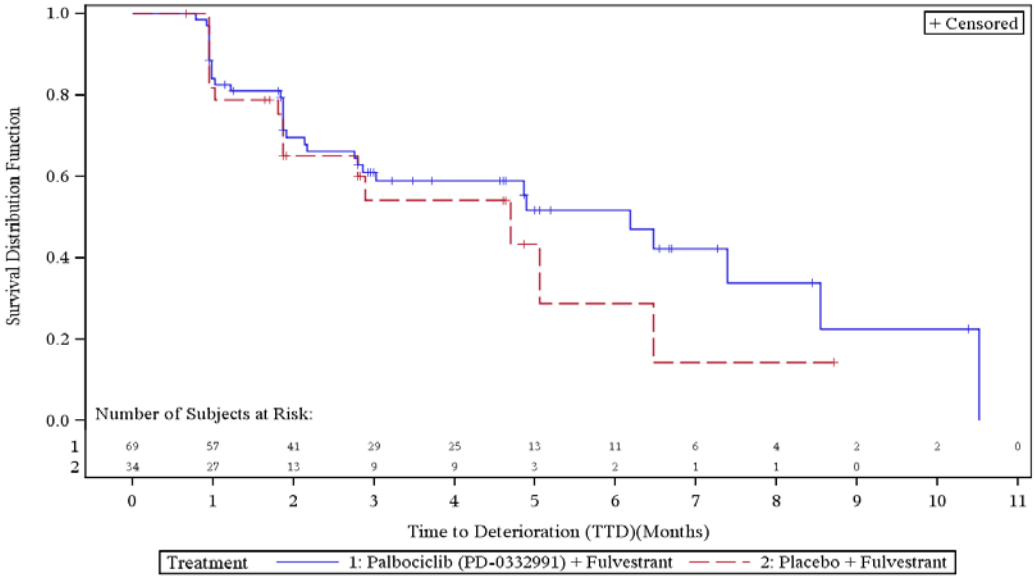

Abbildung 45: Kaplan-Meier-Plot für Symptome im Armbereich aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

Belastung durch Haarausfall

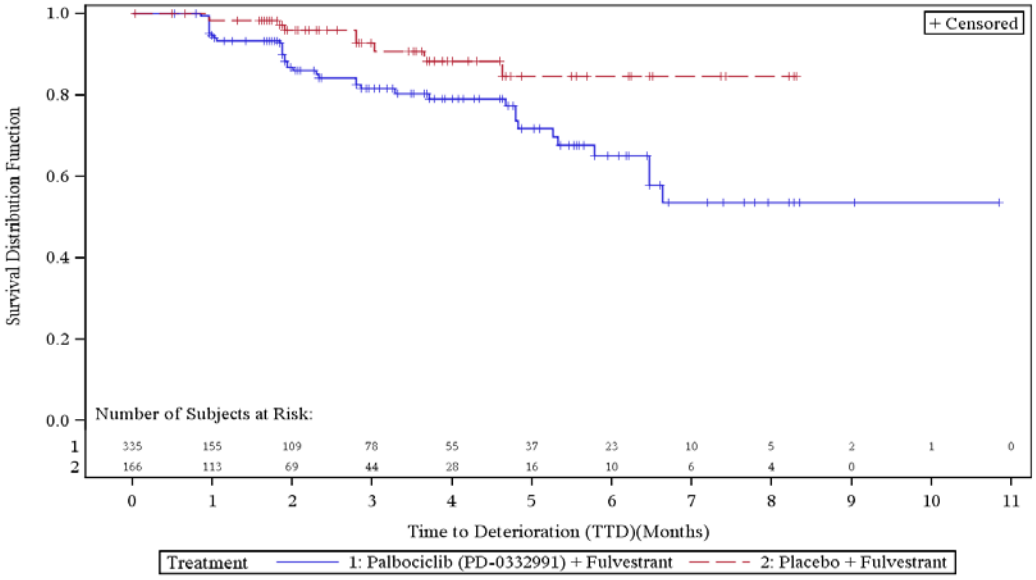

Abbildung 46: Kaplan-Meier-Plot für Belastung durch Haarausfall aus RCT (**Gesamtpopulation**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

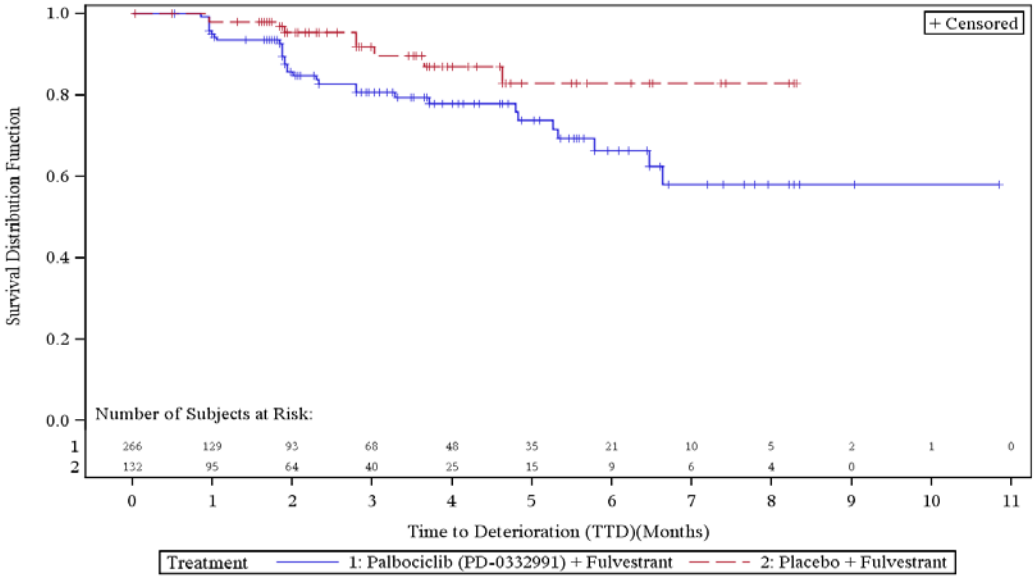

Abbildung 47: Kaplan-Meier-Plot für Belastung durch Haarausfall aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

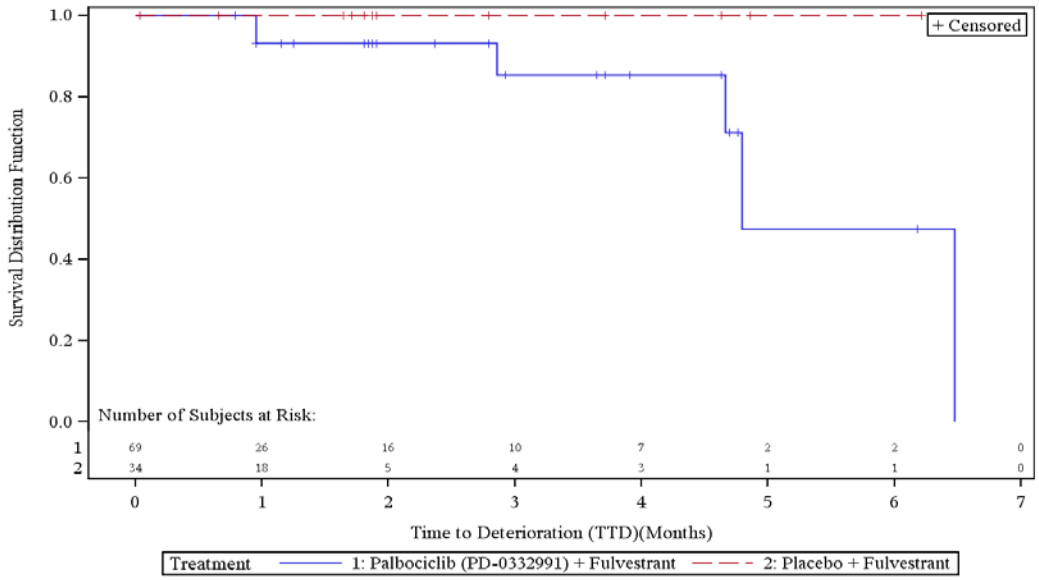

Abbildung 48: Kaplan-Meier-Plot für Belastung durch Haarausfall aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

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.

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Palbociclib+Fulvestrant vorliegt, werden keine Meta-Analysen durchgeführt. 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 anhand des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23 – 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 4-53: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der Items des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23 - RCT

Studie	Operationalisierung
PALOMA-3	Der Vergleich der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen den Behandlungsarmen war ein sekundärer Endpunkt in der Studie. Anhand des EORTC QLQ-C30 Der EORTC QLQ-C30 ist ein patientenberichtetes validiertes Instrument zur Erfassung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Krebs, die aktuell eine onkologische Therapie erhalten. Der Fragebogen umfasst 30 Fragen aus den fünf Dimensionen körperliche Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion, Rollenfunktion und kognitive Funktion, einen globalen Gesundheitsstatus/globale Lebensqualität, drei Symptomskalen (Fatigue [Erschöpfung], Schmerz, Nausea [Übelkeit] und Vomiting [Erbrechen]), einer globalen Lebensqualitäts-Subskala und fünf Einzel-Items zu zusätzlichen Symptomen (Atemnot, Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Verstopfung und Diarrhö [Durchfall]) und die vom Patienten wahrgenommene Finanzielle Schwierigkeiten der Behandlung. Die folgenden Funktionsskalen werden hier unter der Endpunktkategorie „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ dargestellt: • Globaler Gesundheitsstatus • Rollenfunktion • Körperliche Funktion • Emotionale Funktion • Kognitive Funktion • Soziale Funktion Der Fragebogen beinhaltet eine 4-Punkt-Skala mit Antworten von „überhaupt nicht“ bis „sehr“ für die funktionalen und die symptomorientierten Skalen und eine 7-Punkt-Skala für die Skalen für die Globale Gesundheit und globale Lebensqualität. Für die funktionalen und die globalen Lebensqualitätsskalen repräsentieren höhere Werte höhere Level an Funktionen/Lebensqualität, für symptomorientierte Skalen repräsentieren höhere Werte einen höheren Schweregrad der Symptome. Folgende Analysen werden jeweils zu den Funktionsskalen dargestellt: - Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskalen (Abnahme des Scores um ≥10 Punkte) im Vergleich zur Baseline - MMRM-Analyse zur Veränderung des Scores ab Baseline bis Behandlungsende In der Ereigniszeitanalyse wurde eine Patientin als Responder gewertet, sobald sie zu mindestens einem Zeitpunkt nach Baseline eine Verschlechterung um ≥10 Punkte des Scores aufwies, unabhängig davon, ob und wie viele fehlende Werte vorlagen. Der EORTC QLQ-C30 wird für Patientinnen des PRO-Analysis-Sets evaluiert, die einen Wert zu Baseline und mindestens einen Wert nach Baseline vor Beendigung der Studienmedikation aufweisen. Anhand des EORTC QLQ-BR23 Der EORTC QLQ-BR23 ist ein 23-Punkte Brustkrebs-spezifisches Modul des EORTC QLQ-C30, das aus 4 Funktionsskalen besteht (Körperbild, sexuelle Aktivität, Freude an Sex, Zukunftsperspektive) sowie 4 Symptomskalen (Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Symptome im Brustbereich, Symptome im Armbereich, Belastung durch Haarausfall) Die folgenden Funktionsskalen werden hier unter der Endpunktkategorie „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ dargestellt:

Studie	Operationalisierung
	• Körperbild • Sexuelle Aktivität • Freude an Sex • Zukunftsperspektive Der Fragebogen beinhaltet eine 4-Punkt-Skala mit Antworten von „überhaupt nicht“ bis „sehr“ für die funktionalen und die symptomorientierten Skalen. Für die funktionalen und die globalen Lebensqualitätsskalen repräsentieren höhere Werte höhere Level an Funktionen, für symptomorientierte Skalen repräsentieren höhere Werte einen höheren Schweregrad der Symptome. <u>Folgende Analysen werden jeweils zu den Funktionsskalen dargestellt:</u> - Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskalen (Abnahme des Scores um ≥10 Punkte) im Vergleich zur Baseline - MMRM-Analyse zur Veränderung des Scores ab Baseline bis Behandlungsende In der Ereigniszeitanalyse wurde eine Patientin als Responder gewertet, sobald sie zu mindestens einem Zeitpunkt nach Baseline eine Verschlechterung um ≥10 Punkte des Scores aufwies, unabhängig davon, ob und wie viele fehlende Werte vorlagen. Der EORTC QLQ-BR23 wird für Patientinnen des PRO-Analysis-Sets evaluiert, die einen Wert zu Baseline und mindestens einen Wert nach Baseline vor Beendigung der Studienmedikation aufweisen. Datenschnitt für alle Analysen zur patientenberichteten Gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist der 05.12.2014.
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MMRM: Mixed Model of Repeated Measures; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire Breast 23; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30	

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 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der Items des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 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-3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es erfolgt eine zusammenfassende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität über die verschiedenen Messinstrumente hinweg, da die Aspekte zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials für alle Messinstrumente in gleicher Weise gelten. Somit wird eine zusammenfassende Einschätzung als sinnvoll erachtet.

Die Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 waren vor der Einnahme der Studienmedikation am Tag 1 des Zyklus 1 bis 4, dann an Tag 1 jedes zweiten weiteren Zyklus beginnend mit 6, 8, 10 etc. und zur letzten Untersuchung am Ende der Behandlung von den Patientinnen auszufüllen. Dabei sollte das Ausfüllen des Fragebogens in der Klinik am Tag der Untersuchung jeweils vor den weiteren Studien-bezogenen Untersuchungen stattfinden.

Anhand der EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 wird jeweils die Zeit bis zur Verschlechterung (entsprechend einer Abnahme des Scores um ≥10 Punkte während der Studie) für drei Populationen (Gesamtpopulation, postmenopausale Patientinnen, prä-/perimenopausale Patientinnen) dargestellt. Zusätzlich wird für die Gesamtpopulation eine MMRM-Analyse zur Veränderung des Scores ab Baseline bis Behandlungsende gezeigt.

Der Anteil der Patientinnen, die eine Bewertung des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 zu den einzelnen Visiten aufwiesen, ist in Tabelle 4-39 bis Tabelle 4-43 dargestellt und in den nachfolgenden Abschnitten beschrieben (4.3.1.3.4).

Die Endpunkterheber und die Patientinnen waren in der Studie PALOMA-3 verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Der Endpunkt wurde an allen Patientinnen erhoben, die zu Baseline und zu mindestens einem Zeitpunkt vor Behandlungsende eine Beurteilung der Symptomatik bzw. der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität hatten (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-3 als niedrig eingestuft.

4.3.1.3.5.1 EORTC QLQ-C30

Tabelle 4-55: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (klinisch signifikante Abnahme des Scores um ≥10 Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, PRO-Analysis-Set, **Gesamtpopulation**)

	Palbociclib+ Fulvestrant N=335	**Placebo+ Fulvestrant N=166**
Globaler Gesundheitsstatus		
Anzahl Ereignisse n (%)	145 (43,3)	78 (47,0)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[d]	0,81	
[95%-KI]	[0,61; 1,06]	
p-Wert (Log-Rank Test)[e]	0,1358	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[b] [95%-KI][c]	6,2 [4,7; NE]	3,8 [2,8; NE]
Rollenfunktion		
Anzahl Ereignisse n (%)	145 (43,3)	79 (47,6)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[d]	0,80	
[95%-KI]	[0,61; 1,06]	
p-Wert (Log-Rank Test)[e]	0,1271	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[b] [95%-KI][c]	6,5 [4,9; NE]	4,9 [2,8; NE]
Körperliche Funktion		
Anzahl Ereignisse n (%)	103 (30,7)	48 (28,9)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[d]	0,95	
[95%-KI]	[0,67; 1,34]	
p-Wert (Log-Rank Test)[e]	0,7875	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[b] [95%-KI][c]	10,2 [10,2; NE]	NE [6,5; NE]
Emotionale Funktion		
Anzahl Ereignisse n (%)	101 (30,1)	64 (38,6)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[d]	0,66	
[95%-KI]	[0,48; 0,91]	
p-Wert (Log-Rank Test)[e]	0,0107	

	Palbociclib+ Fulvestrant N=335	**Placebo+ Fulvestrant N=166**
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[b] [95%-KI][c]	10,2 [8,0; NE]	6,5 [3,9; NE]
Kognitive Funktion		
Anzahl Ereignisse n (%)	151 (45,1)	76 (45,8)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[d]	0,89	
[95%-KI]	[0,67; 1,17]	
p-Wert (Log-Rank Test)[e]	0,3993	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[b] [95%-KI][c]	6,5 [3,7; 8,2]	4,6 [2,8; 6,8]
Soziale Funktion		
Anzahl Ereignisse n (%)	135 (40,3)	65 (39,2)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[d]	0,90	
[95%-KI]	[0,67; 1,22]	
p-Wert (Log-Rank Test)[e]	0,5384	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[b] [95%-KI][c]	10,2 [5,3; NE]	NE [4,5; NE]

a: stratifiziert nach den Faktoren dokumentierter Sensitivität gegenüber einer vorangegangenen Hormontherapie (ja vs. nein) und Präsenz von viszeralen Metastasen (ja vs. nein)

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+Fulvestrant

e: zweiseitiger p-Wert

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht

Die Analyse bezüglich der Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mit dem EORTC QLQ-C30 weist bei Betrachtung des HR in der Gesamtpopulation bei der Funktionsskala Emotionale Funktion einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Palbociclib auf (HR [95%-KI]: 0,66 [0,48; 0,91]; p=0,0107). In Hinblick auf die Funktionsskalen globaler Gesundheitsstatus, Rollenfunktion, körperliche Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion zeigen sich Effekte zugunsten von Palbociclib, jedoch waren diese nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (klinisch signifikante Abnahme des Scores um ≥10 Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, PRO-Analysis-Set, **postmenopausale Patientinnen**)

	Palbociclib+ Fulvestrant N=266	**Placebo+ Fulvestrant N=132**
Globaler Gesundheitsstatus		
Anzahl Ereignisse n (%)	117 (44)	63 (47,7)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[d]	0,82	
[95%-KI]	[0,60; 1,11]	
p-Wert (Log-Rank Test)[e]	0,2196	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[b] [95%-KI][c]	6,5 [4,7; NE]	3,8 [2,8; NE]
Rollenfunktion		
Anzahl Ereignisse n (%)	120 (45,1)	63 (47,7)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[d]	0,88	
[95%-KI]	[0,64; 1,19]	
p-Wert (Log-Rank Test)[e]	0,4112	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[b] [95%-KI][c]	6,5 [4,6; NE]	4,9 [2,8; NE]
Körperliche Funktion		
Anzahl Ereignisse n (%)	82 (30,8)	38 (28,8)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[d]	0,96	
[95%-KI]	[0,65; 1,41]	
p-Wert (Log-Rank Test)[e]	0,8366	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[b] [95%-KI][c]	10,2 [10,2; NE]	NE [6,5; NE]
Emotionale Funktion		
Anzahl Ereignisse n (%)	81 (30,5)	52 (39,4)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[d]	0,67	
[95%-KI]	[0,47; 0,95]	
p-Wert (Log-Rank Test)[e]	0,0230	

	Palbociclib+ Fulvestrant N=266	**Placebo+ Fulvestrant N=132**
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[b] [95%-KI][c]	10,2 [8,7; NE]	6,5 [3,9; NE]
Kognitive Funktion		
Anzahl Ereignisse n (%)	122 (45,9)	57 (43,2)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[d]	1,01	
[95%-KI]	[0,73; 1,38]	
p-Wert (Log-Rank Test)[e]	0,9580	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[b] [95%-KI][c]	6,5 [3,4; NE]	4,9 [4,0; NE]
Soziale Funktion		
Anzahl Ereignisse n (%)	106 (39,8)	53 (40,2)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[d]	0,88	
[95%-KI]	[0,63; 1,22]	
p-Wert (Log-Rank Test)[e]	0,4675	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[b] [95%-KI][c]	10,2 [5,3; NE]	5,7 [3,8; NE]

a: stratifiziert nach den Faktoren dokumentierter Sensitivität gegenüber einer vorangegangenen Hormontherapie (ja vs. nein) und Präsenz von viszeralen Metastasen (ja vs. nein)

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+Fulvestrant

e: zweiseitiger p-Wert

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht

Die Analyse bezüglich der Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mit dem EORTC QLQ-C30 weist bei Betrachtung des HR bei postmenopausalen Patientinnen bei der Funktionsskala Emotionale Funktion einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Palbociclib auf (HR [95%-KI]: 0,67 [0,47; 0,95]; p=0,0230). In Hinblick auf die Funktionsskalen globaler Gesundheitsstatus, Rollenfunktion, körperliche Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen.

Tabelle 4-57: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (klinisch signifikante Abnahme des Scores um ≥10 Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, PRO-Analysis-Set, **prä-/perimenopausale Patientinnen**)

	Palbociclib+ Fulvestrant N=69	**Placebo+ Fulvestrant N=34**
Globaler Gesundheitsstatus		
Anzahl Ereignisse n (%)	28 (40,6)	15 (44,1)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[d]	0,76	
[95%-KI]	[0,40; 1,44]	
p-Wert (Log-Rank Test)[e]	0,3948	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[b] [95%-KI][c]	6,2 [2,9; NE]	4,6 [1,9; NE]
Rollenfunktion		
Anzahl Ereignisse n (%)	25 (36,2)	16 (47,1)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[d]	0,55	
[95%-KI]	[0,29; 1,04]	
p-Wert (Log-Rank Test)[e]	0,0674	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[b] [95%-KI][c]	8,5 [4,6; NE]	2,9 [1,9; NE]
Körperliche Funktion		
Anzahl Ereignisse n (%)	21 (30,4)	10 (29,4)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[d]	0,96	
[95%-KI]	[0,45; 2,06]	
p-Wert (Log-Rank Test)[e]	0,9201	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[b] [95%-KI][c]	NE [7,3; NE]	NE [4,6; NE]
Emotionale Funktion		
Anzahl Ereignisse n (%)	20 (29)	12 (35,3)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[d]	0,63	
[95%-KI]	[0,30; 1,31]	
p-Wert (Log-Rank Test)[e]	0,2149	

	Palbociclib+ Fulvestrant N=69	**Placebo+ Fulvestrant N=34**
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[b] [95%-KI][c]	NE [7,5; NE]	NE [1,9; NE]
Kognitive Funktion		
Anzahl Ereignisse n (%)	29 (42,0)	19 (55,9)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[d]	0,53	
[95%-KI]	[0,29; 0,97]	
p-Wert (Log-Rank Test)[e]	0,0358	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[b] [95%-KI][c]	6,7 [2,8; NE]	1,9 [1,9; 4,6]
Soziale Funktion		
Anzahl Ereignisse n (%)	29 (42)	12 (35,3)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[d]	0,99	
[95%-KI]	[0,50; 1,94]	
p-Wert (Log-Rank Test)[e]	0,9938	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[b] [95%-KI][c]	NE [3,0; NE]	NE [1,9; NE]

a: stratifiziert nach den Faktoren dokumentierter Sensitivität gegenüber einer vorangegangenen Hormontherapie (ja vs. nein) und Präsenz von viszeralen Metastasen (ja vs. nein)

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+Fulvestrant

e: zweiseitiger p-Wert

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht

Die Analyse bezüglich der Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mit dem EORTC QLQ-C30 weist bei Betrachtung des HR bei prä-/perimenopausalen Patientinnen bei der Funktionsskala Kognitive Funktion einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Palbociclib auf (HR [95%-KI]: 0,53 [0,29; 0,97]; p=0,0358). In Hinblick auf die Funktionsskalen globaler Gesundheitsstatus, Rollenfunktion, körperliche Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion zeigen sich numerische Vorteile zugunsten von Palbociclib, die jedoch nicht statistisch signifikant sind.

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Baseline und Veränderung von Baseline zu Behandlungsende) anhand des EORTC QLQ-C30 aus RCT (MMRM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, PRO-Analysis-Set, **Gesamtpopulation)**

	Palbociclib+Fulvestrant N | BL (SD) | N | Δ (SD)	**Placebo+Fulvestrant N | BL (SD) | N | Δ (SD)**	**MWD[a] [95%-KI]; p-Wert**
Globaler Gesundheitsstatus	334 | 65,9 (21,64) |82 | -11,0 (21,03)	166 | 65,3 (21,94) |76 | -9,6 (26,25)	3,1 [0,3; 6,0]; 0,0313
Rollenfunktion	333 | 78,5 (25,33) |81 | -13,2 (30,70)	166 | 77,6 (25,07) |76 | -9,9 (28,04)	1,9 [-1,5; 5,3]; 0,2615
Körperliche Funktion	334 | 79,4 (19,23) |82 | -7,9 (22,76)	166 | 78,9 (18,21) |76 | -7,5 (21,24)	1,0 [-1,4; 3,5]; 0,4000
Emotionale Funktion	334 | 74,6 (20,79) |82 | -4,1 (25,97)	166 | 72,8 (20,45) |76 | -4,2 (21,19)	4,6 [1,7; 7,4]; 0,0016
Kognitive Funktion	334 | 84,8 (18,57) |82 | -2,4 (20,97)	166 | 82,1 (19,38) |76 | -5,3 (20,22)	1,2 [-1,4; 3,8]; 0,3650
Soziale Funktion	334 | 81,3 (24,09) |82 | -6,9 (32,07)	166 | 78,5 (25,16) |76 | -3,7 (32,27)	0,1 [-3,4; 3,5]; 0,9615

a: Analyse basiert auf einem MMRM-Modell
Δ: Differenz Endwert-Baseline; BL: Baseline; MMRM: Mixed Model of Repeated Measures; MWD: Mittelwertdifferenz der Veränderungen von Baseline zu Behandlungsende; SD: Standardabweichung

Die Analyse bezüglich der Veränderung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mit dem EORTC QLQ-C30 weist bei Betrachtung der MWD in der Gesamtpopulation einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Palbociclib bei den Items Globaler Gesundheitsstatus (MWD [95%-KI]: 3,1 [0,3; 6,0]; p=0,0313) und Emotionale Funktion auf (MWD [95%-KI]: 4,6 [1,7; 7,4]; p=0,0016). In Hinblick auf die Skalen Rollenfunktion, Körperliche Funktion, Kognitive Funktion und Soziale Funktion zeigen sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Globaler Gesundheitsstatus

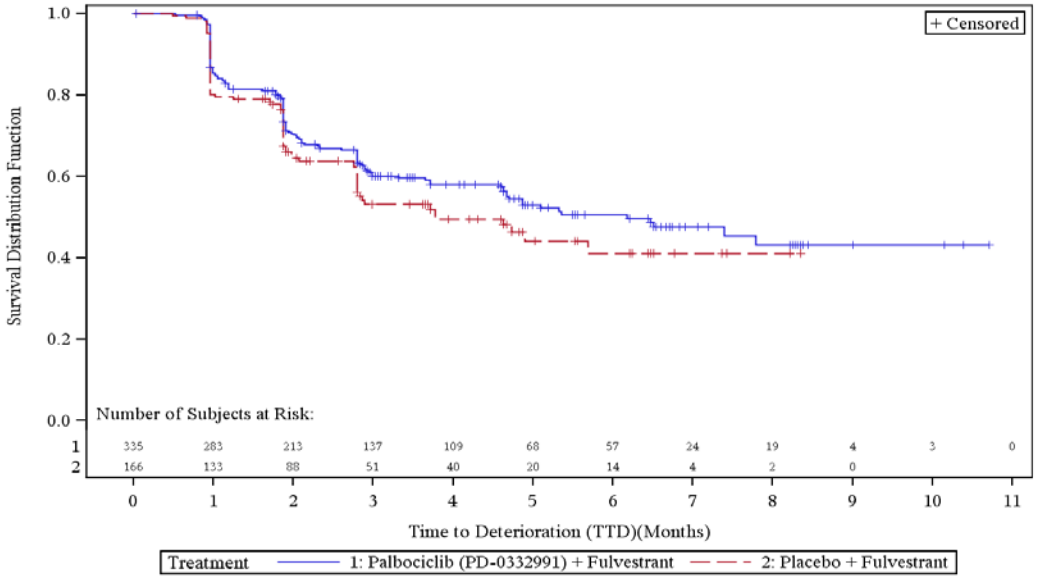

Abbildung 49: Kaplan-Meier-Plot für Globaler Gesundheitsstatus aus RCT (**Gesamtpopulation**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

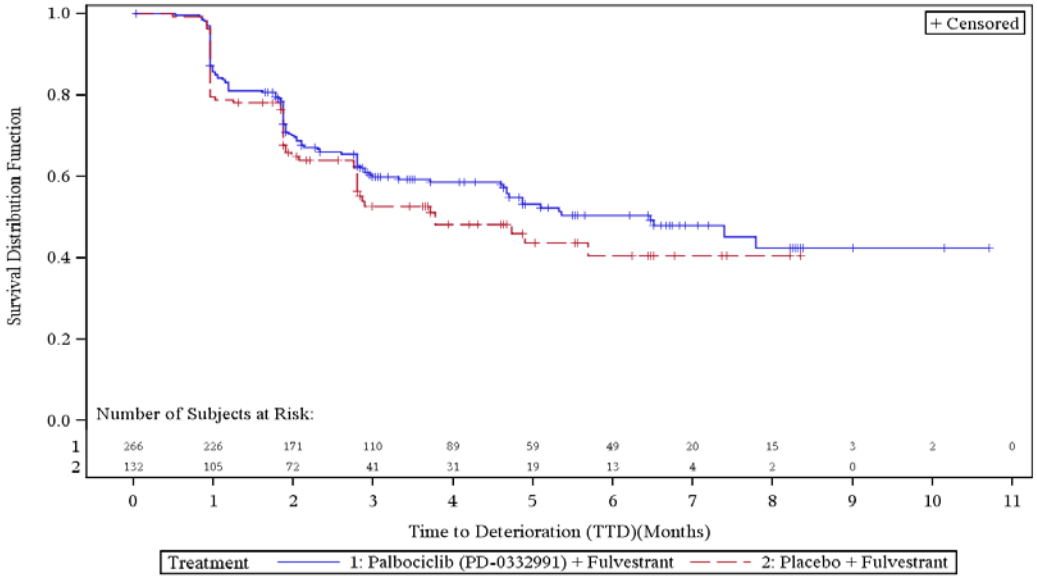

Abbildung 50: Kaplan-Meier-Plot für Globaler Gesundheitsstatus aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

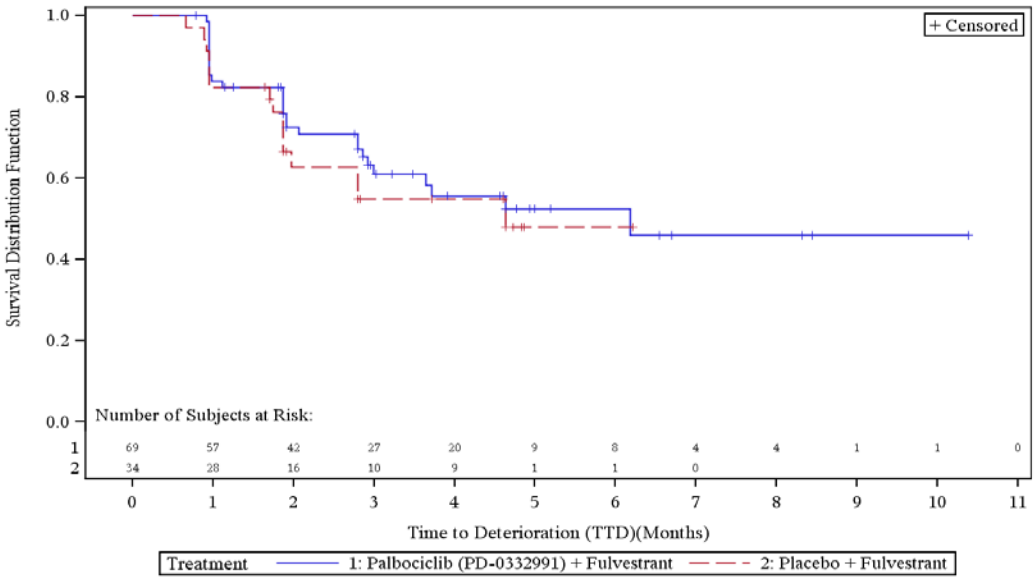

Abbildung 51: Kaplan-Meier-Plot für Globaler Gesundheitsstatus aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

Rollenfunktion

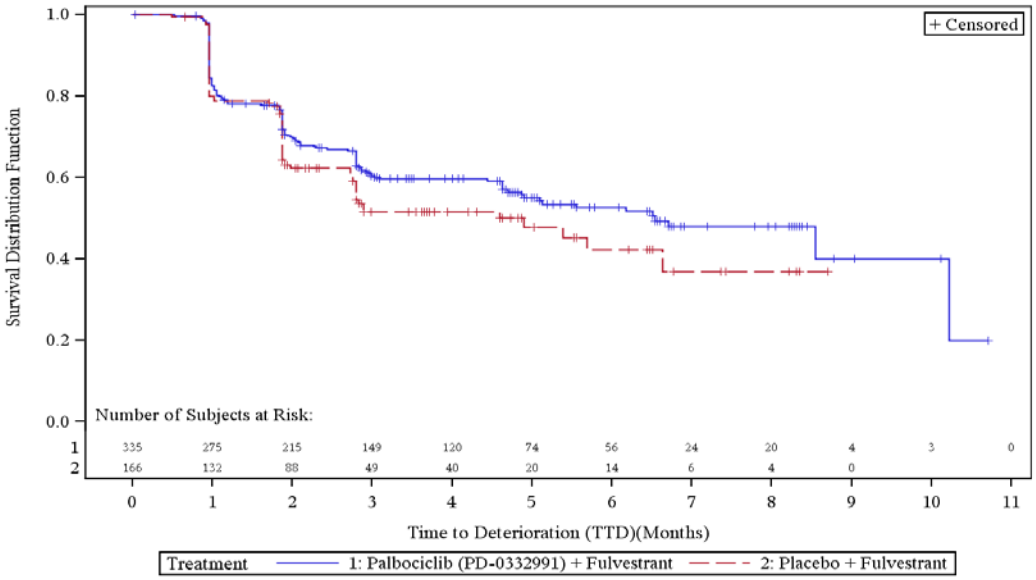

Abbildung 52: Kaplan-Meier-Plot für Rollenfunktion aus RCT (**Gesamtpopulation**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

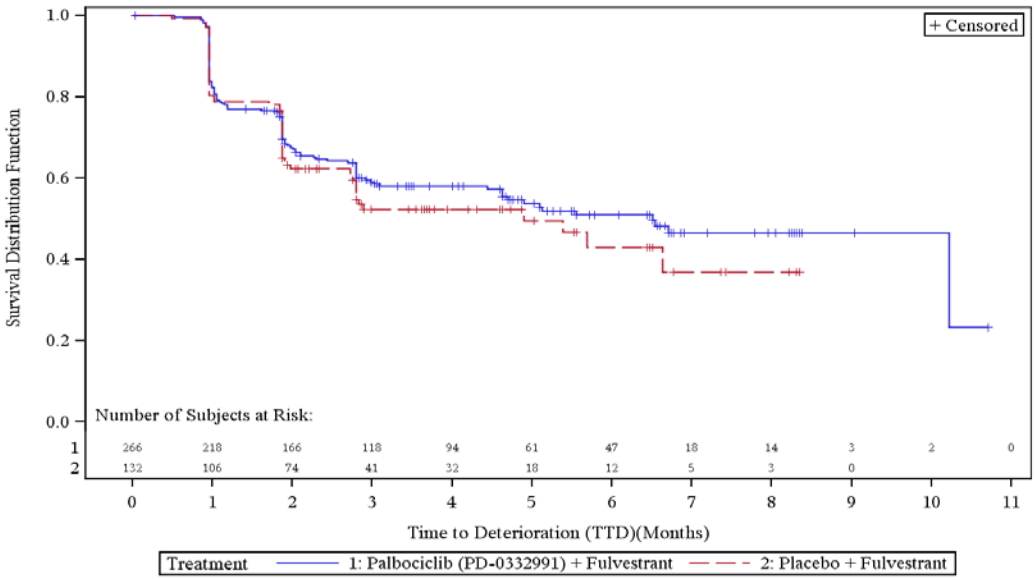

Abbildung 53: Kaplan-Meier-Plot für Rollenfunktion aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

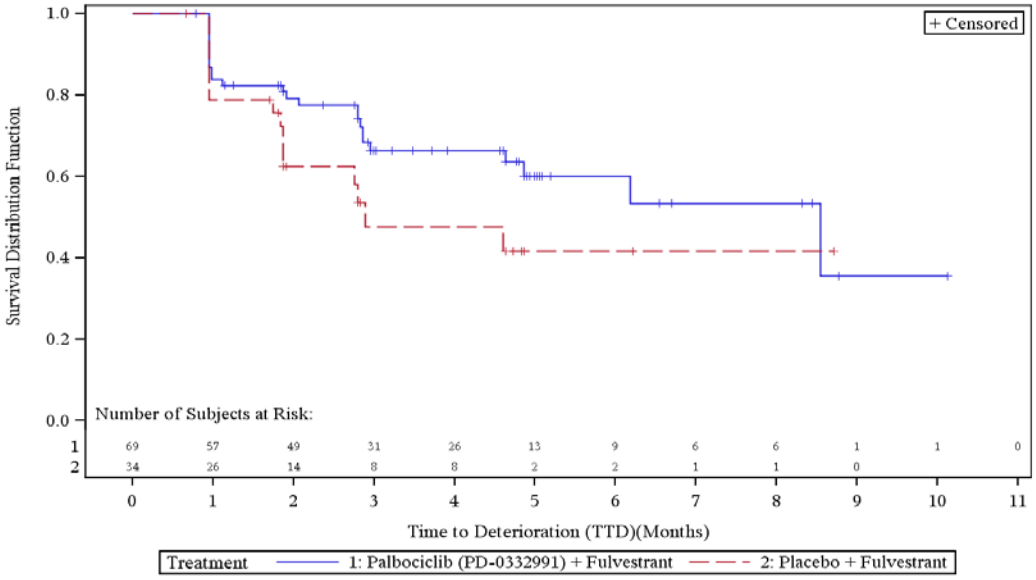

Abbildung 54: Kaplan-Meier-Plot für Rollenfunktion aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

Körperliche Funktion

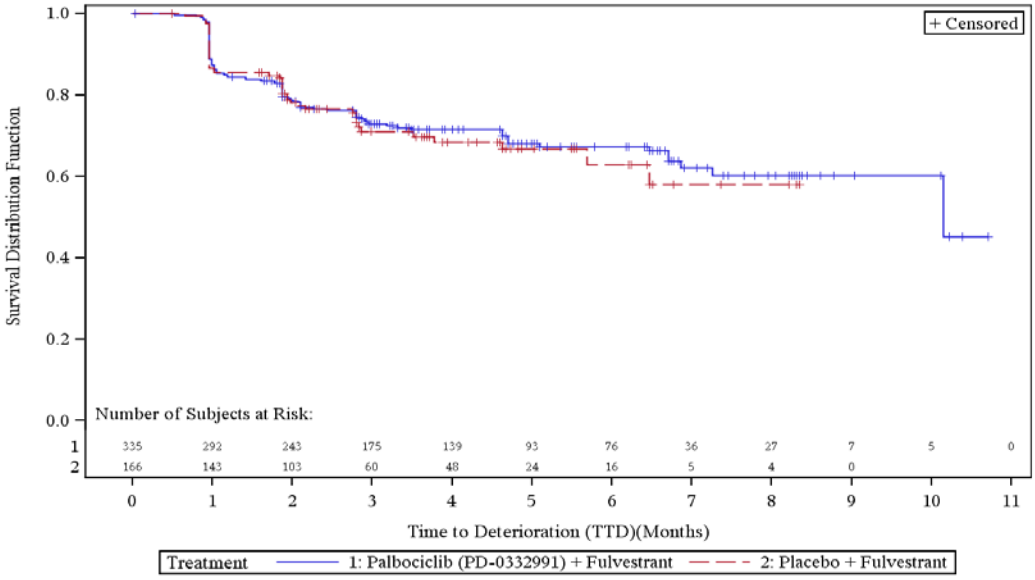

Abbildung 55: Kaplan-Meier-Plot für Körperliche Funktion aus RCT (**Gesamtpopulation**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

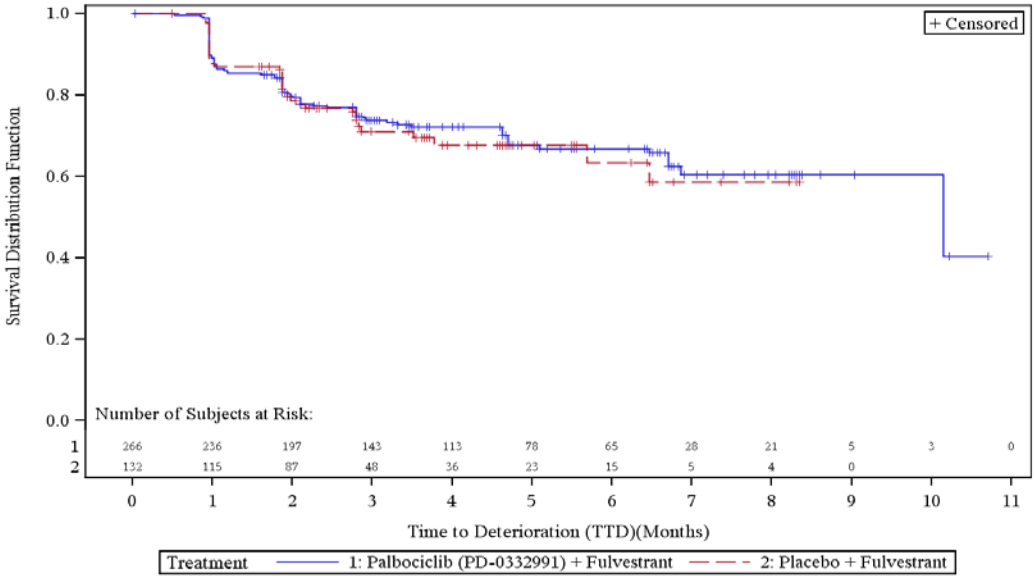

Abbildung 56: Kaplan-Meier-Plot für Körperliche Funktion aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

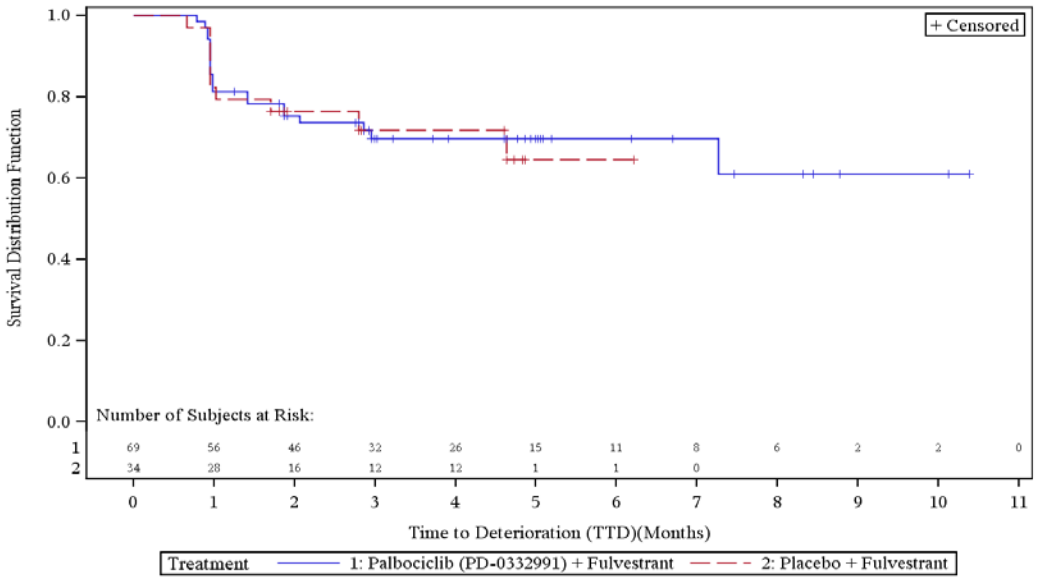

Abbildung 57: Kaplan-Meier-Plot für Körperliche Funktion aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

Emotionale Funktion

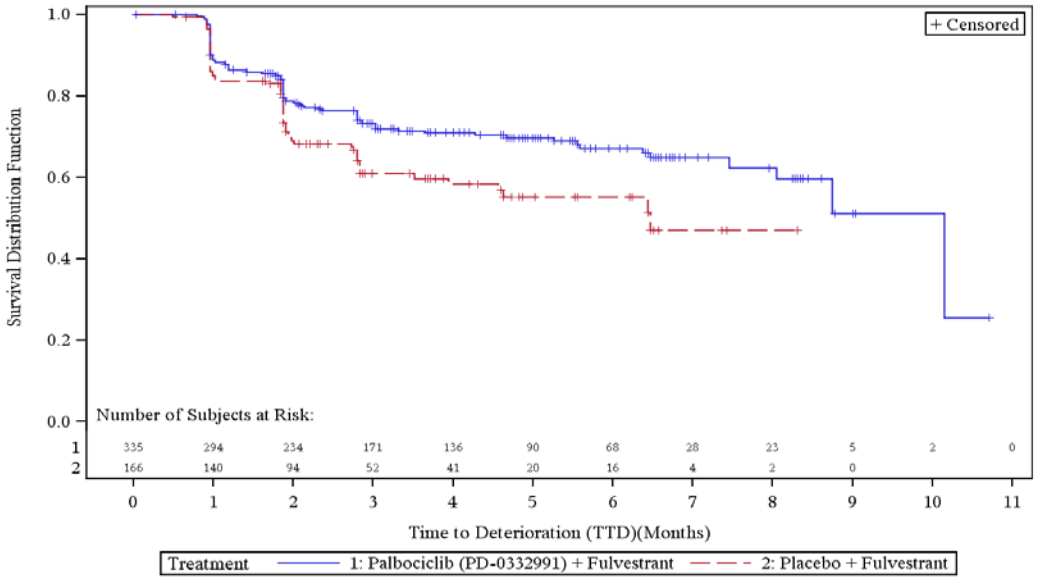

Abbildung 58: Kaplan-Meier-Plot für Emotionale Funktion aus RCT (**Gesamtpopulation**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

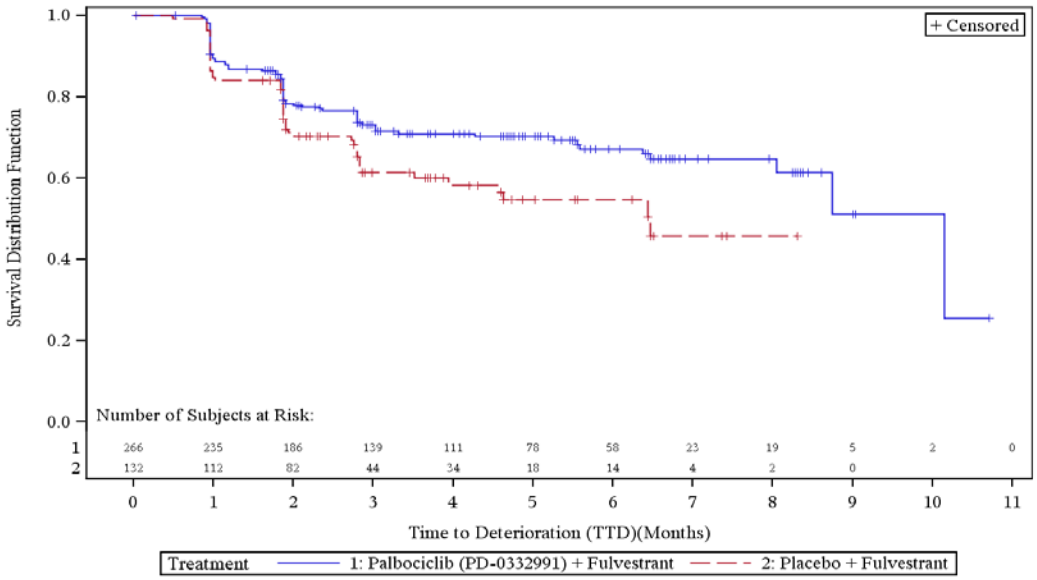

Abbildung 59: Kaplan-Meier-Plot für Emotionale Funktion aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

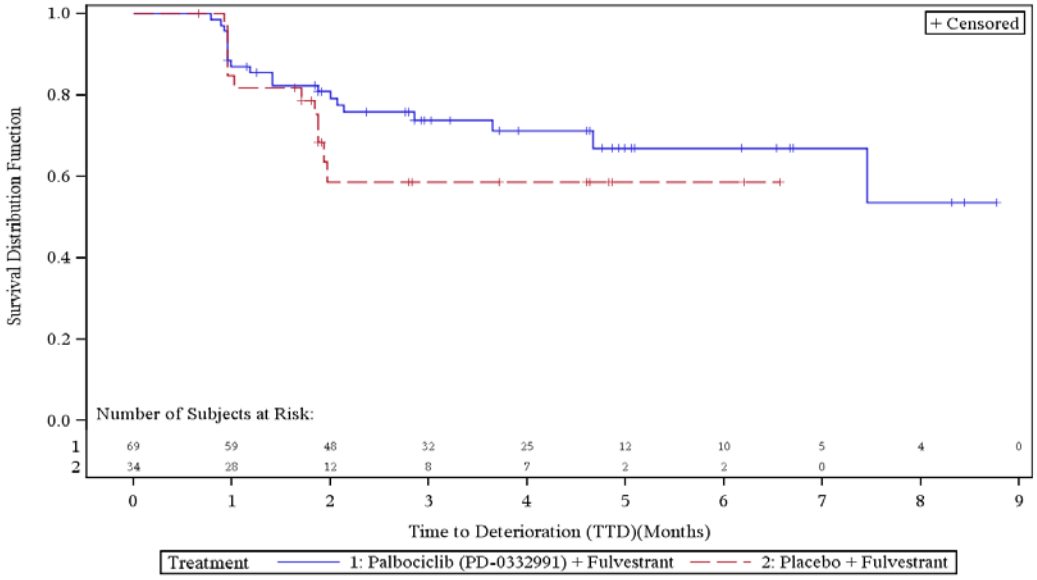

Abbildung 60: Kaplan-Meier-Plot für Emotionale Funktion aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

Kognitive Funktion

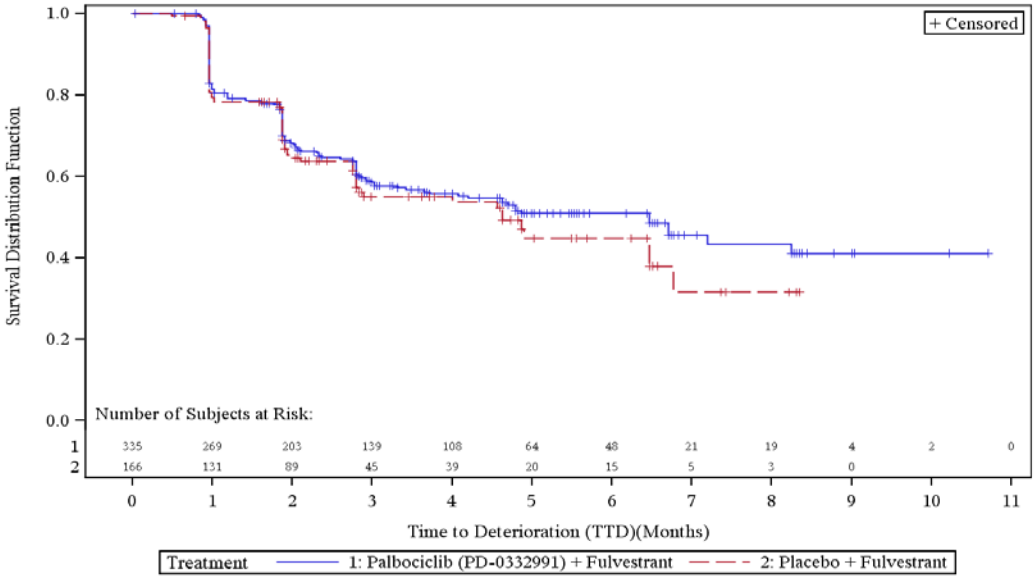

Abbildung 61: Kaplan-Meier-Plot für Kognitive Funktion aus RCT (**Gesamtpopulation**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

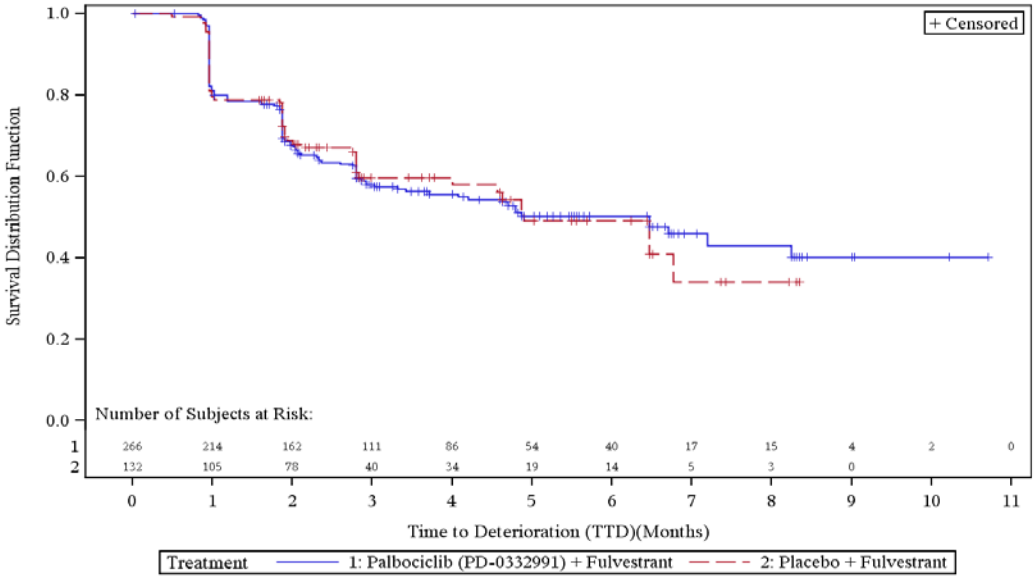

Abbildung 62: Kaplan-Meier-Plot für Kognitive Funktion aus RCT (**postmenopausale Patientinnen,** TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

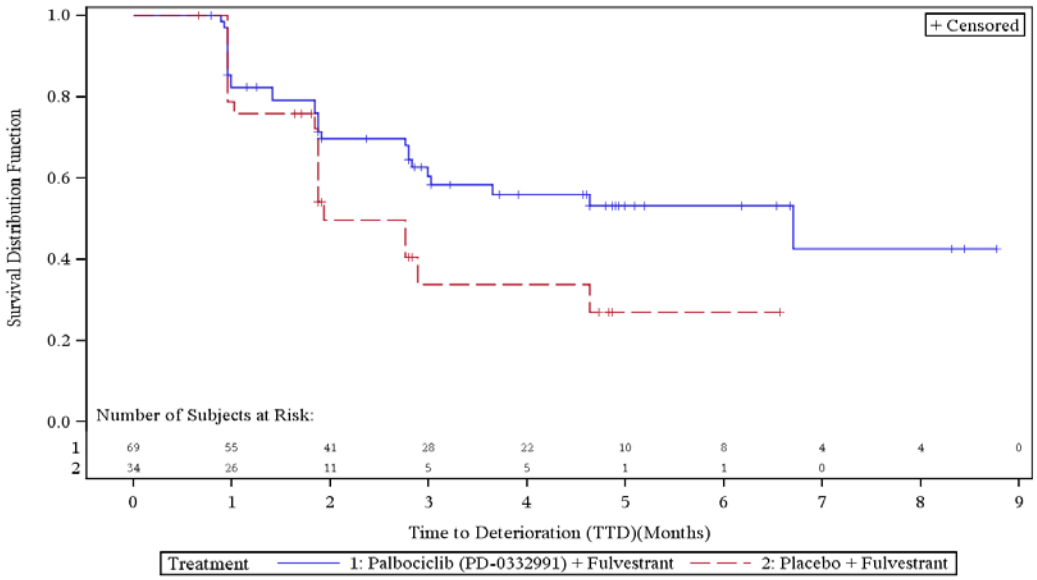

Abbildung 63: Kaplan-Meier-Plot für Kognitive Funktion aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

Soziale Funktion

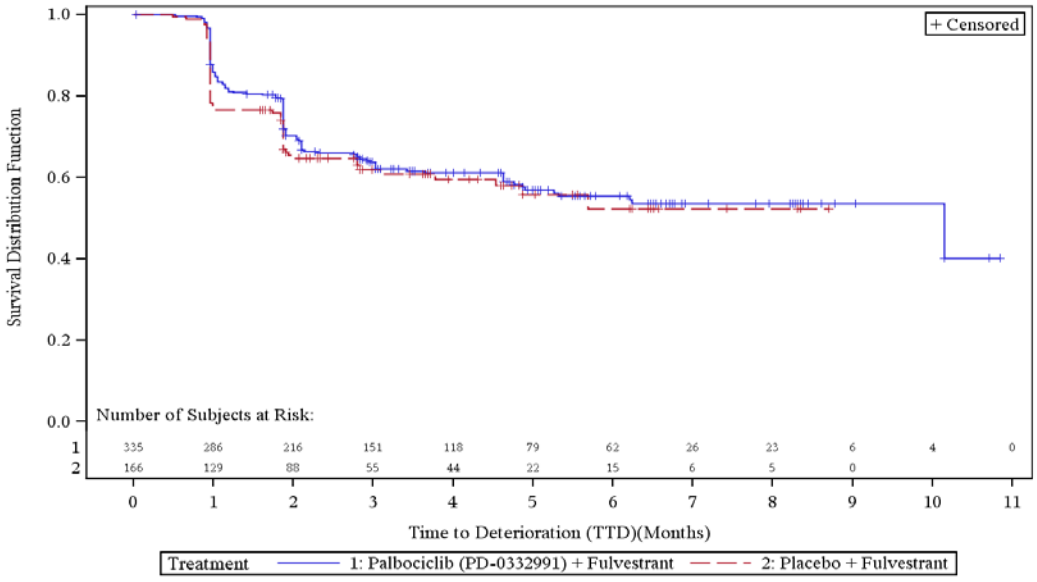

Abbildung 64: Kaplan-Meier-Plot für Soziale Funktion aus RCT (**Gesamtpopulation**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

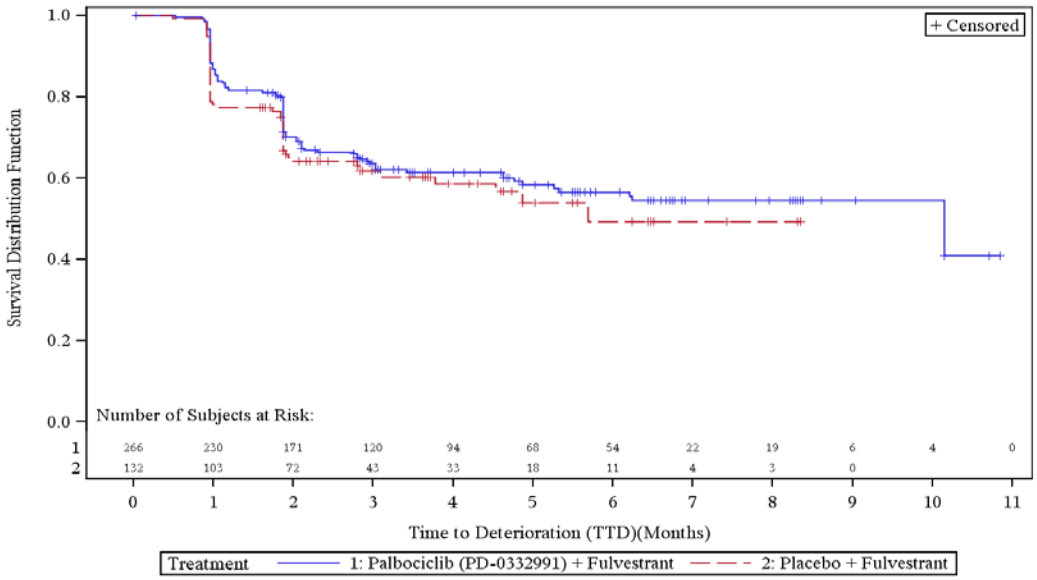

Abbildung 65: Kaplan-Meier-Plot für Soziale Funktion aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

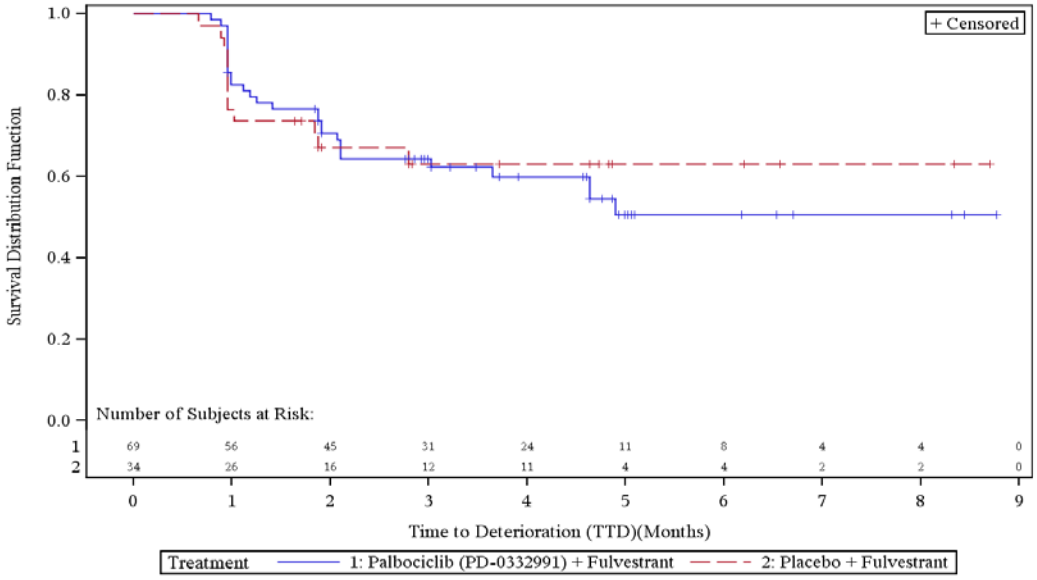

Abbildung 66: Kaplan-Meier-Plot für Soziale Funktion aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

4.3.1.3.5.2 EORTC QLQ-BR23

Tabelle 4-59: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23 (klinisch signifikante Abnahme des Scores um ≥10 Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, PRO-Analysis-Set, **Gesamtpopulation**)

	Palbociclib+ Fulvestrant N=335	**Placebo+ Fulvestrant N=166**
Körperbild		
Anzahl Ereignisse n (%)	117 (34,9)	52 (31,3)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[d]	0,97	
[95%-KI]	[0,70; 1,35]	
p-Wert (Log-Rank Test)[e]	0,8397	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[b] [95%-KI][c]	8,3 [6,9; 12,6]	NE [5,7; NE]
Sexuelle Aktivität		
Anzahl Ereignisse n (%)	91 (27,1)	38 (22,9)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[d]	1,12	
[95%-KI]	[0,76; 1,63]	
p-Wert (Log-Rank Test)[e]	0,5616	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[b] [95%-KI][c]	10,1 [8,5; NE]	8,7 [8,7;10,2]
Freude an Sex		
Anzahl Ereignisse n (%)	45 (13,4)	15 (9,0)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[d]	1,78	
[95%-KI]	[0,99; 3,21]	
p-Wert (Log-Rank Test)[e]	0,0496	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[b] [95%-KI][c]	8,5 [6,9; NE]	NE [NE; NE]
Zukunftsperspektive		
Anzahl Ereignisse n (%)	96 (28,7)	52 (31,3)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[d]	0,76	
[95%-KI]	[0,54; 1,07]	
p-Wert (Log-Rank Test)[e]	0,1071	

	Palbociclib+ Fulvestrant N=335	**Placebo+ Fulvestrant N=166**
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[b] [95%-KI][c]	10,5 [8,5; 12,1]	8,6 [5,6; 8,6]
a: stratifiziert nach den Faktoren stratifiziert nach den Faktoren dokumentierter Sensitivität gegenüber einer vorangegangenen Hormontherapie (ja vs. nein) und Präsenz von viszeralen Metastasen (ja vs. nein)		
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+Fulvestrant		
e: zweiseitiger p-Wert		
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht		

Die Analyse bezüglich der Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität des EORTC QLQ-BR23 weist bei Betrachtung des p-Wertes des Log-Rank Tests in der Gesamtpopulation bei dem Item Freude an Sex einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Palbociclib auf, das Konfidenzintervall des HR zeigt keinen signifikanten Effekt (HR [95%-KI]: 1,78 [0,99; 3,21]; p=0,0496). In Hinblick auf die Skalen Körperbild, Sexuelle Aktivität und Zukunftsperspektive zeigen sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-60: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23 (klinisch signifikante Abnahme des Scores um ≥10 Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, PRO-Analysis-Set, **postmenopausale Patientinnen**)

	Palbociclib+ Fulvestrant N=266	**Placebo+ Fulvestrant N=132**
Körperbild		
Anzahl Ereignisse n (%)	91 (34,2)	43 (32,6)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[d]	0,89	
[95%-KI]	[0,61; 1,28]	
p-Wert (Log-Rank Test)[e]	0,5163	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[b] [95%-KI][c]	8,3 [6,9; 12,6]	NE [4,9; NE]
Sexuelle Aktivität		
Anzahl Ereignisse n (%)	69 (25,9)	31 (23,5)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[d]	1,04	
[95%-KI]	[0,68; 1,59]	
p-Wert (Log-Rank Test)[e]	0,8390	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[b] [95%-KI][c]	10,1 [10,1; NE]	10,2 [NE; NE]
Freude an Sex		
Anzahl Ereignisse n (%)	27 (10,2)	11 (8,3)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[d]	1,79	
[95%-KI]	[0,88; 3,63]	
p-Wert (Log-Rank Test)[e]	0,1014	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[b] [95%-KI][c]	NE [6,9; NE]	NE [NE; NE]
Zukunftsperspektive		
Anzahl Ereignisse n (%)	75 (28,2)	44 (33,3)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[d]	0,70	
[95%-KI]	[0,48; 1,02]	
p-Wert (Log-Rank Test)[e]	0,0630	

	Palbociclib+ Fulvestrant N=266	**Placebo+ Fulvestrant N=132**
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[b] [95%-KI][c]	10,5 [10,5; 12,1]	8,6 [4,6; 8,6]
a: stratifiziert nach den Faktoren stratifiziert nach den Faktoren dokumentierter Sensitivität gegenüber einer vorangegangenen Hormontherapie (ja vs. nein) und Präsenz von viszeralen Metastasen (ja vs. nein)		
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+Fulvestrant		
e: zweiseitiger p-Wert		
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht		

Die Analyse bezüglich der Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mit dem EORTC QLQ-BR23 weist bei Betrachtung des HR bei postmenopausalen Patientinnen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen auf.

Tabelle 4-61: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23 (klinisch signifikante Abnahme des Scores um ≥10 Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, PRO-Analysis-Set, **prä-/perimenopausale Patientinnen**)

	Palbociclib+ Fulvestrant N=69	**Placebo+ Fulvestrant N=34**
Körperbild		
Anzahl Ereignisse n (%)	26 (37,7)	9 (26,5)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[d]	1,34	
[95%-KI]	[0,62; 2,91]	
p-Wert (Log-Rank Test)[e]	0,46611	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[b] [95%-KI][c]	6,7 [3,3; NE]	NE [2,8; NE]
Sexuelle Aktivität		
Anzahl Ereignisse n (%)	22 (31,9)	7 (20,6)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[d]	1,37	
[95%-KI]	[0,57; 3,30]	
p-Wert (Log-Rank Test)[e]	0,4878	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[b] [95%-KI][c]	6,7 [5,0; NE]	8,7 [NE; NE]
Freude an Sex		
Anzahl Ereignisse n (%)	18 (26,1)	4 (11,8)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[d]	1,16	
[95%-KI]	[0,31; 4,35]	
p-Wert (Log-Rank Test)[e]	0,8046	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[b] [95%-KI][c]	7,3 [3,6; NE]	6,5 [2,0; 6,5]
Zukunftsperspektive		
Anzahl Ereignisse n (%)	21 (30,4)	8 (23,5)
Stratifizierte Analyse[a]		
HR[d]	1,13	
[95%-KI]	[0,49; 2,58]	
p-Wert (Log-Rank Test)[e]	0,7621	

	Palbociclib+ Fulvestrant N=69	**Placebo+ Fulvestrant N=34**
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[b] [95%-KI][c]	8,5 [7,3; NE]	NE [2,8; NE]

a: stratifiziert nach den Faktoren stratifiziert nach den Faktoren dokumentierter Sensitivität gegenüber einer vorangegangenen Hormontherapie (ja vs. nein) und Präsenz von viszeralen Metastasen (ja vs. nein)

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+Fulvestrant

e: zweiseitiger p-Wert

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht

Die Analyse bezüglich der Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mit dem EORTC QLQ-BR23 weist bei Betrachtung des HR bei prä-/perimenopausalen Patientinnen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen auf.

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Baseline und Veränderung von Baseline zu Behandlungsende) anhand des EORTC QLQ-BR23 aus RCT (MMRM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, PRO-Analysis-Set, **Gesamtpopulation)**

	Palbociclib+Fulvestrant N | BL (SD) | N | Δ (SD)	**Placebo+Fulvestrant N | BL (SD) | N | Δ (SD)**	**MWD[a] [95%-KI]; p-Wert**
Körperbild	333 | 74,8 (27,20) | 82 | -1,3 (28,07)	164 | 73,8 (29,16) | 74 | 2,3 (20,33)	2,3 [-0,7, 5,2]; 0,1386
Sexuelle Aktivität	321 | 16,1 (21,46) | 81 | -4,7 (16,08)	164 | 13,9 (20,58) | 72 | -0,2 (18,23)	-0,8 [-3,1, 1,6]; 0,5235
Freude an Sex	141 | 44,9 (30,34) | 24 | -9,7 (20,80)	64 | 37,0 (34,18) | 19 | -5,3 (25,49)	1,4 [-4,4, 7,3]; 0,6271
Zukunftsperspektive	333 | 43,1 (32,17) | 81 | -2,5 (30,63)	165 | 43,6 (30,93) | 75 | 0,9 (30,00)	3,6 [-0,5, 7,6]; 0,0845

a: Analyse basiert auf einem MMRM-Modell

Δ: Differenz Endwert-Baseline; BL: Baseline; MMRM: Mixed Model of Repeated Measures; MWD: Mittelwertdifferenz der Veränderungen von Baseline zu Behandlungsende; SD: Standardabweichung

Die Analyse bezüglich der Veränderung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mit dem EORTC QLQ-BR23 weist bei Betrachtung der MWD in der Gesamtpopulation keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen auf.

Körperbild

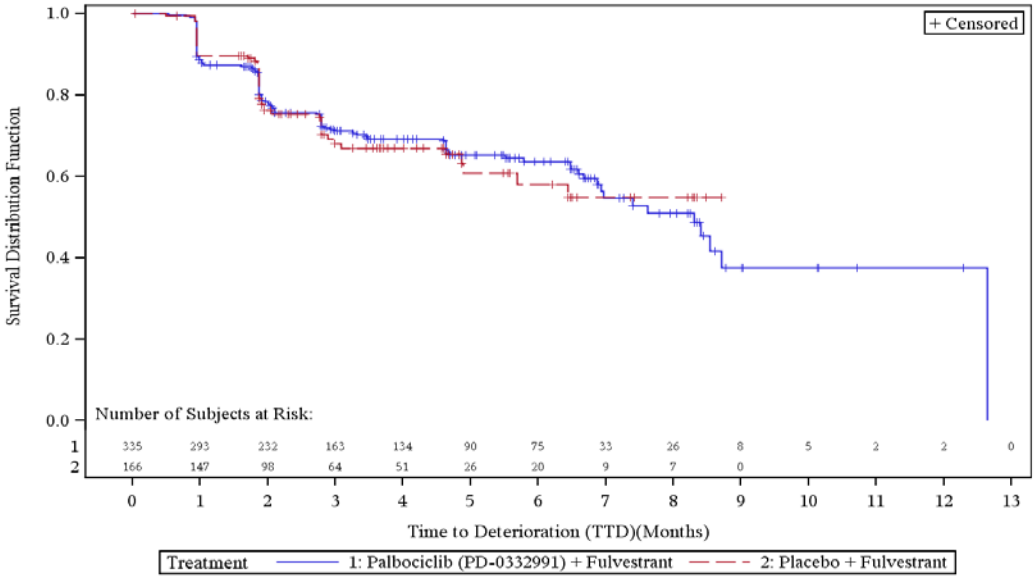

Abbildung 67: Kaplan-Meier-Plot für Körperbild aus RCT (**Gesamtpopulation**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

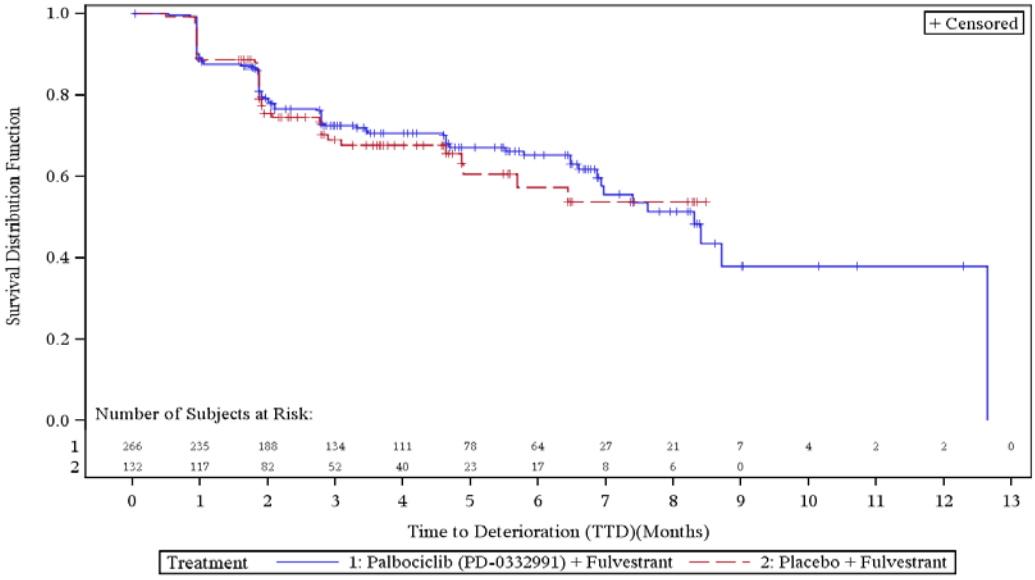

Abbildung 68: Kaplan-Meier-Plot für Körperbild aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

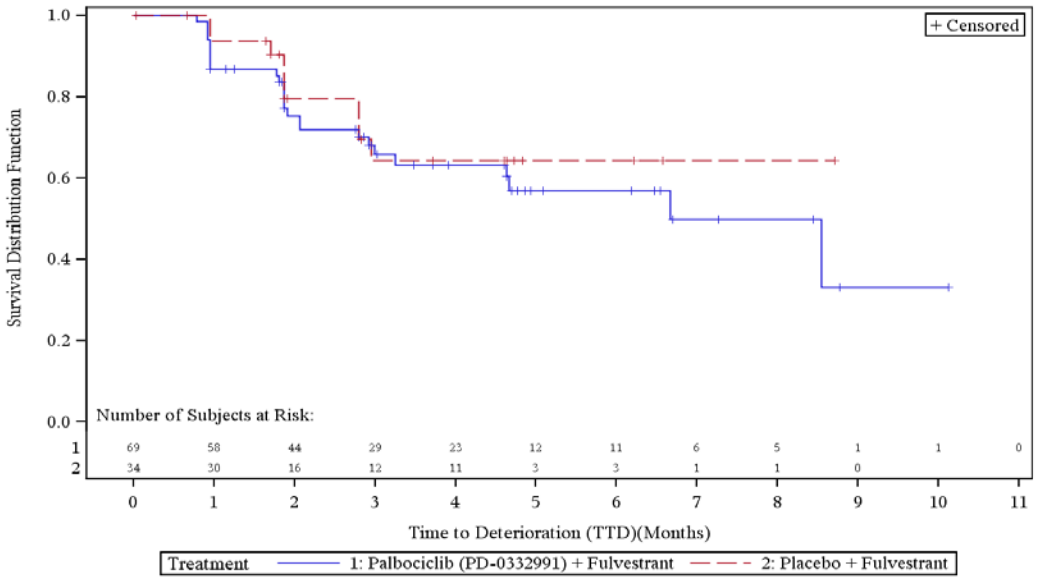

Abbildung 69: Kaplan-Meier-Plot für Körperbild aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

Sexuelle Aktivität

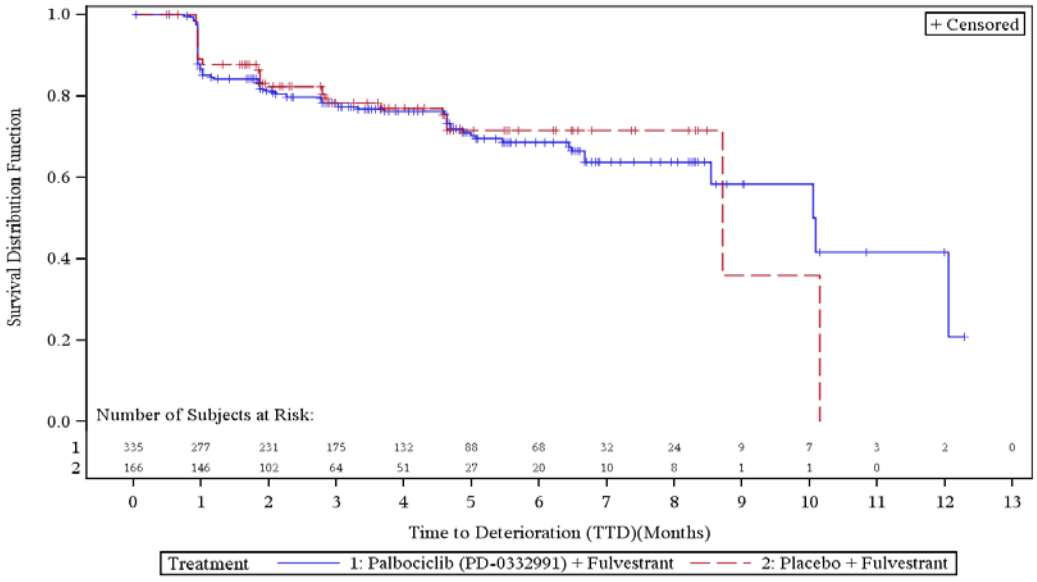

Abbildung 70: Kaplan-Meier-Plot für Sexuelle Aktivität aus RCT (**Gesamtpopulation**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

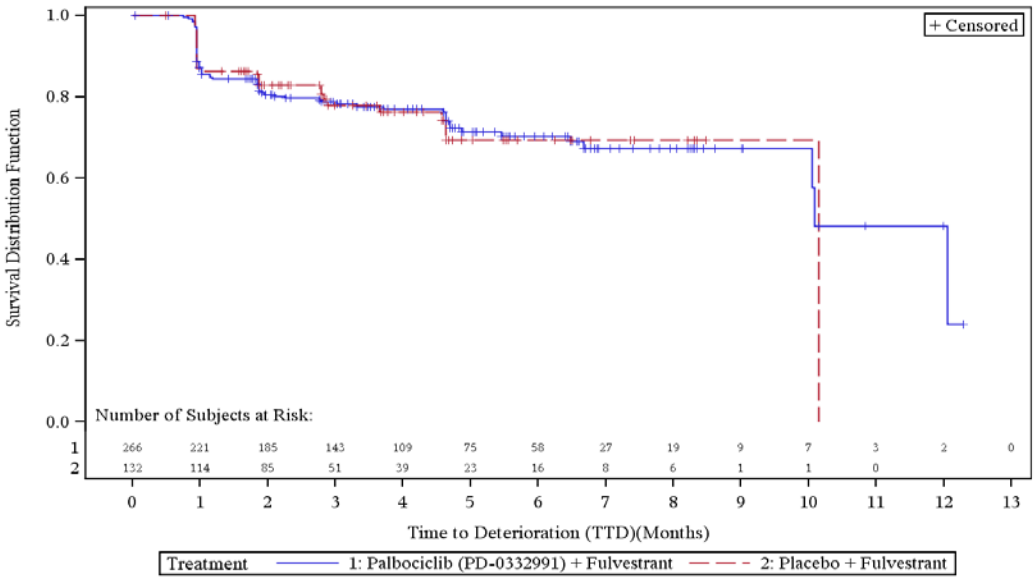

Abbildung 71: Kaplan-Meier-Plot für Sexuelle Aktivität aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

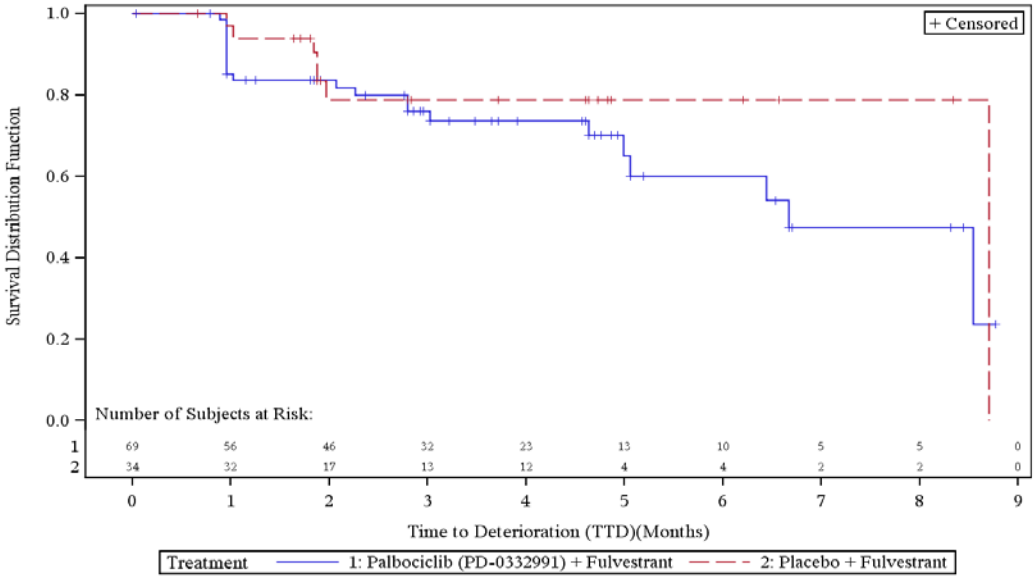

Abbildung 72: Kaplan-Meier-Plot für Sexuelle Aktivität aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

Freude an Sex

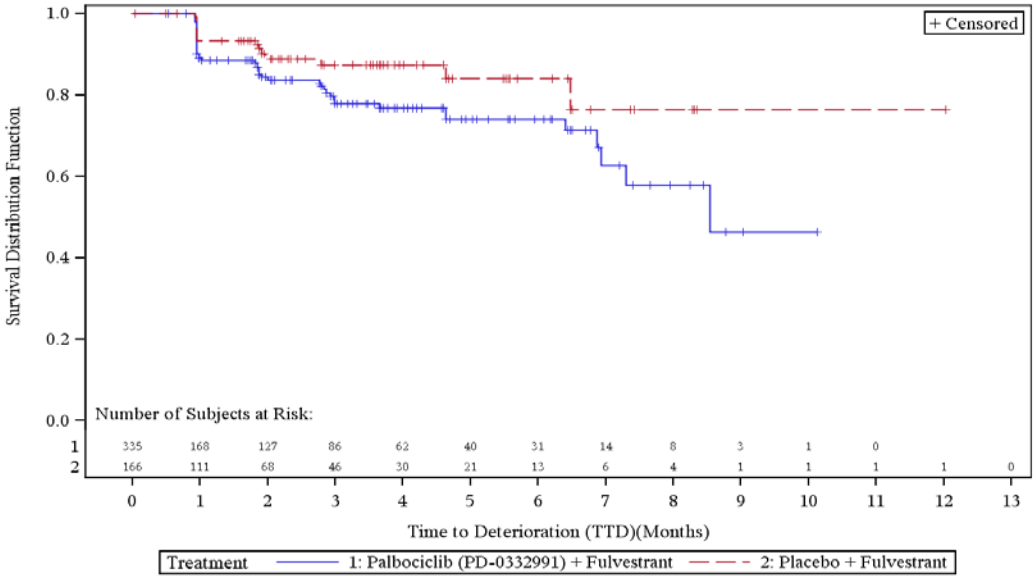

Abbildung 73: Kaplan-Meier-Plot für Freude an Sex aus RCT (**Gesamtpopulation**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

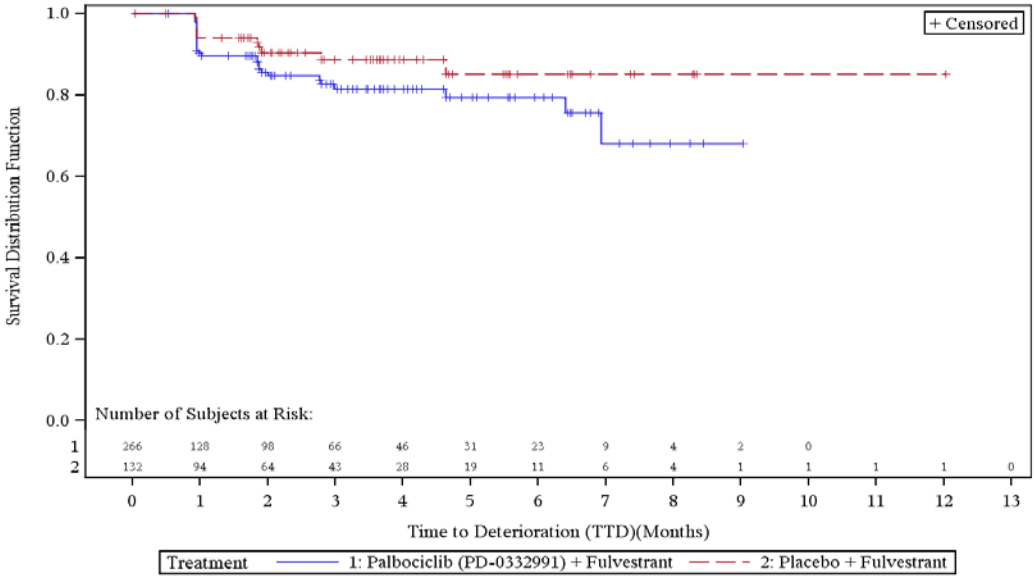

Abbildung 74: Kaplan-Meier-Plot für Freude an Sex aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

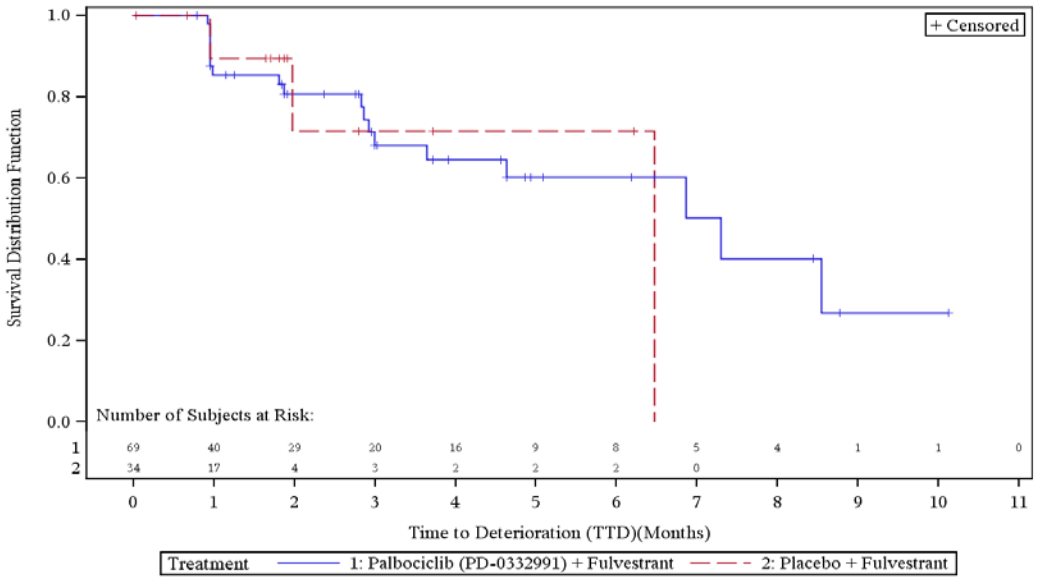

Abbildung 75: Kaplan-Meier-Plot für Freude an Sex aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

Zukunftsperspektive

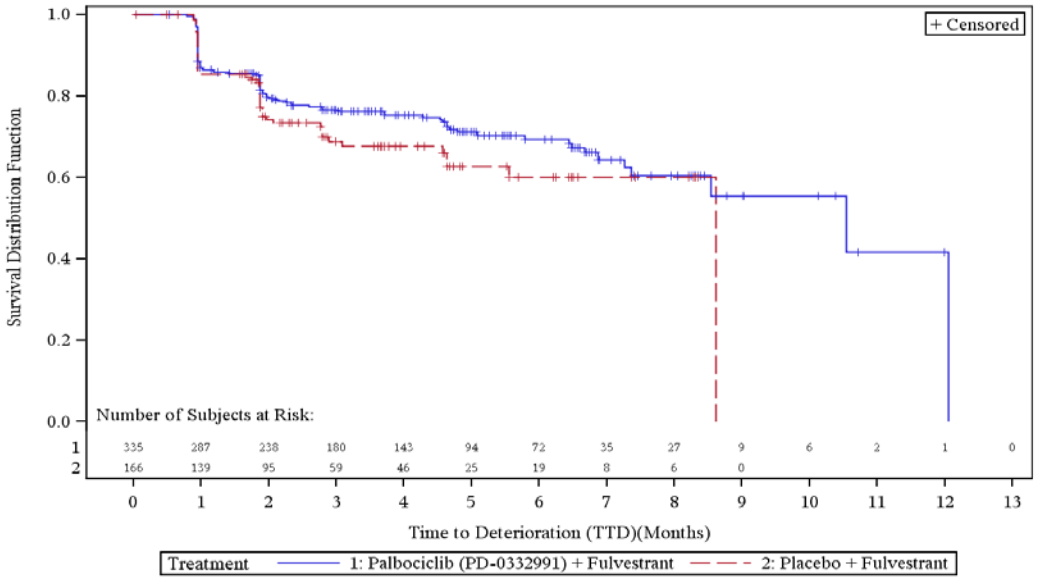

Abbildung 76: Kaplan-Meier-Plot für Zukunftsperspektive aus RCT (**Gesamtpopulation**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

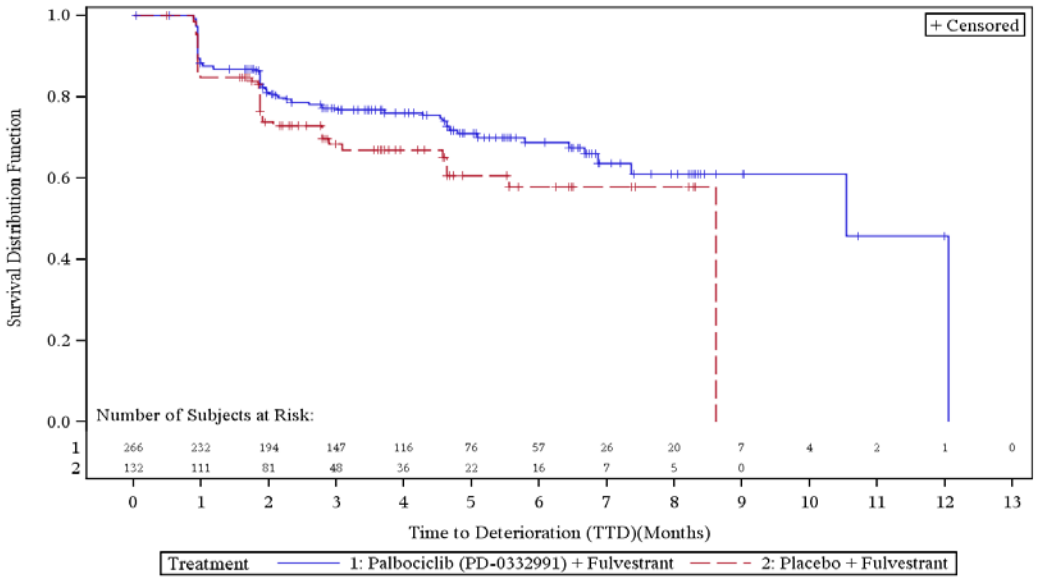

Abbildung 77: Kaplan-Meier-Plot für Zukunftsperspektive aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

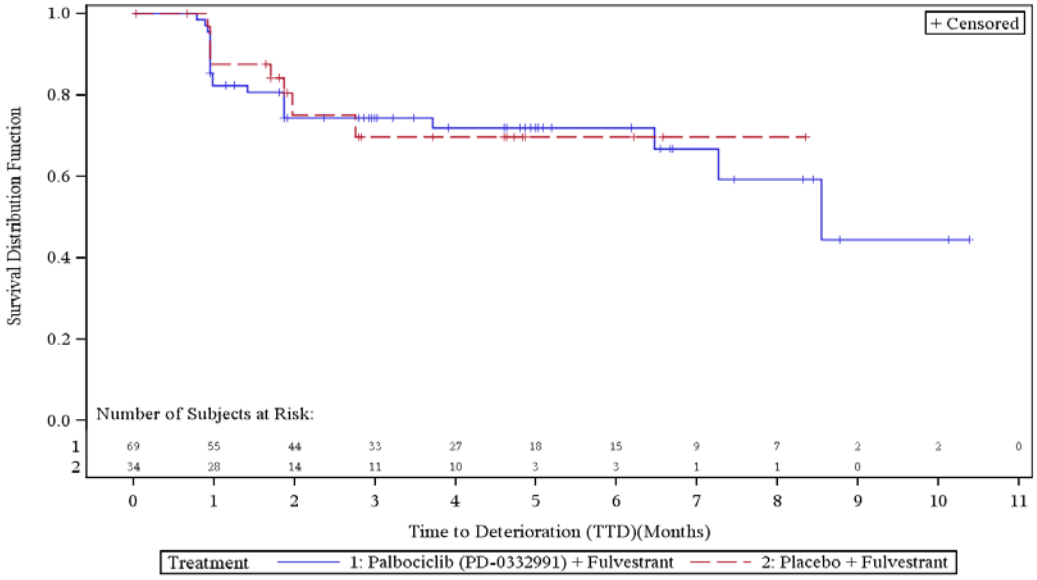

Abbildung 78: Kaplan-Meier-Plot für Zukunftsperspektive aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**, TTD); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

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.

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Palbociclib+Fulvestrant vorliegt, werden keine Meta-Analysen durchgeführt. 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 4-63: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
PALOMA-3	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 Fachinformation von Palbociclib und Fulvestrant) 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 Es liegen Analysen zu zwei Datenschnitten vor, der erste Datenschnitt 05.12.2014 ist der im CSR verwendete, es werden zusätzliche Analysen zum Datenschnitt vom 31.07.2015 dargestellt.
CSR: Studienbericht; 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	

In der Studie PALOMA-3 wurden folgende UE von besonderem Interesse präspezifiziert:

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 (standardisierte MedDRA-Abfrage [Standardized MedDRA Query, 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 besonderem Interesse, soweit Ereignisse auftraten, dargestellt.

Die unter 2. zusammengefassten UE werden nicht dargestellt. Die in tierexperimentellen Studien unter einem wesentlich höheren Wirkstoffspiegel gefundenen Hinweise auf einen Einfluss von Palbociclib auf die Augenfunktion bestätigten sich in der Studie PALOMA-3 nicht. In einem 27-Wochen-intermittierenden Dosierungszyklus wurden bei Ratten Veränderungen am Auge (Cataract, Linsendegeneration, insbesondere männliche Ratten mit einer Dosis von ≥30 mg/kg/Tag) beobachtet. Die Dosis von ≥30 mg/kg/Tag entspricht dem

11-fachen der empfohlenen Area Under the Curve (AUC) beim Menschen und liegt damit weit über dem praktischen Dosierungsbereich (87). Weitere Auswirkungen auf klinische Ergebnisse sind daher nicht zu erwarten. Die Daten aus der PALOMA-3 zeigen einen einzigen Fall von Cataract (Cataract nuclear, Asiatische Patientin, Grad 1, die Therapie konnte unverändert weitergeführt werden) und wenige Fälle von visuellen Störungen, meist von Grad 1 (Visuelle Trübung: 15 Fälle mit Grad 1, 2 Fälle mit Grad 2; verminderte visuelle Aktivität jeweils einmal Grad 1 und Grad 2 und visuelle Beeinträchtigung, 3 Fälle Grad 1 und 2 Fälle Grad 2). In der Placebo+Fulvestrant-Gruppe traten insgesamt 4 Fälle Grad 1 auf (3 Fälle von visueller Trübung/Verschwimmen und ein Fall von visueller Beeinträchtigung). Unter Berücksichtigung der 2:1-Randomisierung wurden unter Palbociclib+Fulvestrant bei 6,7% der Patientinnen (23 von 345) Beschwerden bezüglich der weiter gefassten Gruppierung von Augenlinsenbeeinträchtigung festgestellt und in der Vergleichsgruppe bei 2,3% der Patientinnen (4 von 172) (22, 104). In der aktuellen US-Fachinformation werden 6% vs. 2% (Grad 1 und/oder 2) visuelle Trübung angegeben (87). Die Exposition der Patientinnen im Palbociclib+Fulvestrant-Arm der Studie ist aufgrund des längeren progressionsfreien Überlebens länger als im Vergleichsarm, was die angegebenen Häufigkeiten relativiert.

Die unter 3. dargestellten UE von besonderem Interesse werden nicht dargestellt, da sich aus den tierexperimentellen Daten keine spezifischen klinischen Hinweise auf respiratorische Störungen unter Palbociclib ableiten ließen (104). Dies zeigt sich auch in den Ergebnissen der Studie PALOMA-3. Es wurde generell keine Pneumonitis beobachtet. Die Zahl der Pneumonien war in beiden Studienarmen gering, unter der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant gab es 2 Fälle vom Grad 1 oder 2 sowie 1 Fall Grad 3, unter der Behandlung mit Placebo+Fulvestrant 3 Fälle Grad 1/2 sowie 1 Fall Grad 3 (94).

Die unter 4. dargestellten UE von besonderem Interesse werden nicht dargestellt, da in der Studie PALOMA-3 bezüglich kardiovaskulärer Erkrankungen kein relevanter Behandlungseffekt zu beobachten war. 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 (87). Dies spiegelt sich auch im klinischen Bild wieder: Ein einziger Fall mit verlängertem QT-Intervall (Grad 3) im Echokardiogramm wurde unter Palbociclib+Fulvestrant in der Studie PALOMA-3 beobachtet. Die Änderungen des Echokardiogramms im Vergleich zur Baseline waren generell in allen Parametern schwach ausgeprägt und wiesen insgesamt keine relevanten Unterschiede zwischen beiden Studienarmen auf. Lediglich das Post-Baseline QTcB (QT korrigiert nach Bazett's Methode)-Intervall ≥500 ms trat im Prüfsubstanzarm etwas häufiger auf als im Placebo-Arm (5,5% vs. 1,4%) (104). 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 4-64: 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-3	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.

Die Endpunkterheber sowie die Patientinnen waren in der Studie PALOMA-3 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 wurden während der Behandlung bis 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben. Durch die durchschnittlich längere Behandlungsdauer mit der Kombinationstherapie im Palbociclib+Fulvestrant-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.

Zwar wurde nur ein Teil der UE von besonderem Interesse als solche präspezifiziert, jedoch wurden im Laufe der Studie weitere UE aufgrund ihrer Häufigkeit oder ihres Zusammenhangs mit einer Wirkstoffklasse betrachtet. Da dies eine übliche Vorgehensweise ist, ist nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung auszugehen. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte können für den Endpunkt UE nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt in der Studie PALOMA-3 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.

Unterwünschte Ereignisse (Gesamtpopulation)

Tabelle 4-65: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, Safety-Analysis-Set, **Gesamtpopulation, Datenschnitt vom 05.12.2014**)

Endpunkt	Palbociclib+Fulvestrant n/345 (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	Placebo+Fulvestrant n/172 (%) 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]
SUE	33 (9,6) NE [NE; NE]	24 (14,0) NE [10,5; NE]	0,66 [0,39; 1,11]; 0,1163 0,69 [0,42; 1,12]; 0,1333 0,65 [0,37; 1,14]; 0,1355 -0,04 [-0,10; 0,02]; 0,1543
Therapieabbruch aufgrund UE	13 (3,8) NE [NE; NE]	7 (4,1) NE [NE; NE]	0,95 [0,38; 2,37]; 0,9039 0,93 [0,38; 2,28]; 0,8669 0,92 [0,36; 2,36]; 0,8669 -0,003 [-0,04; 0,03]; 0,8685
UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4	242 (70,1) 1,0 [0,9; 1,9]	31 (18,0) NE [NE; NE]	6,19 [4,25; 9,02]; <0,0001 3,89 [2,81; 5,39]; <0,0001 10,69 [6,80; 16,79]; <0,0001 0,52 [0,45; 0,60]; <0,0001
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Neutropenie	212/345 (61,4) 1,0 [1,0; 1,5]	3/172 (1,7) NE [NE; NE]	53,61 [17,14; 167,66]; <0,0001 35,23 [11,44; 108,50]; <0,0001 89,79 [28,09; 287,01]; <0,0001 0,60 [0,54; 0,65]; <0,0001
Anämie	88/345 (25,5) NE [NE; NE]	17/172 (9,9) NE [NE; NE]	2,73 [1,62; 4,59]; <0,0001 2,58 [1,59; 4,20]; 0,0001 3,12 [1,79; 5,44]; <0,0001 0,16 [0,09; 0,22]; <0,0001
Leukopenie	70/345 (20,3) NE [NE; NE]	2/172 (1,2) NE [NE; NE]	19,11 [4,69; 77,95]; <0,0001 17,45 [4,33; 70,31]; <0,0001 21,64 [5,24; 89,38]; <0,0001 0,19 [0,15; 0,24]; <0,0001
Thrombozyto-penie	40/345 (11,6) NE [NE; NE]	0/172 (0,0) NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; 40,50 [2,51; 654,71]; 0,0091 45,74 [2,79; 748,45]; 0,0073 0,12 [0,08; 0,15]; <0,0001

Endpunkt	Palbociclib+Fulvestrant n/345 (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	Placebo+Fulvestrant n/172 (%) 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]
Febrile Neutropenie	2/345 (0,6) NE [NE; NE]	1/172 (0,6) NE [NE; NE]	1,01 [0,09; 11,12]; 0,9946 1,00 [0,09; 10,92]; 0,9981 1,00 [0,09; 11,07]; 0,9981 0,00 [-0,01; 0,01]; 0,9981
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Fatigue	131/345 (38,0) NE [8,5; NE]	46/172 (26,7) NE [NE; NE]	1,44 [1,03; 2,01]; 0,0328 1,42 [1,07; 1,88]; 0,0147 1,68 [1,12; 2,51]; 0,0117 0,11 [0,03; 0,20]; 0,0085
Asthenie	23/345 (6,7) NE [NE; NE]	8/172 (4,7) NE [NE; NE]	1,38 [0,62; 3,09]; 0,4279 1,43 [0,65; 3,14]; 0,3678 1,46 [0,64; 3,35]; 0,3656 0,02 [-0,02; 0,06]; 0,3356
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Übelkeit	100/345 (29,0) NE [NE; NE]	45/172 (26,2) 10,8 [10,8; NE]	1,12 [0,79; 1,60]; 0,5144 1,11 [0,82; 1,50]; 0,5040 1,15 [0,76; 1,74]; 0,5010 0,03 [-0,05; 0,11]; 0,4961
Diarrhö	66/345 (19,1) NE [NE; NE]	30/172 (17,4) NE [NE; NE]	1,07 [0,70; 1,65]; 0,7516 1,10 [0,74; 1,62]; 0,6431 1,12 [0,70; 1,80]; 0,6419 0,02 [-0,05; 0,09]; 0,6377
Erbrechen	50/345 (14,5) NE [NE; NE]	21/172 (12,2) NE [NE; NE]	1,20 [0,72; 2,00]; 0,4825 1,19 [0,74; 1,91]; 0,4799 1,22 [0,71; 2,10]; 0,4777 0,02 [-0,04; 0,08]; 0,4663
Stomatitis	40/345 (11,6) NE [NE; NE]	4/172 (2,3) NE [NE; NE]	5,18 [1,85; 14,49]; 0,0005 4,99 [1,81; 13,71]; 0,0019 5,51 [1,94; 15,66]; 0,0014 0,09 [0,05; 0,13]; <0,0001
Erkrankungen des Nervensystems			
Kopfschmerzen	73/345 (21,2) NE [NE; NE]	30/172 (17,4) 12,4 [NE; NE]	1,24 [0,80; 1,90]; 0,3284 1,21 [0,83; 1,78]; 0,3236 1,27 [0,79; 2,03]; 0,3194 0,04 [-0,03; 0,11]; 0,3063

Endpunkt	Palbociclib+Fulvestrant n/345 (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	Placebo+Fulvestrant n/172 (%) 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]
Schwindelgefühl	37/345 (10,7) NE [NE; NE]	16/172 (9,3) NE [NE; NE]	1,14 [0,63; 2,05]; 0,6622 1,15 [0,66; 2,01]; 0,6167 1,17 [0,63; 2,17]; 0,6157 0,01 [-0,04; 0,07]; 0,6078
Untersuchungen			
Verminderte Leukozytenzahl	92/345 (26,7) NE [NE; NE]	5/172 (2,9) NE [NE; NE]	10,80 [4,39; 26,58]; <0,0001 9,17 [3,80; 22,14]; <0,0001 12,15 [4,84; 30,51]; <0,0001 0,24 [0,18; 0,29]; <0,0001
Erhöhte Aspartat-Aminotrans-ferase	19/345 (5,5) NE [NE; NE]	8/172 (4,7) NE [NE; NE]	1,17 [0,51; 2,67]; 0,7132 1,18 [0,53; 2,65]; 0,6810 1,19 [0,51; 2,79]; 0,6805 0,01 [-0,03; 0,05]; 0,6720
Erhöhte Gamma-Glutamyl-transferase	1/345 (0,3) NE [NE; NE]	0/172 (0,0) NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; 1,50 [0,06; 36,63]; 0,8036 1,50 [0,06; 37,07]; 0,8035 0,00 [-0,01; 0,01]; 0,5913
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			
Arthralgie	45/345 (13,0) NE [NE; NE]	28/172 (16,3) NE [11,1; NE]	0,75 [0,47; 1,20]; 0,2328 0,80 [0,52; 1,24]; 0,3179 0,77 [0,46; 1,29]; 0,3204 -0,03 [-0,10; 0,03]; 0,3339
Rücken-schmerzen	39/345 (11,3) NE [10,8; NE]	26/172 (15,1) NE [NE; NE]	0,68 [0,42; 1,13]; 0,1361 0,75 [0,47; 1,19]; 0,2169 0,72 [0,42; 1,22]; 0,2195 -0,04 [-0,10; 0,02]; 0,2364
Schmerzen des Bewegungs-apparates	20/345 (5,8) NE [11,2; NE]	11/172 (6,4) NE [NE; NE]	0,84 [0,40; 1,77]; 0,6541 0,91 [0,44; 1,85]; 0,7871 0,90 [0,42; 1,93]; 0,7873 -0,01 [-0,05; 0,04]; 0,7903
Knochen-schmerzen	16/345 (4,6) NE [11,7; NE]	7/172 (4,1) NE [NE; NE]	1,12 [0,46; 2,73]; 0,7991 1,14 [0,48; 2,72]; 0,7683 1,15 [0,46; 2,84]; 0,7681 0,01 [-0,03; 0,04]; 0,7632

Endpunkt	Palbociclib+Fulvestrant n/345 (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	Placebo+Fulvestrant n/172 (%) 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]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
Haarausfall	51/345 (14,8) NE [NE; NE]	10/172 (5,8) NE [NE; NE]	2,69 [1,36; 5,30]; 0,0030 2,54 [1,32; 4,88]; 0,0051 2,81 [1,39; 5,68]; 0,0040 0,09 [0,04; 0,14]; 0,0006
Hautausschlag	49/345 (14,2) NE [NE; NE]	8/172 (4,7) NE [NE; NE]	3,26 [1,54; 6,88]; 0,0010 3,05 [1,48; 6,30]; 0,0025 3,39 [1,57; 7,34]; 0,0019 0,10 [0,05; 0,14]; 0,0001
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Verminderter Appetit	44/345 (12,8) NE [NE; NE]	13/172 (7,6) NE [NE; NE]	1,68 [0,90; 3,11]; 0,0982 1,69 [0,93; 3,05]; 0,0827 1,79 [0,94; 3,42]; 0,0788 0,05 [0,00; 0,10]; 0,0543
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Dyspnoe	37/345 (10,7) NE [NE; NE]	11/172 (6,4) NE [NE; NE]	1,70 [0,87; 3,33]; 0,1193 1,68 [0,88; 3,21]; 0,1178 1,76 [0,87; 3,54]; 0,1139 0,04 [-0,01; 0,09]; 0,0835
Lungenembolie	3/345 (0,9) NE [NE; NE]	0/172 (0,0) NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; 3,50 [0,18; 67,38]; 0,4064 3,53 [0,18; 68,64]; 0,4055 0,01 [0,00; 0,02]; 0,1978
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Infektionen	118/345 (34,2) 12,1 [NE; NE]	42/172 (24,4) NE [9,5; NE]	1,48 [1,04; 2,10]; 0,0297 1,40 [1,04; 1,89]; 0,0282 1,61 [1,06; 2,43]; 0,0240 0,10 [0,02; 0,18]; 0,0185
Infektionen der oberen Atemwege	21/345 (6,1) NE [NE; NE]	7/172 (4,1) NE [NE; NE]	1,47 [0,62; 3,46]; 0,3736 1,50 [0,65; 3,45]; 0,3451 1,53 [0,64; 3,67]; 0,3428 0,02 [-0,02; 0,06]; 0,3087
Influenza	3/345 (0,9) NE [NE; NE]	8/172 (4,7) NE [NE; NE]	0,18 [0,05; 0,69]; 0,0049 0,19 [0,05; 0,70]; 0,0124 0,18 [0,05; 0,69]; 0,0121 -0,04 [-0,07; 0,00]; 0,0245

Endpunkt	Palbociclib+Fulvestrant n/345 (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	Placebo+Fulvestrant n/172 (%) 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]
a: schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage b: stratifiziert nach den Faktoren dokumentierte Sensitivität bezüglich vorangegangener hormoneller Therapie (ja vs. nein) und Präsenz von viszeralen Metastasen (ja vs. nein), zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Log-Rank Test c: zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Wald-Test CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis			

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, Safety-Analysis-Set, **Gesamtpopulation, Datenschnitt vom 31.07.2015**)

Endpunkt	Palbociclib+Fulvestrant n/345 (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	Placebo+Fulvestrant n/172 (%) 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]
SUE	53/345 (15,4) NE [NE; NE]	31/172 (18,0) NE [NE; NE]	0,80 [0,51; 1,24]; 0,3181 0,85 [0,57; 1,28]; 0,4379 0,83 [0,51; 1,34]; 0,4401 -0,03 [-0,10; 0,04]; 0,4491
Therapieabbruch aufgrund UE	19/345 (5,5) NE [NE; NE]	6/172 (3,5) NE [NE; NE]	1,55 [0,62; 3,87]; 0,3477 1,58 [0,64; 3,88]; 0,3197 1,61 [0,63; 4,11]; 0,3174 0,02 [-0,02; 0,06]; 0,2782
UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4	263/345 (76,2) 1,0 [0,9; 1,0]	39/172 (22,7) NE [NE; NE]	5,68 [4,05; 7,98]; <0,0001 3,36 [2,54; 4,46]; <0,0001 10,94 [7,08; 16,89]; <0,0001 0,54 [0,46; 0,61]; <0,0001
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Neutropenie	228/345 (66,1) 1,0 [1,0; 1,6]	4/172 (2,3) NE [NE; NE]	45,48 [16,91; 122,34] <0,0001 28,42 [10,76; 75,07] <0,0001 81,85 [29,62; 226,14] <0,0001 0,64 [0,58; 0,69] <0,0001
Anämie	100/345 (29,0) NE [NE; NE]	21/172 (12,2) NE [NE; NE]	2,56 [1,60; 4,09]; <0,0001 2,37 [1,54; 3,66]; <0,0001 2,93 [1,76; 4,90]; <0,0001 0,17 [0,10; 0,24]; <0,0001

Endpunkt	Palbociclib+Fulvestrant n/345 (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	Placebo+Fulvestrant n/172 (%) 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]
Leukopenie	89/345 (25,8) NE [NE; NE]	2/172 (1,2) NE [NE; NE]	24,80 [6,11; 100,70]; <0,0001 22,19 [5,53; 89,02]; <0,0001 29,55 [7,18; 121,61]; <0,0001 0,25 [0,20; 0,30]; <0,0001
Thrombozyto-penie	45/345 (13,0) NE [NE; NE]	0/172 (0,0) NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; 45,50 [2,82; 734,16]; 0,0071 52,24 [3,20; 853,28]; 0,0055 0,13 [0,09; 0,17]; <0,0001
Febrile Neutropenie	3/345 (0,9) NE [NE; NE]	1/172 (0,6) NE [NE; NE]	1,49 [0,16; 14,32]; 0,7281 1,50 [0,16; 14,27]; 0,7265 1,50 [0,15; 14,53]; 0,7263 0,00 [-0,01; 0,02]; 0,7066
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Fatigue	142/345 (41,2) NE [NE; NE]	50/172 (29,1) NE [NE; NE]	1,42 [1,03; 1,96]; 0,0311 1,42 [1,09; 1,85]; 0,0102 1,71 [1,15; 2,53]; 0,0076 0,12 [0,04; 0,21]; 0,0056
Asthenie	26/345 (7,5) NE [NE; NE]	9/172 (5,2) NE [NE; NE]	1,37 [0,64; 2,93]; 0,4136 1,44 [0,69; 3,01]; 0,3310 1,48 [0,68; 3,22]; 0,3285 0,02 [-0,02; 0,07]; 0,2982
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Übelkeit	117/345 (33,9) NE [NE; NE]	48/172 (27,9) NE [NE; NE]	1,25 [0,90; 1,75]; 0,1854 1,22 [0,92; 1,61]; 0,1751 1,33 [0,89; 1,98]; 0,1681 0,06 [-0,02; 0,14]; 0,1591
Diarrhö	81/345 (23,5) NE [NE; NE]	33/172 (19,2) NE [NE; NE]	1,18 [0,79; 1,77]; 0,4146 1,22 [0,85; 1,76]; 0,2731 1,29 [0,82; 2,03]; 0,2681 0,04 [-0,03; 0,12]; 0,2551
Erbrechen	65/345 (18,8) NE [NE; NE]	26/172 (15,1) NE [NE; NE]	1,26 [0,80; 1,98]; 0,3246 1,25 [0,82; 1,89]; 0,2999 1,30 [0,79; 2,14]; 0,2957 0,04 [-0,03; 0,10]; 0,2802

Endpunkt	Palbociclib+Fulvestrant n/345 (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	Placebo+Fulvestrant n/172 (%) 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]
Stomatitis	45/345 (13,0) NE [NE; NE]	5/172 (2,9) NE [NE; NE]	4,66 [1,85; 11,74]; 0,0003 4,49 [1,81; 11,10]; 0,0012 5,01 [1,95; 12,87]; 0,0008 0,10 [0,06; 0,14]; <0,0001
Erkrankungen des Nervensystems			
Kopfschmerzen	89/345 (25,8) NE [NE; NE]	34/172 (19,8) NE [NE; NE]	1,28 [0,86; 1,90]; 0,2189 1,31 [0,92; 1,85]; 0,1363 1,41 [0,90; 2,20]; 0,1303 0,06 [-0,02; 0,14]; 0,1167
Schwindelgefühl	44/345 (12,8) NE [NE; NE]	17/172 (9,9) NE [NE; NE]	1,25 [0,71; 2,19]; 0,4378 1,29 [0,76; 2,19]; 0,3449 1,33 [0,74; 2,41]; 0,3418 0,03 [-0,03; 0,09]; 0,3222
Untersuchungen			
Verminderte Leukozytenzahl	101/345 (29,3) NE [NE; NE]	7/172 (4,1) NE [NE; NE]	8,42 [3,91; 18,11]; <0,0001 7,19 [3,42; 15,14]; <0,0001 9,76 [4,42; 21,52]; <0,0001 0,25 [0,20; 0,31]; <0,0001
Erhöhte Aspartat-Amino-transferase	26/345 (7,5) NE [NE; NE]	9/172 (5,2) NE [NE; NE]	1,39 [0,65; 2,97]; 0,3906 1,44 [0,69; 3,01]; 0,3310 1,48 [0,68; 3,22]; 0,3285 0,02 [-0,02; 0,07]; 0,2982
Erhöhte Gamma-Glutamyl-transferase	1/345 (0,3) NE [NE; NE]	0/172 (0,0) NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; 1,50 [0,06; 36,63]; 0,8036 1,50 [0,06; 37,07]; 0,8035 0,00 [-0,01; 0,01]; 0,5913
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			
Arthralgie	55/345 (15,9) NE [NE; NE]	31/172 (18,0) NE [NE; NE]	0,82 [0,53; 1,27]; 0,3786 0,88 [0,59; 1,32]; 0,5480 0,86 [0,53; 1,40]; 0,5496 -0,02 [-0,09; 0,05]; 0,5557
Rücken-schmerzen	55/345 (15,9) NE [NE; NE]	30/172 (17,4) NE [NE; NE]	0,87 [0,56; 1,36]; 0,5393 0,91 [0,61; 1,37]; 0,6639 0,90 [0,55; 1,46]; 0,6647 -0,01 [-0,08; 0,05]; 0,6683

Endpunkt	Palbociclib+Fulvestrant n/345 (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	Placebo+Fulvestrant n/172 (%) 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]
Schmerzen des Bewegungs-apparates	29/345 (8,4) NE [NE; NE]	12/172 (7,0) NE [NE; NE]	1,17 [0,60; 2,30]; 0,6443 1,20 [0,63; 2,30]; 0,5727 1,22 [0,61; 2,46]; 0,5715 0,01 [-0,03; 0,06]; 0,5598
Knochen-schmerzen	20/345 (5,8) NE [NE; NE]	8/172 (4,7) NE [NE; NE]	1,21 [0,53; 2,75]; 0,6494 1,25 [0,56; 2,77]; 0,5891 1,26 [0,54; 2,93]; 0,5883 0,01 [-0,03; 0,05]; 0,5743
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
Haarausfall	62/345 (18,0) NE [NE; NE]	11/172 (6,4) NE [NE; NE]	2,85 [1,50; 5,41]; 0,0008 2,81 [1,52; 5,20]; 0,0010 3,21 [1,64; 6,27]; 0,0007 0,12 [0,06; 0,17]; <0,0001
Rash	58/345 (16,8) NE [NE; NE]	11/172 (6,4) NE [NE; NE]	2,85 [1,49; 5,43]; 0,0009 2,63 [1,42; 4,88]; 0,0022 2,96 [1,51; 5,80]; 0,0016 0,10 [0,05; 0,16]; 0,0001
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Verminderter Appetit	54/345 (15,7) NE [NE; NE]	14/172 (8,1) NE [NE; NE]	1,90 [1,06; 3,43]; 0,0291 1,92 [1,10; 3,36]; 0,0218 2,09 [1,13; 3,89]; 0,0192 0,08 [0,02; 0,13]; 0,0086
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Dyspnoe	46/345 (13,3) NE [NE; NE]	15/172 (8,7) NE [NE; NE]	1,52 [0,85; 2,73]; 0,1534 1,53 [0,88; 2,66]; 0,1326 1,61 [0,87; 2,98]; 0,1283 0,05 [-0,01; 0,10]; 0,1025
Lungenembolie	3/345 (0,9) NE [NE; NE]	0/172 (0,0) NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; 3,50 [0,18; 67,38]; 0,4064 3,53 [0,18; 68,64]; 0,4055 0,01 [0,00; 0,02]; 0,1978
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Infektionen allgemein	162/345 (47,0) 14,8 [10,2; NE]	53/172 (30,8) NE [NE; NE]	1,62 [1,18; 2,20]; 0,0023 1,52 [1,19; 1,96]; 0,0010 1,99 [1,35; 2,93]; 0,0005 0,16 [0,07; 0,25]; 0,0003

Endpunkt	Palbociclib+Fulvestrant n/345 (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	Placebo+Fulvestrant n/172 (%) 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]
Infektionen der oberen Atemwege	32/345 (9,3) NE [NE; NE]	12/172 (7,0) NE [NE; NE]	1,32 [0,68; 2,56]; 0,4127 1,33 [0,70; 2,52]; 0,3815 1,36 [0,68; 2,72]; 0,3790 0,02 [-0,03; 0,07]; 0,3564
Influenza	9/345 (2,6) NE [NE; NE]	8/172 (4,7) NE [NE; NE]	0,53 [0,21; 1,38]; 0,1891 0,56 [0,22; 1,43]; 0,2253 0,55 [0,21; 1,45]; 0,2260 -0,02 [-0,06; 0,02]; 0,2619

a: schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage
b: stratifiziert nach den Faktoren dokumentierte Sensitivität bezüglich vorangegangener hormoneller Therapie (ja vs. nein) und Präsenz von viszeralen Metastasen (ja vs. nein), zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Log-Rank Test
c: zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Wald-Test
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Rekurrente unerwünschte Ereignisse (Gesamtpopulation)

Tabelle 4-67: Ergebnisse für rekurrente unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, Safety-Analysis-Set, **Gesamtpopulation, Datenschnitt vom 05.12.2014**)

	Palbociclib+ Fulvestrant N=345	**Placebo+ Fulvestrant N=172**
SUE		
Andersen-Gill Modell		
HR	0,62	
[95%-KI]	[0,36; 1,08]	
p-Wert (Maximium-Likelihood)	0,0925	
Prentice-Williams-Peterson Modell (unstratifiziert[a])		
HR	0,65	
[95%-KI]	[0,41; 1,03]	
p-Wert (Maximium-Likelihood)	0,0692	
Prentice-Williams-Peterson Modell (stratifiziert[b])		
Zeit bis zum ersten Ereignis		
HR [95%-KI]	0,66 [0,39; 1,12]	
p-Wert (Maximium-Likelihood)	0,1212	
Zeit bis zum zweiten Ereignis		
HR [95%-KI]	0,409 [0,14; 1,21]	
p-Wert (Maximium-Likelihood)	0,1053	
Zeit bis zum dritten Ereignis		
HR [95%-KI]	1,00 [0,10; 10,46]	
p-Wert (Maximium-Likelihood)	1,0000	
Overall p-Wert (Wald (Sandwich) Test)	<0,0001	
UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4		
Andersen-Gill Modell		
HR	5,68	
[95%-KI]	[3,55; 9,08]	
p-Wert (Maximium-Likelihood)	<0,0001	
Prentice-Williams-Peterson Modell (unstratifiziert[a])		
HR	4,49	
[95%-KI]	[2,96; 6,80]	
p-Wert (Maximium-Likelihood)	<0,0001	

	Palbociclib+ Fulvestrant N=345	**Placebo+ Fulvestrant N=172**
Prentice-Williams-Peterson Modell (stratifiziert[b])		
Zeit bis zum ersten Ereignis		
HR [95%-KI]	7,43 [5,02; 11,00]	
p-Wert (Maximium-Likelihood)	<0,0001	
Zeit bis zum zweiten Ereignis		
HR [95%-KI]	1,23 [0,62; 2,43]	
p-Wert (Maximium-Likelihood)	0,5531	
Zeit bis zum dritten Ereignis		
HR [95%-KI]	1,11 [0,40; 3,08]	
p-Wert (Maximium-Likelihood)	0,8479	
Zeit bis zum vierten Ereignis		
HR [95%-KI]	1,57 [0,44; 5,59]	
p-Wert (Maximium-Likelihood)	0,4836	
Zeit bis zum fünften Ereignis		
HR [95%-KI]	0,87 [0,52; 1,46]	
p-Wert (Maximium-Likelihood)	0,5872	
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

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis

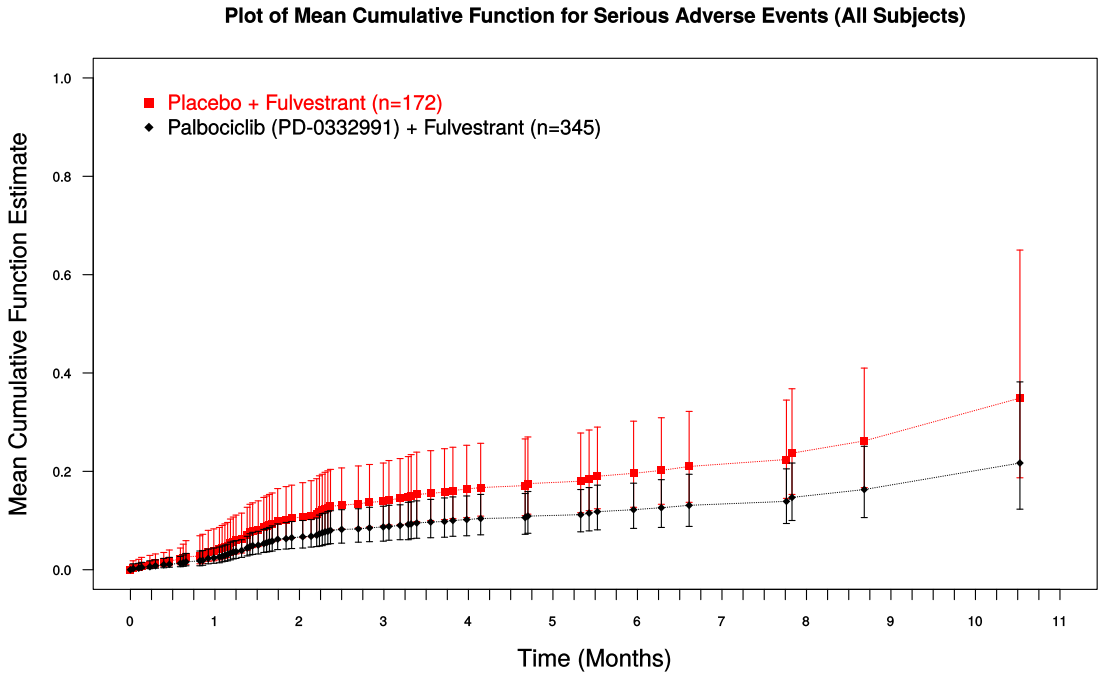

Abbildung 79: Mean-cumulative-function-Plot für SUE aus RCT (**Gesamtpopulation**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

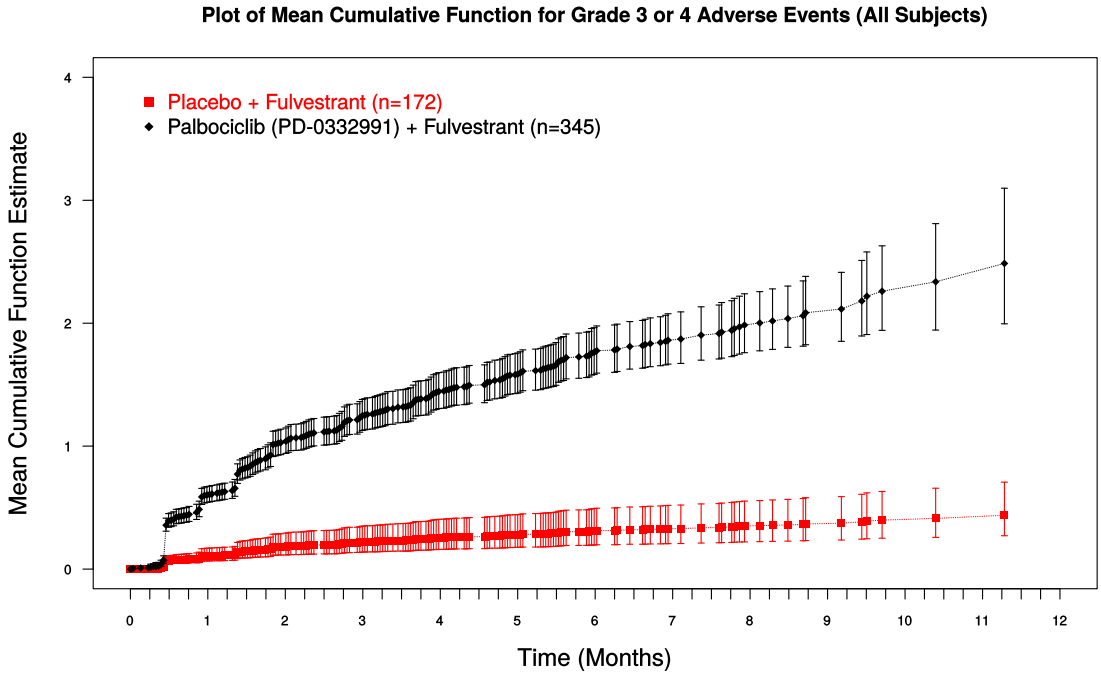

Abbildung 80: Mean-cumulative-function-Plot für UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 aus RCT (**Gesamtpopulation**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

Zusammenfassung der Ergebnisse zu UE in der Gesamtpopulation - Datenschnitt vom 05.12.2014

Alle im Folgenden diskutierten Analysen zu Unerwünschten Ereignisse beziehen sich auf den Datenschnitt vom 05.12.2104.

In der Gesamtpopulation trat im Palbociclib+Fulvestrant-Arm bei 97,7% der Patientinnen, im Placebo+Fulvestrant-Arm bei 89,0% der Patientinnen (mindestens) ein UE auf (22).

SUE traten bei 10% der Patientinnen im Palbociclib+Fulvestrant-Arm und bei 14% der Patientinnen im Placebo+Fulvestrant-Arm auf. Das HR [95%-KI] liegt bei 0,66 [0,39; 1,11], das keinen statistisch signifikanten Unterschied darstellt. 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 x-ten Ereignis einen numerischen, aber keinen statistisch signifikanten Behandlungseffekt. Der Overall p-Wert des Wald (Sandwich) Tests zeigt einen signifikanten (p<0,0001) Effekt zugunsten von Palbociclib+Fulvestrant.

Jeweils 4% der Patientinnen haben die Therapie aufgrund eines UE abgebrochen. Der Anteil, der Patientinnen, die aufgrund eines UE die Studienmedikation abgebrochen haben, ist in der gesamten Studie niedrig.

UE vom Grad 3 oder 4 traten bei 70% der Patientinnen im Palbociclib+Fulvestrant-Arm und bei 18% der Patientinnen im Placebo+Fulvestrant-Arm auf. Hier besteht ein signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Palbociclib+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 6,19 [4,25; 9,02], RR [95%-KI]: 3,89 [2,81; 5,39], beide p-Werte <0,0001). Der Behandlungseffekt zeigt sich auch in den Modellen für rekurrente Ereignisse (Andersen-Gill-Modell: HR [95%-KI]: 5,68 [3,55; 9,08], Prentice-Williams-Peterson Modell: HR [95%-KI]: 4,49 [2,96; 6,80], beide p-Werte <0,0001). Gemäß des Williams-Peterson Modells (stratifiziert) zeigt sich lediglich in der Zeit bis zum ersten Ereignis ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Palbociclib zwischen den beiden Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 7,43 [5,02; 11,00]; p<0,0001). Die Zeit bis zu weiteren Ereignissen unterscheidet sich nicht statistisch signifikant. Der Overall p-Wert des Wald (Sandwich) Tests zeigt einen signifikanten (p<0,0001) Effekt zuungunsten von Palbociclib.

Neutropenie trat im Palbociclib+Fulvestrant-Arm signifikant häufiger auf als im Placebo+Fulvestrant-Arm (RR [95%-KI]: 35,23 [11,44; 108,50]; p<0,0001), das HR liegt bei 53,61 (95%-KI: [17,14; 167,66]; p<0,0001).

Anämie trat im Palbociclib+Fulvestrant-Arm signifikant häufiger auf als im Placebo+Fulvestrant-Arm (RR [95%-KI]: 2,58 [1,59; 4,20]; p=0,0001), das HR liegt bei 2,73 (95%-KI: [1,62; 4,59]; p<0,0001).

Leukopenie trat im Palbociclib+Fulvestrant-Arm signifikant häufiger auf als im Placebo+Fulvestrant-Arm (RR [95%-KI]: 17,45 [4,33; 70,31]; p<0,0001), das HR liegt bei 19,11 (95%-KI: [4,69; 77,95]; p<0,0001).

Thrombozytopenie trat im Palbociclib+Fulvestrant-Arm signifikant häufiger auf als im Placebo+Fulvestrant-Arm (RR [95%-KI]: 40,50 [2,51; 654,71]; p=0,0091), das HR ist aufgrund fehlender Ereignisse im Placebo+Fulvestrant-Arm nicht berechenbar.

Fatigue trat im Palbociclib+Fulvestrant-Arm signifikant häufiger auf als im Placebo+Fulvestrant-Arm (RR [95%-KI]: 1,42 [1,07; 1,88]; p=0,0147), das HR liegt bei 1,44 (95%-KI: [1,03; 2,01]; p=0,0328).

Stomatitis trat im Palbociclib+Fulvestrant-Arm signifikant häufiger auf als im Placebo+Fulvestrant-Arm (RR [95%-KI]: 4,99 [1,81; 13,71]; p=0,0019), das HR liegt bei 5,18 (95%-KI: [1,85; 14,49]; p=0,0005).

Verminderte Leukozytenzahl trat im Palbociclib+Fulvestrant-Arm signifikant häufiger auf als im Placebo+Fulvestrant-Arm (RR [95%-KI]: 9,17 [3,80; 22,14]; p<0,0001), das HR liegt bei 10,8 (95%-KI: [4,39; 26,58]; p<0,0001).

Haarausfall trat im Palbociclib+Fulvestrant-Arm signifikant häufiger auf als im Placebo+Fulvestrant-Arm (RR [95%-KI]: 2,54 [1,32; 4,88]; p=0,0051), das HR liegt bei 2,69 (95%-KI: [1,36; 5,30]; p=0,0030).

Hautausschlag trat im Palbociclib+Fulvestrant-Arm signifikant häufiger auf als im Placebo+Fulvestrant-Arm (RR [95%-KI]: 3,05 [1,48; 6,30]; p=0,0025), das HR liegt bei 3,26 (95%-KI: [1,54; 6,88]; p=0,0010).

Infektionen traten im Palbociclib+Fulvestrant-Arm signifikant häufiger auf als im Placebo+Fulvestrant-Arm (RR [95%-KI]: 1,40 [1,04; 1,89]; p=0,0282), das HR liegt bei 1,48 (95%-KI: [1,04; 1,89]; p=0,0297).

Influenza trat im Palbociclib+Fulvestrant-Arm signifikant seltener auf als im Placebo+Fulvestrant-Arm (RR [95%-KI]: 0,19 [0,05; 0,70]; p=0,0124), das HR liegt bei 0,18 (95%-KI: [0,05; 0,69]; p=0,0049).

Bei den Endpunkten Febrile Neutropenie, Asthenie, Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Erhöhte Aspartat-Aminotransferase, Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase, Arthralgie, Rückenschmerzen, Schmerzen des Bewegungsapparates, Knochenschmerzen, Verminderter Appetit, Dyspnoe, Lungenembolie und Infektionen der oberen Atemwege gab es bezüglich der Häufigkeit und des HR nur geringfügige Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, die statistisch nicht signifikant sind.

Unerwünschte Ereignisse (postmenopausale Patientinnen)

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, Safety-Analysis-Set, **postmenopausale Patientinnen, Datenschnitt vom 05.12.2014**)

Studie	Palbociclib+Fulvestrant n/274 (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	Placebo+Fulvestrant n/136 (%) 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]
SUE	26 (9,5) NE [NE; NE]	18 (13,2) NE [10,5; NE]	0,70 [0,38; 1,27]; 0,2359 0,72 [0,41; 1,26]; 0,2481 0,69 [0,36; 1,30]; 0,2505 -0,04 [-0,10; 0,03]; 0,2709
Therapieabbruch aufgrund UE	8 (2,9) NE [NE; NE]	7 (5,1) NE [NE; NE]	0,57 [0,21; 1,58]; 0,2757 0.57 [0.21; 1.53]; 0.2633 0.55 [0.20; 1.56]; 0.2642 -0.02 [-0.06; 0.02]; 0.3003
UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4	185 (67,5) 1,0 [1,0; 1,4]	22 (16,2) NE [NE; NE]	6,56 [4,21; 10,22]; <0,0001 4,17 [2,82; 6,172]; <0,0001 10,77 [6,39; 18,15];<0,0001 0,51 [0,43; 0,60]; <0,0001
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Neutropenie	166/274 (60,6) 1,4 [1,0; 1,9]	3/136 (2,2) NE [NE; NE]	41,47 [13,23; 130,00]; <0,0001 27,46 [8,93; 84,44]; <0,0001 68,14 [21,16; 219,48]; <0,0001 0,58 [0,52; 0,65]; <0,0001
Anämie	73/274 (26,6) NE [NE; NE]	15/136 (11,0) NE [NE; NE]	2,57 [1,47; 4,48]; 0,0006 2,42 [1,44; 4,05]; 0,0008 2,93 [1,61; 5,34]; 0,0004 0,16 [0,08; 0,23]; <0,0001
Leukopenie	55/274 (20,1) NE [NE; NE]	2/136 (1,5) NE [NE; NE]	15,00 [3,66; 61,51]; <0,0001 13,65 [3,38; 55,12]; 0,0002 16,83 [4,04; 70,11]; 0,0001 0,19 [0,13; 0,24]; <0,0001
Thrombozyto-penie	31/274 (11,3) NE [NE; NE]	0/136 (0,0) NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; 31,39 [1,94; 509,04]; 0,0153 35,32 [2,14; 581,67]; 0,0126 0,11 [0,07; 0,15]; <0,0001

Studie	**Palbociclib+Fulvestrant n/274 (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Placebo+Fulvestrant n/136 (%) 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]**
Febrile Neutropenie	2/274 (0,7) NE [NE; NE]	1/136 (0,7) NE [NE; NE]	0,98 [0,09; 10,82]; 0,9878 0,99 [0,09; 10,85]; 0,9952 0,99 [0,09; 11,04]; 0,9952 0,00 [-0,02; 0,02]; 0,9952
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Fatigue	108/274 (39,4) NE [6,7; NE]	35/136 (25,7) NE [NE; NE]	1,58 [1,08; 2,31]; 0,0169 1,53 [1,11; 2,11]; 0,0092 1,88 [1,19; 2,96]; 0,0066 0,14 [0,04; 0,23]; 0,0041
Asthenie	21/274 (7,7) NE [NE; NE]	4/136 (2,9) NE [NE; NE]	2,61 [0,90; 7,59]; 0,0680 2,61 [0,91; 7,44]; 0,0736 2,74 [0,92; 8,14]; 0,0699 0,05 [0,00; 0,09]; 0,0290
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Übelkeit	75/274 (27,4) NE [NE; NE]	33/136 (24,3) NE [10,8; NE]	1,16 [0,77; 1,75]; 0,4815 1,13 [0,79; 1,61]; 0,5047 1,18 [0,73; 1,89]; 0,5015 0,03 [-0,06; 0,12]; 0,4953
Diarrhö	50/274 (18,2) NE [NE; NE]	24/136 (17,6) NE [8,6; NE]	1,03 [0,63; 1,67]; 0,9170 1,03 [0,67; 1,61]; 0,8817 1,04 [0,61; 1,78]; 0,8816 0,01 [-0,07; 0,08]; 0,8810
Erbrechen	36/274 (13,1) NE [NE; NE]	14/136 (10,3) NE [NE; NE]	1,28 [0,69; 2,37]; 0,4367 1,28 [0,71; 2,28]; 0,4113 1,32 [0,68; 2,54]; 0,4083 0,03 [-0,04; 0,09]; 0,3901

Studie	Palbociclib+Fulvestrant n/274 (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	Placebo+Fulvestrant n/136 (%) 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]
Stomatitis	28/274 (10,2) NE [NE; NE]	3/136 (2,2) NE [NE; NE]	4,80 [1,46; 15,79]; 0,0043 4,63 [1,43; 14,97]; 0,0104 5,05 [1,51; 16,91]; 0,0087 0,08 [0,04; 0,12]; 0,0003
Erkrankungen des Nervensystems			
Kopfschmerzen	59/274 (21,5) NE [NE; NE]	21/136 (15,4) 12,4 [NE; NE]	1,46 [0,88; 2,43]; 0,1369 1,39 [0,89; 2,19]; 0,1508 1,50 [0,87; 2,60]; 0,1445 0,06 [-0,02; 0,14]; 0,1250
Schwindelgefühl	27/274 (9,9) NE [NE; NE]	10/136 (7,4) NE [NE; NE]	1,33 [0,64; 2,74]; 0,4422 1,34 [0,67; 2,69]; 0,4095 1,38 [0,65; 2,94]; 0,4069 0,03 [-0,03; 0,08]; 0,3839
Untersuchungen			
Verminderte Leukozytenzahl	69/274 (25,2) NE [NE; NE]	4/136 (2,9) NE [NE; NE]	9,78 [3,57; 26,79]; <0,0001 8,56 [3,19; 22,97]; <0,0001 11,11 [3,96; 31,16]; <0,0001 0,22 [0,16; 0,28]; <0,0001
Erhöhte Aspartat-Amino-transferase	15/274 (5,5) NE [NE; NE]	8/136 (5,9) NE [NE; NE]	0,91 [0,39; 2,15]; 0,8302 0,93 [0,40; 2,14]; 0,8657 0,93 [0,38; 2,24]; 0,8658 0,00 [-0,05; 0,04]; 0,8673
Erhöhte Gamma-Glutamyl-transferase	1/274 (0,4) NE [NE; NE]	0/136 (0,0) NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; 1,49 [0,06; 36,45]; 0,8052 1,50 [0,06; 37,00]; 0,8052 0,00 [-0,01; 0,02]; 0,5916

Studie	Palbociclib+Fulvestrant n/274 (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	Placebo+Fulvestrant n/136 (%) 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]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			
Arthralgie	33/274 (12,0) NE [NE; NE]	22/136 (16,2) NE [11,1; NE]	0,71 [0,41; 1,21]; 0,2071 0,74 [0,45; 1,23]; 0,2463 0,71 [0,40; 1,27]; 0,2492 -0,04 [-0,11; 0,03]; 0,2666
Rücken-schmerzen	27/274 (9,9) NE [10,8; NE]	18/136 (13,2) NE [NE; NE]	0,69 [0,38; 1,26]; 0,2269 0,74 [0,43; 1,30]; 0,3017 0,72 [0,38; 1,35]; 0,3040 -0,03 [-0,10; 0,03]; 0,3226
Schmerzen des Bewegungs-apparates	16/274 (5,8) NE [11,2; NE]	9/136 (6,6) NE [NE; NE]	0,89 [0,39; 2,01]; 0,7758 0,88 [0,40; 1,94]; 0,7564 0,88 [0,38; 2,03]; 0,7567 -0,01 [-0,06; 0,04]; 0,7611
Knochen-schmerzen	12/274 (4,4) NE [11,7; NE]	5/136 (3,7) NE [NE; NE]	1,22 [0,43; 3,47]; 0,7060 1,19 [0,43; 3,31]; 0,7374 1,20 [0,41; 3,48]; 0,7370 0,01 [-0,03; 0,05]; 0,7294
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
Haarausfall	42/274 (15,3) NE [NE; NE]	8/136 (5,9) NE [NE; NE]	2,67 [1,26; 5,70]; 0,0078 2,61 [1,26; 5,39]; 0,0099 2,90 [1,32; 6,36]; 0,0080 0,09 [0,04; 0,15]; 0,0015
Hautausschlag	36/274 (13,1) NE [NE; NE]	8/136 (5,9) NE [NE; NE]	2,33 [1,08; 5,02]; 0,0257 2,23 [1,07; 4,67]; 0,0328 2,42 [1,09; 5,36]; 0,0295 0,07 [0,02; 0,13]; 0,0115

Studie	Palbociclib+Fulvestrant n/274 (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	Placebo+Fulvestrant n/136 (%) 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]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Verminderter Appetit	32/274 (11,7) NE [NE; NE]	9/136 (6,6) NE [NE; NE]	1,75 [0,84; 3,67]; 0,1313 1,76 [0,87; 3,59]; 0,1170 1,87 [0,86; 4,03]; 0,1124 0,05 [-0,01; 0,11]; 0,0791
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Dyspnoe	32/274 (11,7) NE [NE; NE]	9/136 (6,6) NE [NE; NE]	1,76 [0,84; 3,68]; 0,1298 1,76 [0,87; 3,59]; 0,1170 1,87 [0,86; 4,03]; 0,1124 0,05 [-0,01; 0,11]; 0,0791
Lungenembolie	3/274 (1,1) NE [NE; NE]	0/136 (0,0) NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; 3,49 [0,18; 67,03]; 0,4076 3,52 [0,18; 68,62]; 0,4064 0,01 [-0,01; 0,03]; 0,1977
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Infektionen	88/274 (32,1) 12,1 [NE; NE]	32/136 (23,5) NE [9,5; NE]	1,41 [0,94; 2,11]; 0,0979 1,36 [0,96; 1,93]; 0,0801 1,54 [0,96; 2,46]; 0,0730 0,09 [0,00; 0,18]; 0,0621
Infektionen der oberen Atemwege	15/274 (5,5) NE [NE; NE]	4/136 (2,9) NE [NE; NE]	1,83 [0,61; 5,52]; 0,2751 1,86 [0,63; 5,50]; 0,2611 1,91 [0,62; 5,87]; 0,2581 0,03 [-0,01; 0,06]; 0,2046
Influenza	3/274 (1,1) NE [NE; NE]	4/136 (2,9) NE [NE; NE]	0,36 [0,08; 1,60]; 0,1594 0,37 [0,08; 1,64]; 0,1915 0,37 [0,08; 1,66]; 0,1916 -0,02 [-0,05; 0,01]; 0,2424

a: schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage
b: zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Cox proportional hazard model stratifiziert nach viszeralen Metastasen und der Sensitivität gegenüber vorangegangener hormoneller Therapie
c: zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Wald-Test

Studie	Palbociclib+Fulvestrant n/274 (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	Placebo+Fulvestrant n/136 (%) 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]
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis			

Tabelle 4-69: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, Safety-Analysis-Set, **postmenopausale Patientinnen, Datenschnitt vom 31.07.2015**)

Studie	Palbociclib+Fulvestrant n/274 (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	Placebo+Fulvestrant n/136 (%) 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]
SUE	40/274 (14,6) NE [NE; NE]	24/136 (17,6) NE [NE; NE]	0,78 [0,47; 1,29]; 0,3255 0,83 [0,52; 1,31]; 0,4215 0,80 [0,46; 1,39]; 0,4239 -0,03 [-0,11; 0,05]; 0,4348
Therapieabbruch aufgrund UE	15/274 (5,5) NE [NE; NE]	6/136 (4,4) NE [NE; NE]	1,20 [0,46; 3,09]; 0,7093 1,24 [0,49; 3,13]; 0,6472 1,25 [0,48; 3,31]; 0,6464 0,01 [-0,03; 0,05]; 0,6343
UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4	202/274 (73,7) 1,0 [1,0; 1,4]	30/136 (22,1) NE [NE; NE]	5,56 [3,78; 8,18]; <0,0001 3,34 [2,42; 4,62]; <0,0001 9,91 [6,09; 16,12]; <0,0001 0,52 [0,43; 0,60]; <0,0001
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Neutropenie	177/274 (64,6) 1,4 [1,0; 1,9]	3/136 (2,2) NE [NE; NE]	45,83 [14,63; 143,61]; <0,0001 29,28 [9,53; 89,97]; <0,0001 80,90 [25,09; 260,85]; <0,0001 0,62 [0,56; 0,69]; <0,0001
Anämie	85/274 (31,0) NE [NE; NE]	19/136 (14,0) NE [NE; NE]	2,37 [1,44; 3,90]; 0,0005 2,22 [1,41; 3,49]; 0,0006 2,77 [1,60; 4,79]; 0,0003 0,17 [0,09; 0,25]; <0,0001

Studie	Palbociclib+Fulvestrant n/274 (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	Placebo+Fulvestrant n/136 (%) 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]
Leukopenie	70/274 (25,5) NE [NE; NE]	2/136 (1,5) NE [NE; NE]	19,24 [4,72; 78,47]; <0,0001 17,37 [4,33; 69,78]; <0,0001 22,99 [5,54; 95,34]; <0,0001 0,24 [0,19; 0,30]; <0,0001
Thrombozyto-penie	36/274 (13,1) NE [NE; NE]	0/136 (0,0) NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; 36,37 [2,25; 588,08]; 0,0114 41,78 [2,54; 686,12]; 0,0090 0,13 [0,09; 0,17]; <0,0001
Febrile Neutropenie	1/274 (0,4) NE [NE; NE]	1/136 (0,7) NE [NE; NE]	0,49 [0,03; 7,90]; 0,6108 0,50 [0,03; 7,88]; 0,6194 0,49 [0,03; 7,97]; 0,6195 0,00 [-0,02; 0,01]; 0,6508
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Fatigue	116/274 (42,3) NE [15,2; NE]	39/136 (28,7) NE [NE; NE]	1,50 [1,04; 2,16]; 0,0268 1,48 [1,09; 1,99]; 0,0106 1,83 [1,17; 2,84]; 0,0076 0,14 [0,04; 0,23]; 0,0053
Asthenie	116/274 (42,3) NE [15,2; NE]	39/136 (28,7) NE [NE; NE]	1,50 [1,04; 2,16]; 0,0268 1,48 [1,09; 1,99]; 0,0106 1,83 [1,17; 2,84]; 0,0076 0,14 [0,04; 0,23]; 0,0053
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Übelkeit	87/274 (31,8) NE [NE; NE]	35/136 (25,7) NE [NE; NE]	1,26 [0,85; 1,87]; 0,2436 1,23 [0,88; 1,72]; 0,2178 1,34 [0,85; 2,13]; 0,2104 0,06 [-0,03; 0,15]; 0,1992
Diarrhö	60/274 (21,9) NE [NE; NE]	26/136 (19,1) NE [NE; NE]	1,09 [0,69; 1,73]; 0,7033 1,15 [0,76; 1,73]; 0,5180 1,19 [0,71; 1,98]; 0,5153 0,03 [-0,05; 0,11]; 0,5077
Erbrechen	44/274 (16,1) NE [NE; NE]	17/136 (12,5) NE [NE; NE]	1,27 [0,73; 2,23]; 0,3988 1,28 [0,76; 2,16]; 0,3456 1,34 [0,73; 2,44]; 0,3416 0,04 [-0,03; 0,11]; 0,3230

Studie	Palbociclib+Fulvestrant n/274 (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	Placebo+Fulvestrant n/136 (%) 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]
Stomatitis	31/274 (11,3) NE [NE; NE]	3/136 (2,2) NE [NE; NE]	5,29 [1,62; 17,32]; 0,0020 5,13 [1,60; 16,48]; 0,0060 5,66 [1,70; 18,85]; 0,0048 0,09 [0,05; 0,14]; <0,0001
Erkrankungen des Nervensystems			
Kopfschmerzen	70/274 (25,5) NE [NE; NE]	25/136 (18,4) NE [NE; NE]	1,35 [0,86; 2,13]; 0,1933 1,39 [0,92; 2,09]; 0,1136 1,52 [0,91; 2,54]; 0,1069 0,07 [-0,01; 0,15]; 0,0910
Schwindelgefühl	34/274 (12,4) NE [NE; NE]	11/136 (8,1) NE [NE; NE]	1,50 [0,76; 2,96]; 0,2421 1,53 [0,80; 2,93]; 0,1955 1,61 [0,79; 3,29]; 0,1908 0,04 [-0,02; 0,10]; 0,1595
Untersuchungen			
Verminderte Leukozytenzahl	75/274 (27,4) NE [NE; NE]	5/136 (3,7) NE [NE; NE]	8,53 [3,45; 21,09]; <0,0001 7,45 [3,08; 17,98]; <0,0001 9,87 [3,89; 25,07]; <0,0001 0,24 [0,18; 0,30]; <0,0001
Erhöhte Aspartat-Amino-transferase	22/274 (8,0) NE [NE; NE]	9/136 (6,6) NE [NE; NE]	1,16 [0,53; 2,51]; 0,7121 1,21 [0,57; 2,56]; 0,6123 1,23 [0,55; 2,75]; 0,6113 0,01 [-0,04; 0,07]; 0,5998
Erhöhte Gamma-Glutamyl-transferase	1/274 (0,4) NE [NE; NE]	0/136 (0,0) NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; 1,49 [0,06; 36,45]; 0,8052 1,50 [0,06; 37,00]; 0,8052 0,00 [-0,01; 0,02]; 0,5916
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			
Arthralgie	40/274 (14,6) NE [NE; NE]	25/136 (18,4) NE [NE; NE]	0,74 [0,45; 1,22]; 0,2333 0,79 [0,50; 1,25]; 0,3213 0,76 [0,44; 1,31]; 0,3243 -0,04 [-0,12; 0,04]; 0,3378

Studie	Palbociclib+Fulvestrant n/274 (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	Placebo+Fulvestrant n/136 (%) 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]
Rücken-schmerzen	40/274 (14,6) NE [NE; NE]	22/136 (16,2) NE [NE; NE]	0,85 [0,50; 1,43]; 0,5312 0,90 [0,56; 1,46]; 0,6738 0,89 [0,50; 1,56]; 0,6747 -0,02 [-0,09; 0,06]; 0,6788
Schmerzen des Bewegungs-apparates	23/274 (8,4) NE [NE; NE]	10/136 (7,4) NE [NE; NE]	1,10 [0,52; 2,32]; 0,7936 1,14 [0,56; 2,33]; 0,7160 1,15 [0,53; 2,50]; 0,7154 0,01 [-0,04; 0,07]; 0,7096
Knochen-schmerzen	13/274 (4,7) NE [NE; NE]	6/136 (4,4) NE [NE; NE]	1,03 [0,39; 2,72]; 0,9463 1,08 [0,42; 2,77]; 0,8801 1,08 [0,40; 2,90]; 0,8801 0,00 [-0,04; 0,05]; 0,8787
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
Haarausfall	51/274 (18,6) NE [NE; NE]	9/136 (6,6) NE [NE; NE]	2,81 [1,38; 5,71]; 0,0029 2,81 [1,43; 5,54]; 0,0028 3,23 [1,54; 6,77]; 0,0020 0,12 [0,06; 0,18]; 0,0002
Rash	43/274 (15,7) NE [NE; NE]	10/136 (7,4) NE [NE; NE]	2,24 [1,13; 4,46]; 0,0181 2,13 [1,11; 4,12]; 0,0236 2,35 [1,14; 4,83]; 0,0206 0,08 [0,02; 0,14]; 0,0078
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Verminderter Appetit	40/274 (14,6) NE [NE; NE]	10/136 (7,4) NE [NE; NE]	1,95 [0,98; 3,91]; 0,0541 1,99 [1,02; 3,85]; 0,0422 2,15 [1,04; 4,45]; 0,0383 0,07 [0,01; 0,13]; 0,0191
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Dyspnoe	40/274 (14,6) NE [NE; NE]	12/136 (8,8) NE [NE; NE]	1,66 [0,87; 3,16]; 0,1206 1,65 [0,90; 3,05]; 0,1066 1,77 [0,89; 3,49]; 0,1015 0,06 [-0,01; 0,12]; 0,0742
Lungenembolie	3/274 (1,1) NE [NE; NE]	0/136 (0,0) NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; 3,49 [0,18; 67,03]; 0,4076 3,52 [0,18; 68,62]; 0,4064 0,01 [-0,01; 0,03]; 0,1977

Studie	Palbociclib+Fulvestrant n/274 (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	Placebo+Fulvestrant n/136 (%) 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]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Infektionen allgemein	123/274 (44,9) 15,6 [11,2; NE]	40/136 (29,4) NE [NE; NE]	1,59 [1,11; 2,27]; 0,0105 1,53 [1,14; 2,04]; 0,0045 1,95 [1,26; 3,03]; 0,0028 0,15 [0,06; 0,25]; 0,0017
Infektionen der oberen Atemwege	23/274 (8,4) NE [NE; NE]	8/136 (5,9) NE [NE; NE]	1,37 [0,62; 3,07]; 0,4369 1,43 [0,66; 3,11]; 0,3702 1,47 [0,64; 3,37]; 0,3675 0,03 [-0,03; 0,08]; 0,3382
Influenza	7/274 (2,6) NE [NE; NE]	4/136 (2,9) NE [NE; NE]	0,83 [0,24; 2,85]; 0,7713 0,87 [0,26; 2,92]; 0,8197 0,87 [0,25; 3,01]; 0,8198 0,00 [-0,04; 0,03]; 0,8237

[a] schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage
[b] zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Cox proportional hazard model stratifiziert nach viszeralen Metastasen und der Sensitivität gegenüber vorangegangener hormoneller Therapie
[c] zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Wald-Test
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Rekurrente unterwünschte Ereignisse (postmenopausale Patientinnen)

Tabelle 4-70: Ergebnisse für rekurrente unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, Safety-Analysis-Set, **postmenopausale Patientinnen, Datenschnitt vom 05.12.2014**)

	Palbociclib+ Fulvestrant N=274	**Placebo+ Fulvestrant N=136**
SUE		
Andersen-Gill Modell		
HR	0,68	
[95%-KI]	[0,36; 1,29]	
p-Wert (Maximium-Likelihood)	0,2353	
Prentice-Williams-Peterson Modell (unstratifiziert)		
HR	0,73	
[95%-KI]	[0,44; 1,21]	
p-Wert (Maximium-Likelihood)	0,2201	
Prentice-Williams-Peterson Modell (stratifiziert)		
Zeit bis zum ersten Ereignis		
HR [95%-KI]	0,69 [0,38; 1,27]	
p-Wert (Maximium-Likelihood)	0,2323	
Zeit bis zum zweiten Ereignis		
HR [95%-KI]	0,63 [0,20; 1,96]	
p-Wert (Maximium-Likelihood)	0,4257	
Zeit bis zum dritten Ereignis		
HR [95%-KI]	0,55 [0,07; 4,55]	
p-Wert (Maximium-Likelihood)	0,5771	
Overall p-Wert (Wald (Sandwich) Test)	<0,0001	
UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4		
Andersen-Gill Modell		
HR	5,71	
[95%-KI]	[3,23; 10,08]	
p-Wert (Maximium-Likelihood)	<0,0001	
Prentice-Williams-Peterson Modell (unstratifiziert)		
HR	4,45	
[95%-KI]	[2,69; 7,34]	
p-Wert (Maximium-Likelihood)	<0,0001	

	Palbociclib+ Fulvestrant N=274	**Placebo+ Fulvestrant N=136**
Prentice-Williams-Peterson Modell (stratifiziert)		
Zeit bis zum ersten Ereignis		
HR [95%-KI]	8,03 [5,03;12,81]	
p-Wert (Maximium-Likelihood)	<0,0001	
Zeit bis zum zweiten Ereignis		
HR [95%-KI]	1,17 [0,56;2,48]	
p-Wert (Maximium-Likelihood)	0,6756	
Zeit bis zum dritten Ereignis		
HR [95%-KI]	0,97 [0,36;2,64]	
p-Wert (Maximium-Likelihood)	0,9477	
Zeit bis zum vierten Ereignis		
HR [95%-KI]	1,12 [0,31;4,06]	
p-Wert (Maximium-Likelihood)	0,8686	
Zeit bis zum fünften Ereignis		
HR [95%-KI]	1,19 [0,68;2,07]	
p-Wert (Maximium-Likelihood)	0,5498	
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

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

SUE

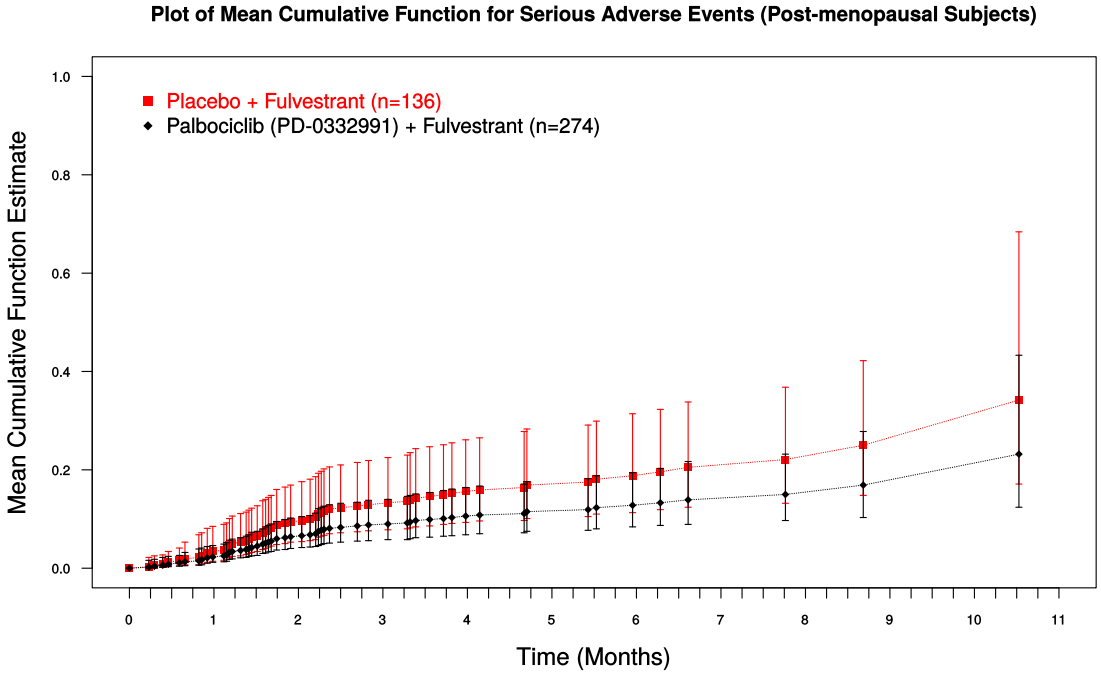

Abbildung 81: Mean-cumulative-function-Plot für SUE aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

UE vom CTCAE-Grad 3 oder 4

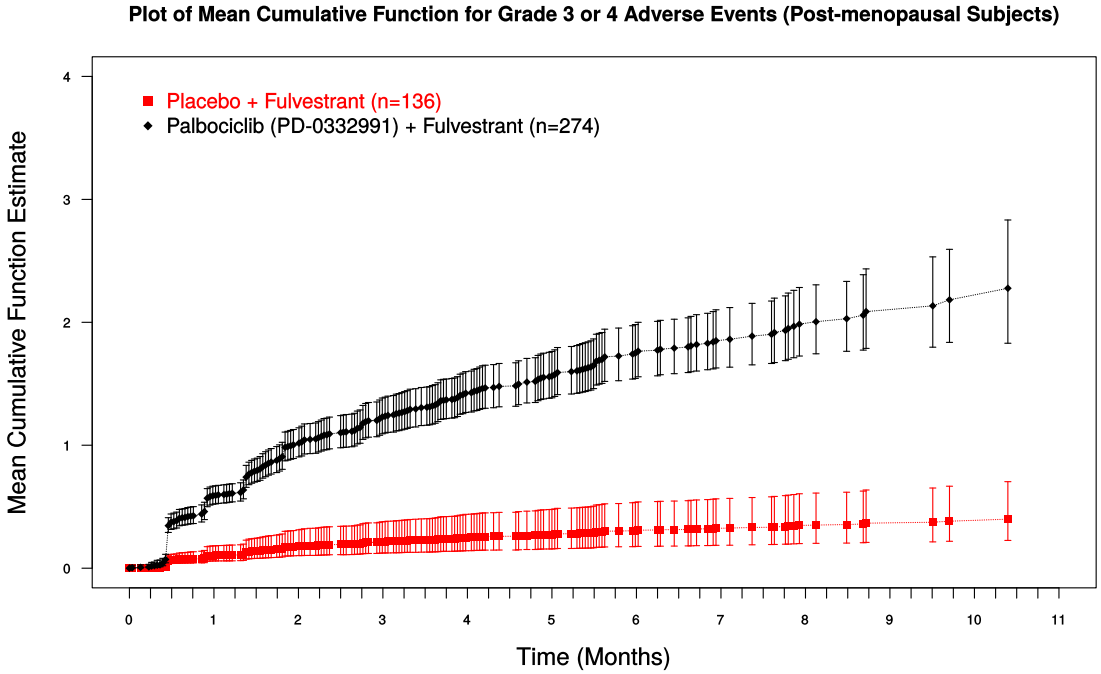

Abbildung 82: Mean-cumulative-function-Plot für UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

Zusammenfassung der Ergebnisse zu UE bei postmenopausalen Patientinnen - Datenschnitt vom 05.12.2014

Alle im Folgenden diskutierten Analysen zu Unerwünschten Ereignisse bei postmenopausalen Patientinnen beziehen sich auf den Datenschnitt vom 05.12.2104.

In der Population der postmenopausalen Patientinnen traten SUE bei 10% der Patientinnen im Palbociclib+Fulvestrant-Arm und bei 13% der Patientinnen im Placebo+Fulvestrant-Arm auf. Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant. 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 x-ten Ereignis einen numerischen, aber ebenfalls keinen statistisch signifikanten Behandlungseffekt. Der Overall p-Wert des Wald (Sandwich) Tests zeigt einen signifikanten ($p<0,0001$) Effekt zugunsten von Palbociclib.

Die Therapie aufgrund eines UE abgebrochen haben 3% der Patientinnen des Palbociclib+Fulvestrant-Arms, im Placebo+Fulvestrant-Arm waren es 5% der Patientinnen. Der Anteil, der Patientinnen, die aufgrund eines UE die Studienmedikation abgebrochen haben, ist in der gesamten Studie niedrig.

UE vom Grad 3 oder 4 traten bei 68% der Patientinnen im Palbociclib+Fulvestrant-Arm und bei 16% der Patientinnen im Placebo+Fulvestrant-Arm auf. Hier besteht ein signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Palbociclib (HR [95%-KI]: 6,56 [4,21; 10,22], RR [95%-KI]: 4,17 [2,82; 6,172], beide p-Werte <0,0001). Der Behandlungseffekt zeigt sich auch in den Modellen für rekurrente Ereignisse (Andersen-Gill-Modell: HR [95%-KI]: 5,71 [3,23; 10,08], Prentice-Williams-Peterson Modell: HR [95%-KI]: 4,45 [2,69; 7,34], beide p-Werte <0,0001). Gemäß des Williams-Peterson Modells (stratifiziert) zeigt sich lediglich in der Zeit bis zum ersten Ereignis ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Palbociclib+Fulvestrant zwischen den beiden Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 8,03 [5,03; 12,81]; p<0,0001). Die Zeit bis zu weiteren Ereignissen unterscheidet sich nicht statistisch signifikant. Der Overall p-Wert des Wald (Sandwich) Tests zeigt einen signifikanten (p<0,0001) Effekt zuungunsten von Palbociclib+Fulvestrant

Neutropenie trat im Palbociclib+Fulvestrant-Arm signifikant häufiger auf als im Placebo+Fulvestrant-Arm (RR [95%-KI]: 27,46 [8,93; 84,44]; p<0,0001), das HR liegt bei 41,47 (95%-KI: [13,23; 130,00]; p<0,0001).

Anämie trat im Palbociclib+Fulvestrant-Arm signifikant häufiger auf als im Placebo+Fulvestrant-Arm (RR [95%-KI]: 2,42 [1,44; 4,05]; p=0,0008), das HR liegt bei 2,57 (95%-KI: [1,47; 4,48]; p=0,0006).

Leukopenie trat im Palbociclib+Fulvestrant-Arm signifikant häufiger auf als im Placebo+Fulvestrant -Arm (RR [95%-KI]: 13,65 [3,38; 55,12]; p=0,0002), das HR liegt bei 15,00 (95%-KI: [3,66; 61,51]; p<0,0001).

Thrombozytopenie trat im Palbociclib+Fulvestrant-Arm signifikant häufiger auf als im Placebo+Fulvestrant-Arm (RR [95%-KI]: 31,39 [1,94; 509,04]; p=0,0153), das HR ist aufgrund fehlender Ereignisse im Placebo+Fulvestrant-Arm nicht berechenbar.

Fatigue trat im Palbociclib+Fulvestrant-Arm signifikant häufiger auf als im Placebo+Fulvestrant-Arm (RR [95%-KI]: 1,53 [1,11; 2,11]; p=0,0092), das HR liegt bei 1,58 (95%-KI: [1,08; 2,31]; p=0,0169).

Stomatitis trat im Palbociclib+Fulvestrant-Arm signifikant häufiger auf als im Placebo+Fulvestrant-Arm (RR [95%-KI]: 4,63 [1,43; 14,97]; p=0,0104), das HR liegt bei 4,80 (95%-KI: [1,46; 15,79]; p=0,0043).

Verminderte Leukozytenzahl trat im Palbociclib+Fulvestrant-Arm signifikant häufiger auf als im Placebo+Fulvestrant-Arm (RR [95%-KI]: 8,56 [3,19; 22,97]; p<0,0001), das HR liegt bei 9,78 (95%-KI: [3,57; 26,79]; p<0,0001).

Haarausfall tritt im Palbociclib+Fulvestrant-Arm signifikant häufiger auf als im Placebo+Fulvestrant-Arm (RR [95%-KI]: 2,61 [1,26; 5,39]; p=0,0099), das HR liegt bei 2,67 (95%-KI: [1,26; 5,70]; p=0,0078).

Hautausschlag trat im Palbociclib+Fulvestrant-Arm signifikant häufiger auf als im Placebo+Fulvestrant-Arm (RR [95%-KI]: 2,23 [1,07; 4,67]; p=0,0328), das HR liegt bei 2,33 (95%-KI: [1,08; 5,02]; p=0,0257).

Bei den Endpunkten Febrile Neutropenie, Asthenie, Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Erhöhte Aspartat-Aminotransferase, Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase, Arthralgie, Rückenschmerzen, Schmerzen des Bewegungsapparates, Knochenschmerzen, Verminderter Appetit, Dyspnoe, Lungenembolie, Infektionen, Infektionen der oberen Atemwege und Influenza traten keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede auf.

Unerwünschte Ereignisse (prä- und perimenopausale Patientinnen)

Tabelle 4-71: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, Safety-Analysis-Set, **prä- und perimenopausale Patientinnen, Datenschnitt vom 05.12.2014**)

Studie	**Palbociclib+Fulvestrant n/71 (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Placebo+Fulvestrant n/36 (%) 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]**
SUE	7 (9,9) NE [NE; NE]	6 (16,7) NE [7,9; NE]	0,57 [0,19; 1,70]; 0,3059 0,59 [0,21; 1,63]; 0,3102 0,55 [0,17; 1,77]; 0.3134 -0,07 [-0,21; 0,07]; 0,3409
Therapieabbruch aufgrund UE	5 (7,0) NE [NE; NE]	0 (0) NE [NE; NE]	n. b. 5,65 [0,32; 99,48]; 0,2365 6,04 [0,32; 112,29]; 0,2280 0,07 [-0,001; 0,14]; 0,0544
UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4	57 (80,3) 0,9 [0,5; 1,0]	9 (25,0) NE [NE; NE]	5,33 [2,61; 10,85]; <0,0001 3,21 [1,80; 5,72]; 0,0001 12,21 [4,70; 31,72]; <0,0001 0,55 [0,38; 0,72]; <0,0001
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Neutropenie	46/71 (64,8) 0,9 [0,5; 2,8]	0/36 (0,0) NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; 47,79 [3,03; 753,84]; 0,0060 133,12 [7,84; 2260,73]; 0,0007 0,65 [0,53; 0,76]; <0,0001
Anämie	15/71 (21,1) NE [NE; NE]	2/36 (5,6) NE [NE; NE]	4,11 [0,94; 17,99]; 0,0414 3,80 [0,92; 15,73]; 0,0652 4,55 [0,98; 21,15]; 0,0530 0,16 [0,03; 0,28]; 0,0116

Studie	Palbociclib+Fulvestrant n/71 (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	Placebo+Fulvestrant n/36 (%) 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]
Leukopenie	15/71 (21,1) NE [9,2; NE]	0/36 (0,0) NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; 15,93 [0,98; 258,88]; 0,0517 20,03 [1,16; 345,09]; 0,0391 0,21 [0,11; 0,31]; <0,0001
Thrombozyto-penie	9/71 (12,7) NE [NE; NE]	0/36 (0,0) NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; 9,76 [0,58; 163,16]; 0,1127 11,10 [0,63; 196,28]; 0,1006 0,13 [0,04; 0,21]; 0,0041
Febrile Neutropenie	0/71 (0,0) NE [NE; NE]	0/36 (0,0) NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; NA; NA; 0,00 [-0,04; 0,04]; 1,0000
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Fatigue	23/71 (32,4) NE [NE; NE]	11/36 (30,6) NE [NE; NE]	1,00 [0,49; 2,05]; 0,9871 1,06 [0,58; 1,92]; 0,8477 1,09 [0,46; 2,59]; 0,8470 0,02 [-0,17; 0,20]; 0,8461
Asthenie	2/71 (2,8) NE [NE; NE]	4/36 (11,1) NE [NE; NE]	0,24 [0,04; 1,31]; 0,0740 0,25 [0,05; 1,32]; 0,1029 0,23 [0,04; 1,33]; 0,1013 -0,08 [-0,19; 0,03]; 0,1381
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Übelkeit	25/71 (35,2) NE [NE; NE]	12/36 (33,3) NE [5,3; NE]	1,07 [0,54; 2,12]; 0,8446 1,06 [0,60; 1,85]; 0,8477 1,09 [0,47; 2,54]; 0,8470 0,02 [-0,17; 0,21]; 0,8463
Diarrhö	16/71 (22,5) NE [NE; NE]	6/36 (16,7) NE [NE; NE]	1,39 [0,54; 3,56]; 0,4895 1,35 [0,58; 3,16]; 0,4858 1,45 [0,51; 4,11]; 0,4794 0,06 [-0,10; 0,21]; 0,4603
Erbrechen	14/71 (19,7) NE [NE; NE]	7/36 (19,4) NE [7,3; NE]	1,09 [0,44; 2,70]; 0,8512 1,01 [0,45; 2,29]; 0,9731 1,02 [0,37; 2,80]; 0,9731 0,00 [-0,16; 0,16]; 0,9731

Studie	Palbociclib+Fulvestrant n/71 (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	Placebo+Fulvestrant n/36 (%) 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]
Stomatitis	12/71 (16,9) NE [8,0; NE]	1/36 (2,8) NE [NE; NE]	6,71 [0,87; 51,66]; 0,0343 6,08 [0,82; 44,97]; 0,0768 7,12 [0,89; 57,12]; 0,0647 0,14 [0,04; 0,24]; 0,0069
Erkrankungen des Nervensystems			
Kopfschmerzen	14/71 (19,7) NE [NE; NE]	9/36 (25,0) NE [8,4; NE]	0,78 [0,34; 1,79]; 0,5481 0,79 [0,38; 1,65]; 0,5269 0,74 [0,28; 1,91]; 0,5306 -0,05 [-0,22; 0,12]; 0,5403
Schwindelgefühl	10/71 (14,1) NE [NE; NE]	6/36 (16,7) NE [NE; NE]	0,85 [0,31; 2,34]; 0,7540 0,85 [0,33; 2,14]; 0,7226 0,82 [0,27; 2,47]; 0,7237 -0,03 [-0,17; 0,12]; 0,7292
Untersuchungen			
Verminderte Leukozytenzahl	23/71 (32,4) NE [NE; NE]	1/36 (2,8) NE [8,0; NE]	15,49 [2,07; 115,76]; 0,0004 11,66 [1,64; 82,92]; 0,0141 16,77 [2,16; 130,14]; 0,0070 0,30 [0,17; 0,42]; <0,0001
Erhöhte Aspartat-Amino-transferase	4/71 (5,6) NE [NE; NE]	0/36 (0,0) NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; 4,62 [0,26; 83,61]; 0,2998 4,87 [0,25; 92,92]; 0,2930 0,06 [-0,01; 0,12]; 0,1001
Erhöhte Gamma-Glutamyl-transferase	0/71 (0,0) NE [NE; NE]	0/36 (0,0) NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; n. b. n. b. 0,00 [-0,04; 0,04]; 1,0000
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			
Arthralgie	12/71 (16,9) NE [NE; NE]	6/36 (16,7) NE [NE; NE]	1,00 [0,38; 2,67]; 0,9988 1,01 [0,41; 2,48]; 0,9755 1,02 [0,35; 2,98]; 0,9755 0,00 [-0,15; 0,15]; 0,9755

Studie	Palbociclib+Fulvestrant n/71 (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	Placebo+Fulvestrant n/36 (%) 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]
Rücken-schmerzen	12/71 (16,9) NE [8,2; NE]	8/36 (22,2) NE [6,5; NE]	0,71 [0,29; 1,73]; 0,4455 0,76 [0,34; 1,69]; 0,5023 0,71 [0,26; 1,94]; 0,5059 -0,05 [-0,21; 0,11]; 0,5181
Schmerzen des Bewegungs-apparates	4/71 (5,6) NE [NE; NE]	2/36 (5,6) NE [NE; NE]	1,00 [0,18; 5,45]; 0,9989 1,01 [0,19; 5,28]; 0,9867 1,01 [0,18; 5,82]; 0,9867 0,00 [-0,09; 0,09]; 0,9867
Knochen-schmerzen	4/71 (5,6) NE [NE; NE]	2/36 (5,6) NE [NE; NE]	1,00 [0,18; 5,44]; 0,9968 1,01 [0,19; 5,28]; 0,9867 1,01 [0,18; 5,82]; 0,9867 0,00 [-0,09; 0,09]; 0,9867
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
Haarausfall	9/71 (12,7) NE [9,2; NE]	2/36 (5,6) NE [7,6; NE]	2,38 [0,51; 11,02]; 0,2539 2,28 [0,52; 10,01]; 0,2742 2,47 [0,50; 12,08]; 0,2650 0,07 [-0,04; 0,18]; 0,1948
Hautausschlag	13/71 (18,3) NE [NE; NE]	0/36 (0,0) NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; NA 13,88 [0,85; 226,96]; 0,0651 16,85 [0,97; 292,04]; 0,0523 0,18 [0,09; 0,28]; 0,0002
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Verminderter Appetit	12/71 (16,9) NE [NE; NE]	4/36 (11,1) NE [NE; NE]	1,51 [0,49; 4,67]; 0,4731 1,52 [0,53; 4,38]; 0,4372 1,63 [0,48; 5,46]; 0,4306 0,06 [-0,08; 0,19]; 0,3994
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Dyspnoe	5/71 (7,0) NE [NE; NE]	2/36 (5,6) NE [NE; NE]	1,19 [0,23; 6,16]; 0,8343 1,27 [0,26; 6,22]; 0,7701 1,29 [0,24; 6,99]; 0,7694 0,01 [-0,08; 0,11]; 0,7605

Studie	Palbociclib+Fulvestrant n/71 (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	Placebo+Fulvestrant n/36 (%) 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]
Lungenembolie	0/71 (0,0) NE [NE; NE]	0/36 (0,0) NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; n. b. n. b. 0,00 [-0,04; 0,04]; 1,0000
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Infektionen	30/71 (42,3) 6,7 [4,3; NE]	10/36 (27,8) NE [NE; NE]	1,70 [0,82; 3,51]; 0,1457 1,52 [0,84; 2,75]; 0,1655 1,90 [0,80; 4,53]; 0,1465 0,14 [-0,04; 0,33]; 0,1272
Infektionen der oberen Atemwege	6/71 (8,5) NE [NE; NE]	3/36 (8,3) NE [8,3; NE]	1,03 [0,26; 4,13]; 0,9650 1,01 [0,27; 3,82]; 0,9835 1,02 [0,24; 4,32]; 0,9835 0,00 [-0,11; 0,11]; 0,9835
Influenza	0/71 (0,0) NE [NE; NE]	4/36 (11,1) NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; 0,06 [0,00; 1,03]; 0,0526 0,05 [0,00; 0,97]; 0,0474 -0,11 [-0,22; 0,00]; 0,0419

a: schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage
b: zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Cox proportional hazard model stratifiziert nach viszeralen Metastasen und der Sensitivität gegenüber vorangegangener hormoneller Therapie
c: zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Wald-Test
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-72: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, Safety-Analysis-Set, **prä- und perimenopausale Patientinnen, Datenschnitt vom 31.07.2015**)

Studie	Palbociclib+Fulvestrant n/274 (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	Placebo+Fulvestrant n/136 (%) 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]
SUE	13/71 (18,3) NE [NE; NE]	7/36 (19,4) NE [NE; NE]	0,90 [0,36; 2,27]; 0,8273 0,94 [0,41; 2,15]; 0,8867 0,93 [0,33; 2,58]; 0,8869 -0,01 [-0,17; 0,15]; 0,8877

Studie	Palbociclib+Fulvestrant n/274 (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	Placebo+Fulvestrant n/136 (%) 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]
Therapieabbruch aufgrund UE	4/71 (5,6) NE [NE; NE]	0/36 (0,0) NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; 4,62 [0,26; 83,61]; 0,2998 4,87 [0,25; 92,92]; 0,2930 0,06 [-0,01; 0,12]; 0,1001
UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4	61/71 (85,9) 0,9 [0,5; 1,0]	9/36 (25,0) NE [NE; NE]	6,28 [3,08; 12,78]; <0,0001 3,44 [1,94; 6,10]; <0,0001 18,30 [6,68; 50,15]; <0,0001 0,61 [0,45; 0,77]; <0,0001
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Neutropenie	51/71 (71,8) 0,6 [0,5; 2,8]	1/36 (2,8) NE [NE; NE]	45,551 [6,27; 330,78]; <0,0001 25,86 [3,72; 179,59]; 0,0010 89,25 [11,44; 696,01]; <0,0001 0,69 [0,57; 0,81]; <0,0001
Anämie	15/71 (21,1) NE [NE; NE]	2/36 (5,6) NE [NE; NE]	4,18 [0,96; 18,32]; 0,0389 3,80 [0,92; 15,73]; 0,0652 4,55 [0,98; 21,15]; 0,0530 0,16 [0,03; 0,28]; 0,0116
Leukopenie	19/71 (26,8) NE [NE; NE]	0/36 (0,0) NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; 20,04 [1,24; 322,72]; 0,0345 27,11 [1,59; 463,49]; 0,0227 0,27 [0,16; 0,38]; <0,0001
Thrombozyto-penie	9/71 (12,7) NE [NE; NE]	0/36 (0,0) NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; 9,76 [0,58; 163,16]; 0,1127 11,10 [0,63; 196,28]; 0,1006 0,13 [0,04; 0,21]; 0,0041
Febrile Neutropenie	2/71 (2,8) NE [NE; NE]	0/36 (0,0) NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; 2,57 [0,13; 52,15]; 0,5389 2,63 [0,12; 56,15]; 0,5367 0,03 [-0,03; 0,08]; 0,3270
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Fatigue	26/71 (36,6) NE [10,2; NE]	11/36 (30,6) NE [NE; NE]	1,17 [0,58; 2,38]; 0,6533 1,20 [0,67; 2,14]; 0,5405 1,31 [0,56; 3,10]; 0,5337 0,06 [-0,13; 0,25]; 0,5264

Studie	Palbociclib+Fulvestrant n/274 (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	Placebo+Fulvestrant n/136 (%) 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]
Asthenie	4/71 (5,6) NE [NE; NE]	4/36 (11,1) NE [NE; NE]	0,46 [0,12; 1,87]; 0,2691 0,51 [0,13; 1,91]; 0,3157 0,48 [0,11; 2,03]; 0,3174 -0,05 [-0,17; 0,06]; 0,3540
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Übelkeit	30/71 (42,3) NE [6,6; NE]	13/36 (36,1) NE [5,3; NE]	1,28 [0,66; 2,48]; 0,4665 1,17 [0,70; 1,95]; 0,5481 1,29 [0,57; 2,96]; 0,5407 0,06 [-0,13; 0,26]; 0,5359
Diarrhö	21/71 (29,6) NE [NE; NE]	7/36 (19,4) NE [NE; NE]	1,57 [0,67; 3,71]; 0,2954 1,52 [0,71; 3,24]; 0,2766 1,74 [0,66; 4,59]; 0,2631 0,10 [-0,07; 0,27]; 0,2351
Erbrechen	21/71 (29,6) NE [NE; NE]	9/36 (25,0) NE [NE; NE]	1,26 [0,58; 2,77]; 0,5590 1,18 [0,61; 2,31]; 0,6228 1,26 [0,51; 3,13]; 0,6188 0,05 [-0,13; 0,22]; 0,6119
Stomatitis	14/71 (19,7) NE [NE; NE]	2/36 (5,6) NE [NE; NE]	3,75 [0,85; 16,52]; 0,0601 3,55 [0,85; 14,78]; 0,0817 4,18 [0,89; 19,50]; 0,0691 0,14 [0,02; 0,26]; 0,0197
Erkrankungen des Nervensystems			
Kopfschmerzen	19/71 (26,8) NE [15,0; NE]	9/36 (25,0) NE [NE; NE]	1,16 [0,52; 2,60]; 0,7141 1,07 [0,54; 2,12]; 0,8454 1,10 [0,44; 2,75]; 0,8448 0,02 [-0,16; 0,19]; 0,8437
Schwindelgefühl	10/71 (14,1) NE [NE; NE]	6/36 (16,7) NE [NE; NE]	0,86 [0,31; 2,38]; 0,7765 0,85 [0,33; 2,14]; 0,7226 0,82 [0,27; 2,47]; 0,7237 -0,03 [-0,17; 0,12]; 0,7292
Untersuchungen			
Verminderte Leukozytenzahl	26/71 (36,6) NE [12,6; NE]	2/36 (5,6) NE [NE; NE]	8,14 [1,93; 34,34]; 0,0011 6,59 [1,66; 26,23]; 0,0075 9,82 [2,18; 44,27]; 0,0029 0,31 [0,18; 0,45]; <0,0001

Studie	Palbociclib+Fulvestrant n/274 (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	Placebo+Fulvestrant n/136 (%) 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]
Erhöhte Aspartat-Amino-transferase	4/71 (5,6) NE [NE; NE]	0/36 (0,0) NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; 4,62 [0,26; 83,61]; 0,2998 4,87 [0,25; 92,92]; 0,2930 0,06 [-0,01; 0,12]; 0,1001
Erhöhte Gamma-Glutamyl-transferase	0/71 (0,0) NE [NE; NE]	0/36 (0,0) NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; NA; NA; 0,00 [-0,04; 0,04]; 1,0000
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			
Arthralgie	15/71 (21,1) NE [15,3; NE]	6/36 (16,7) NE [NE; NE]	1,19 [0,46; 3,10]; 0,7186 1,27 [0,54; 2,99]; 0,5879 1,34 [0,47; 3,81]; 0,5839 0,04 [-0,11; 0,20]; 0,5713
Rücken-schmerzen	15/71 (21,1) NE [NE; NE]	8/36 (22,2) NE [NE; NE]	0,89 [0,38; 2,11]; 0,7960 0,95 [0,45; 2,03]; 0,8961 0,94 [0,36; 2,47]; 0,8963 -0,01 [-0,18; 0,15]; 0,8969
Schmerzen des Bewegungs-apparates	6/71 (8,5) NE [NE; NE]	2/36 (5,6) NE [NE; NE]	1,44 [0,29; 7,13]; 0,6544 1,52 [0,32; 7,16]; 0,5957 1,57 [0,30; 8,20]; 0,5932 0,03 [-0,07; 0,13]; 0,5662
Knochen-schmerzen	7/71 (9,9) NE [NE; NE]	2/36 (5,6) NE [NE; NE]	1,81 [0,38; 8,74]; 0,4679 1,77 [0,39; 8,11]; 0,4594 1,86 [0,37; 9,45]; 0,4546 0,04 [-0,06; 0,15]; 0,4083
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
Haarausfall	11/71 (15,5) NE [NE; NE]	2/36 (5,6) NE [NE; NE]	3,00 [0,66; 13,53]; 0,1336 2,79 [0,65; 11,92]; 0,1663 3,12 [0,65; 14,90]; 0,1544 0,10 [-0,01; 0,21]; 0,0837
Rash	15/71 (21,1) NE [NE; NE]	1/36 (2,8) NE [NE; NE]	8,88 [1,17; 67,37]; 0,0109 7,61 [1,05; 55,31]; 0,0451 9,37 [1,19; 74,13]; 0,0339 0,18 [0,07; 0,29]; 0,0010

Studie	Palbociclib+Fulvestrant n/274 (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	Placebo+Fulvestrant n/136 (%) 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]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Verminderter Appetit	14/71 (19,7) NE [NE; NE]	4/36 (11,1) NE [NE; NE]	1,84 [0,60; 5,59]; 0,2754 1,77 [0,63; 5,00]; 0,2780 1,96 [0,60; 6,48]; 0,2670 0,09 [-0,05; 0,22]; 0,2223
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Dyspnoe	6/71 (8,5) NE [NE; NE]	3/36 (8,3) NE [NE; NE]	1,02 [0,26; 4,09]; 0,9813 1,01 [0,27; 3,82]; 0,9835 1,02 [0,24; 4,32]; 0,9835 0,00 [-0,11; 0,11]; 0,9835
Lungenembolie	0/71 (0,0) NE [NE; NE]	0/36 (0,0) NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; NA; NA; 0,00 [-0,04; 0,04]; 1,0000
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Infektionen allgemein	39/71 (54,9) 8,8 [5,0; NE]	13/36 (36,1) NE [8,7; NE]	1,92 [1,01; 3,63]; 0,0424 1,52 [0,94; 2,47]; 0,0887 2,16 [0,94; 4,92]; 0,0680 0,19 [-0,01; 0,38]; 0,0585
Infektionen der oberen Atemwege	9/71 (12,7) NE [NE; NE]	4/36 (11,1) NE [NE; NE]	1,16 [0,36; 3,76]; 0,8094 1,14 [0,38; 3,45]; 0,8156 1,16 [0,33; 4,06]; 0,8150 0,02 [-0,11; 0,14]; 0,8114
Influenza	2/71 (2,8) NE [NE; NE]	4/36 (11,1) NE [NE; NE]	0,24 [0,04; 1,32]; 0,0757 0,25 [0,05; 1,32]; 0,1029 0,23 [0,04; 1,33]; 0,1013 -0,08 [-0,19; 0,03]; 0,1381

a: schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage
b: zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Cox proportional hazard model stratifiziert nach viszeralen Metastasen und der Sensitivität gegenüber vorangegangener hormoneller Therapie
c: zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Wald-Test
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Rekurrente unerwünschte Ereignisse (prä-/perimenopausale Patientinnen)

Tabelle 4-73: Ergebnisse für rekurrente unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, Safety-Analysis-Set, **prä-/perimenopausale Patientinnen, Datenschnitt vom 05.12.2014**)

	Palbociclib+ Fulvestrant N=71	**Placebo+ Fulvestrant N=36**
SUE		
Andersen-Gill Modell		
HR	0,45	
[95%-KI]	[0,16; 1,29]	
p-Wert (Maximium-Likelihood)	0,1362	
Prentice-Williams-Peterson Modell (unstratifiziert)		
HR	0,44	
[95%-KI]	[0,17; 1,14]	
p-Wert (Maximium-Likelihood)	0,0906	
Prentice-Williams-Peterson Modell (stratifiziert)		
Zeit bis zum ersten Ereignis		
HR [95%-KI]	0,58 [0,20; 1,68]	
p-Wert (Maximium-Likelihood)	0,3130	
Zeit bis zum zweiten Ereignis		
HR [95%-KI]	0,00 [0,00; 0,00]	
p-Wert (Maximium-Likelihood)	<0,0001	
Overall p-Wert (Wald (Sandwich) Test)	<0,0001	
UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4		
Andersen-Gill Modell		
HR	5,46	
[95%-KI]	[2,62; 11,40]	
p-Wert (Maximium-Likelihood)	<0,0001	
Prentice-Williams-Peterson Modell (unstratifiziert)		
HR	4,51	
[95%-KI]	[2,14; 9,48]	
p-Wert (Maximium-Likelihood)	<0,0001	
Prentice-Williams-Peterson Modell (stratifiziert)		
Zeit bis zum ersten Ereignis		
HR [95%-KI]	6,25 [3,03; 12,89]	
p-Wert (Maximium-Likelihood)	<0,0001	

	Palbociclib+ Fulvestrant N=71	Placebo+ Fulvestrant N=36
Zeit bis zum zweiten Ereignis		
HR [95%-KI]	1,14 [0,26; 4,91]	
p-Wert (Maximium-Likelihood)	0,8634	
Zeit bis zum dritten Ereignis		
HR [95%-KI]	1,53 [0,11; 20,76]	
p-Wert (Maximium-Likelihood)	0,7487	
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

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

SUE

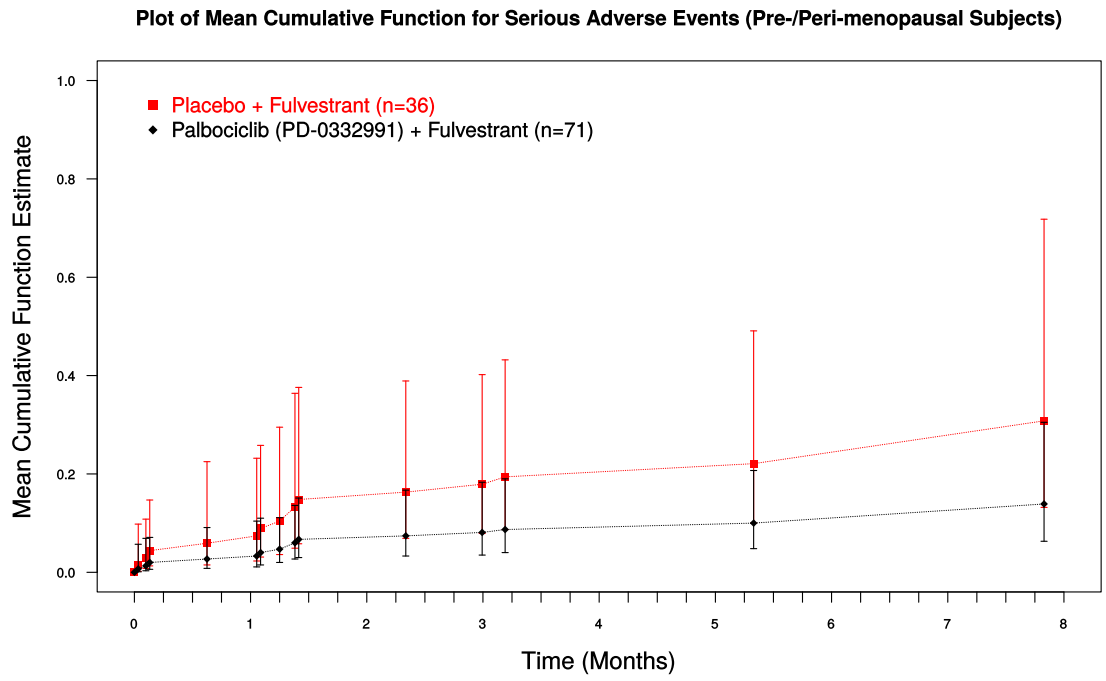

Abbildung 83: Mean-cumulative-function-Plot für SUE aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

UE vom CTCAE-Grad 3 oder 4

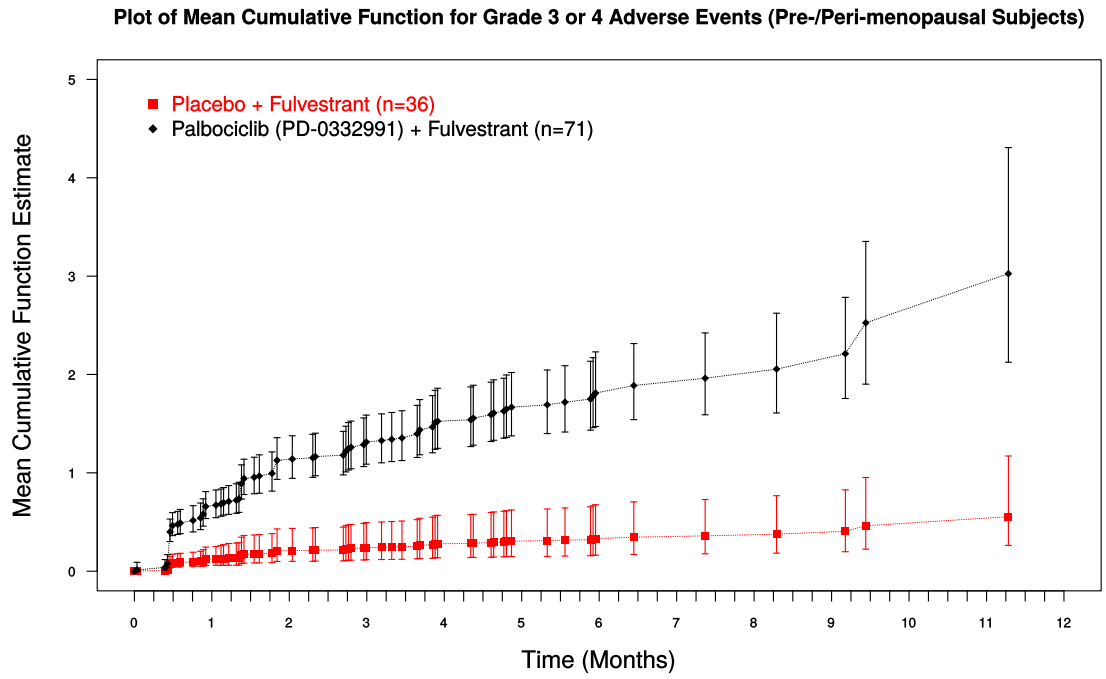

Abbildung 84: Mean-cumulative-function-Plot für UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

Zusammenfassung der Ergebnisse zu UE bei prä-/perimenopausalen Patientinnen Datenschnitt vom 05.12.2014

Alle im Folgenden diskutierten Analysen zu UE bei prä- und perimenopausalen Patientinnen beziehen sich auf den Datenschnitt vom 05.12.2104.

In der Population der prä- und perimenopausalen Patientinnen traten SUE bei 10% der Patientinnen im Palbociclib+Fulvestrant-Arm und bei 17% der Patientinnen im Placebo+Fulvestrant-Arm auf. Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant. Die Analyse der SUE mittels Modellen für rekurrente Ereignisse zeigt im Andersen-Gill Modell und im unstratifizierten Prentice-Williams-Peterson Modell einen numerischen, aber keinen statistisch signifikanten Behandlungseffekt. Die Analyse mittels stratifizierten Prentice-Williams-Peterson Modell zeigt bei der Betrachtung der Zeit bis zum zweiten Ereignis einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Palbociclib (p<0,0001). Auch der Overall p-Wert des Wald (Sandwich) Tests zeigt einen signifikanten (p<0,0001) Effekt zugunsten von Palbociclib.

Die Therapie aufgrund eines UE abgebrochen haben 7% der Patientinnen des Palbociclib+Fulvestrant-Arms, im Placebo+Fulvestrant-Arm brach keine der 36 Patientinnen die Therapie aufgrund eines UE ab.

UE vom Grad 3 oder 4 traten bei 80% der Patientinnen im Palbociclib+Fulvestrant-Arm und bei 25% der Patientinnen im Placebo+Fulvestrant-Arm auf. Hier besteht ein signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Palbociclib+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 5,33 [2,61; 10,85], RR [95%-KI]: 3,21 [1,80; 5,72], beide p-Werte <0,0001). Der Behandlungseffekt zeigt sich auch in den Modellen für rekurrente Ereignisse (Andersen-Gill-Modell: HR [95%-KI]: 5,46 [2,62; 11,40], Prentice-Williams-Peterson Modell: HR [95%-KI]: 4,51 [2,14; 9,48], beide p-Werte <0,0001). Gemäß des Williams-Peterson Modells (stratifiziert) zeigt sich lediglich in der Zeit bis zum ersten Ereignis ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Palbociclib+Fulvestrant zwischen den beiden Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 6,25 [3,03; 12,89]; p <0,0001). Die Zeit bis zu weiteren Ereignissen unterscheidet sich nicht statistisch signifikant. Der Overall p-Wert des Wald (Sandwich) Tests zeigt einen signifikanten (p<0,0001) Effekt zuungunsten von Palbociclib+Fulvestrant.

Neutropenie trat im Palbociclib+Fulvestrant-Arm signifikant häufiger auf als im Placebo+Fulvestrant-Arm (RR [95%-KI]: 47,79 [3,03; 753,84]; p=0,0060), das HR ist aufgrund fehlender Ereignisse im Placebo+Fulvestrant-Arm nicht berechenbar.

Anämie trat im Palbociclib+Fulvestrant-Arm häufiger auf als im Placebo+Fulvestrant-Arm (RR [95%-KI]: 3,80 [0,92; 15,73]; p=0,0652), das HR liegt bei 4,11 (95%-KI: [0,94; 17,99]; p=0,0414).

Stomatitis trat im Palbociclib+Fulvestrant-Arm signifikant häufiger auf als im Placebo+Fulvestrant-Arm (RR [95%-KI]: 6,08 [0,82; 44,97]; p=0,0768), das HR liegt bei 6,71 (95%-KI: [0,87; 51,66]; p=0,0343).

Verminderte Leukozytenzahl trat im Palbociclib+Fulvestrant-Arm signifikant häufiger auf als im Placebo+Fulvestrant-Arm (RR [95%-KI]: 11,66 [1,64; 82,92]; p=0,0141), das HR liegt bei 15,49 (95%-KI: [2,07; 115,76]; p=0,0004).

Bei den Endpunkten Leukopenie, Febrile Neutropenie, Fatigue, Asthenie, Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Erhöhte Aspartat-Aminotransferase, Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase, Arthralgie, Rückenschmerzen, Schmerzen des Bewegungsapparates, Knochenschmerzen, Haarausfall, Hautausschlag, Verminderter Appetit, Dyspnoe, Lungenembolie, Infektionen, Infektionen der oberen Atemwege und Influenza traten keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede auf.

SUE

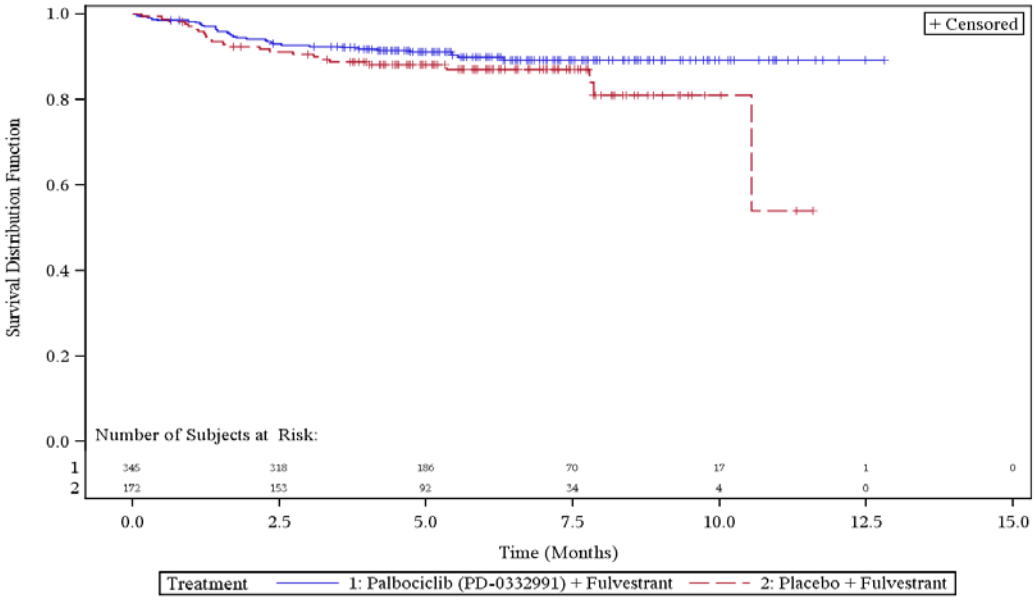

Abbildung 85: Kaplan-Meier-Plot für SUE aus RCT (**Gesamtpopulation**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

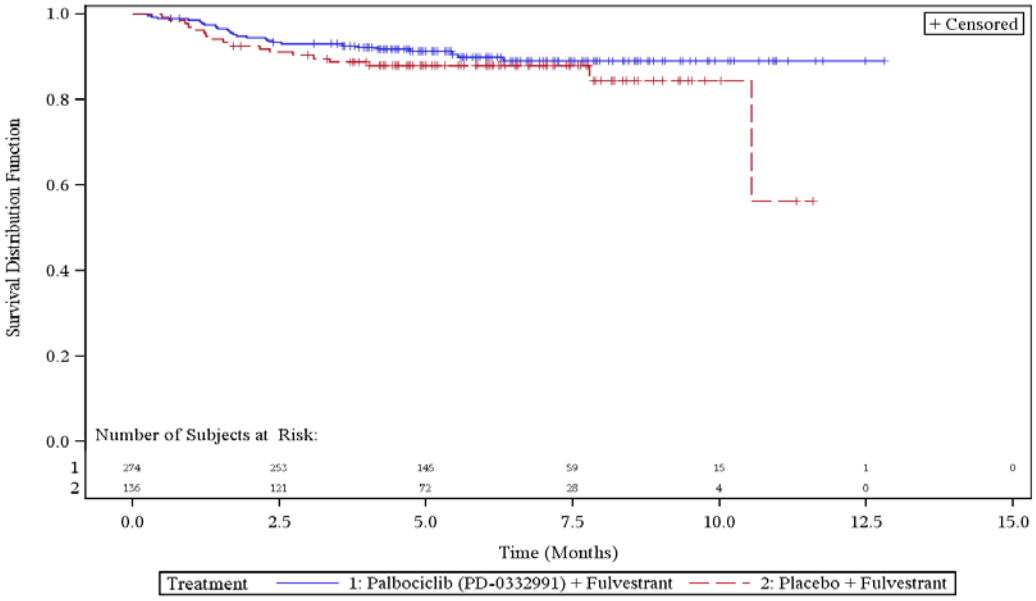

Abbildung 86: Kaplan-Meier-Plot für SUE aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

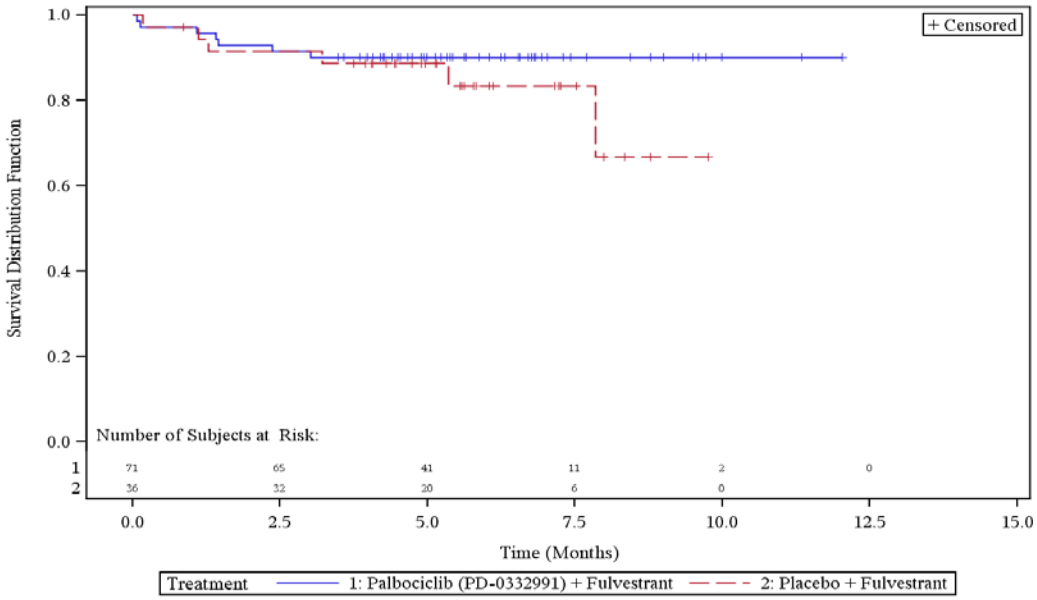

Abbildung 87: Kaplan-Meier-Plot für SUE aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

Therapieabbruch aufgrund UE

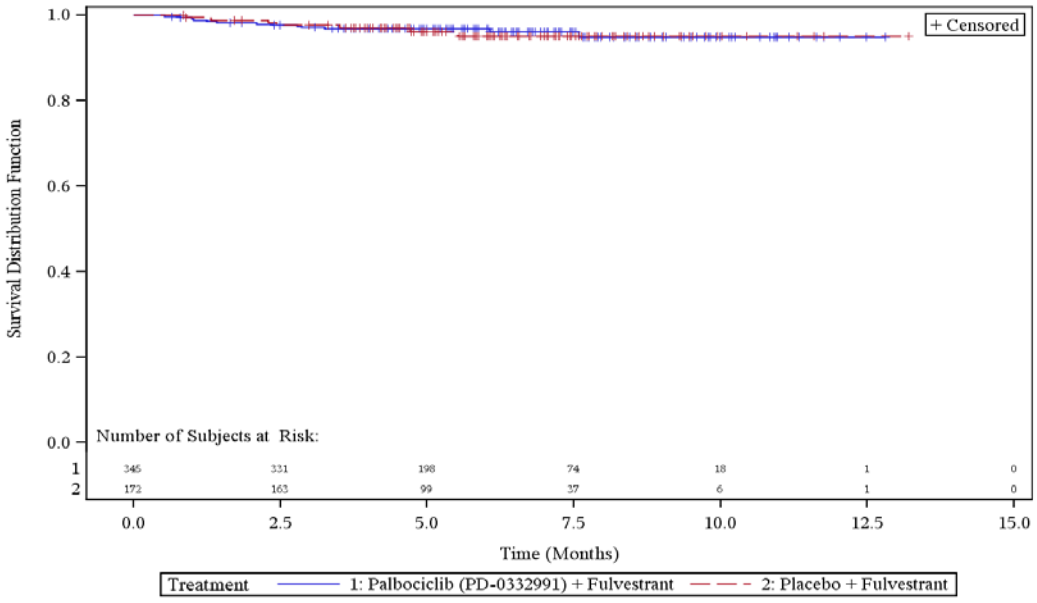

Abbildung 88: Kaplan-Meier-Plot für Therapieabbruch aufgrund UE aus RCT (**Gesamtpopulation**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

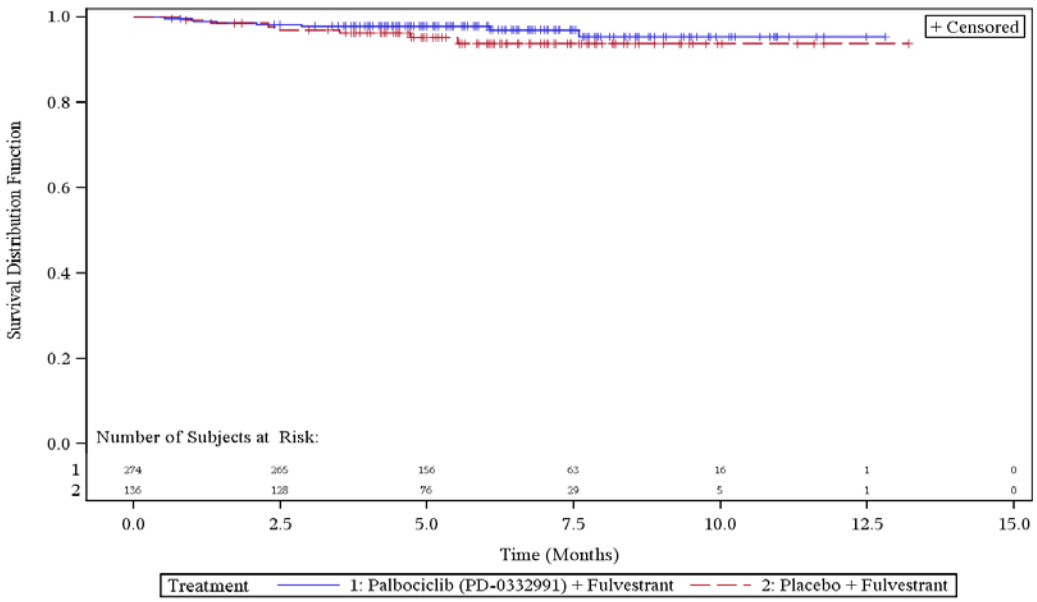

Abbildung 89: Kaplan-Meier-Plot für Therapieabbruch aufgrund UE aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

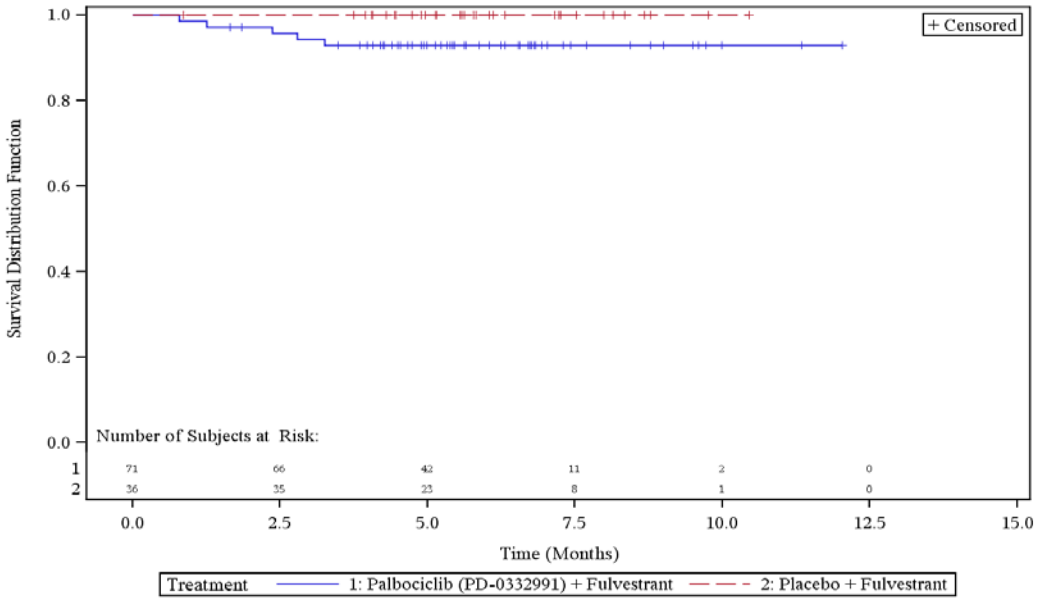

Abbildung 90: Kaplan-Meier-Plot für Therapieabbruch aufgrund UE aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

UE vom CTCAE-Grad 3 oder 4

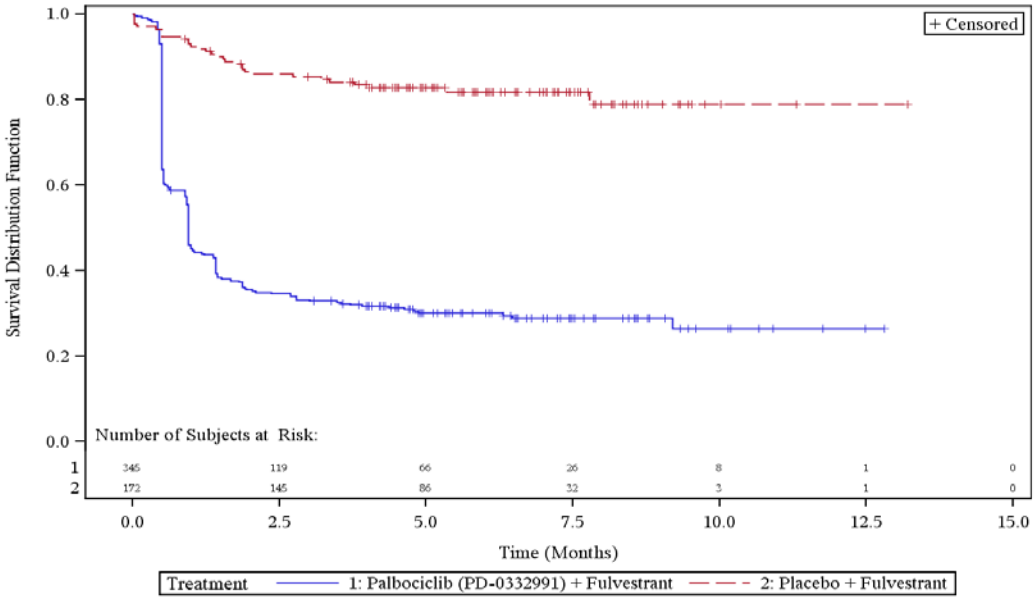

Abbildung 91: Kaplan-Meier-Plot für UE vom CTCAE-Grad 3 oder 4 aus RCT (**Gesamtpopulation**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

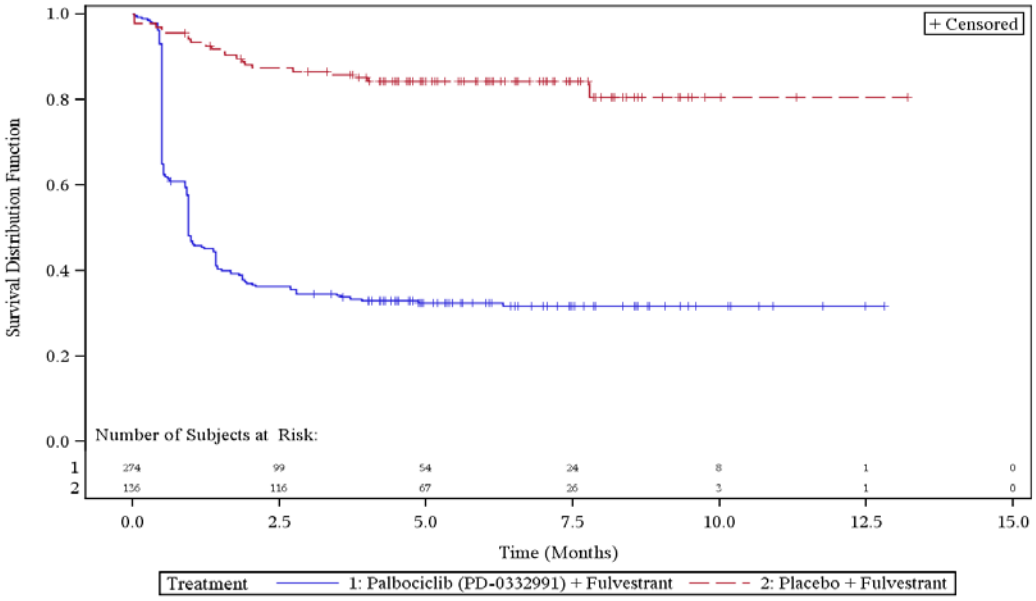

Abbildung 92: Kaplan-Meier-Plot für UE vom CTCAE-Grad 3 oder 4 aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

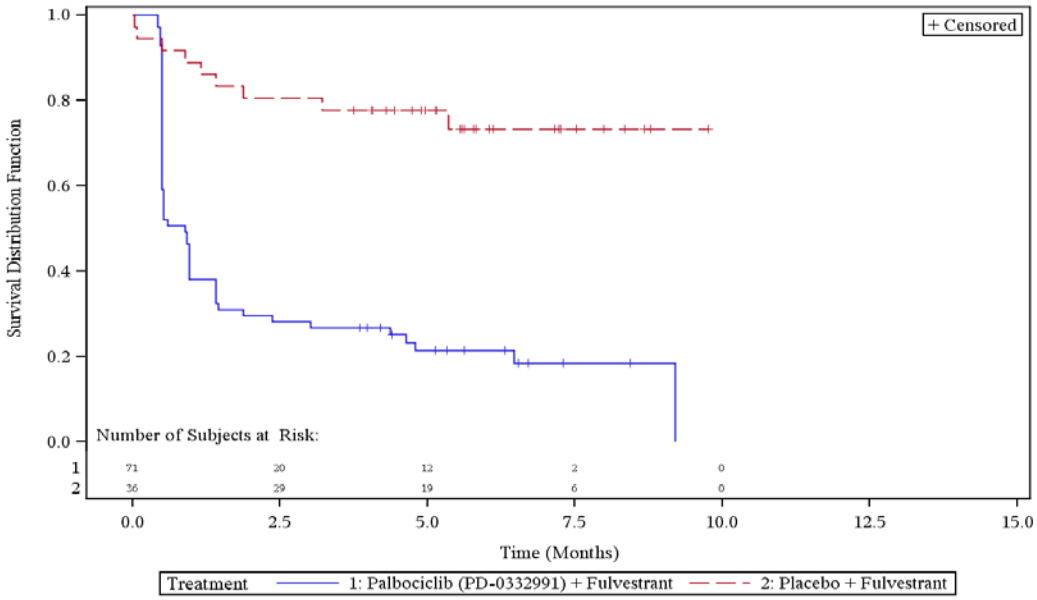

Abbildung 93: Kaplan-Meier-Plot für UE vom CTCAE-Grad 3 oder 4 aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Neutropenie

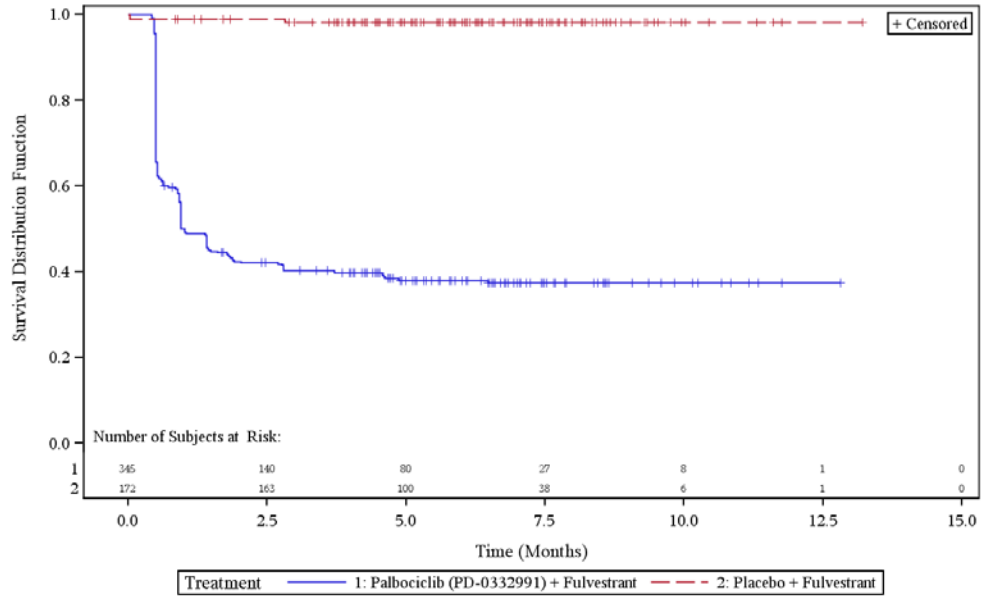

Abbildung 94: Kaplan-Meier-Plot für Neutropenie aus RCT (**Gesamtpopulation**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

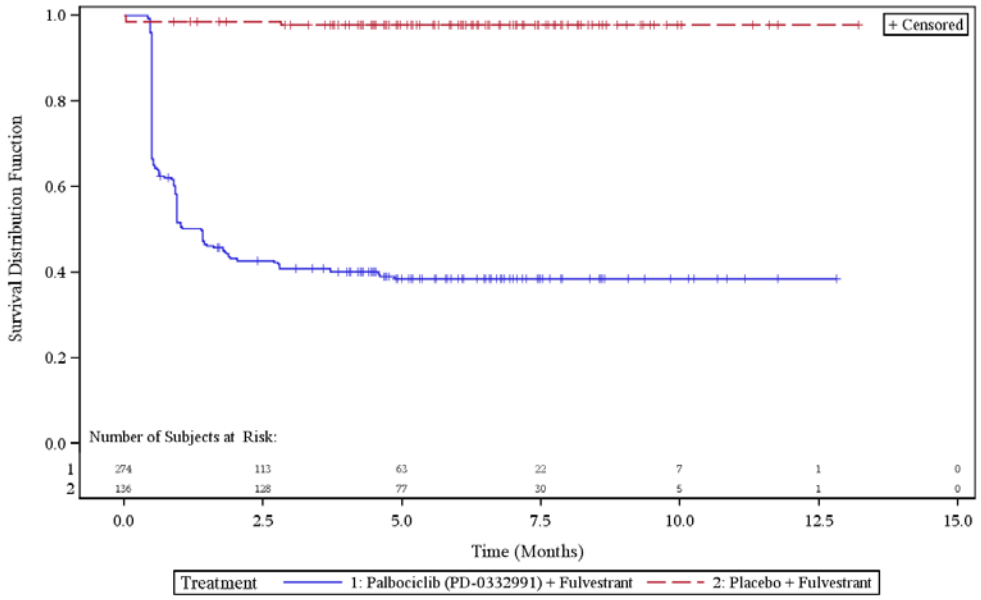

Abbildung 95: Kaplan-Meier-Plot für Neutropenie aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

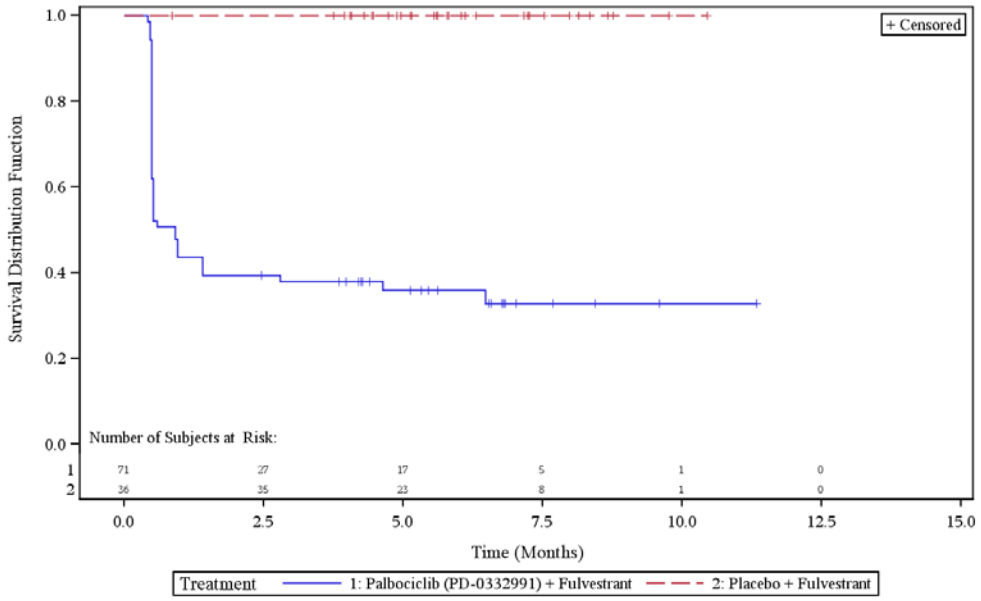

Abbildung 96: Kaplan-Meier-Plot für Neutropenie aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

Anämie

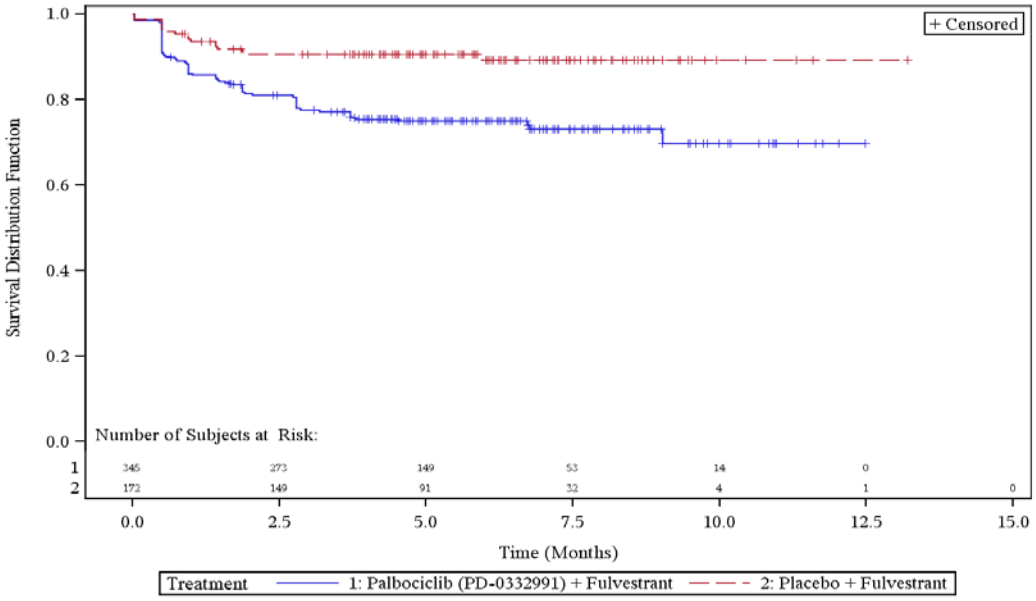

Abbildung 97: Kaplan-Meier-Plot für Anämie aus RCT (**Gesamtpopulation**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

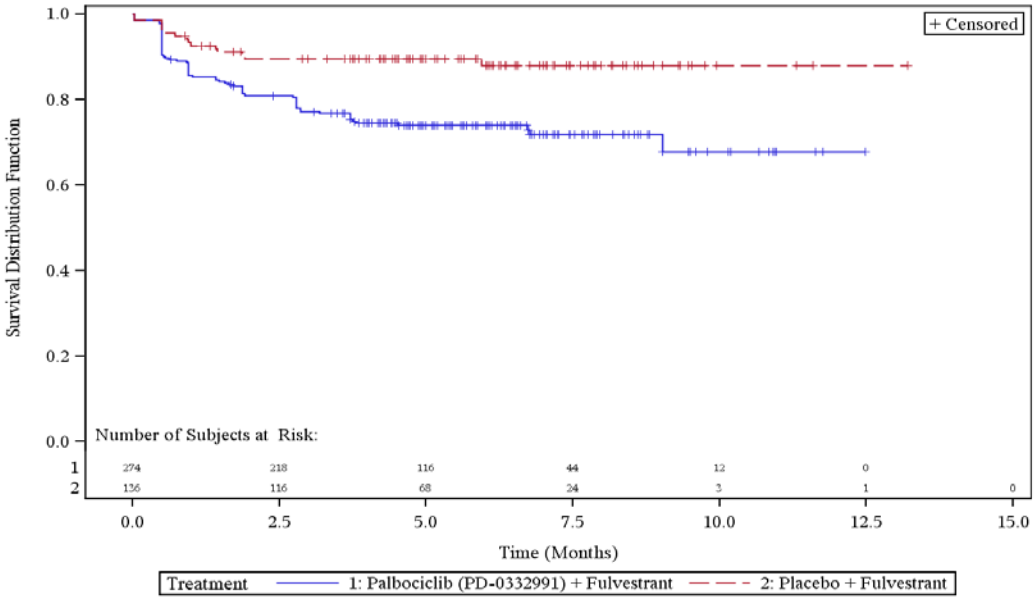

Abbildung 98: Kaplan-Meier-Plot für Anämie aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

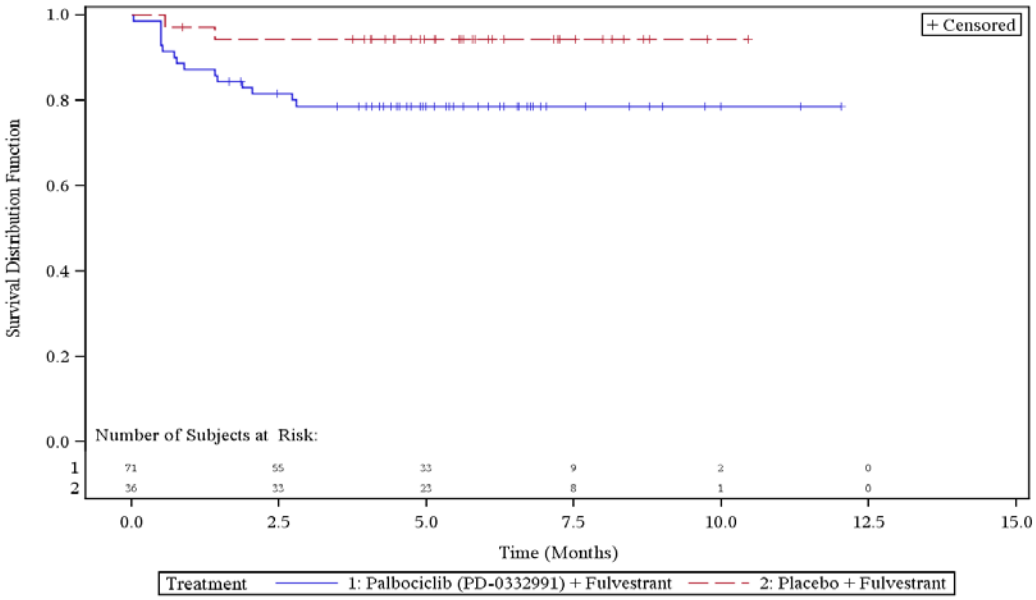

Abbildung 99: Kaplan-Meier-Plot für Anämie aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

Leukopenie

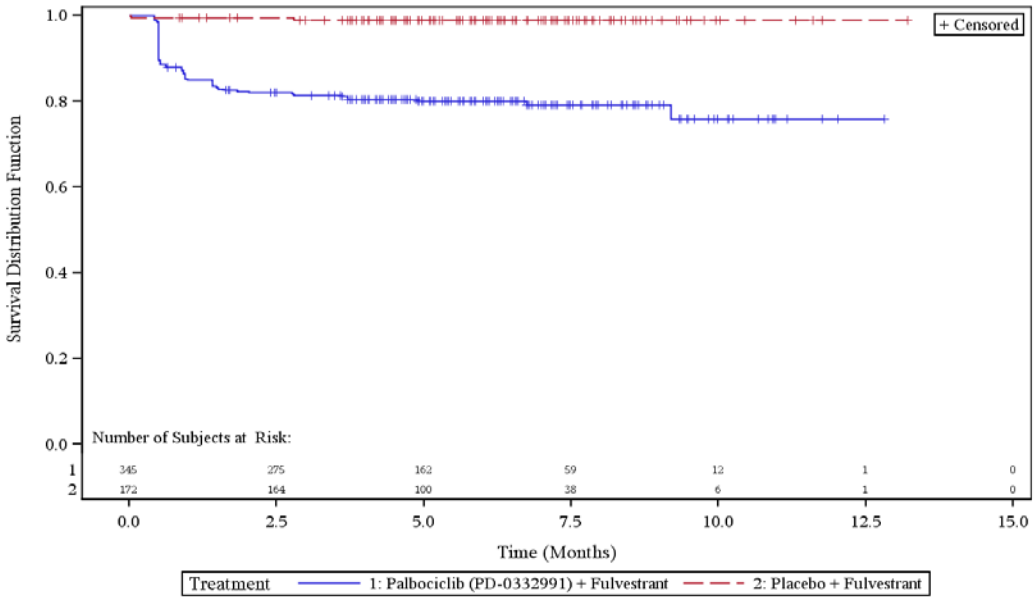

Abbildung 100: Kaplan-Meier-Plot für Leukopenie aus RCT (**Gesamtpopulation**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

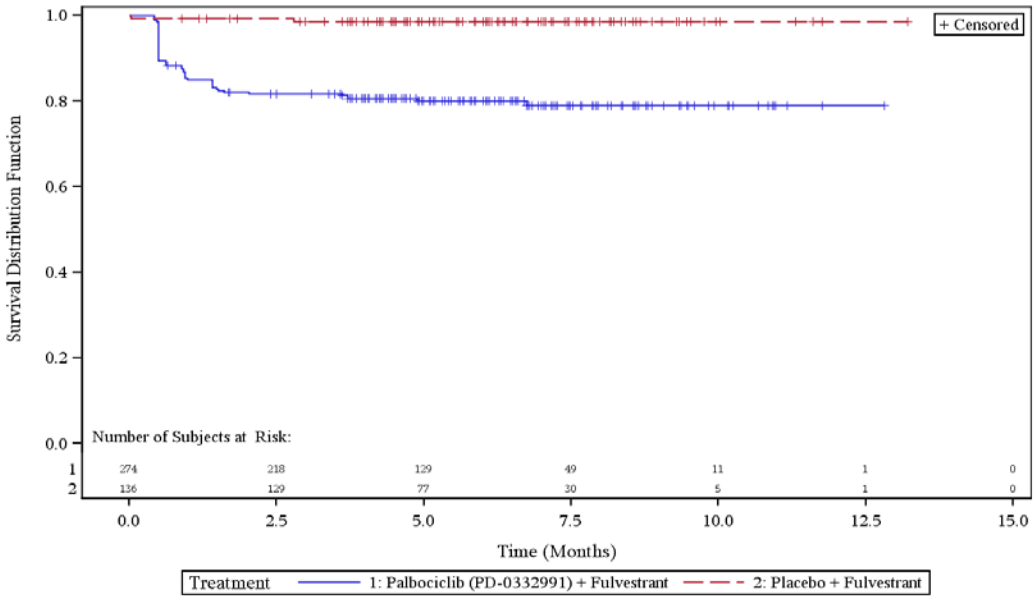

Abbildung 101: Kaplan-Meier-Plot für Leukopenie aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

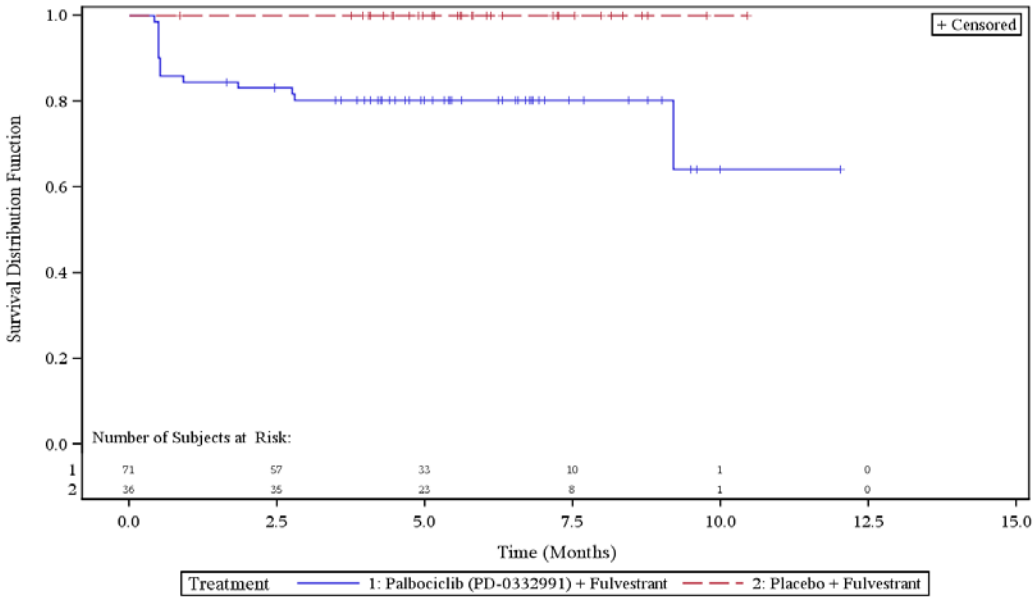

Abbildung 102: Kaplan-Meier-Plot für Leukopenie aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

Thrombozytopenie

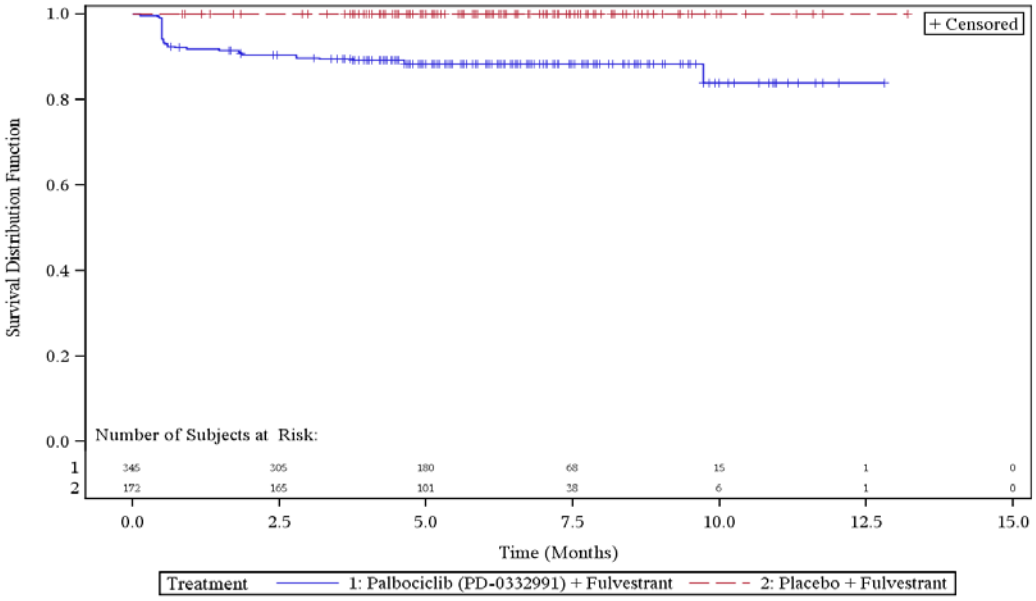

Abbildung 103: Kaplan-Meier-Plot für Thrombozytopenie aus RCT (**Gesamtpopulation**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

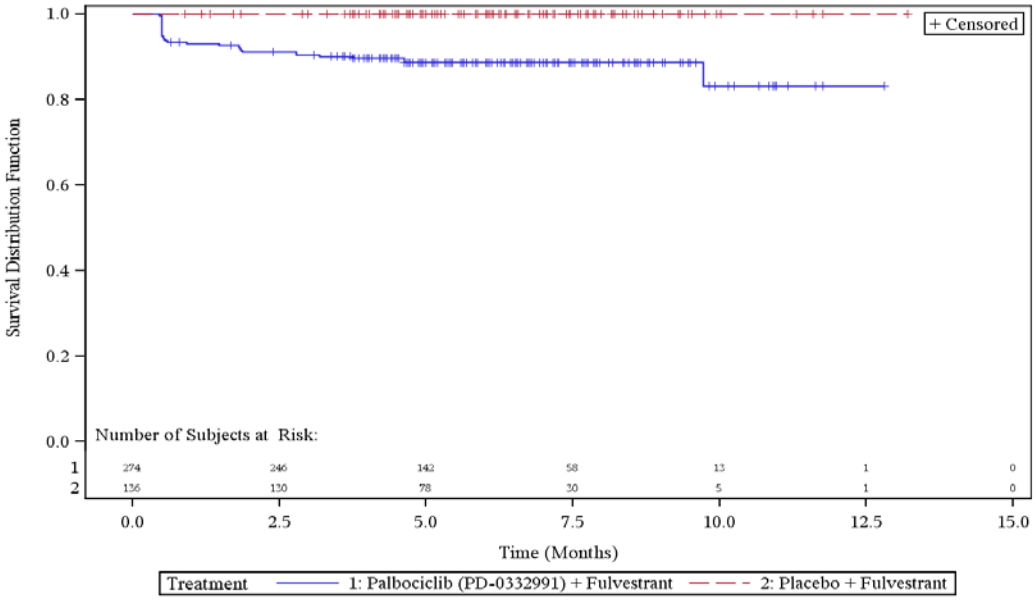

Abbildung 104: Kaplan-Meier-Plot für Thrombozytopenie aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

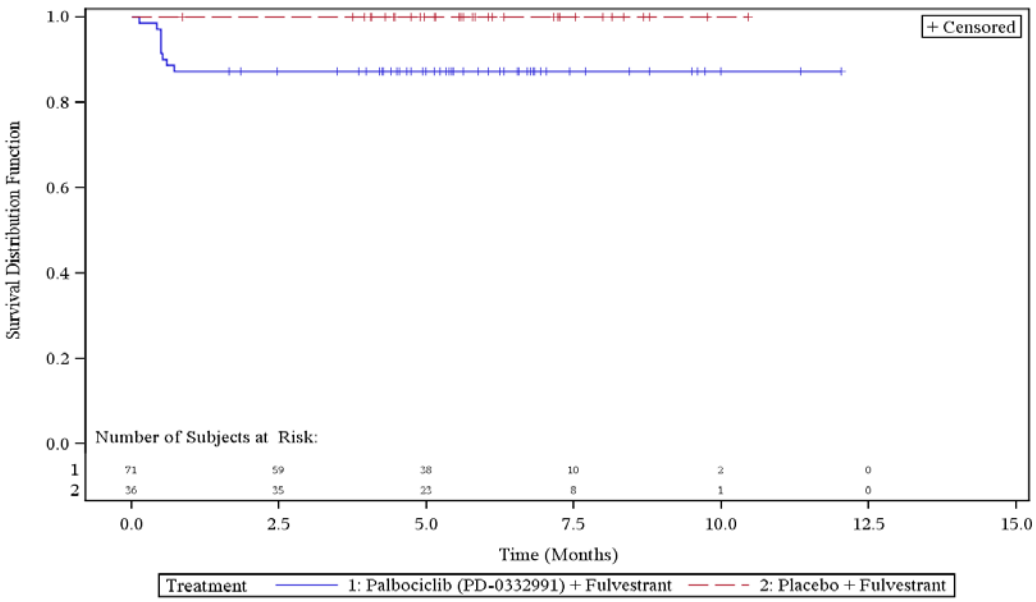

Abbildung 105: Kaplan-Meier-Plot für Thrombozytopenie aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

Febrile Neutropenie

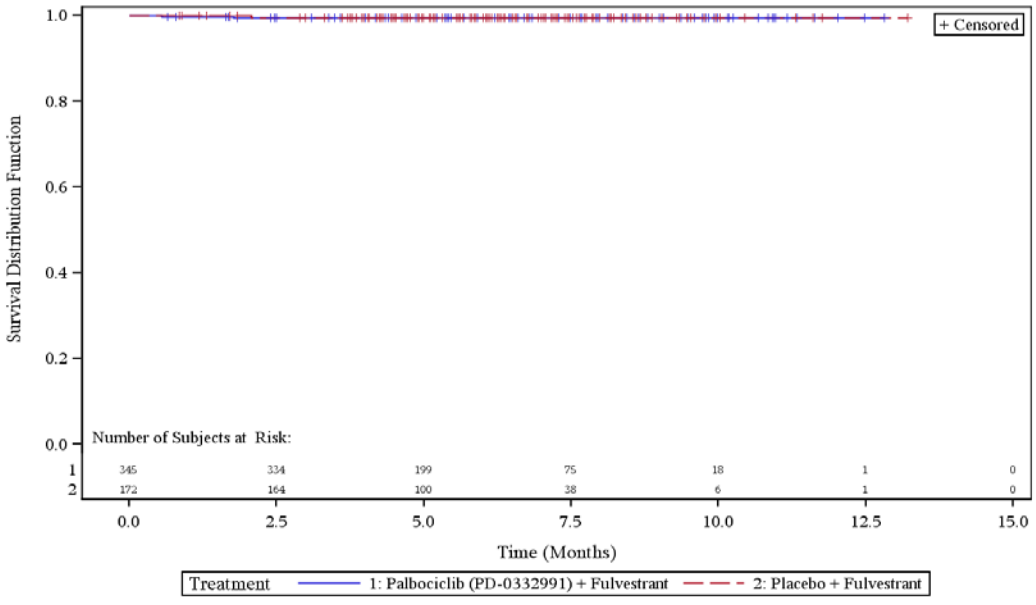

Abbildung 106: Kaplan-Meier-Plot für Febrile Neutropenie aus RCT (**Gesamtpopulation**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

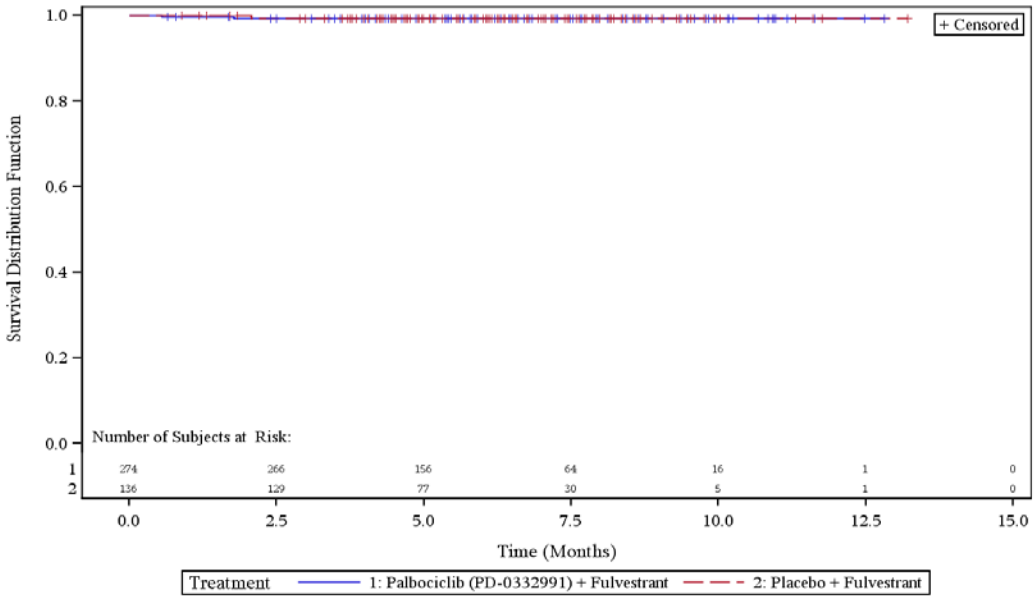

Abbildung 107: Kaplan-Meier-Plot für Febrile Neutropenie aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

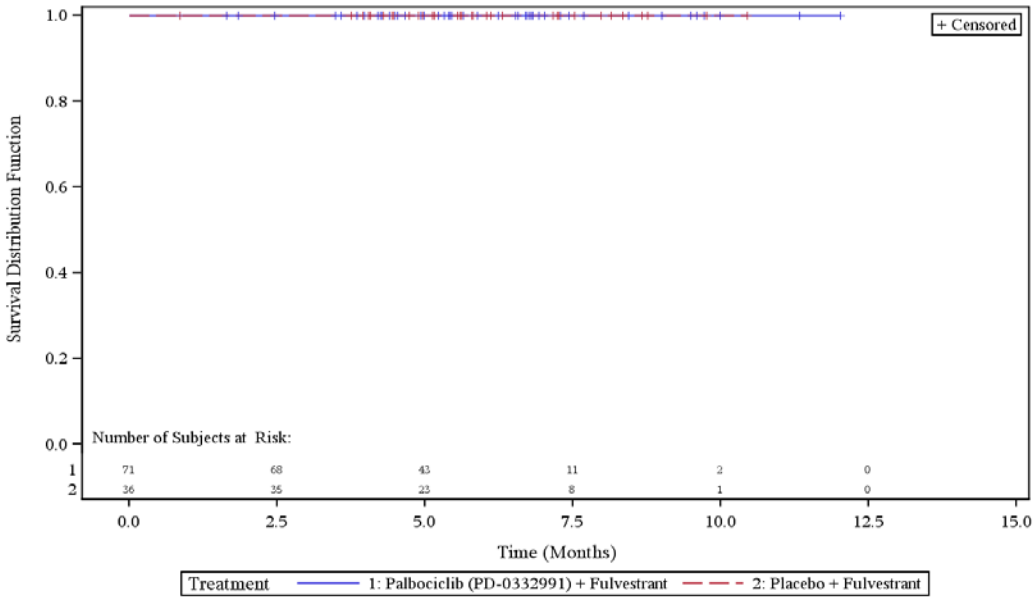

Abbildung 108: Kaplan-Meier-Plot für Febrile Neutropenie aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Fatigue

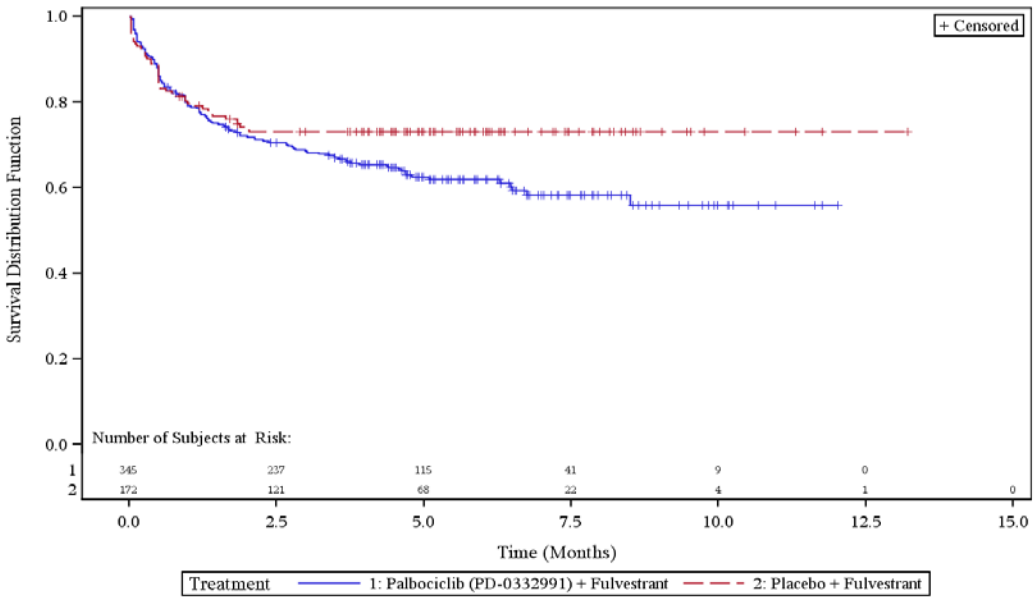

Abbildung 109: Kaplan-Meier-Plot für Fatigue aus RCT (**Gesamtpopulation**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

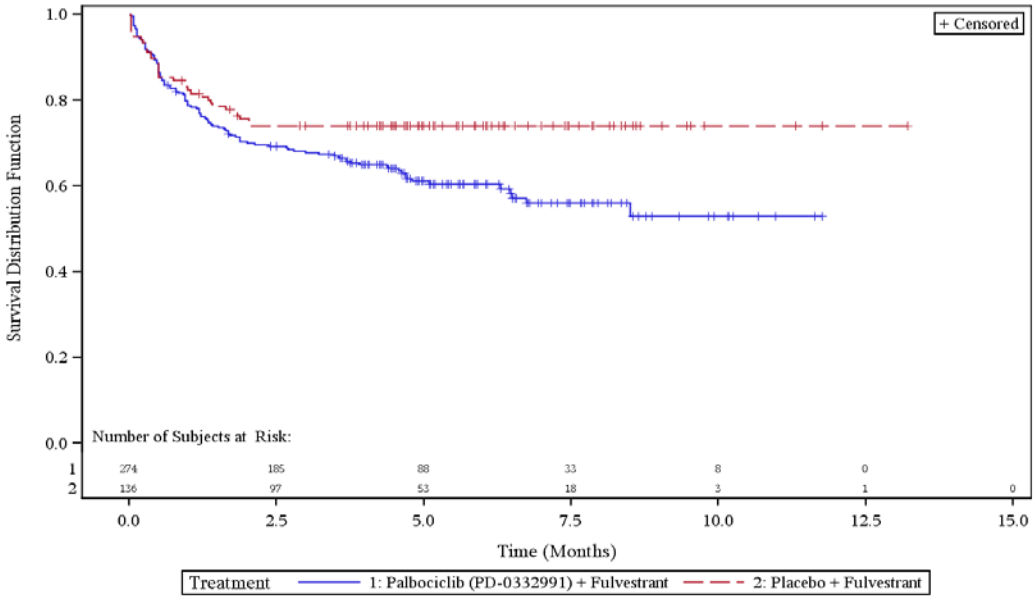

Abbildung 110: Kaplan-Meier-Plot für Fatigue aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

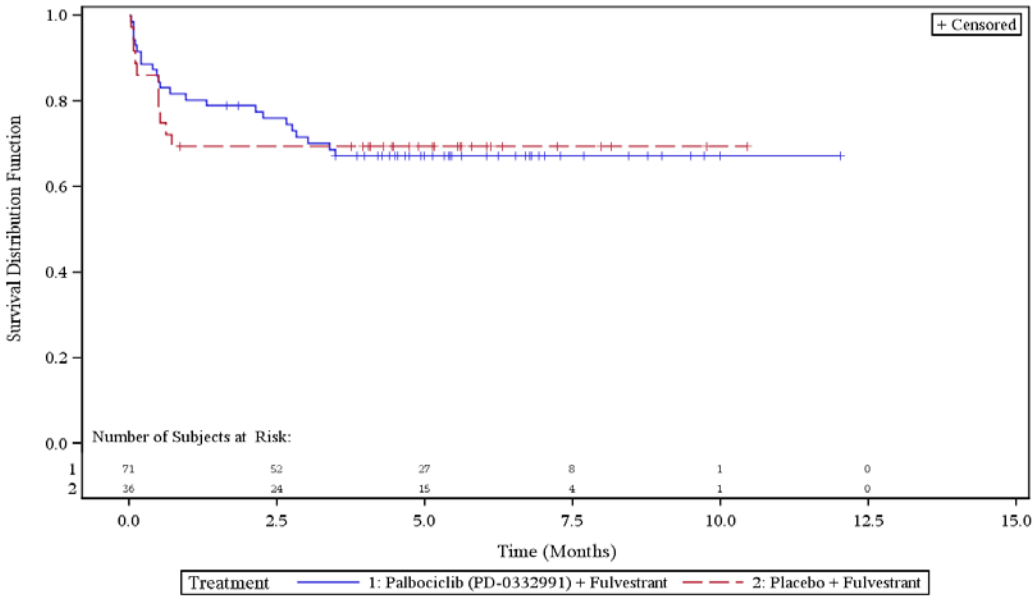

Abbildung 111: Kaplan-Meier-Plot für Fatigue aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

Asthenie

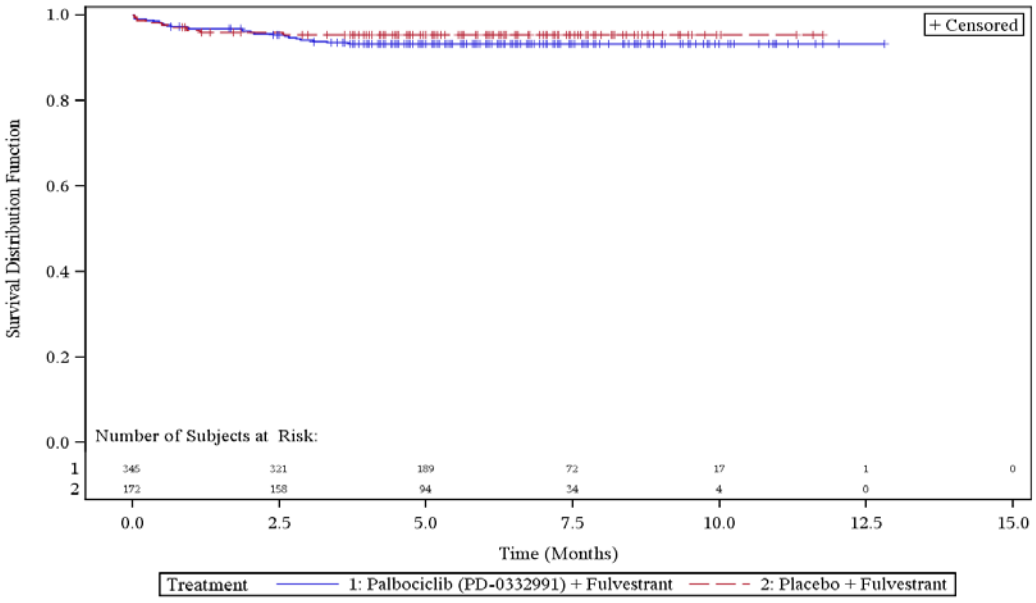

Abbildung 112: Kaplan-Meier-Plot für Asthenie aus RCT (**Gesamtpopulation**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

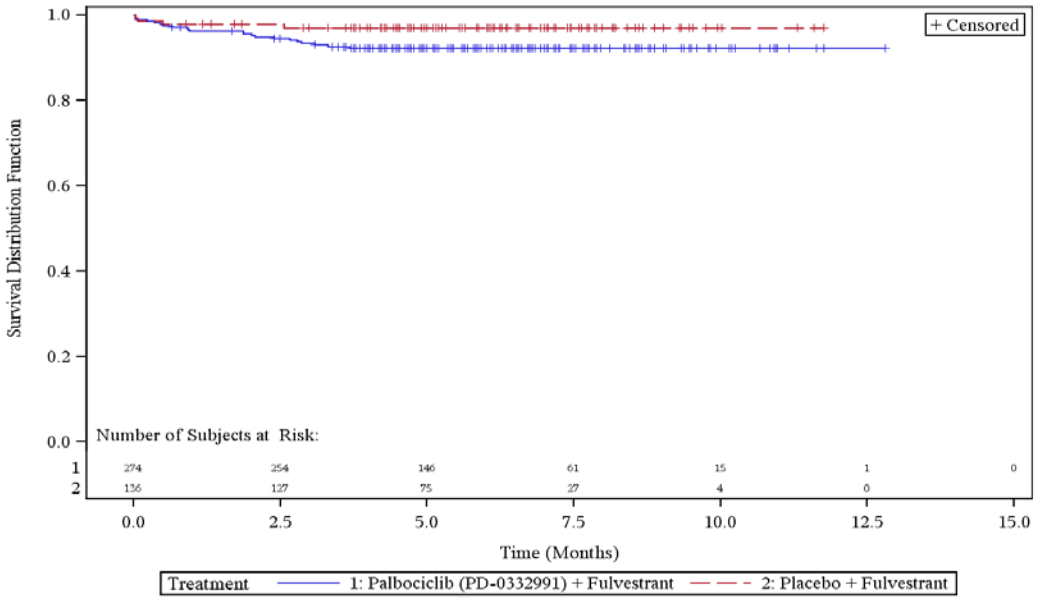

Abbildung 113: Kaplan-Meier-Plot für Asthenie aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

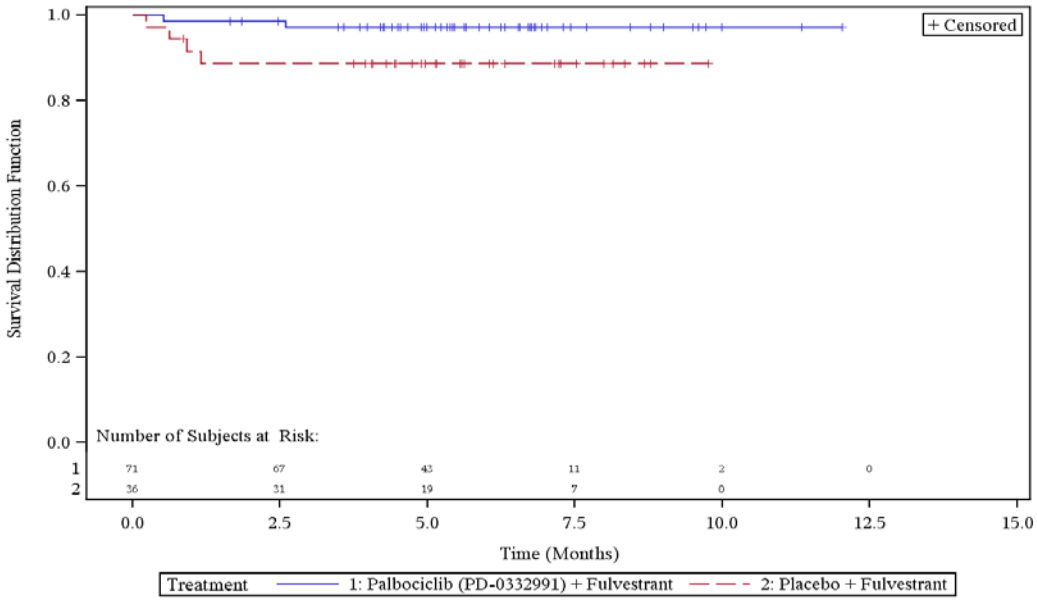

Abbildung 114: Kaplan-Meier-Plot für Asthenie aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Übelkeit

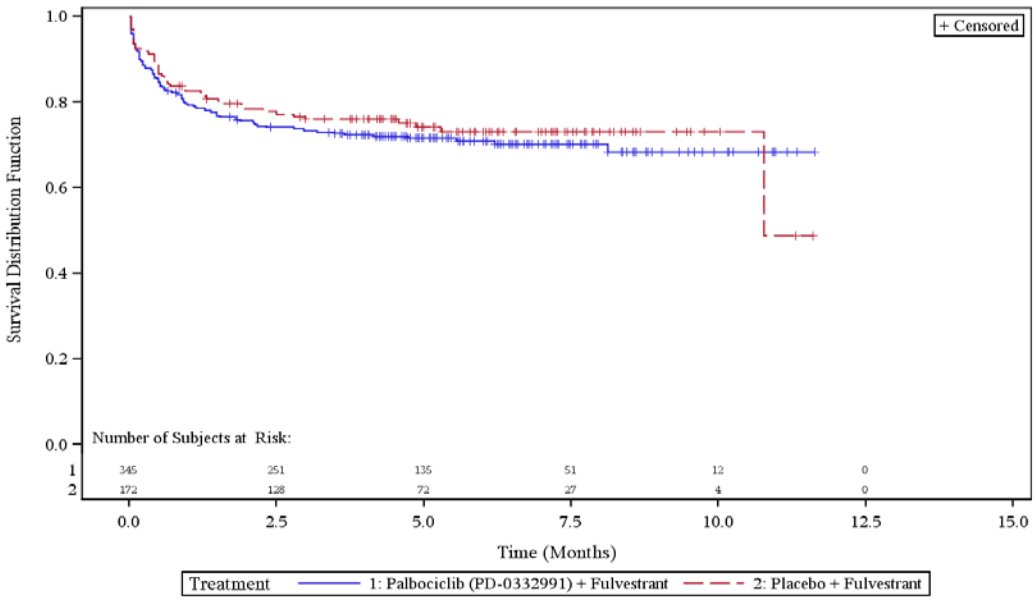

Abbildung 115: Kaplan-Meier-Plot für Übelkeit aus RCT (**Gesamtpopulation**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

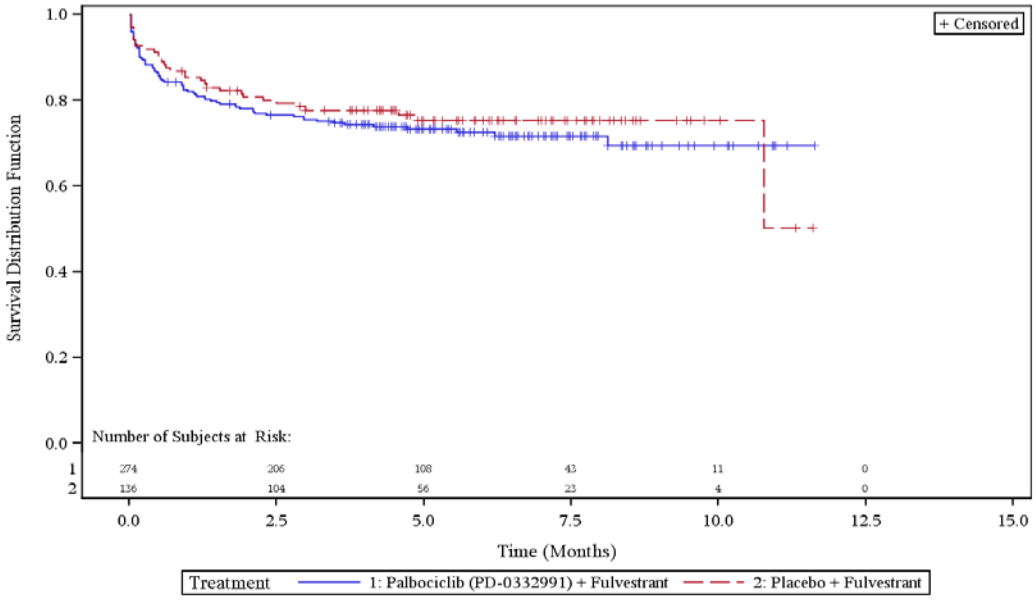

Abbildung 116: Kaplan-Meier-Plot für Übelkeit aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

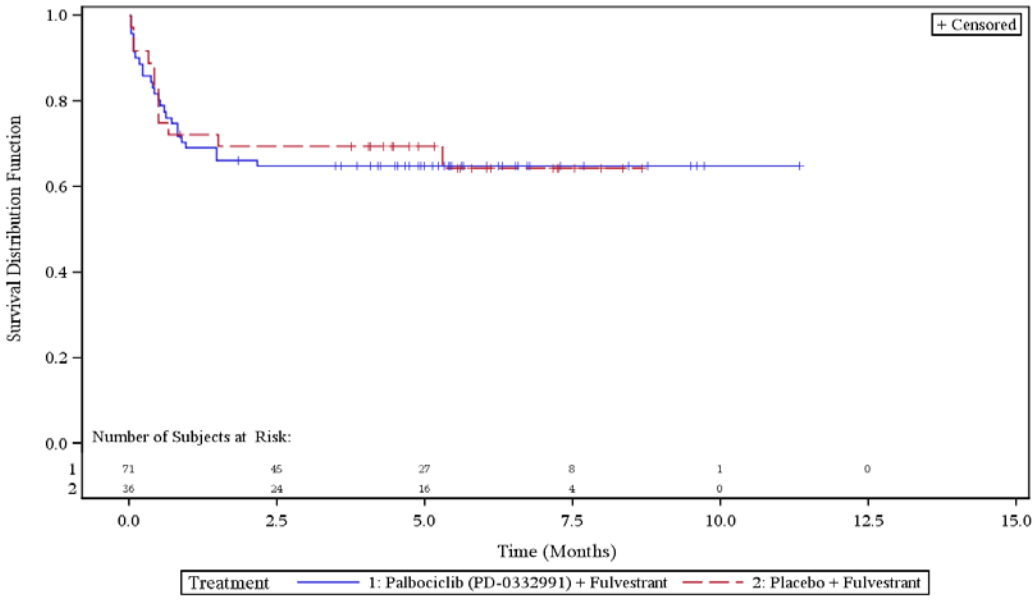

Abbildung 117: Kaplan-Meier-Plot für Übelkeit aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

Diarrhö

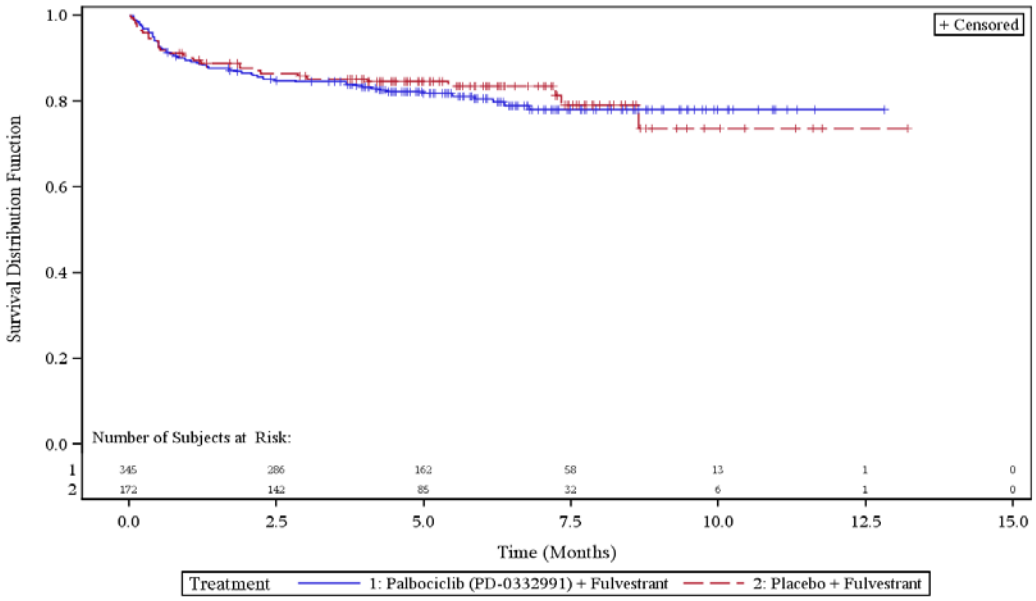

Abbildung 118: Kaplan-Meier-Plot für Diarrhö aus RCT (**Gesamtpopulation**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

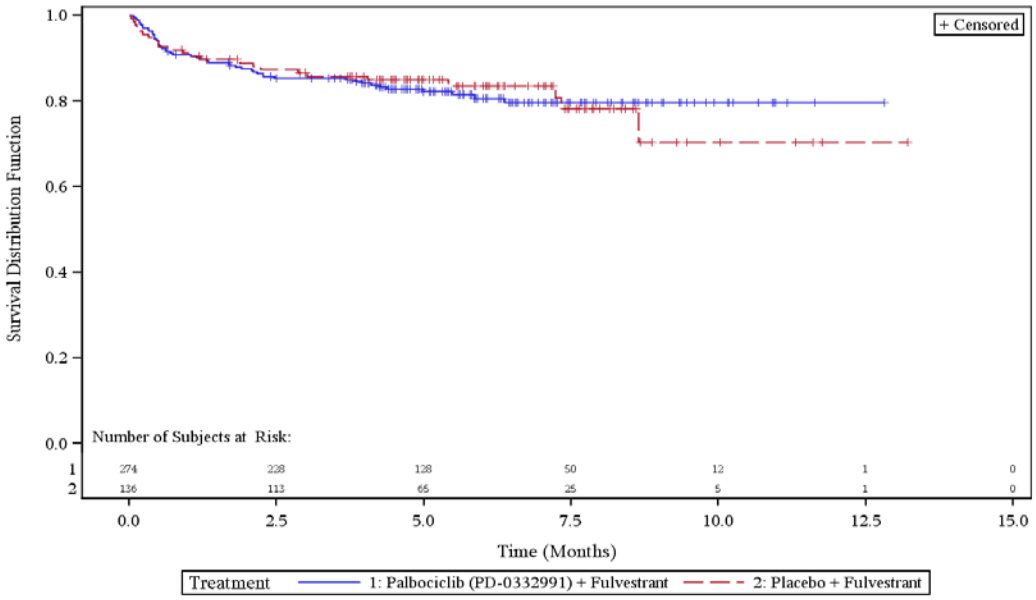

Abbildung 119: Kaplan-Meier-Plot für Diarrhö aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

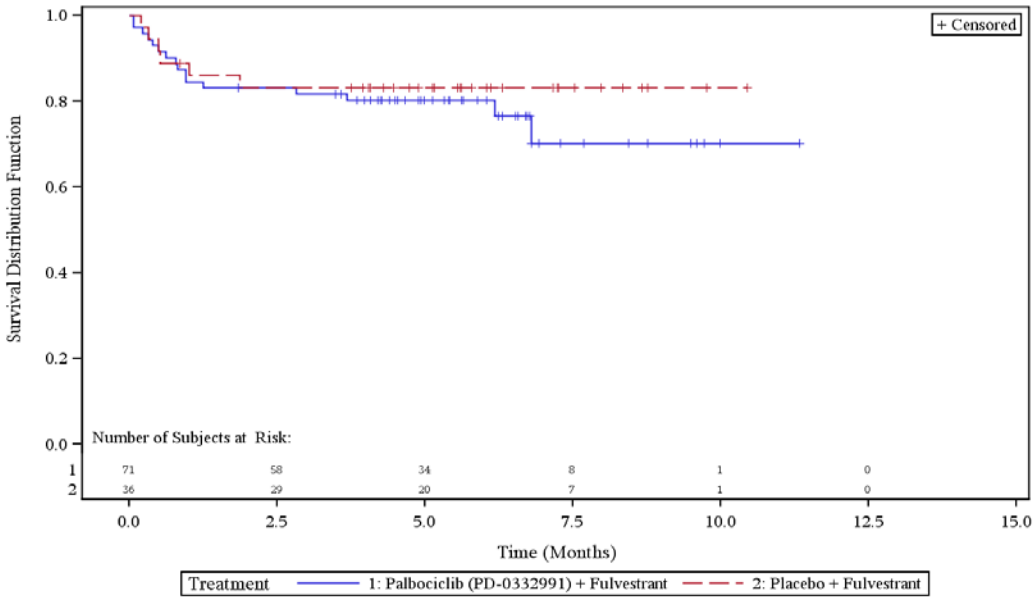

Abbildung 120: Kaplan-Meier-Plot für Diarrhö aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

Erbrechen

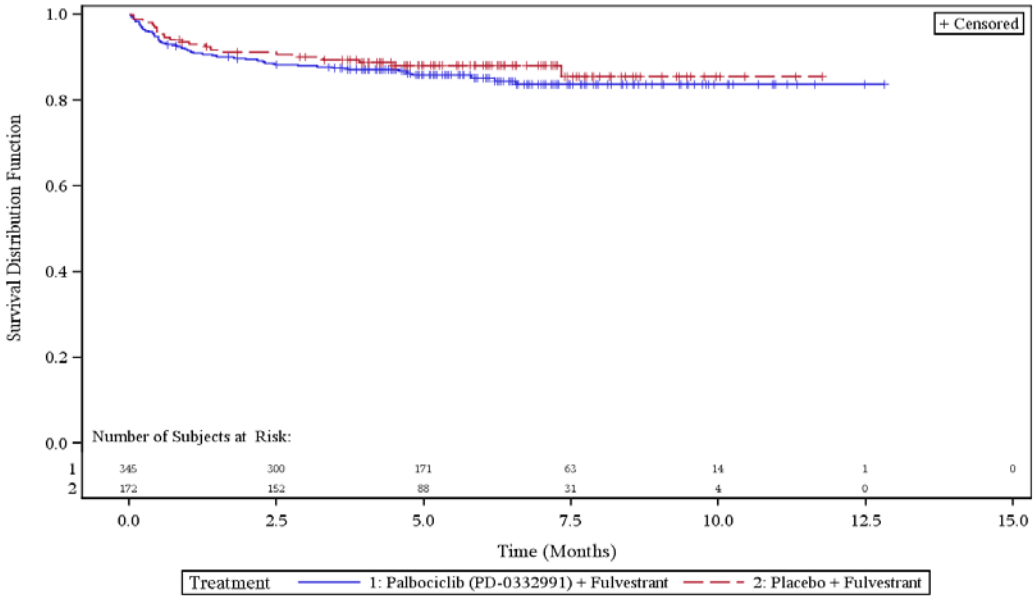

Abbildung 121: Kaplan-Meier-Plot für Erbrechen aus RCT (**Gesamtpopulation**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

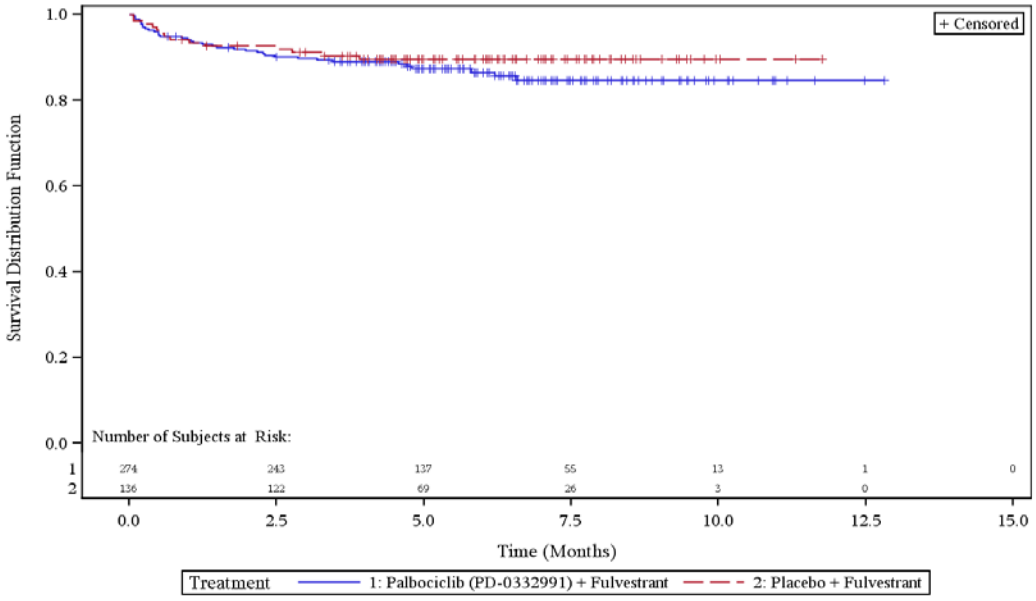

Abbildung 122: Kaplan-Meier-Plot für Erbrechen aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

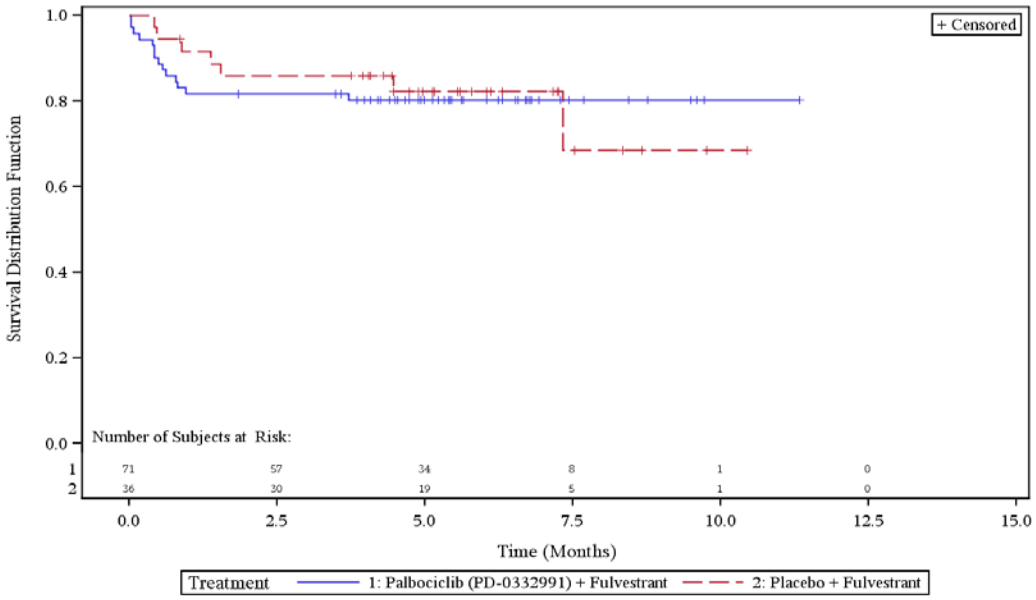

Abbildung 123: Kaplan-Meier-Plot für Erbrechen aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

Stomatitis

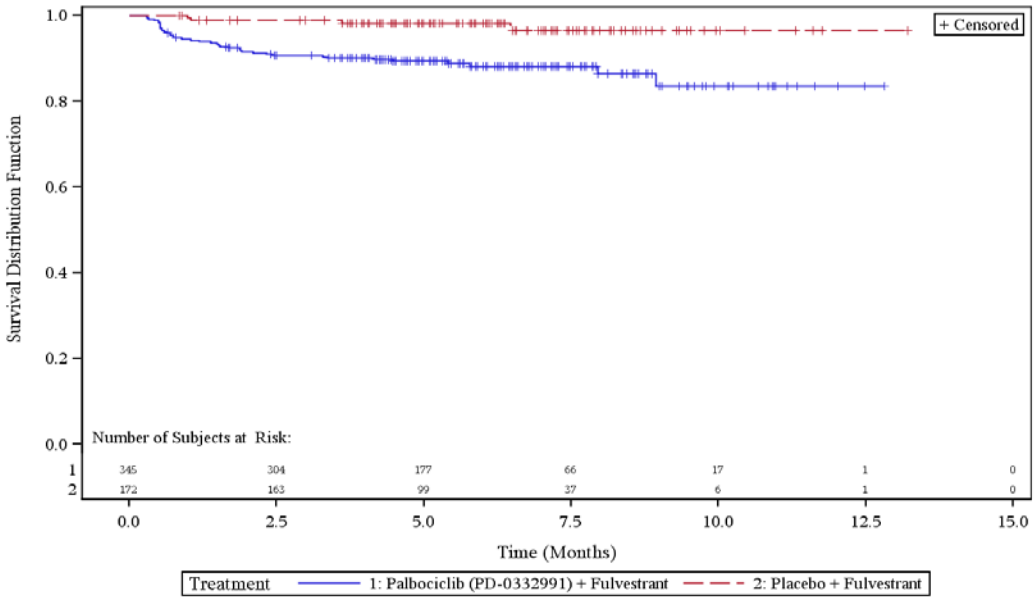

Abbildung 124: Kaplan-Meier-Plot für Stomatitis aus RCT (**Gesamtpopulation**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

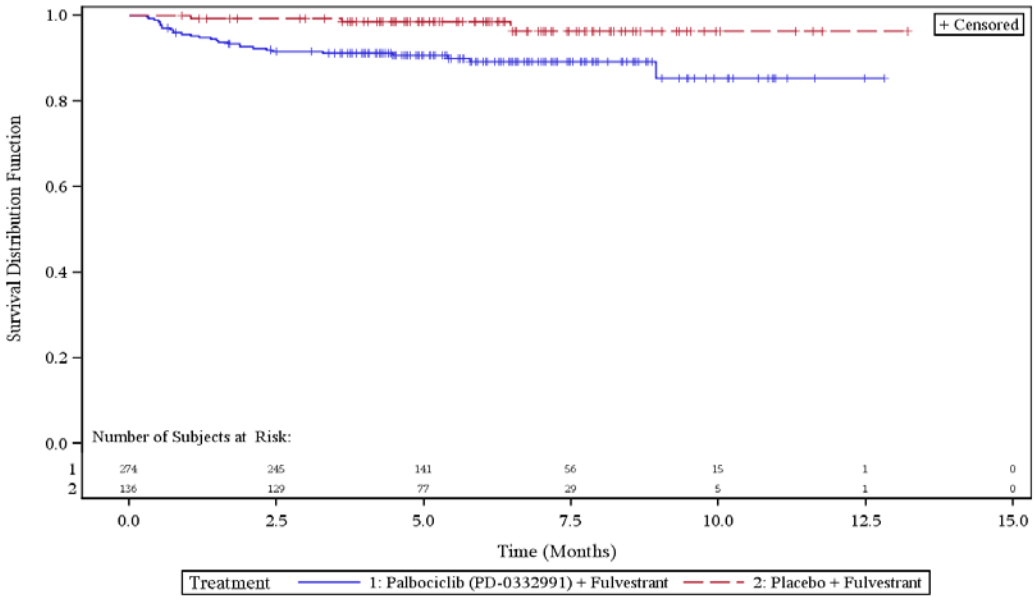

Abbildung 125: Kaplan-Meier-Plot für Stomatitis aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

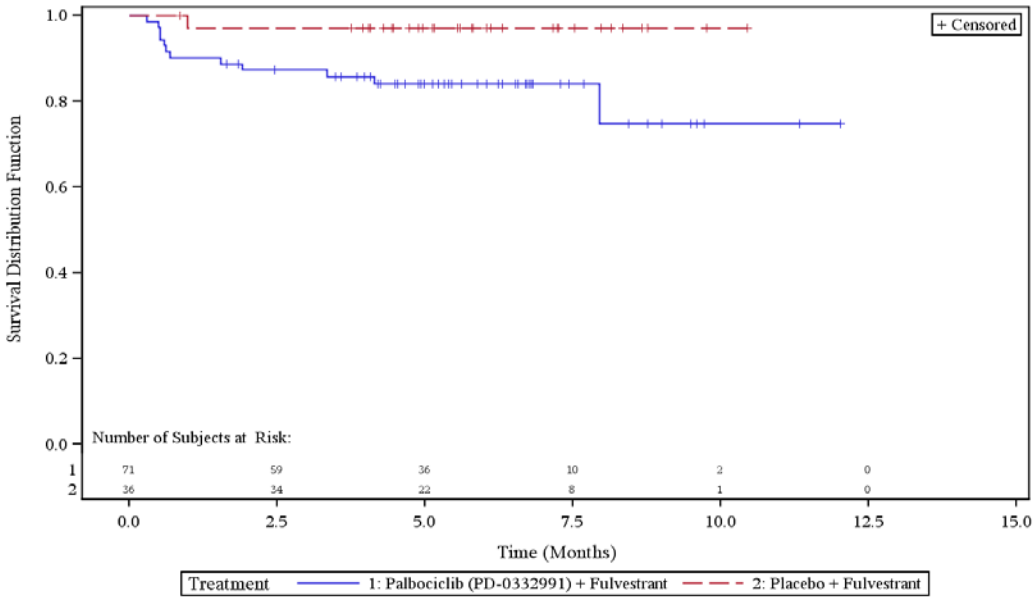

Abbildung 126: Kaplan-Meier-Plot für Stomatitis aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

Erkrankungen des Nervensystems

Kopfschmerzen

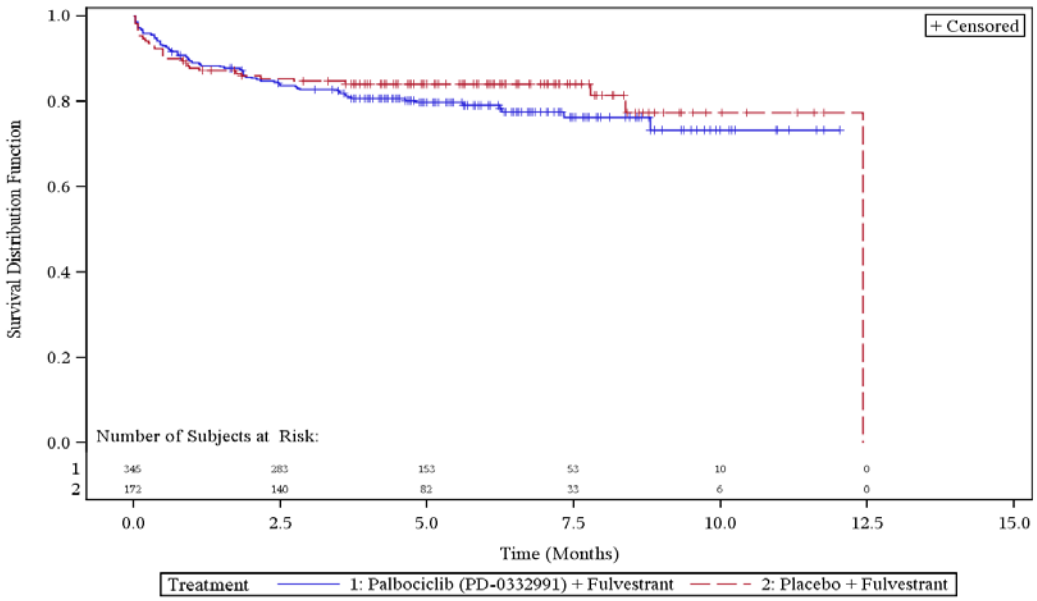

Abbildung 127: Kaplan-Meier-Plot für Kopfschmerzen aus RCT (**Gesamtpopulation**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

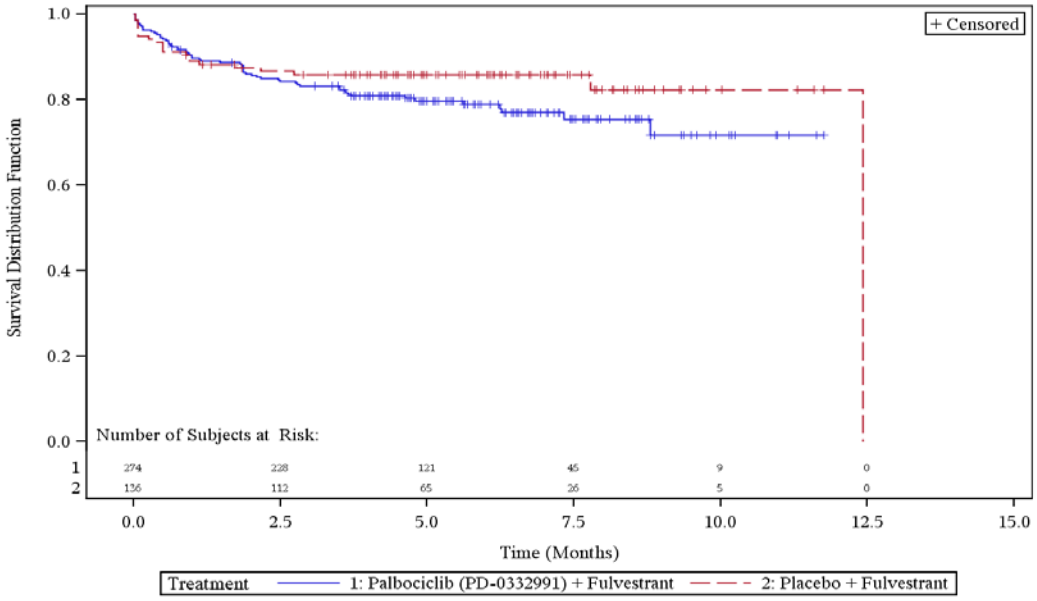

Abbildung 128: Kaplan-Meier-Plot für Kopfschmerzen aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

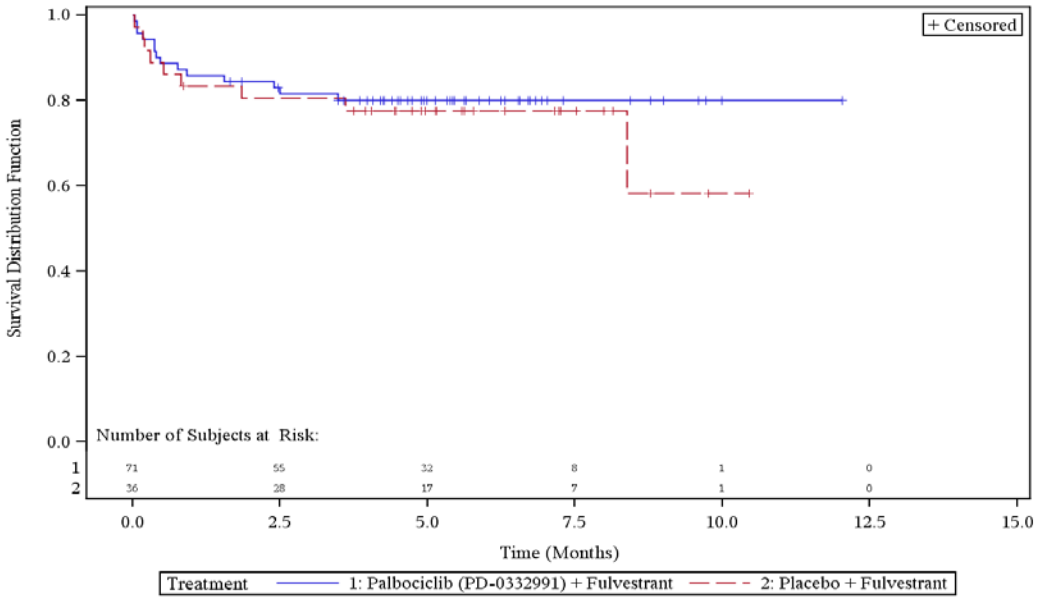

Abbildung 129: Kaplan-Meier-Plot für Kopfschmerzen aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

Schwindelgefühl

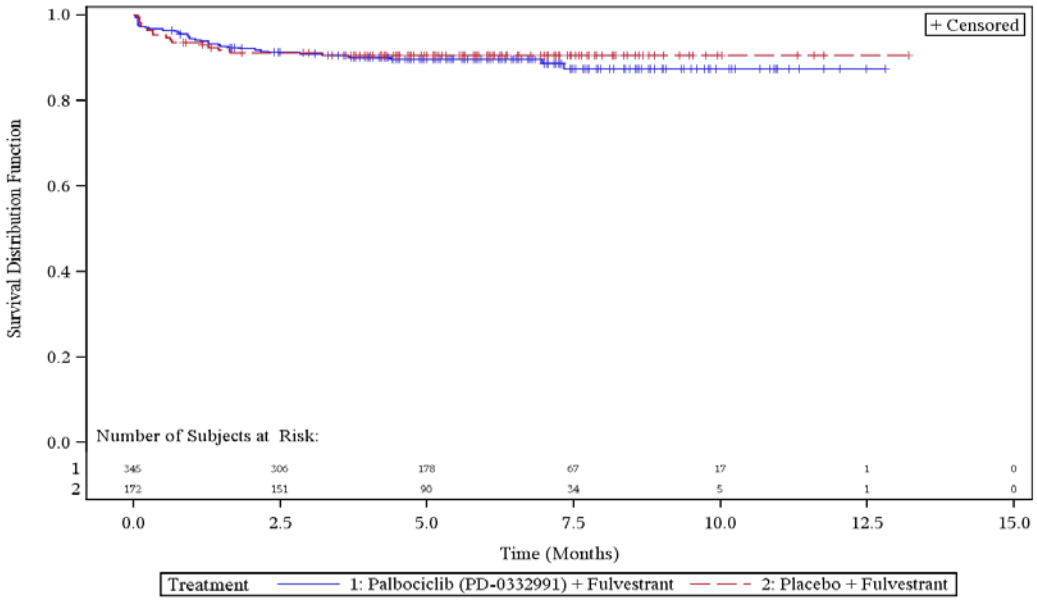

Abbildung 130: Kaplan-Meier-Plot für Schwindelgefühl aus RCT (**Gesamtpopulation**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

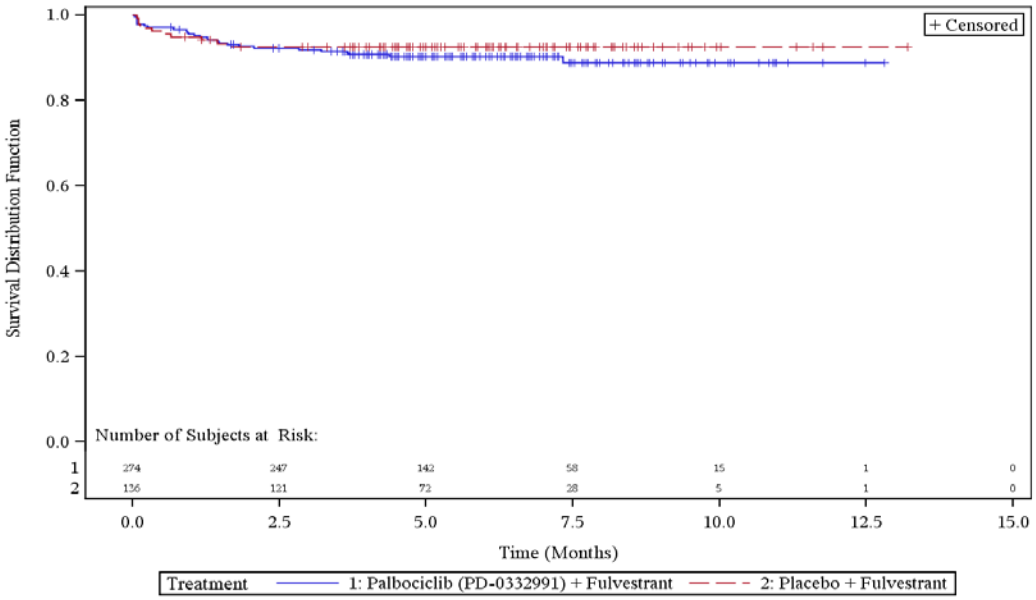

Abbildung 131: Kaplan-Meier-Plot für Schwindelgefühl aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

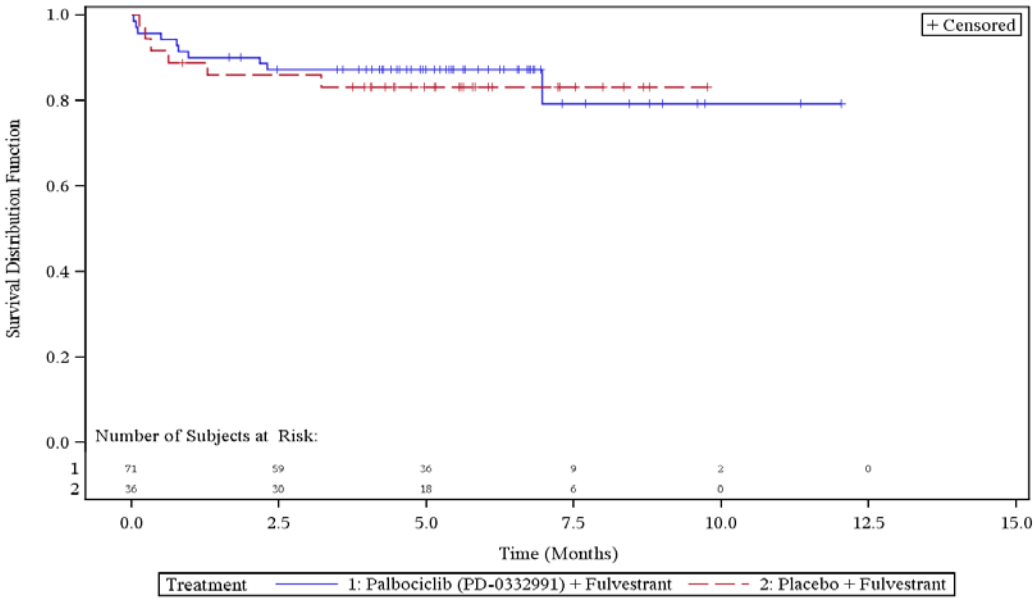

Abbildung 132: Kaplan-Meier-Plot für Schwindelgefühl aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

Untersuchungen

Verminderte Leukozytenzahl

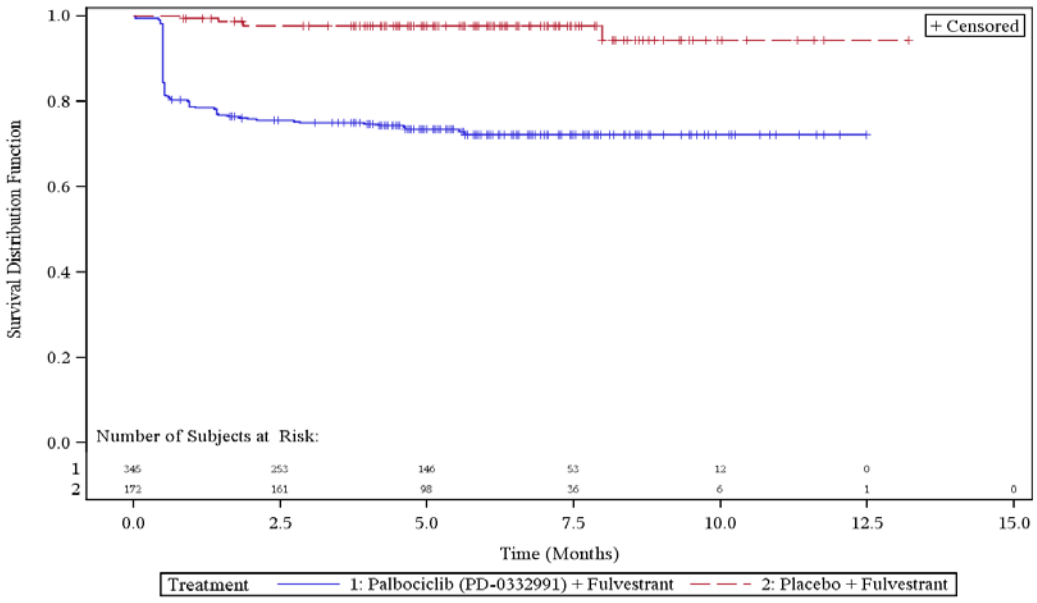

Abbildung 133: Kaplan-Meier-Plot für Verminderte Leukozytenzahl aus RCT (**Gesamtpopulation**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

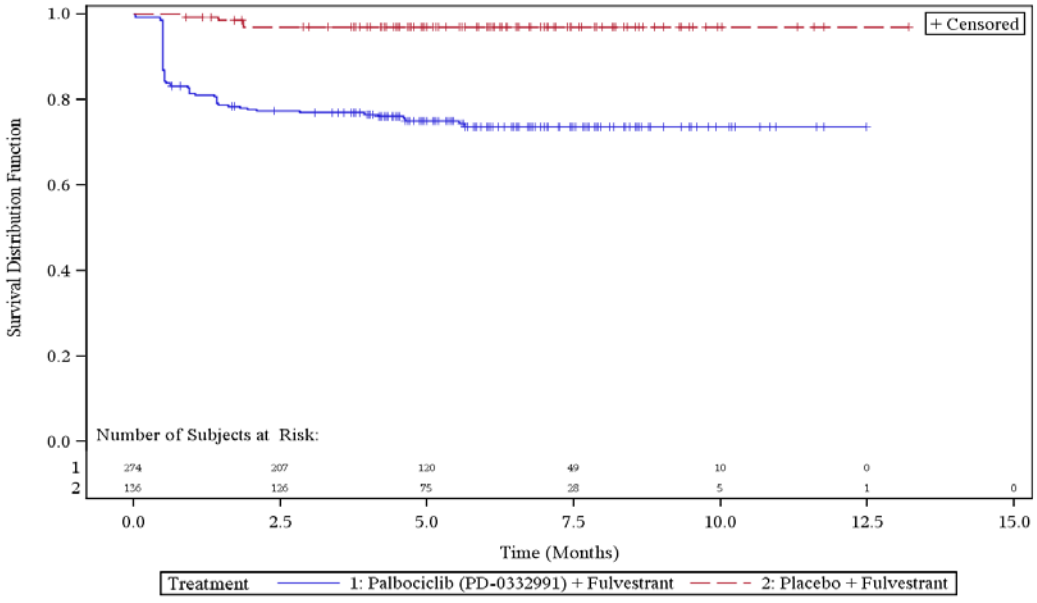

Abbildung 134: Kaplan-Meier-Plot für Verminderte Leukozytenzahl aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

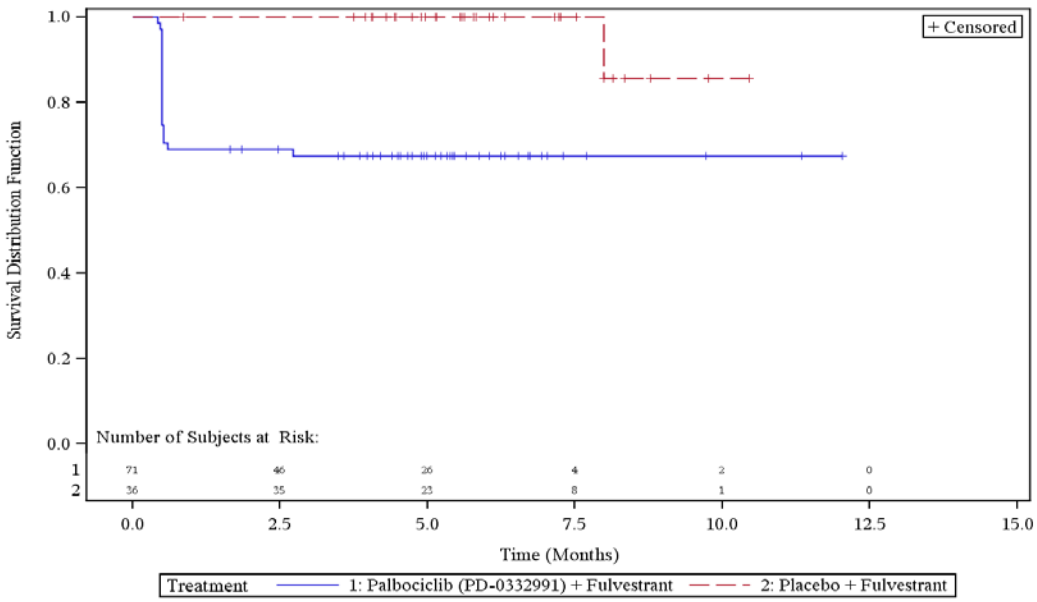

Abbildung 135: Kaplan-Meier-Plot für Verminderte Leukozytenzahl aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

Erhöhte Aspartat-Aminotransferase

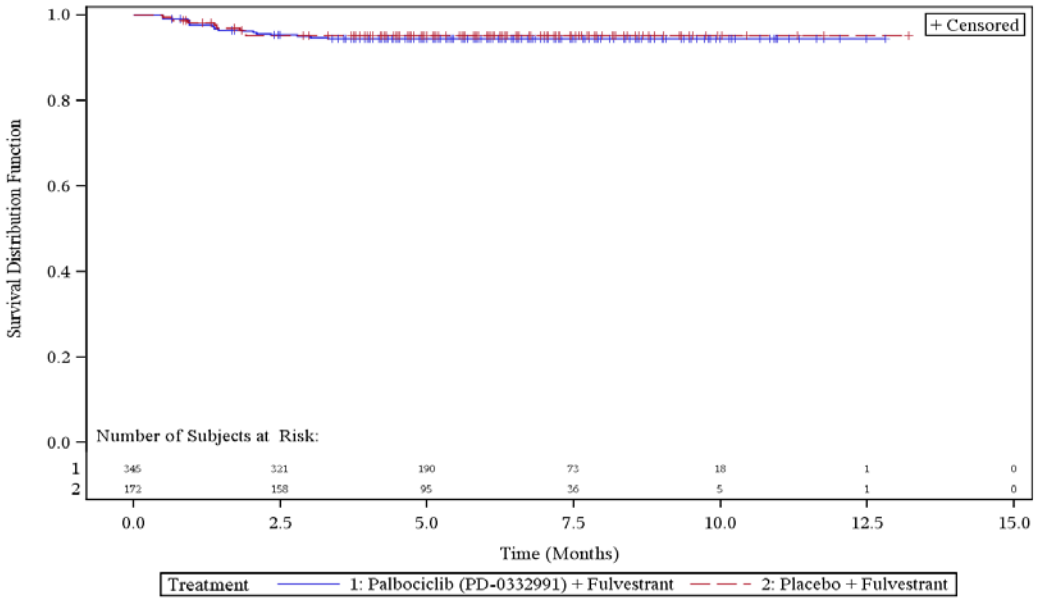

Abbildung 136: Kaplan-Meier-Plot für Erhöhte Aspartat-Aminotransferase aus RCT (**Gesamtpopulation**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

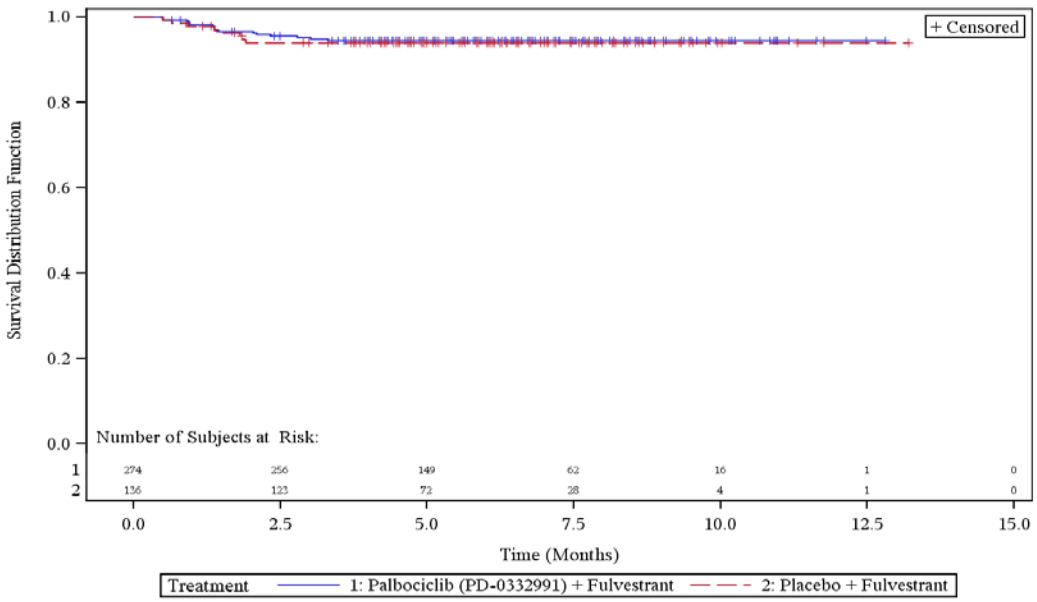

Abbildung 137: Kaplan-Meier-Plot für Erhöhte Aspartat-Aminotransferase aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

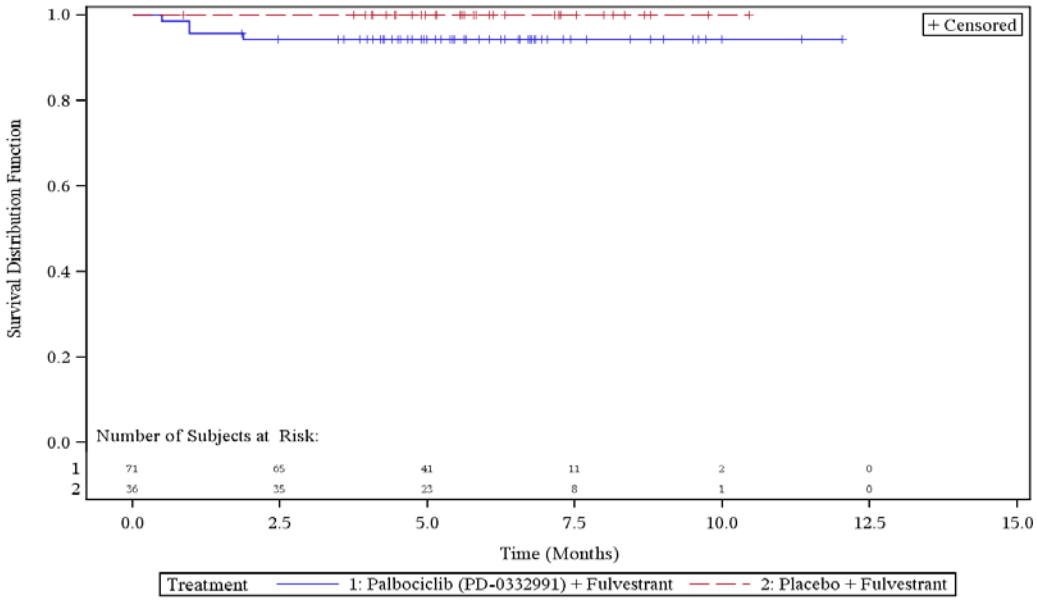

Abbildung 138: Kaplan-Meier-Plot für Erhöhte Aspartat-Aminotransferase aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase

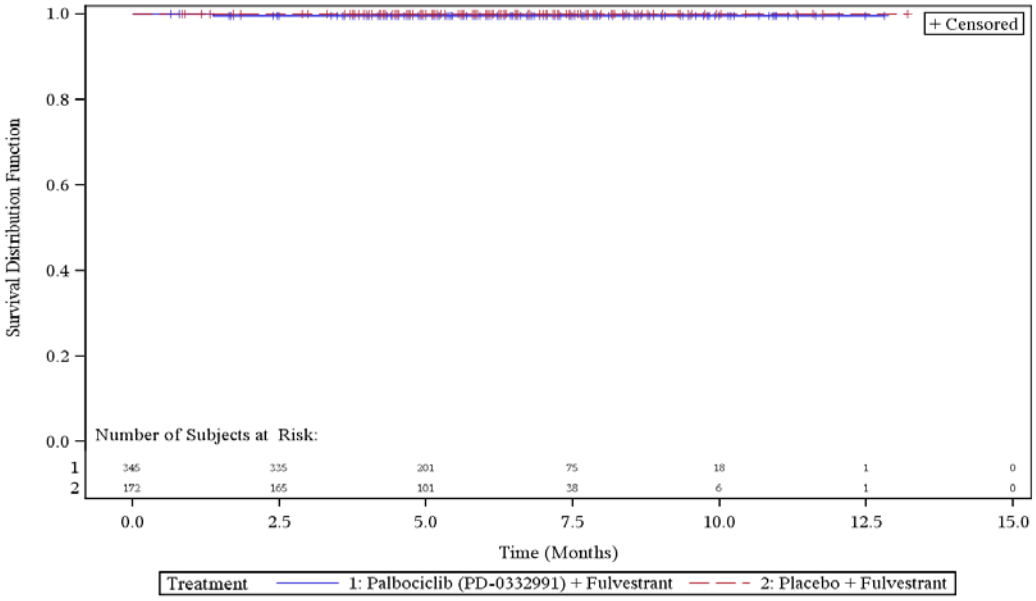

Abbildung 139: Kaplan-Meier-Plot für Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase aus RCT (**Gesamtpopulation**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

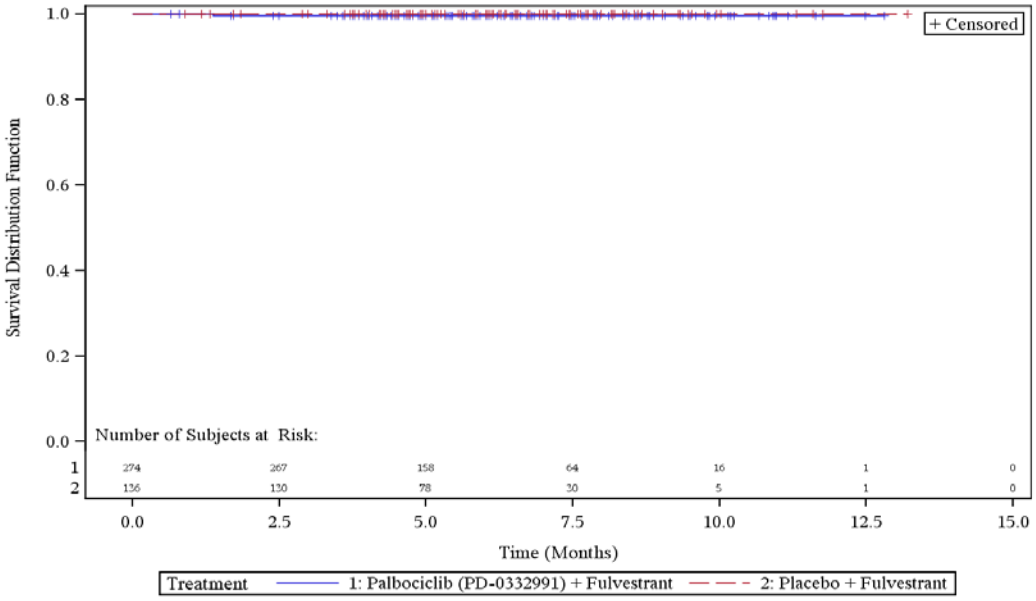

Abbildung 140: Kaplan-Meier-Plot für Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

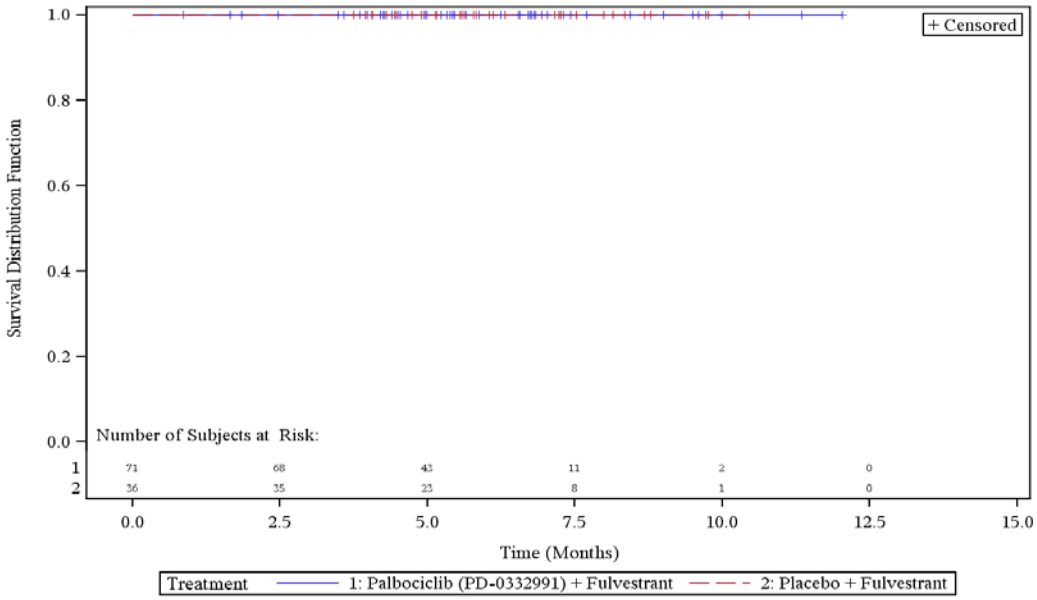

Abbildung 141: Kaplan-Meier-Plot für Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Arthralgie

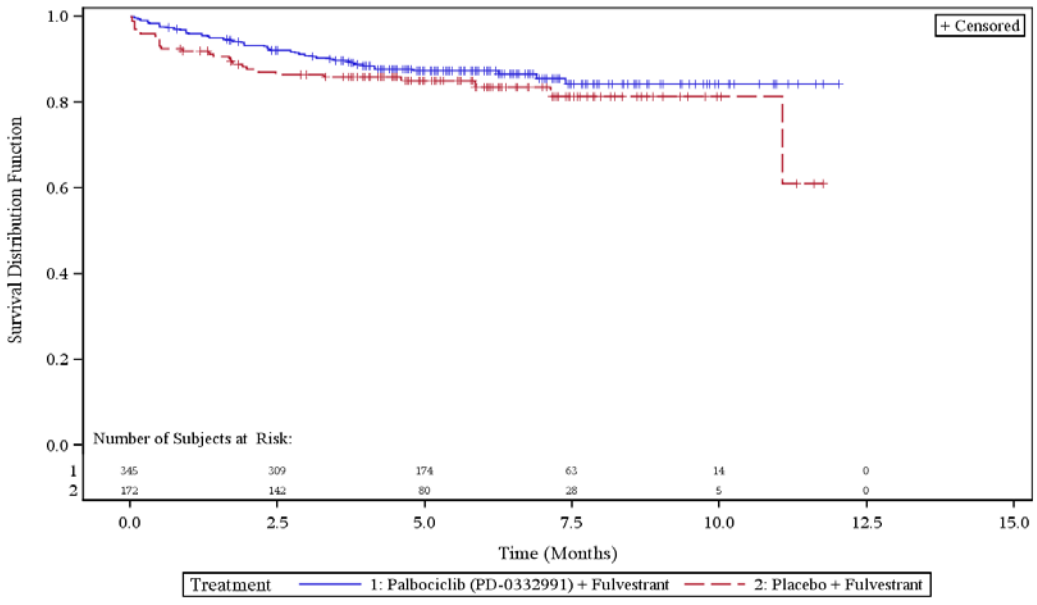

Abbildung 142: Kaplan-Meier-Plot für Arthralgie aus RCT (**Gesamtpopulation**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

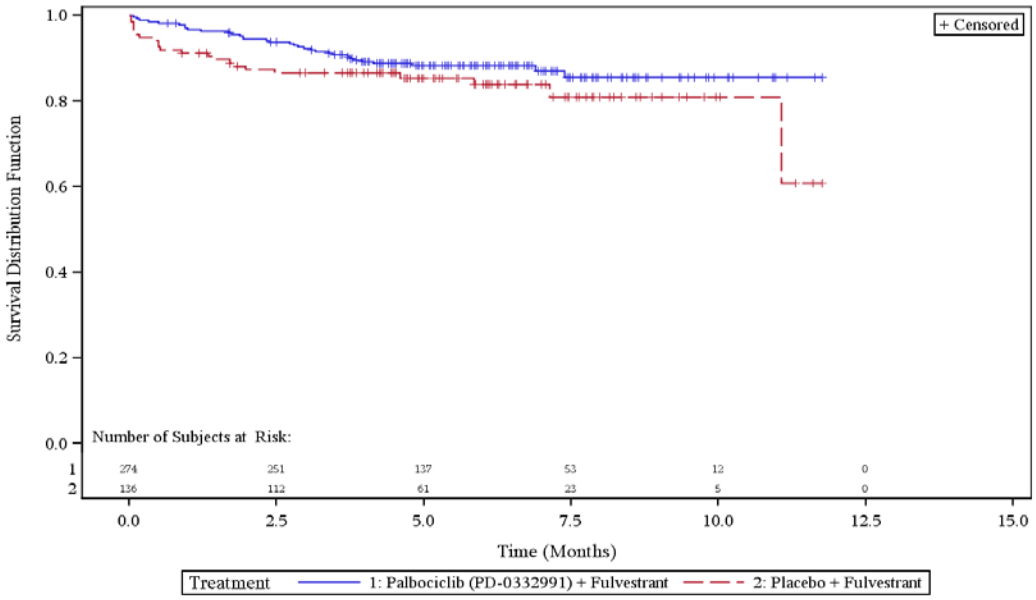

Abbildung 143: Kaplan-Meier-Plot für Arthralgie aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

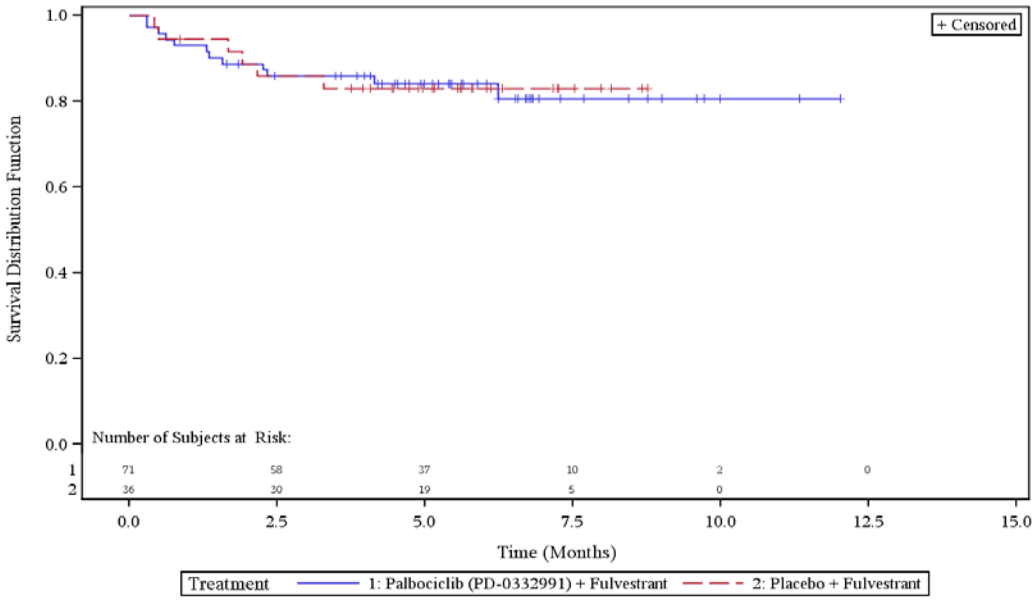

Abbildung 144: Kaplan-Meier-Plot für Arthralgie aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

Rückenschmerzen

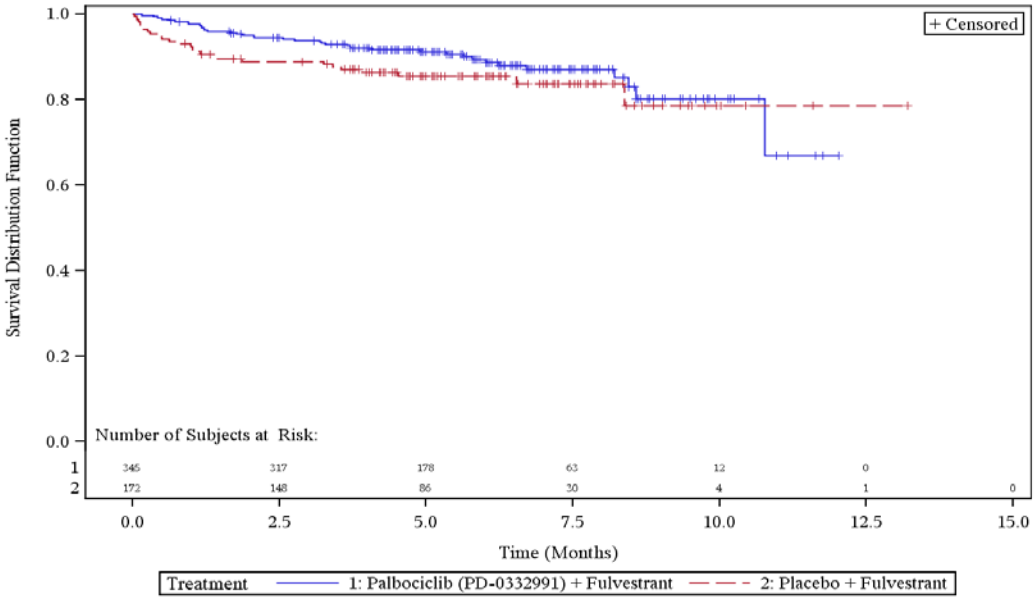

Abbildung 145: Kaplan-Meier-Plot für Rückenschmerzen aus RCT (**Gesamtpopulation**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

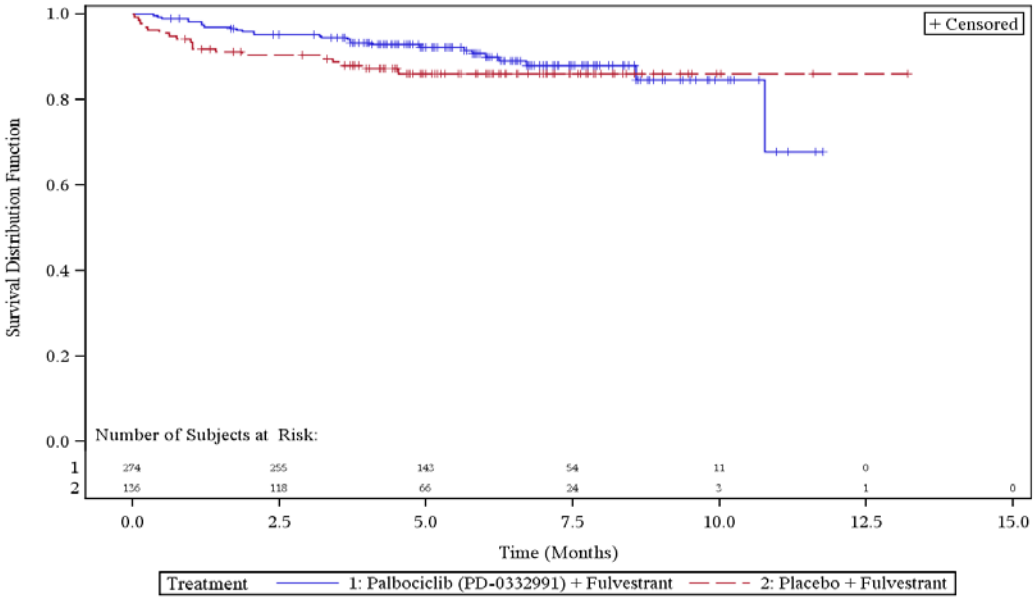

Abbildung 146: Kaplan-Meier-Plot für Rückenschmerzen aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

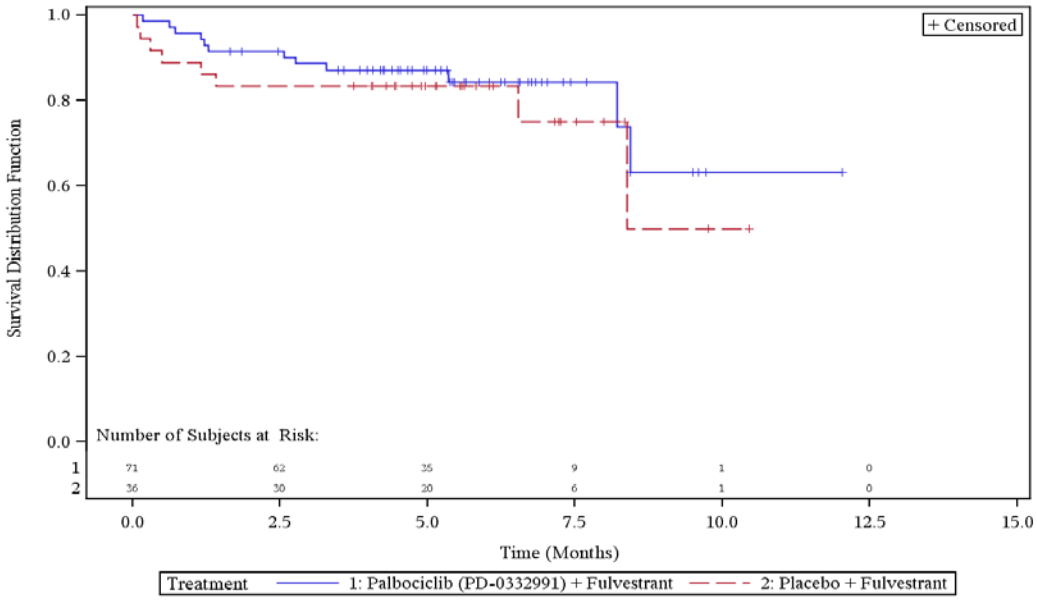

Abbildung 147: Kaplan-Meier-Plot für Rückenschmerzen aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

Schmerzen des Bewegungsapparates

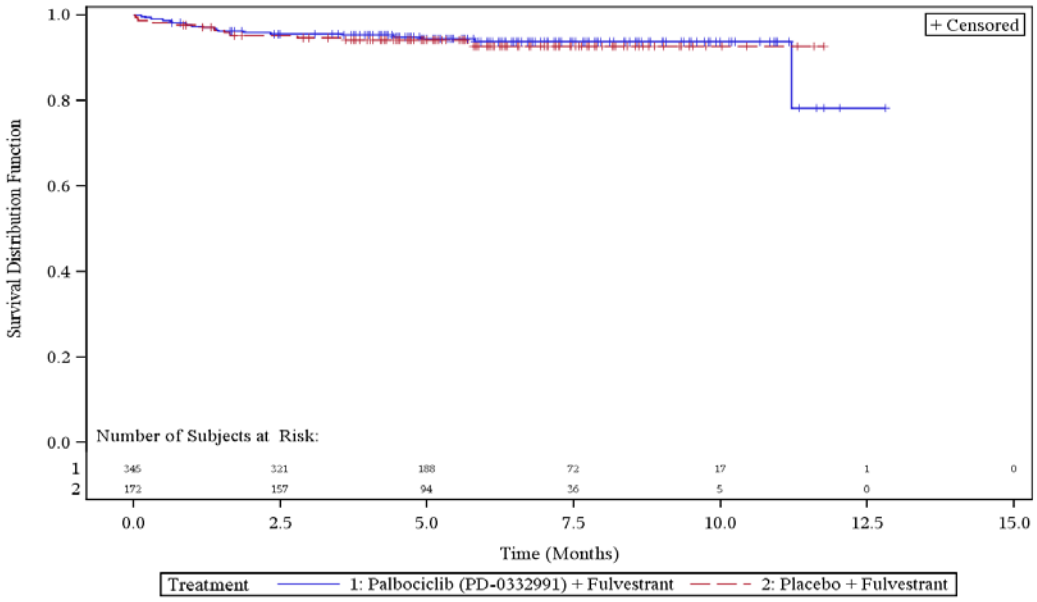

Abbildung 148: Kaplan-Meier-Plot für Schmerzen des Bewegungsapparates aus RCT (**Gesamtpopulation**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

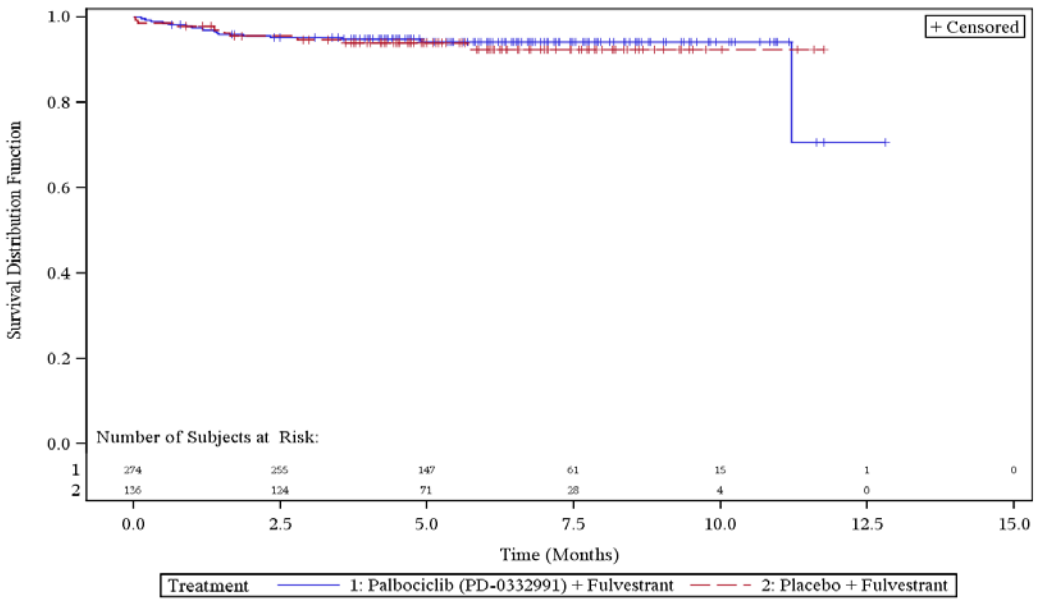

Abbildung 149: Kaplan-Meier-Plot für Schmerzen des Bewegungsapparates aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

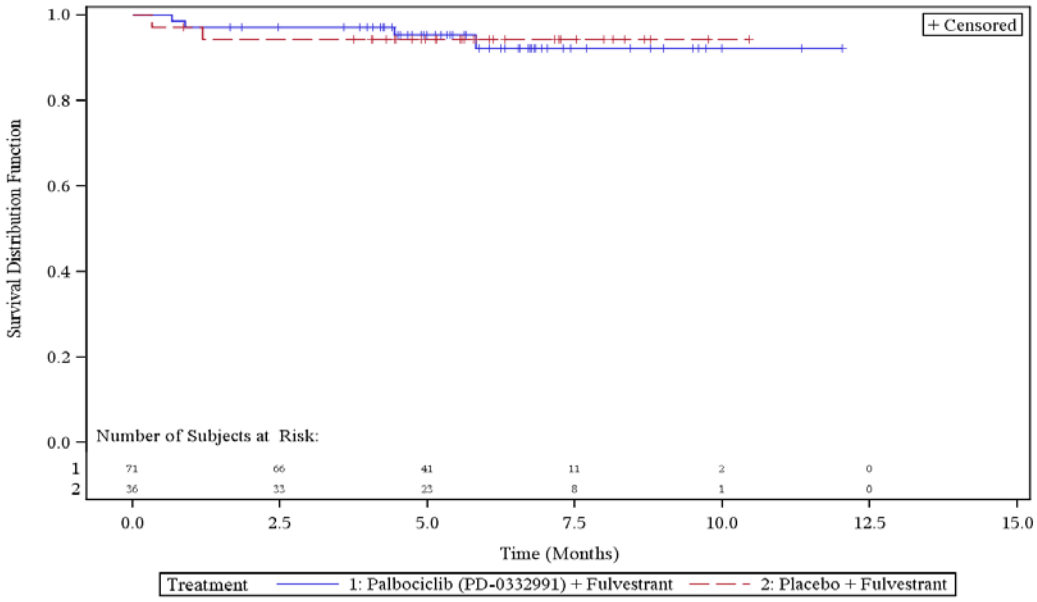

Abbildung 150: Kaplan-Meier-Plot für Schmerzen des Bewegungsapparates aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

Knochenschmerzen

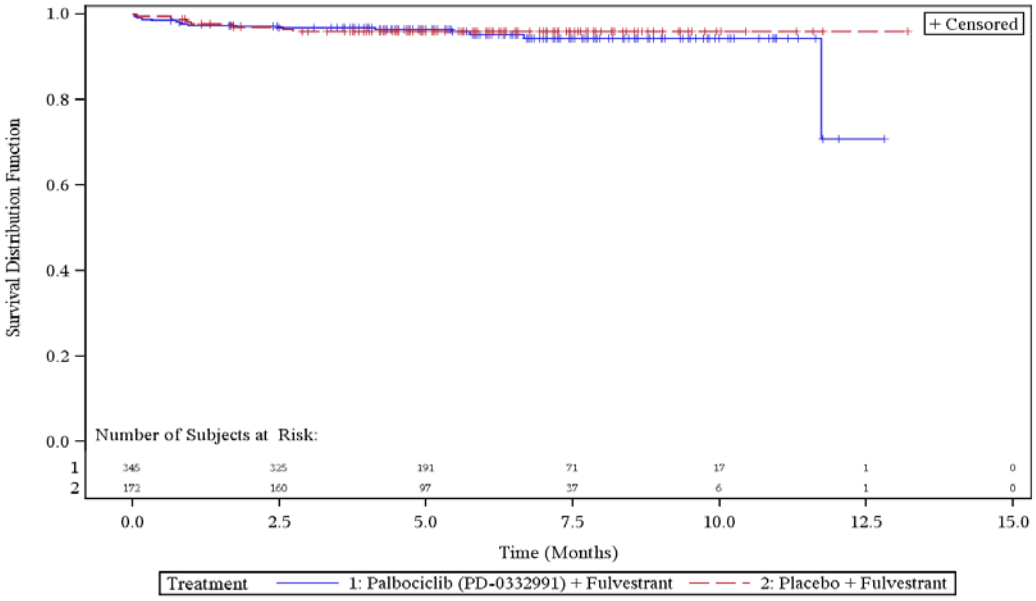

Abbildung 151: Kaplan-Meier-Plot für Knochenschmerzen aus RCT (**Gesamtpopulation**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

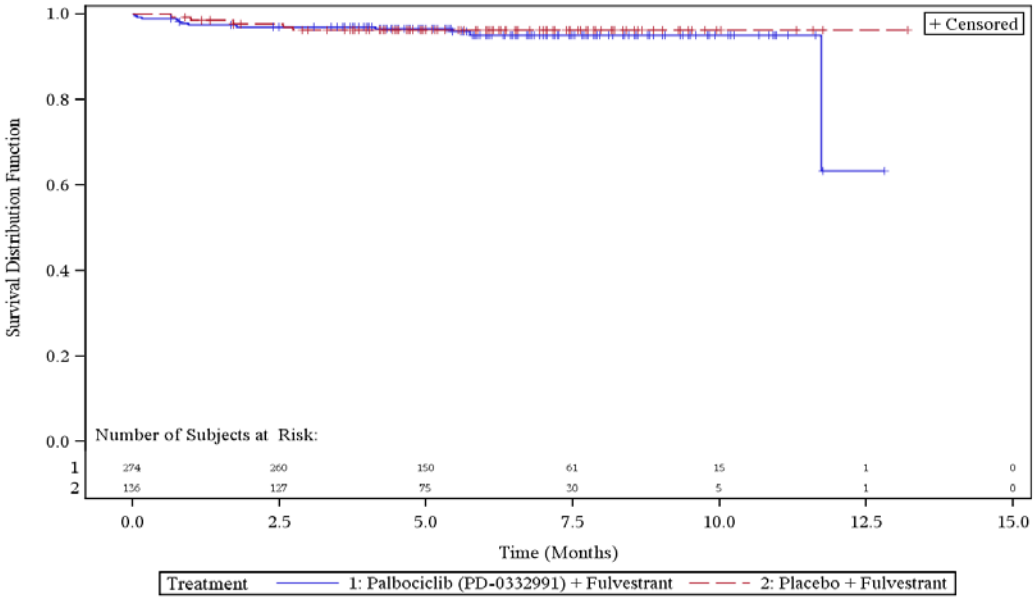

Abbildung 152: Kaplan-Meier-Plot für Knochenschmerzen aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

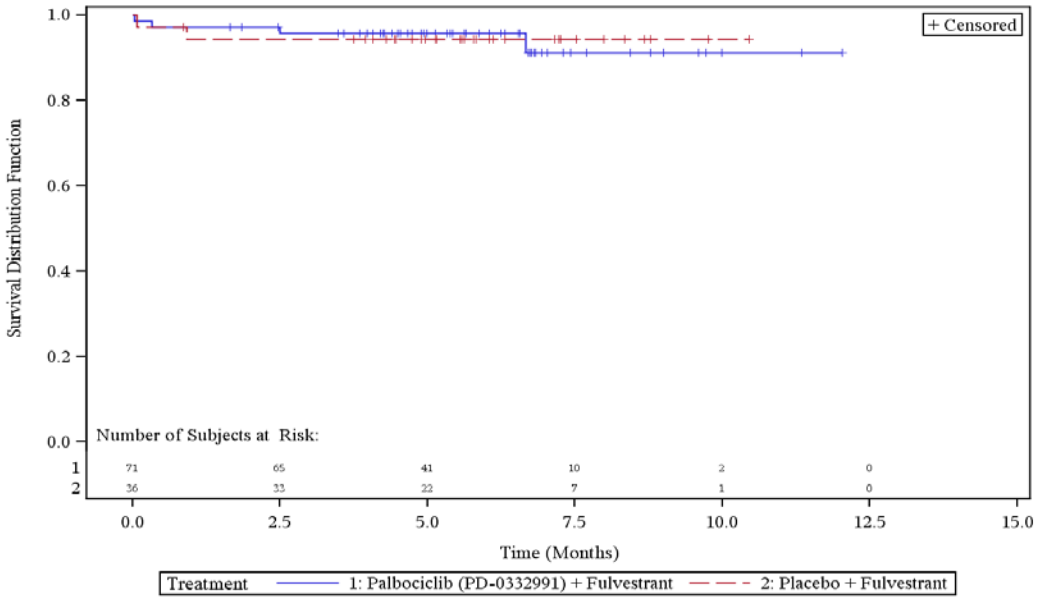

Abbildung 153: Kaplan-Meier-Plot für Knochenschmerzen aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Haarausfall

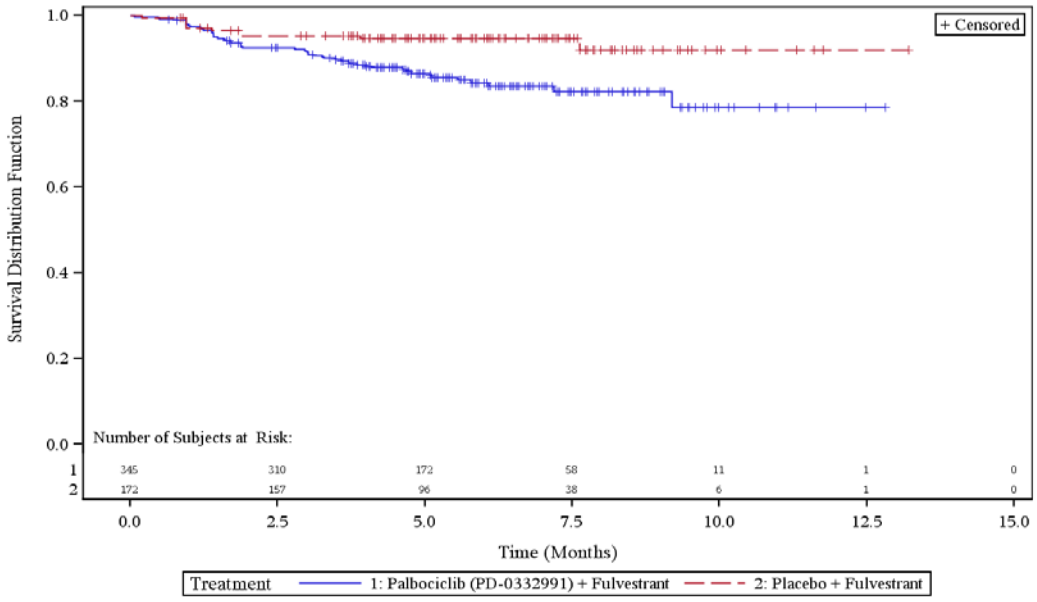

Abbildung 154: Kaplan-Meier-Plot für Haarausfall aus RCT (**Gesamtpopulation**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

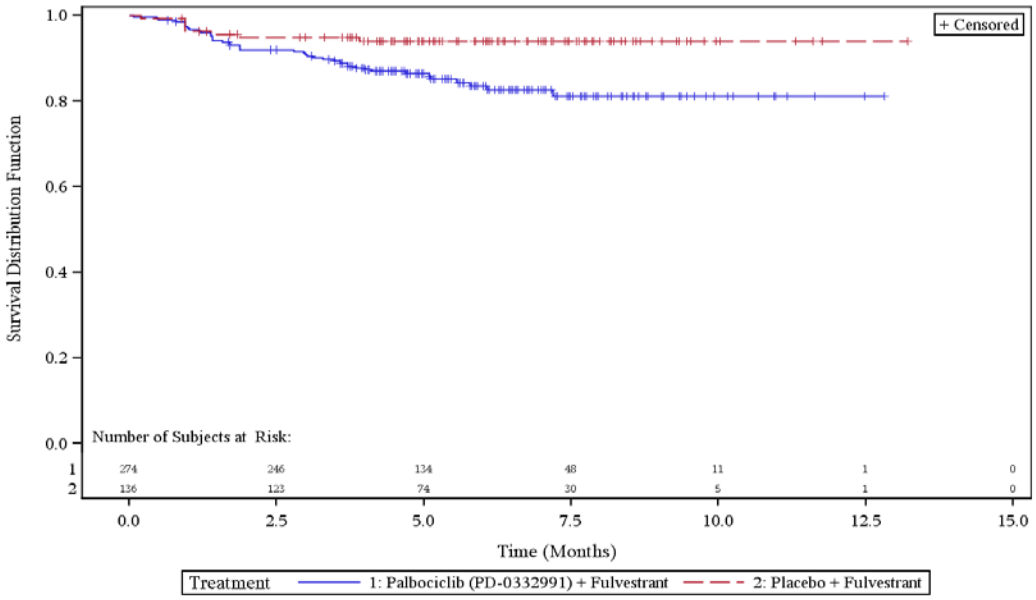

Abbildung 155: Kaplan-Meier-Plot für Haarausfall aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

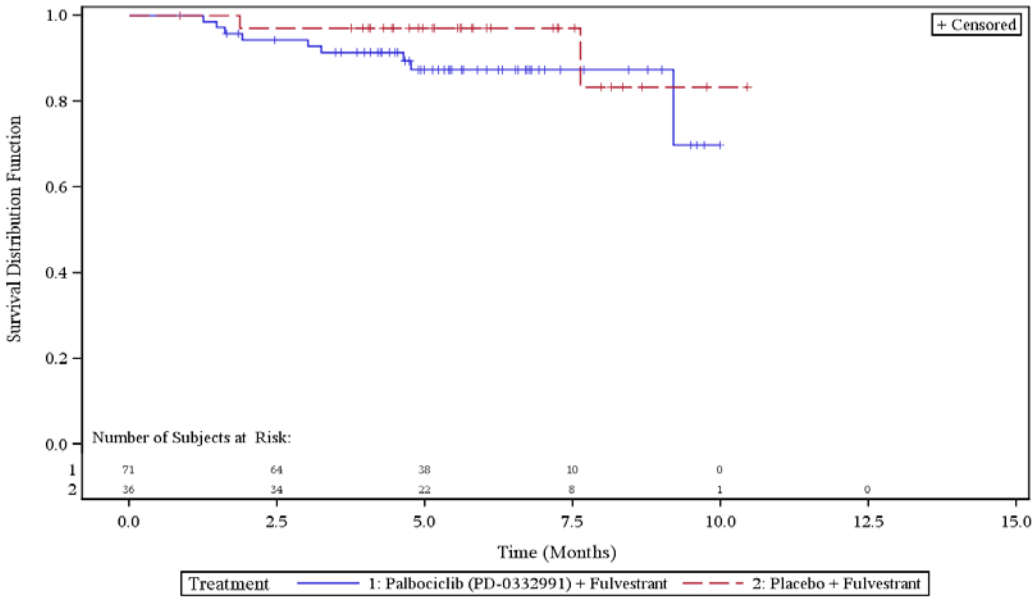

Abbildung 156: Kaplan-Meier-Plot für Haarausfall aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

Hautausschlag

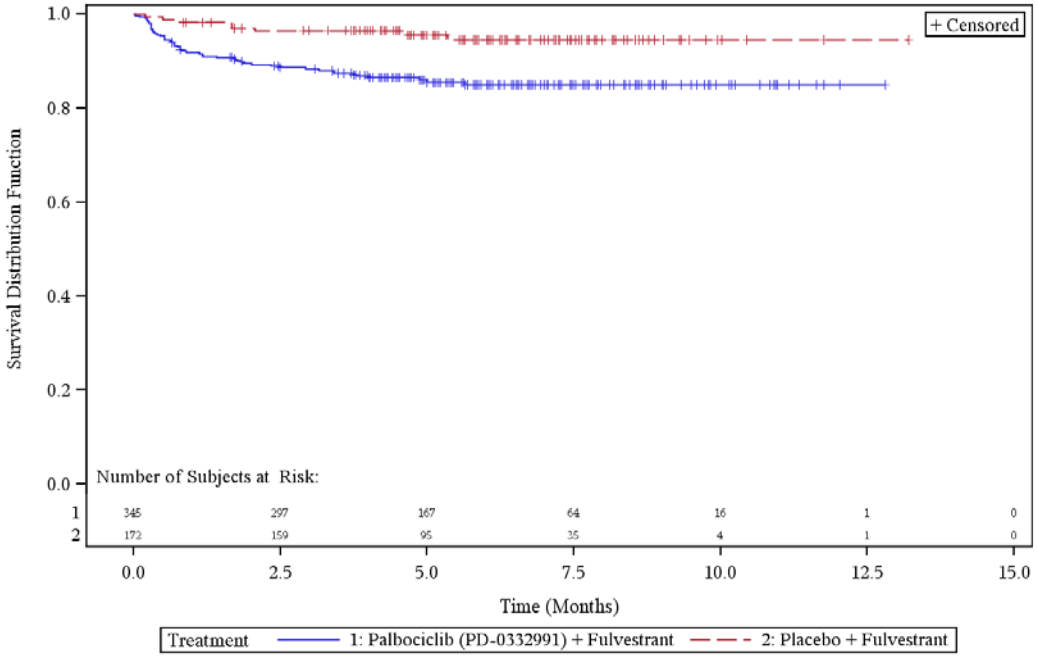

Abbildung 157: Kaplan-Meier-Plot für Hautausschlag aus RCT (**Gesamtpopulation**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

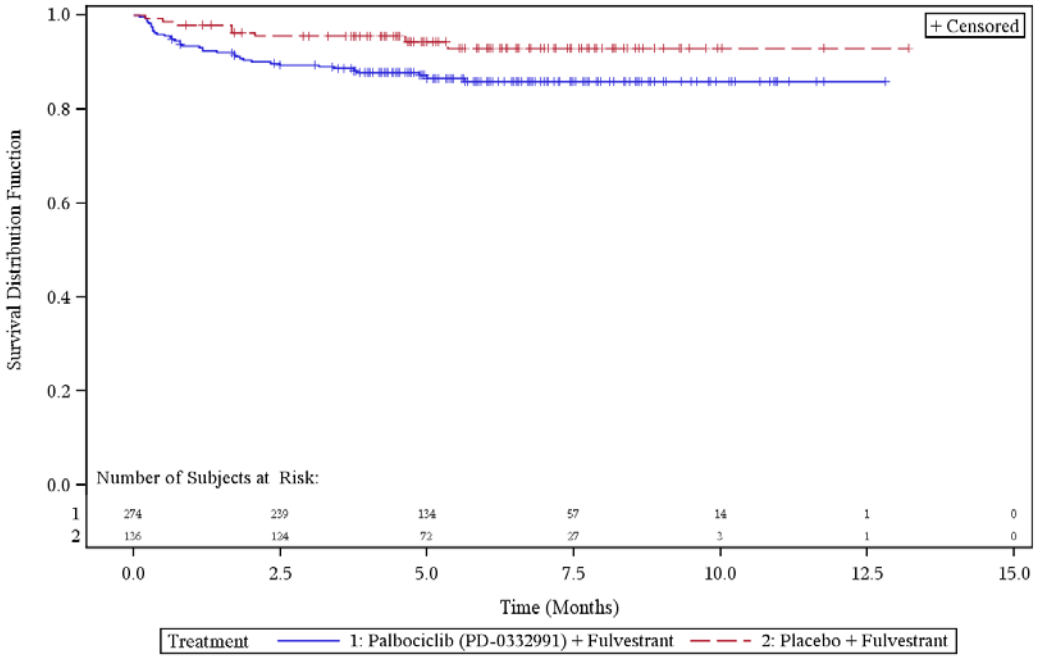

Abbildung 158: Kaplan-Meier-Plot für Hautausschlag aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

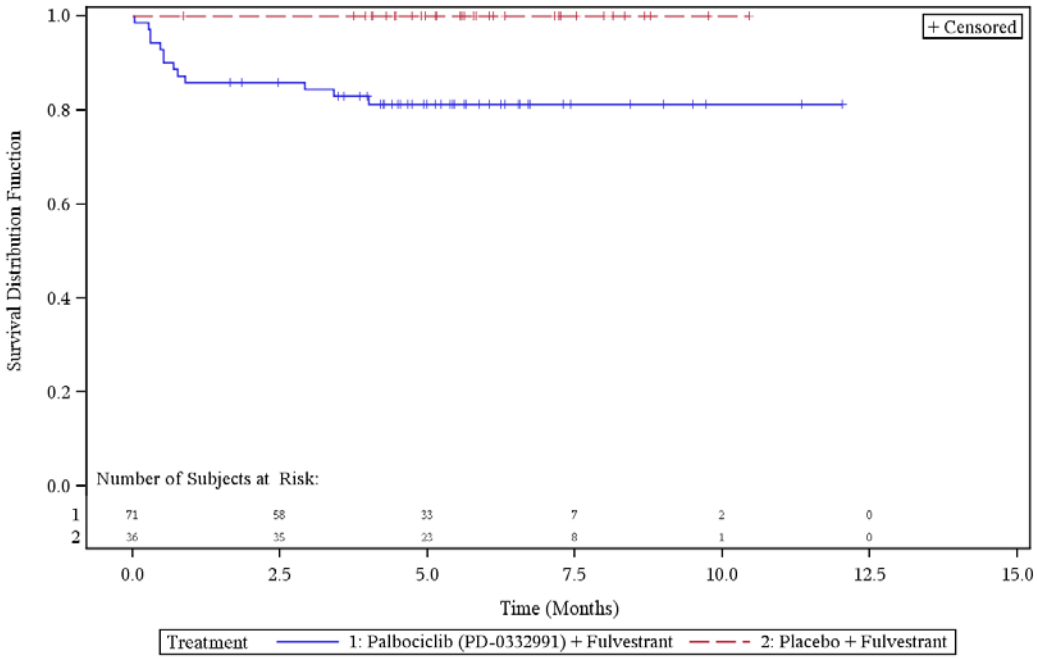

Abbildung 159: Kaplan-Meier-Plot für Hautausschlag aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Verminderter Appetit

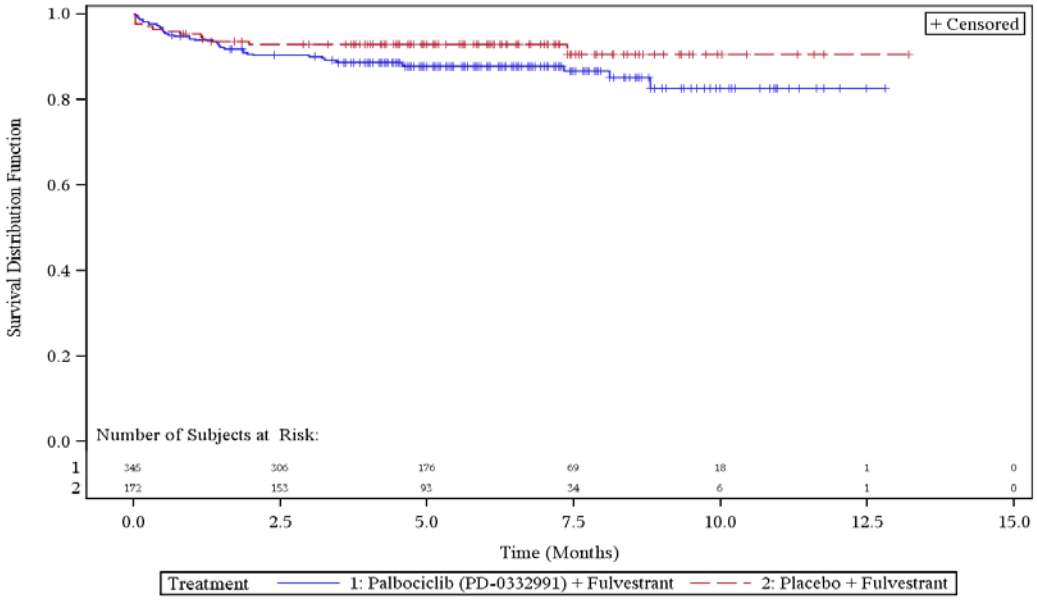

Abbildung 160: Kaplan-Meier-Plot für Verminderter Appetit aus RCT (**Gesamtpopulation**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

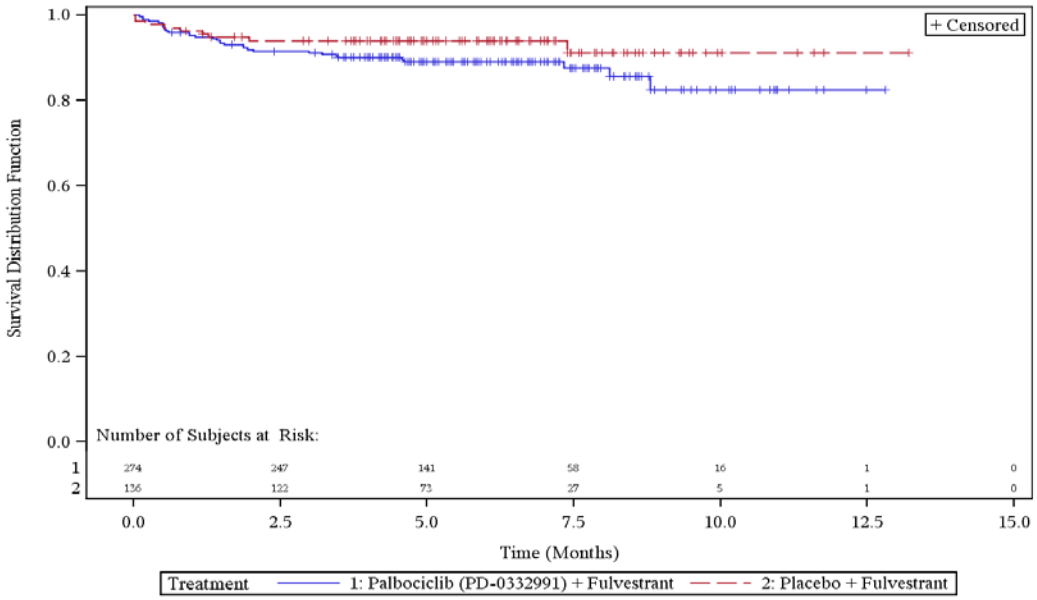

Abbildung 161: Kaplan-Meier-Plot für Verminderter Appetit aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

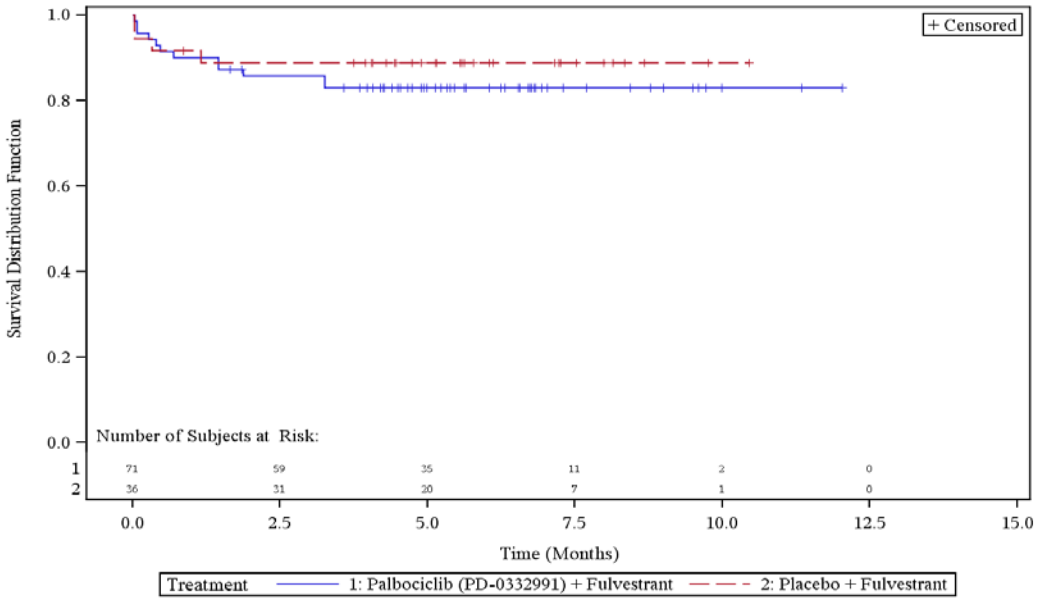

Abbildung 162: Kaplan-Meier-Plot für Verminderter Appetit aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Dyspnoe

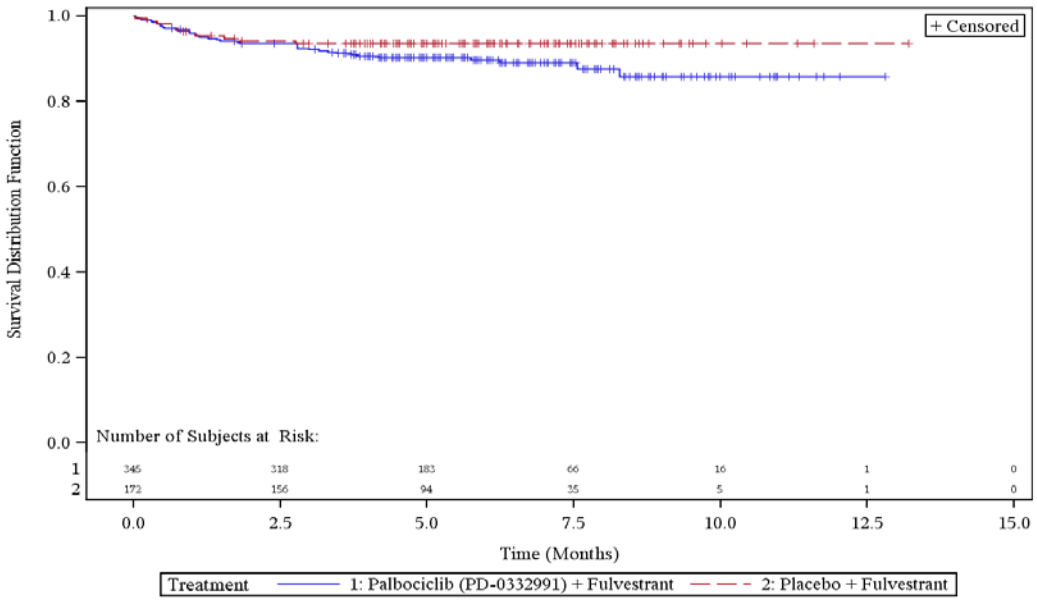

Abbildung 163: Kaplan-Meier-Plot für Dyspnoe aus RCT (**Gesamtpopulation**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

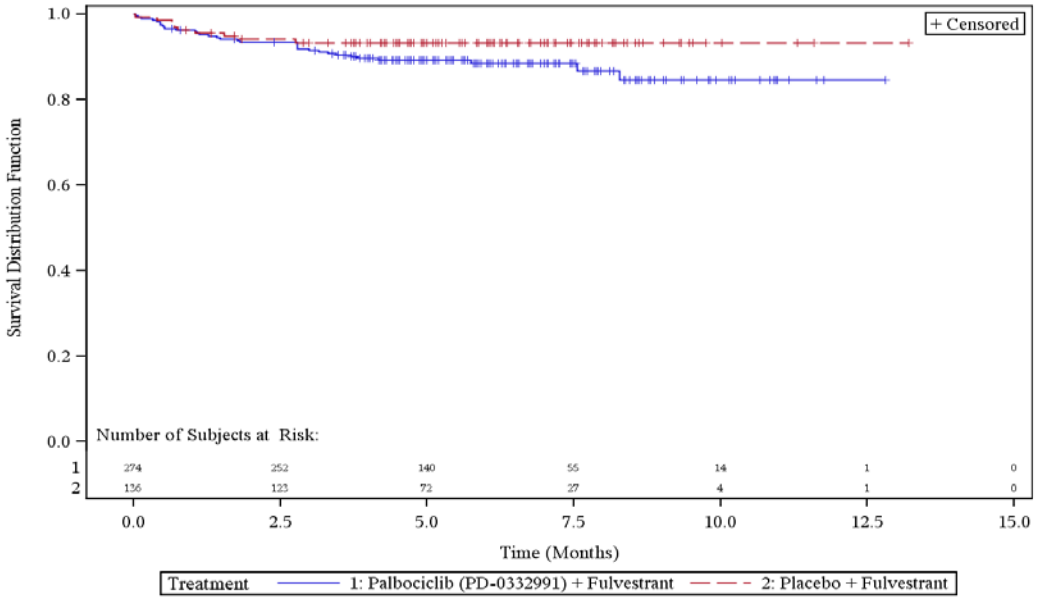

Abbildung 164: Kaplan-Meier-Plot für Dyspnoe aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

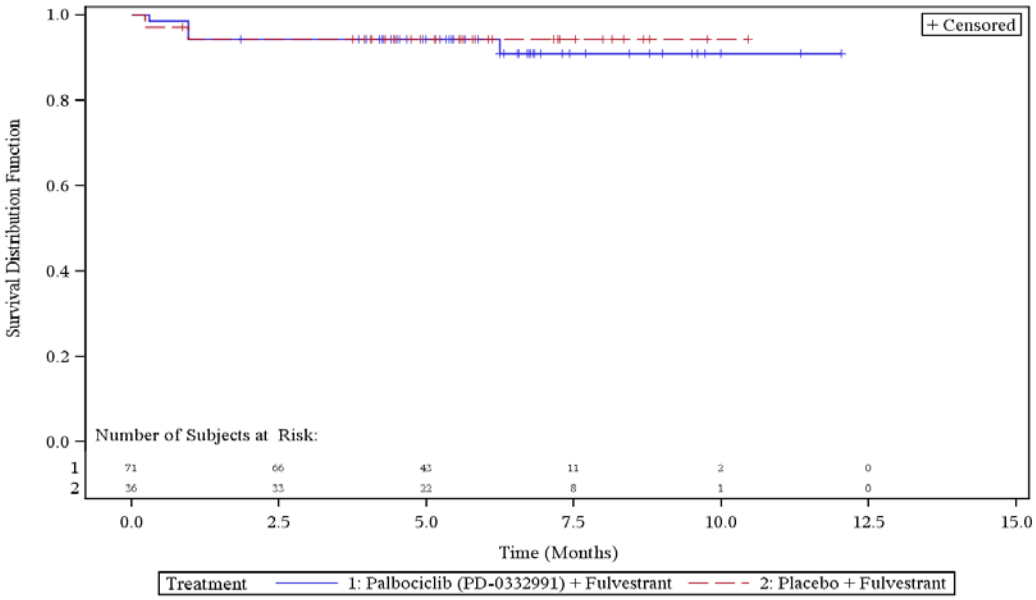

Abbildung 165: Kaplan-Meier-Plot für Dyspnoe aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

Lungenembolie

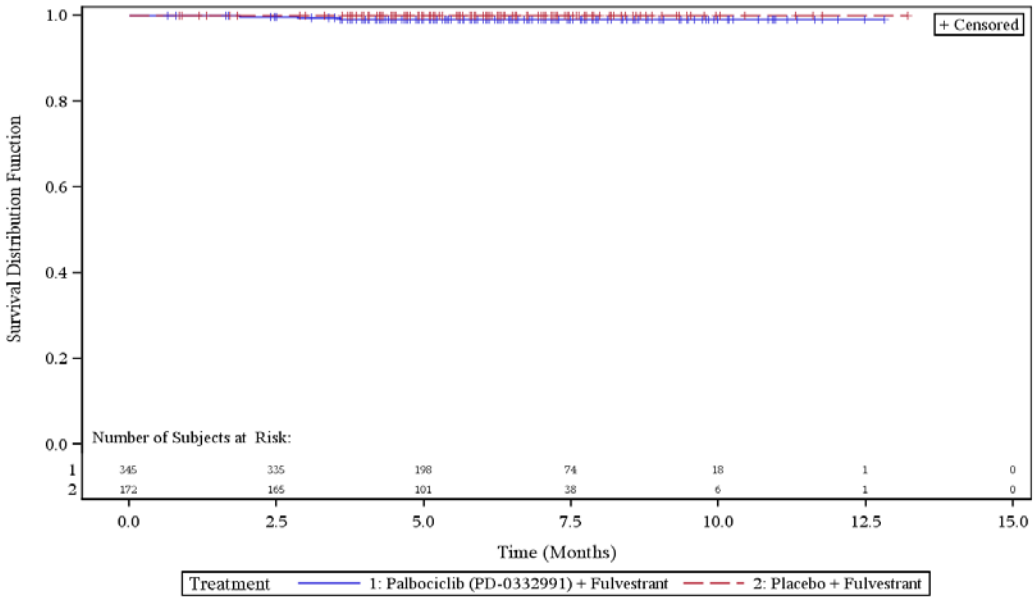

Abbildung 166: Kaplan-Meier-Plot für Lungenembolie aus RCT (**Gesamtpopulation**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

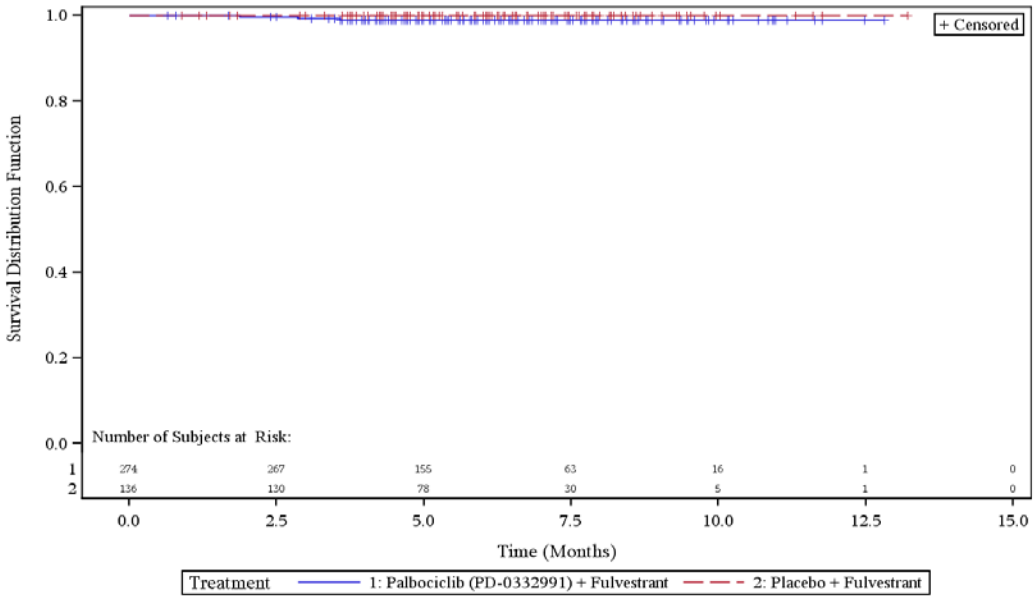

Abbildung 167: Kaplan-Meier-Plot für Lungenembolie aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

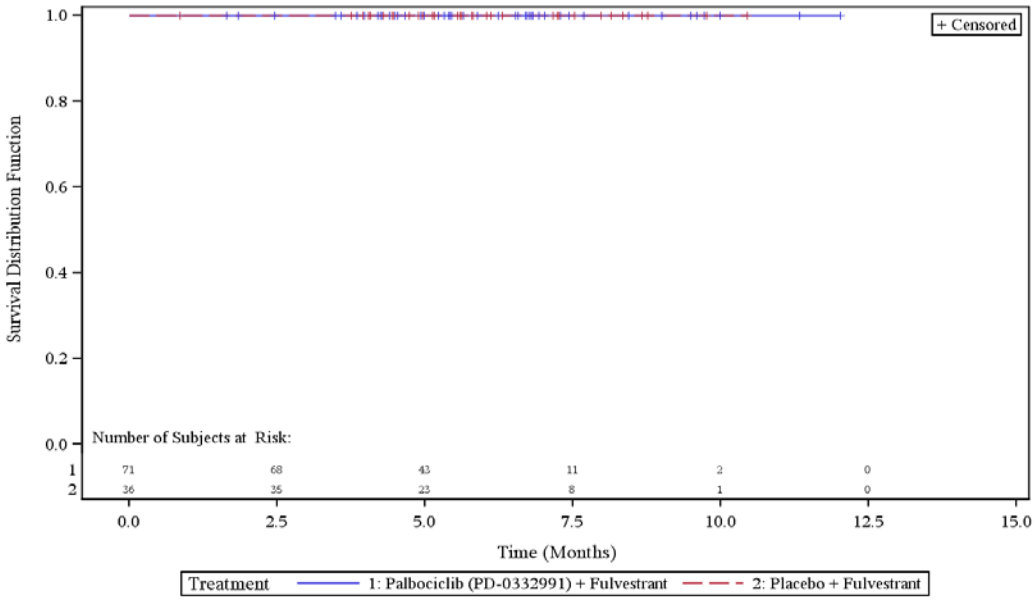

Abbildung 168: Kaplan-Meier-Plot für Lungenembolie aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Infektionen

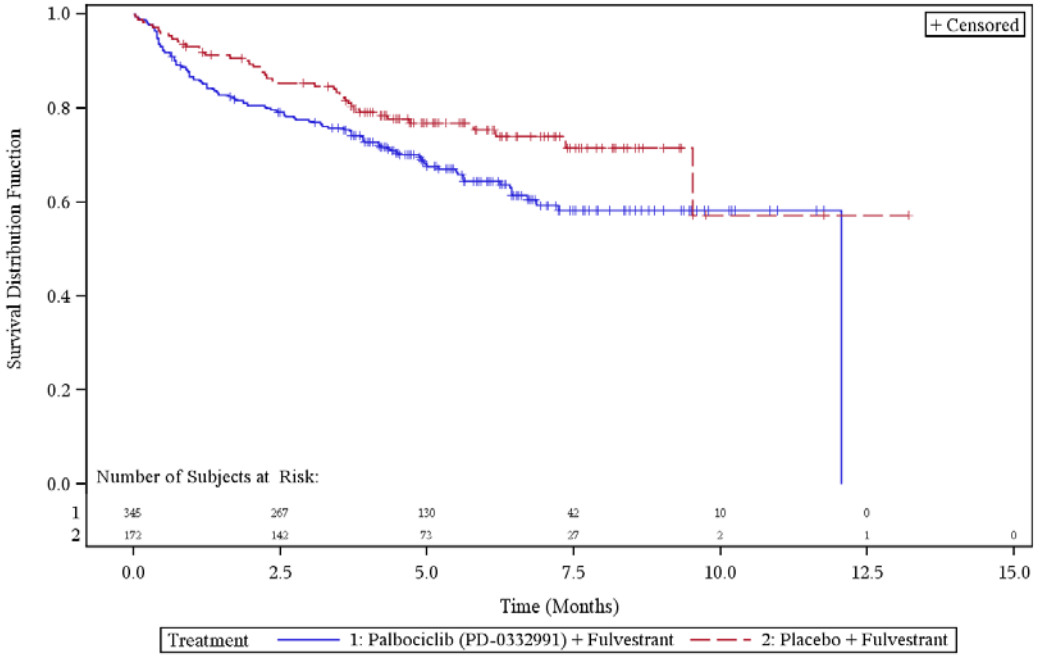

Abbildung 169: Kaplan-Meier-Plot für Infektionen aus RCT (**Gesamtpopulation**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

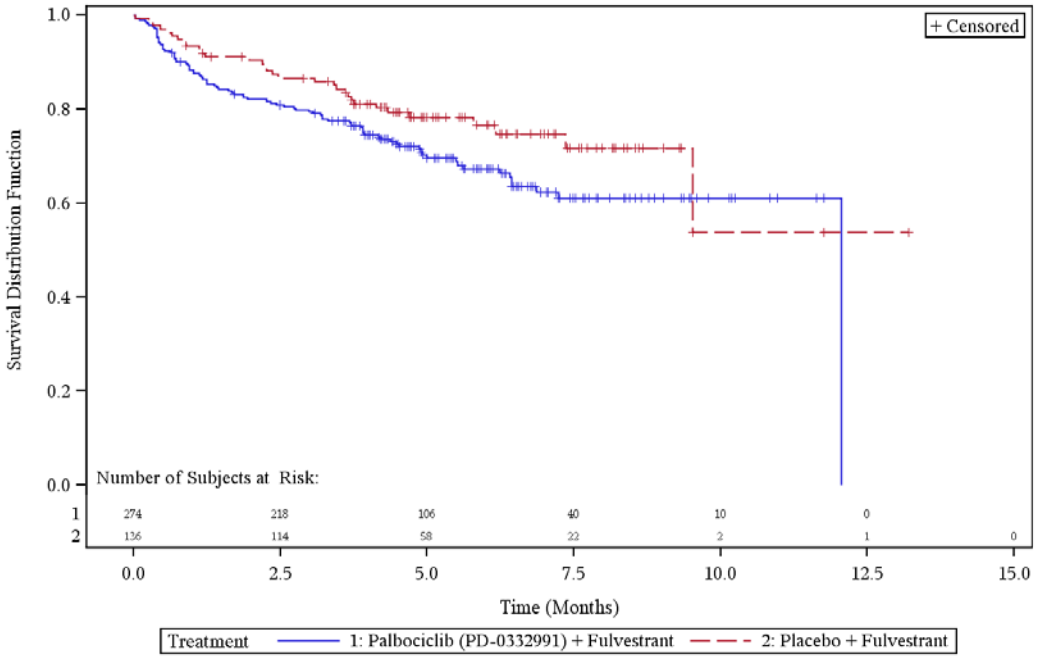

Abbildung 170: Kaplan-Meier-Plot für Infektionen aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

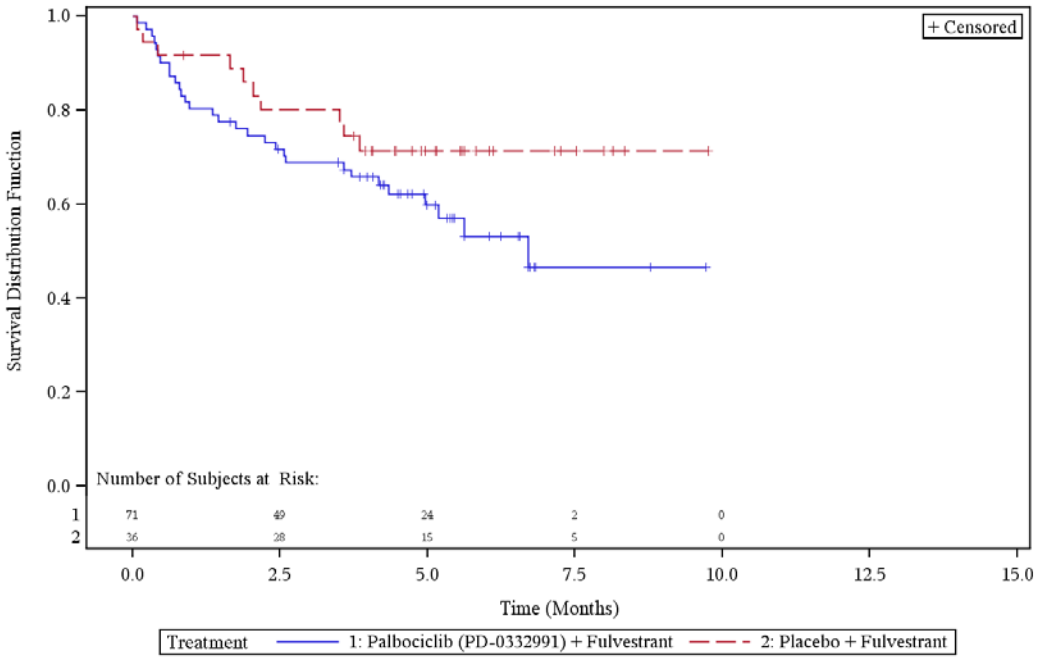

Abbildung 171: Kaplan-Meier-Plot für Infektionen aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

Infektionen der oberen Atemwege

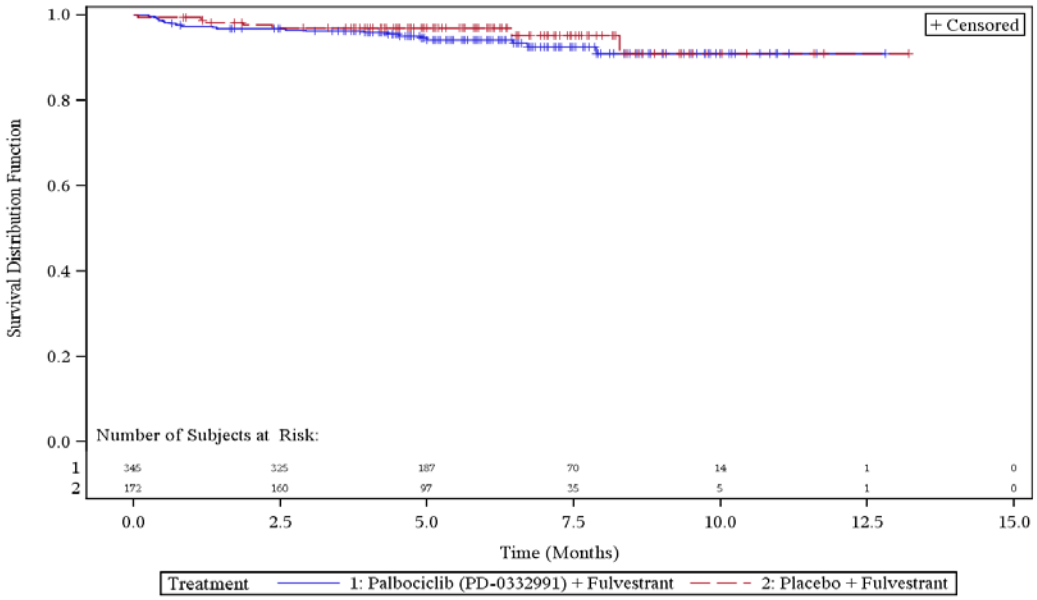

Abbildung 172: Kaplan-Meier-Plot für Infektionen der oberen Atemwege aus RCT (**Gesamtpopulation**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

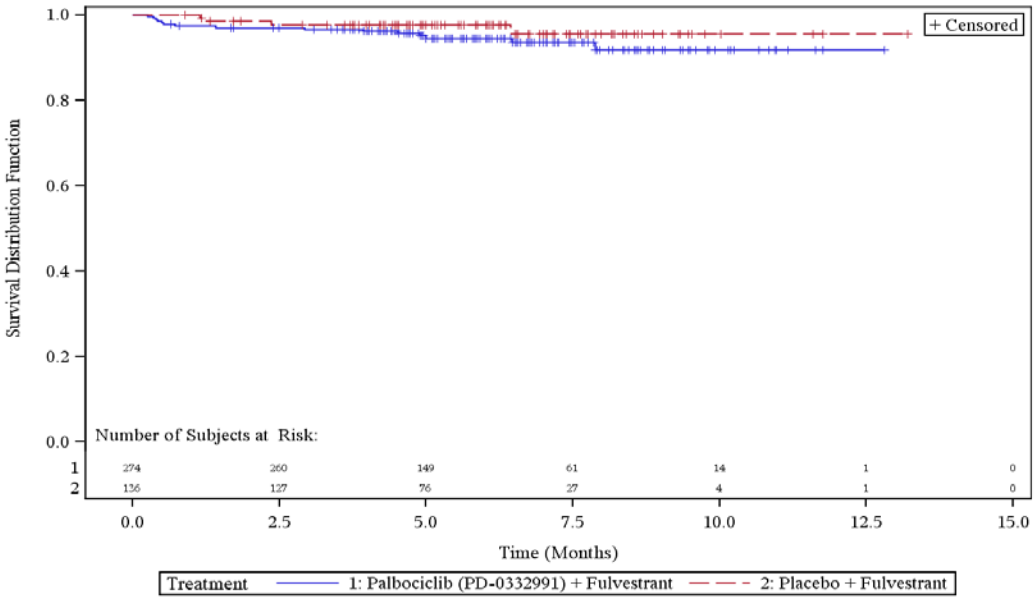

Abbildung 173: Kaplan-Meier-Plot für Infektionen der oberen Atemwege aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

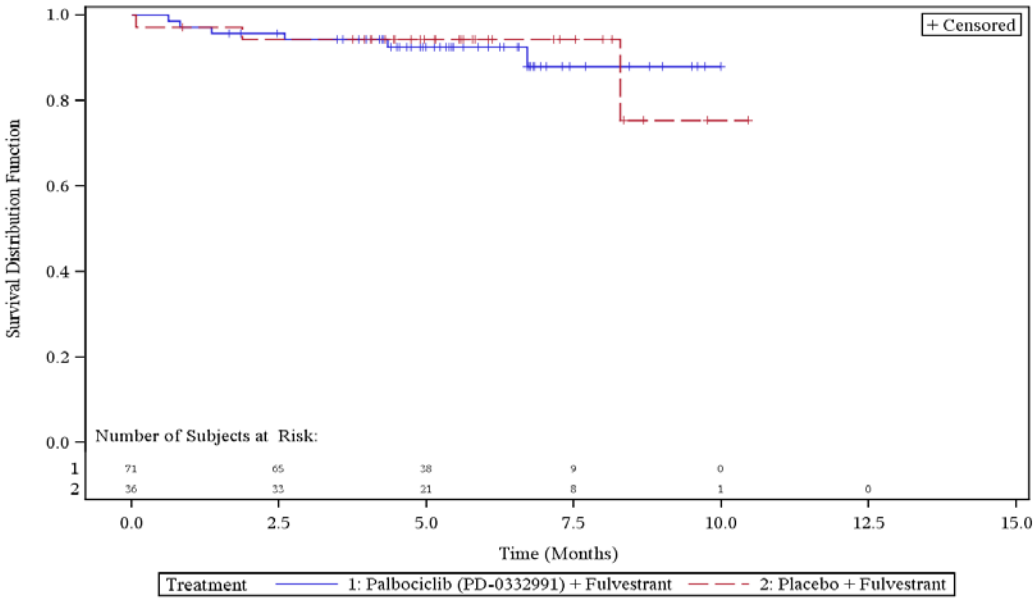

Abbildung 174: Kaplan-Meier-Plot für Infektionen der oberen Atemwege aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

Influenza

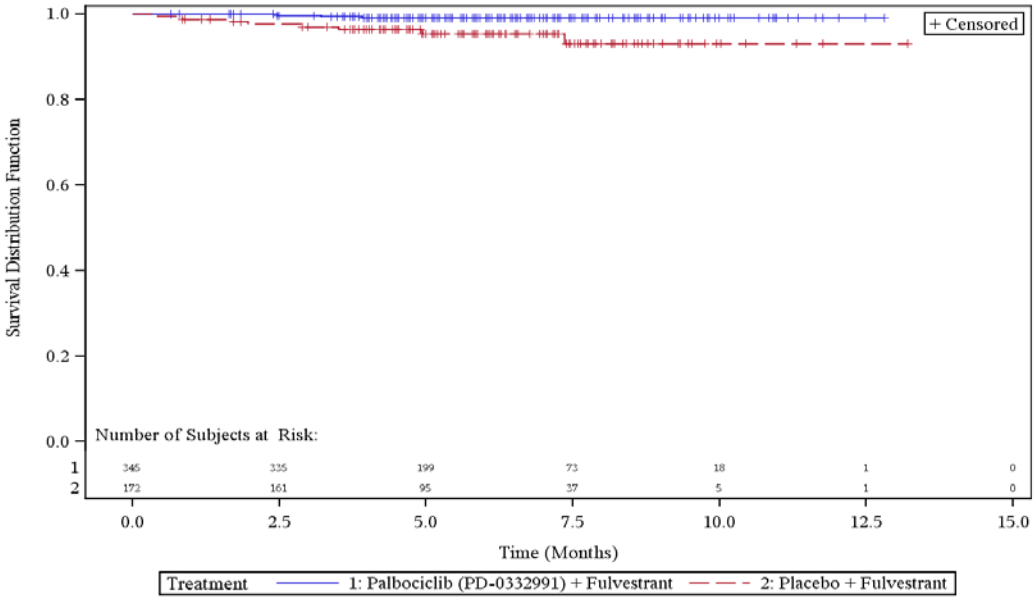

Abbildung 175: Kaplan-Meier-Plot für Influenza aus RCT (**Gesamtpopulation**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

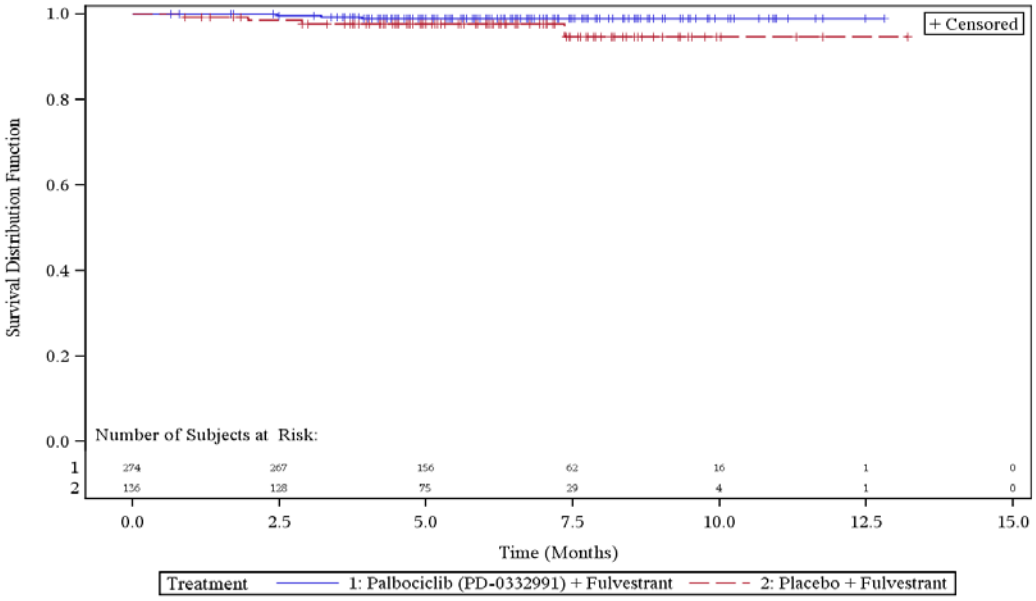

Abbildung 176: Kaplan-Meier-Plot für Influenza aus RCT (**postmenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

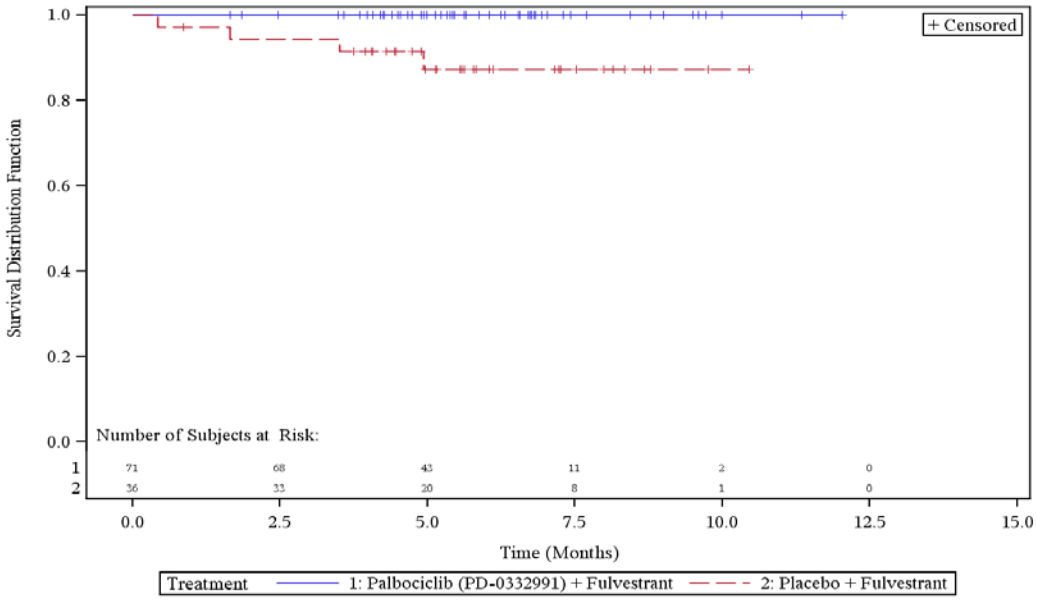

Abbildung 177: Kaplan-Meier-Plot für Influenza aus RCT (**prä-/perimenopausale Patientinnen**); Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

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.

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Palbociclib+Fulvestrant vorliegt, werden keine Meta-Analysen durchgeführt. 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 4.3.1.3.6.

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 sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die Populationen der postmenopausalen Patientinnen und der prä-/perimenopausalen Patientinnen durchgeführt. Alle Subgruppenanalysen wurden mit dem Datenschnitt vom 05.12.2014 durchgeführt.

Folgende gemäß Dossiervorlage geforderten Faktoren bzw. Stratifizierungsvariablen werden im vorliegenden Dossier im Rahmen der Subgruppenanalysen berücksichtigt:

- Alter (<65 Jahre oder ≥65 Jahre),
- Geografische Region (Asien-Pazifik, Europa, Nordamerika)
- Viszerale Metastasen (ja, nein)
- Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapie (ja, nein)
- ECOG-PS (0, 1)
- Menopausenstatus zu Studienbeginn (nur in der Gesamtpopulation: postmenopausaler Status, prä-/perimenopausaler Status)

Für den folgenden Faktor wurden aufgrund des Zulassungsstatus von Fulvestrant ebenfalls Subgruppenanalysen durchgeführt:

- Vorangegangene Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen (ja, nein)

Für die Populationen der postmenopausalen Patientinnen und der prä-/perimenopausalen Patientinnen entfallen wie oben beschrieben die Subgruppendarstellungen nach Menopausenstatus zu Studienbeginn. Für die Population der prä-/perimenopausalen Patientinnen entfallen darüber hinaus die Subgruppendarstellungen nach Alter, da alle Patientinnen unter 65 Jahre sind, sowie nach Vorangegangener Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen, da lediglich 3 Patientinnen keine derartige Therapie erhielten.

Auf die Analyse von Zentrumseffekten wird aufgrund einer großen Anzahl an Zentren (144 Zentren) mit einer geringen Patientenzahl pro Zentrum in der vorliegenden Studie verzichtet. Ebenso wird auf die Darstellung der Ländereffekte verzichtet. Die Studie PALOMA-3 wurde in 17 Ländern (Australien, Belgien, Kanada, Deutschland, Irland, Italien, Japan, Niederlande, Portugal, Rumänien, Russland, Südkorea, Taiwan, Türkei, 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 und die Wahl der Subgruppe, die über die geforderten bzw. präspezifizierten Subgruppen hinausgeht, begründet. Für das stetige Subgruppenmerkmal Alter entspricht der zur Unterscheidung der Subgruppenkategorien 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 (105, 106).

Für die kategorialen Variablen gelten folgende Betrachtungen:

Geografische Region

Die geografische Region wurde in die Regionen Asien-Pazifik, Europa und Nordamerika unterteilt. 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 (107). 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 und 1.

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 (108). 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 die Werte 0 und 1.

Menopausenstatus

Prä-, bzw. perimenopausale und postmenopausale Patientinnen werden im vorliegenden Anwendungsgebiet zusätzlich zur Gesamtpopulation auch als separate Teilpopulationen dargestellt. Eine Verwendung des Faktors Menopausenstatus zur Generierung von Subgruppenanalysen ist nur für die Gesamtpopulation sinnvoll, da er genau die Unterteilung in die beiden Kategorien postmenopausale Patientinnen und prä-/perimenopausale Patientinnen beinhaltet.

Für folgende dichotome Variablen existiert die Klassifizierung in die beiden Kategorien „ja“ oder „nein“ und es gelten die folgenden Betrachtungen:

Viszerale Metastasen

Viszerale Metastasen (z. B. Lunge, Leber) gelten gegenüber Knochenmetastasen und anderen nicht-viszeralen Metastasen (z. B. Haut) als negativer prognostischer Faktor (4). In der Studie PALOMA-3 wurde nach dem Faktor Viszerale Metastasen (ja, nein) stratifiziert, daher wurden für diesen Faktor Subgruppenanalysen durchgeführt.

Dokumentierte Sensitivität bezüglich vorangegangener hormoneller Therapie

Der Faktor Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapie war in der Studie PALOMA-3 eine Stratifizierungsvariable. Es wurden daher für diesen Faktor Subgruppenanalysen durchgeführt.

Vorangegangene Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen

Für den Faktor Vorangegangene Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen wurden aufgrund der auf die Behandlung von Patientinnen nach Antiöstrogentherapie eingeschränkten Zulassung von Fulvestrant (vgl. hierzu auch die Diskussionen in Modul 3 B, Abschnitt 3.1.2) und aus Transparenzgründen für die Gesamtpopulation und die postmenopausalen Patientinnen Subgruppenanalysen durchgeführt. Diese Subgruppenanalysen werden im Gegensatz zu den anderen Subgruppen auch detailliert dargestellt, wenn die p-Werte der Interaktionstests keinen Beleg für bzw. Hinweis auf Effektmodifikation liefern. Eine entsprechende Subgruppenanalyse in der Teilpopulation der prä-/perimenopausalen Patientinnen entfiel, da nahezu alle Studienteilnehmerinnen (105 von 108=97,2%) aus dieser Gruppe eine Vortherapie mit Tamoxifen oder Toremifen erhalten hatten.

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 4-74: Ergebnisse der Subgruppenanalysen: Tabelle der Interaktions-p-Werte aus Cox-Modellen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, ITT/PRO/Safety-Analysis-Set, **Gesamtpopulation**)

Endpunkt	**Alter**	**Geografische Region**	**Viszerale Metastasen**	**Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien**	**ECOG-PS**	**Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen**	**Menopausenstatus zu Studienbeginn**
OS	0,6625	0,8424	0,5747	0,2298	0,9672	0,6589	0,3372
PFS	0,4796	0,2799	0,6244	0,3022	0,6125	0,3367	0,9396
Symptomatik							
EORTC QLQ-C30 (TTD)							
Fatigue	0,4494	0,7748	**0,1323**	0,3016	**0,1636**	**0,1948**	0,4394
Übelkeit und Erbrechen	0,5991	0,5504	**0,1763**	0,6622	0,2809	0,9935	0,5536
Schmerz	0,5925	**0,1908**	0,5323	0,8030	**0,1813**	0,6746	0,9918
Dyspnoe	0,7326	0,2527	**0,1323**	0,3701	0,3150	0,5849	0,4570
Schlaflosigkeit	0,5959	**0,1855**	**0,0980**	**0,1810**	0,7807	**0,0572**	0,7146
Appetitlosigkeit	0,2426	0,4852	**0,0555**	0,3793	**0,1396**	0,2822	0,7051
Verstopfung	0,9023	0,9403	0,3658	0,2022	0,2957	0,7768	0,7019
Diarrhö	0,8149	0,7847	0,7756	0,8458	0,7831	**0,1681**	0,6739
Finanzielle Schwierigkeiten	0,5807	0,2878	0,6169	0,8016	0,6229	0,9251	**0,0689**
EORTC QLQ-BR23 (TTD)							
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	0,2720	0,7480	**0,0573**	0,5875	0,7080	**0,0735**	**0,0617**
Symptome im Brustbereich	**0,1313**	**0,1735**	0,5614	**0,0367**	**0,1864**	**0,0321**	0,8035
Symptome im Armbereich	0,7395	0,5065	0,8234	0,2937	**0,0969**	**0,0129**	0,8111
Belastung durch Haarausfall	0,9535	0,3199	0,7950	0,3503	0,7932	0,4766	0,9865

Endpunkt	**Alter**	**Geografische Region**	**Viszerale Metastasen**	**Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien**	**ECOG-PS**	**Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen**	**Menopausenstatus zu Studienbeginn**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
EORTC QLQ-C30 (TTD)							
Globaler Gesundheitsstatus	0,2903	**0,0950**	0,2570	0,2204	0,2871	0,6974	0,9619
Rollenfunktion	0,8969	**0,0862**	**0,0057**	0,4971	0,7025	0,7845	0,8627
Körperliche Funktion	**0,0777**	0,9649	0,4329	0,3114	0,8870	**0,1593**	0,3286
Emotionale Funktion	0,8884	**0,1859**	0,2418	0,9730	0,6029	0,4850	0,9246
Kognitive Funktion	0,5007	0,8356	**0,1034**	0,6670	**0,1005**	0,7760	**0,0856**
Soziale Funktion	0,4864	0,6938	**0,0247**	**0,1236**	**0,1971**	0,7069	0,6103
EORTC QLQ-BR23 (TTD)							
Körperbild	0,9890	0,5534	0,9190	**0,0777**	0,2861	**0,1794**	0,4507
Sexuelle Aktivität	0,2211	**0,1074**	0,9972	0,8338	0,2632	0,6703	0,3302
Freude an Sex	0,6130	0,3674	0,9765	**0,1403**	0,5107	0,4607	0,6606
Zukunftsperspektive	0,5173	**0,0836**	0,6333	**0,0857**	0,5353	0,2926	0,3901
Unerwünschte Ereignisse							
SUE	0,9151	0,4138	0,6613	0,5833	0,3807	0,4047	0,735
Therapieabbruch aufgrund UE	**0,0278**	0,7587	0,4449	0,836	0,9007	0,8176	0,9877
UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4	0,5431	**0,1138**	**0,1082**	0,9399	0,3852	**0,1892**	0,6477
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:							
Neutropenie	0,9782	0,9552	0,4483	0,5618	0,9295	0,3642	0,9697
Anämie	0,3272	0,378	**0,1258**	0,4534	**0,1564**	**0,1483**	0,5404
Leukopenie	0,9871	0,5506	0,9798	0,4636	0,9851	0,6865	0,9821
Thrombozytopenie	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b
Febrile Neutropenie	1	1	1	1	0,9957	1	1

Endpunkt	**Alter**	**Geografische Region**	**Viszerale Metastasen**	**Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien**	**ECOG-PS**	**Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen**	**Menopausenstatus zu Studienbeginn**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:							
Fatigue	0,2271	0,8841	**0,034**	0,6413	0,699	0,9946	0,2485
Asthenie	0,7709	0,8374	0,3088	0,8856	0,224	**0,045**	**0,0197**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:							
Übelkeit	0,3863	0,4708	**0,0955**	0,4328	0,7793	0,8954	0,8315
Diarrhö	0,2074	0,3309	0,5599	0,7493	0,8491	**0,0537**	0,5712
Erbrechen	0,7763	0,9328	**0,1276**	0,8263	0,737	0,2136	0,7634
Stomatitis	0,4703	0,998	0,9849	0,9838	0,7011	0,6572	0,7951
Erkrankungen des Nervensystems:							
Kopfschmerzen	0,9706	0,2739	**0,171**	0,8636	0,7092	**0,0525**	0,21
Schwindelgefühl	**0,1013**	0,7993	0,2471	0,8505	0,23	0,2185	0,4626
Untersuchungen:							
Verminderte Leukozytenzahl	0,7884	0,8174	0,4113	0,9912	0,7749	0,3172	0,7033
Erhöhte Aspartat-Aminotransferase	0,603	0,9999	**0,119**	0,9191	0,2585	0,2277	0,986
Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:							
Arthralgie	0,2564	0,7311	**0,1818**	0,6472	**0,1243**	0,2567	0,5407
Rückenschmerzen	0,659	0,2808	**0,0255**	0,972	0,9113	0,4938	0,9472
Schmerzen des Bewegungsapparates	0,6685	0,9938	0,8395	0,3455	0,8498	**0,1335**	0,9464
Knochenschmerzen	0,8412	0,6058	0,3788	0,5419	0,6586	0,3656	0,8096
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:							
Haarausfall	0,4982	0,6977	**0,067**	0,8783	0,5385	**0,0537**	0,8861
Hautausschlag	**0,0923**	0,9998	0,3191	0,2326	**0,1407**	0,3664	0,9805
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:							
Verminderter Appetit	0,9393	0,3674	0,4151	0,6648	0,3289	0,5723	0,8336

Endpunkt	**Alter**	**Geografische Region**	**Viszerale Metastasen**	**Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien**	**ECOG-PS**	**Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen**	**Menopausenstatus zu Studienbeginn**
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:							
Dyspnoe	**0,1794**	0,9996	0,7469	0,7159	0,8251	0,5573	0,702
Lungenembolie	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b
Infektionen und parasitäre Erkrankungen:							
Infektionen	0,3308	0,5429	0,6799	**0,1593**	**0,1154**	**0,0637**	0,6858
Infektionen der oberen Atemwege	0,378	0,9999	0,277	0,731	0,3753	0,587	0,5283
Influenza	0,9936	0,7798	0,6045	0,2095	0,556	**0,0956**	0,9916

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; n. b.: Nicht berechenbar; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; QLQ-BR23: Breast Cancer-Specific Quality of Life Questionnaire; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; SUE: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse; TTD: Zeit bis zur Verschlechterung; UE: Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-75: Ergebnisse der Subgruppenanalysen: Tabelle der Interaktions-p-Werte aus Cox-Modellen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, ITT/PRO/Safety-Analysis-Set, **postmenopausale Patientinnen**)

Endpunkt	**Alter**	**Geografische Region**	**Viszerale Metastasen**	**Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien**	**ECOG-PS**	**Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen**
OS	0,9193	0,9867	0,6783	0,2412	0,4492	0,5513
PFS	0,4417	0,2418	0,924	0,4058	0,762	0,5159
Symptomatik						
EORTC QLQ-C30 (TTD)						
Fatigue	0,2947	0,7186	**0,0374**	0,5764	**0,0968**	**0,1696**
Übelkeit und Erbrechen	0,6990	0,5304	0,2346	0,6191	0,4182	0,9638
Schmerz	0,5968	0,4965	0,2406	0,6325	0,2334	0,6478
Dyspnoe	0,5513	0,4864	**0,1058**	0,7187	**0,0757**	0,4363
Schlaflosigkeit	0,4860	0,2531	0,6445	0,2008	0,7102	**0,0423**
Appetitlosigkeit	0,2660	0,9549	0,2237	0,5014	**0,0861**	0,4123
Verstopfung	0,8169	0,9439	0,5295	0,2063	0,5420	0,6390
Diarrhö	0,8957	0,4654	0,7749	0,7389	0,9508	0,3399
Finanzielle Schwierigkeiten	0,9855	**0,1981**	**0,1358**	0,3147	0,9930	0,5474
EORTC QLQ-BR23 (TTD)						
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	0,5559	0,8628	**0,0474**	0,4013	0,4215	**0,1979**
Symptome im Brustbereich	**0,0980**	**0,1839**	0,6249	**0,0498**	**0,0576**	**0,0362**
Symptome im Armbereich	0,8191	0,2030	0,3733	0,8289	**0,0508**	**0,0081**
Belastung durch Haarausfall	0,8201	0,4005	0,9006	0,3267	0,8048	0,2432

Endpunkt	**Alter**	**Geografische Region**	**Viszerale Metastasen**	**Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien**	**ECOG-PS**	**Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
EORTC QLQ-C30 (TTD)						
Globaler Gesundheitsstatus	0,2723	**0,1626**	0,2775	**0,0979**	0,4160	0,6726
Rollenfunktion	0,8374	**0,1004**	**0,0021**	0,4201	0,9370	0,5642
Körperliche Funktion	**0,1165**	0,9259	0,3500	**0,1840**	0,9746	**0,1627**
Emotionale Funktion	0,9056	**0,1593**	0,4828	0,8697	0,2333	0,4227
Kognitive Funktion	0,2195	0,8001	0,2730	0,9004	0,2372	0,6922
Soziale Funktion	0,3678	0,7130	**0,0327**	**0,1810**	**0,0838**	0,4890
EORTC QLQ-BR23 (TTD)						
Körperbild	0,8263	0,8365	0,7890	0,5531	0,2539	**0,0458**
Sexuelle Aktivität	0,3273	**0,0406**	0,9297	0,4671	**0,0871**	0,2377
Freude an Sex	0,5957	**0,1303**	0,9858	**0,0973**	0,6208	**0,1978**
Zukunftsperspektive	0,3411	0,2899	0,3800	0,2702	0,3398	**0,1019**
Unerwünschte Ereignisse						
SUE	0,9879	**0,1605**	0,7137	0,4441	0,5676	0,6563
Therapieabbruch aufgrund UE	**0,081**	0,4256	0,3366	0,4686	0,9462	0,6857
UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4	0,6173	**0,0527**	0,2028	0,8616	0,3359	0,2557
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:						
Neutropenie	0,9776	0,9752	0,4424	0,5208	0,9891	0,5881
Anämie	0,4091	0,2728	**0,1400**	0,4996	0,4175	0,3814
Leukopenie	0,9867	0,5611	0,9815	0,4058	0,9856	0,8968
Thrombozytopenie	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Febrile Neutropenie	1	1	1	1	0,9955	1
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:						
Fatigue	**0,1032**	0,9793	**0,1037**	0,4193	0,7786	0,9593

Endpunkt	**Alter**	**Geografische Region**	**Viszerale Metastasen**	**Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien**	**ECOG-PS**	**Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen**
Asthenie	0,5219	0,99	0,2352	0,9876	0,3585	**0,1844**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:						
Übelkeit	0,3375	0,5909	0,5904	0,5847	0,7468	0,7646
Diarrhö	0,2542	0,9886	0,237	0,788	0,7729	**0,0787**
Erbrechen	0,8652	0,9345	0,4773	0,3486	0,606	**0,1032**
Stomatitis	0,5036	0,9383	0,6512	0,9876	0,5705	0,6965
Erkrankungen des Nervensystems:						
Kopfschmerzen	0,7511	0,8197	**0,1469**	0,7292	0,7788	**0,1136**
Schwindelgefühl	**0,0546**	0,8939	**0,1254**	0,8383	0,7662	0,3015
Untersuchungen:						
Verminderte Leukozytenzahl	0,6945	0,9997	0,4245	0,9815	0,5942	0,3499
Erhöhte Aspartat-Aminotransferase	0,4312	0,9999	**0,0826**	0,6516	0,3018	0,4567
Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:						
Arthralgie	0,3248	0,7916	0,2555	0,3014	**0,0411**	**0,165**
Rückenschmerzen	0,6384	0,362	0,3624	0,5695	0,7803	0,4403
Schmerzen des Bewegungsapparates	0,6451	0,9378	0,6435	0,7961	0,6178	**0,1909**
Knochenschmerzen	0,7562	0,3612	0,752	0,9904	0,9173	**0,133**
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:						
Haarausfall	0,4964	0,755	**0,1851**	0,823	0,2907	**0,0376**
Hautausschlag	0,2260	0,9998	0,2715	0,2031	0,2624	0,8196
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:						
Verminderter Appetit	0,9997	0,962	0,803	0,4164	0,2331	0,8178
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:						
Dyspnoe	**0,1868**	0,9745	0,403	0,5235	0,8579	0,8358

Endpunkt	**Alter**	**Geografische Region**	**Viszerale Metastasen**	**Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien**	**ECOG-PS**	**Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen**
Lungenembolie	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen:						
Infektionen	0,2492	0,6636	0,8332	0,2081	**0,1980**	**0,0351**
Infektionen der oberen Atemwege	0,2314	0,9999	0,7347	0,5931	0,9267	0,7424
Influenza	0,9929	0,9982	0,6509	0,2914	0,9927	0,2709

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; n. b.: Nicht berechenbar; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; QLQ-BR23: Breast Cancer-Specific Quality of Life Questionnaire; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; SUE: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse; TTD: Zeit bis zur Verschlechterung; UE: Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-76: Ergebnisse der Subgruppenanalysen: Tabelle der Interaktions-p-Werte aus Cox-Modellen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, ITT/PRO/Safety-Analysis-Set, **prä-/perimenopausale Patientinnen**)

Endpunkt	**Geografische Region**	**Viszerale Metastasen**	**Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien**	**ECOG-PS**
OS	1	0,9999	0,9952	0,9955
PFS	0,9359	**0,1565**	0,57	0,524
Symptomatik				
EORTC QLQ-C30 (TTD)				
Fatigue	0,4320	0,3908	0,2201	0,9645
Übelkeit und Erbrechen	0,8032	0,6137	0,9945	0,4800
Schmerz	**0,0679**	0,3785	0,2840	0,5346
Dyspnoe	0,3949	0,9542	0,2376	0,3507
Schlaflosigkeit	**0,1319**	0,9865	0,6605	0,9946
Appetitlosigkeit	**0,0743**	0,9872	0,4922	0,9710
Verstopfung	0,9005	0,4310	0,6744	**0,1797**
Diarrhö	0,7804	**0,1962**	0,9044	0,6612
Finanzielle Schwierigkeiten	0,8018	**0,1224**	0,2708	0,7833
EORTC QLQ-BR23 (TTD)				
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	0,2100	0,9802	0,7421	0,7146
Symptome im Brustbereich	0,4437	0,8056	0,4524	0,9901
Symptome im Armbereich	0,7541	**0,0345**	**0,0149**	0,6728
Belastung durch Haarausfall	1	0,9988	0,9999	0,9999
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
EORTC QLQ-C30 (TTD)				
Globaler Gesundheitsstatus	**0,1730**	0,6996	0,6228	0,3887
Rollenfunktion	0,6752	0,9149	0,9566	0,4669
Körperliche Funktion	0,9935	0,7266	0,8537	0,9929
Emotionale Funktion	0,7882	0,2201	0,8524	0,2344
Kognitive Funktion	0,6579	0,2009	0,7190	0,4281
Soziale Funktion	0,8872	0,4128	0,4896	0,4064

Endpunkt	**Geografische Region**	**Viszerale Metastasen**	**Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien**	**ECOG-PS**
EORTC QLQ-BR23 (TTD)				
Körperbild	0,7308	0,3281	**0,0300**	0,7532
Sexuelle Aktivität	0,8356	0,9436	0,2814	0,9921
Freude an Sex	0,7193	0,8076	0,6812	0,9916
Zukunftsperspektive	**0,1880**	0,6064	**0,1850**	0,3457
Unerwünschte Ereignisse				
SUE	0,874	0,8733	0,9353	0,4808
Therapieabbruch aufgrund UE	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4	**0,1496**	0,3482	0,8546	0,9094
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:				
Neutropenie	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Anämie	0,8648	0,9915	0,9928	0,9923
Leukopenie	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Thrombozytopenie	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Febrile Neutropenie	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:				
Fatigue	0,3928	**0,1975**	0,9977	0,4934
Asthenie	1	0,9478	0,9949	0,6422
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:				
Übelkeit	0,4013	**0,0173**	0,4945	0,8495
Diarrhö	0,4457	0,2876	0,2444	0,39
Erbrechen	0,8928	**0,1034**	0,5513	**0,0943**
Stomatitis	1	0,9924	0,9932	0,9951
Erkrankungen des Nervensystems:				
Kopfschmerzen	0,3727	0,7093	0,972	0,8486
Schwindelgefühl	0,6399	0,6449	0,4762	0,993
Untersuchungen:				
Verminderte Leukozytenzahl	0,9999	0,9914	0,991	0,9931

Endpunkt	**Geografische Region**	**Viszerale Metastasen**	**Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien**	**ECOG-PS**
Erhöhte Aspartat-Aminotransferase	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:				
Arthralgie	0,9756	0,4842	0,9915	0,9929
Rückenschmerzen	0,5594	0,9895	0,3672	0,2898
Schmerzen des Bewegungsapparates	1	0,9947	0,995	0,9938
Knochenschmerzen	1	0,9942	0,5207	0,994
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:				
Haarausfall	1	0,9924	0,9998	0,9951
Hautausschlag	1	1	1	0,9999
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:				
Verminderter Appetit	1	0,9904	0,741	0,9965
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:				
Dyspnoe	1	0,9939	0,8388	0,9935
Lungenembolie	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen:				
Infektionen	**0,1134**	0,2157	0,4411	0,2647
Infektionen der oberen Atemwege	1	0,993	0,9936	0,993
Influenza	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.

Alter wird nicht berichtet, da alle Patientinnen <65Jahre

Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen wird nicht berichtet, da ein sehr hoher Anteil der Patientinnen (98% und 94%) eine ebensolche Vortherapie erhielten

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; n. b.: Nicht berechenbar; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; QLQ-BR23: Breast Cancer-Specific Quality of Life Questionnaire; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; SUE: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse; TTD: Zeit bis zur Verschlechterung; UE: Unerwünschte Ereignisse

Um einzelne Subgruppen als mögliche Effektmodifikatoren zu untersuchen, wird eine Prüfung der Interaktionstests aufgrund kombinatorischer, statistischer und medizinischer Überlegungen durchgeführt.

Es werden 56 Endpunkte betrachtet (OS, PFS, 13 Endpunkte zur Symptomatik, 10 Endpunkte zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität, 31 Sicherheitsendpunkte). Die Anzahl berechneter Interaktionstests unterscheidet sich je nach Population (Gesamtpopulation, postmenopausale Patientinnen, prä-/perimenopausale Patientinnen). Für die Gesamtpopulation wurden 7 Subgruppen betrachtet. Bei postmenopausalen Patientinnen werden 6 Subgruppen betrachtet, da der Menopausenstatus entfällt. Für prä-/perimenopausale Patientinnen werden 4 Subgruppen betrachtet (Menopausenstatus, Alter und Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen entfallen, da nahezu alle Patientinnen dieselbe Kategorie aufweisen).

Die Anzahl betrachteter Interaktionstests ist also

- in der Gesamtpopulation $7 \cdot 56 = 392$
- bei postmenopausalen Patientinnen $6 \cdot 56 = 336$
- bei prä-/perimenopausalen Patientinnen $4 \cdot 56 = 224$

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 für die Endpunkte in der Gesamtpopulation 20 ($=392 \cdot 0,05$) zu erwartende falsch-positive Testergebnisse, in der Population der postmenopausalen Patientinnen 17 ($=336 \cdot 0,05$) und in der Population der prä-/perimenopausalen Patientinnen 11 ($=224 \cdot 0,05$) zu erwartende falsch-positive Testergebnisse. Für alle Subgruppen wurden in allen drei Populationen 56 Subgruppentests durchgeführt. Somit ergibt sich in allen Populationen in der Kategorie „Beleg“ eine rein zufällig zu erwartende Anzahl von 2,8 ($=56 \cdot 0,05$) Interaktionen, in der Kategorie „Hinweis“ eine rein zufällig zu erwartende Anzahl von 8,4 ($=56 \cdot 0,15$).

In Tabelle 4-77 wird die tatsächliche Anzahl von Hinweisen und Belegen der zufällig erwarteten Anzahl gegenübergestellt.

Tabelle 4-77:Gegenüberstellung der tatsächlichen Anzahl und der unter Unabhängigkeit erwarteten Anzahl von Hinweisen auf und Belegen für Effektmodifikationen

	Gesamtpopulation		**Postmenopausale Patientinnen**		**Prä-/ perimenopausale Patientinnen**	
	Belege	Hinweise	Belege	Hinweise	Belege	Hinweise
	Anzahl erwarteter Belege: 2,8	Anzahl erwarteter Hinweise: 8,4	Anzahl erwarteter Belege: 2,8	Anzahl erwarteter Hinweise: 8,4	Anzahl erwarteter Belege: 2,8	Anzahl erwarteter Hinweise: 8,4
Alter	1	5	0	6	entfällt	entfällt
Geografische Region	0	9	1	8	0	7
Viszerale Metastasen	4	15	4	8	1	6
Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien	1	6	1	4	2	1
ECOG-PS	0	11	1	8	0	2
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	2	15	6	12	entfällt	entfällt
Menopausenstatus zu Studienbeginn	1	3	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status						

Alter

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.

Geografische Region

Sowohl bezüglich der Hinweise als auch bezüglich der Belege ist die tatsächliche Anzahl von vermuteten Effektmodifikationen unterhalb oder unwesentlich über der Anzahl zufällig zu erwartender Effektmodifikationen. Von relevanten Effektmodifikationen kann daher nicht ausgegangen werden.

Viszerale Metastasen

Bei den Interaktionstests der Gesamtpopulation zeigt sich eine höhere Anzahl an Hinweisen und Belegen als zufällig erwartet. In den beiden Subpopulationen ist die Anzahl an Belegen und Hinweisen geringer oder geringfügig höher als zufällig erwartet.

In der Gesamtpopulation liegen Hinweise auf Effektmodifikationen bei folgenden Endpunkten vor: Symptomatik (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Nebenwirkungen der systemischen Therapie), Lebensqualität (Kognitive Funktion) und UE (UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4, Anämie, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Erhöhte Aspartat-Aminotransferase, Arthralgie, Haarausfall).

Belege für Effektmodifikationen liegen in der Gesamtpopulation für Lebensqualität (Rollenfunktion, Soziale Funktion) und UE (Fatigue, Rückenschmerzen) vor.

Bei den Endpunkten, für die sich Hinweise auf oder Belege für Effektmodifikationen ergeben, zeigen sich in keiner der Kategorien statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen oder die Effekte sind gleichgerichtet. Darüber hinaus gibt es einige wenige Endpunkte, bei denen diese Aussagen nicht zutreffen, bei denen sich aber aufgrund von geringen Fallzahlen oder Inkonsistenzen keine Folgen für die Nutzenaussage ergeben. Von relevanten Effektmodifikationen kann daher nicht ausgegangen werden.

Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien

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 oder unwesentlich über der Anzahl zufällig zu erwartender Effektmodifikationen. Von relevanten Effektmodifikationen kann daher nicht ausgegangen werden.

Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen

Bei den Interaktionstests der Gesamtpopulation und der postmenopausalen Patientinnen zeigt sich eine höhere Anzahl an Hinweisen und Belegen als zufällig erwartet. Aufgrund dessen werden, um maximale Transparenz zu gewährleisten, alle Subgruppenanalysen für diese Subgruppe unabhängig von Hinweisen/Belegen auf Effektmodifikation dargestellt.

In der Gesamtpopulation liegen Hinweise auf Effektmodifikationen bei folgenden Endpunkten vor: Symptomatik (Fatigue, Schlaflosigkeit, Diarrhö, Nebenwirkungen der systemischen Therapie), Lebensqualität (Körperliche Funktion, Körperbild) und UE (UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4, Anämie, Diarrhö, Kopfschmerzen, Schmerzen des Bewegungsapparates, Haarausfall, Infektionen, Influenza) vor.

Belege für Effektmodifikationen liegen in der Gesamtpopulation für Symptomatik (Symptome im Brustbereich, Symptome im Armbereich) und UE (Asthenie) vor.

Bei den Endpunkten, für die sich Hinweise auf oder Belege für Effektmodifikationen ergeben, zeigen sich in keiner der Kategorien statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen oder die Effekte sind gleichgerichtet. Darüber hinaus gibt es einige wenige Endpunkte, bei denen diese Aussagen nicht zutreffen, bei denen sich aber aufgrund von geringen Fallzahlen oder Inkonsistenzen keine Folgen für die Nutzenaussage ergeben. Von relevanten Effektmodifikationen kann daher nicht ausgegangen werden.

Bei den postmenopausalen Patientinnen liegen Hinweise auf Effektmodifikationen bei folgenden Endpunkten vor: Symptomatik (Fatigue, Nebenwirkungen der systemischen Therapie), Lebensqualität (Körperliche Funktion, Freude an Sex, Zukunftsperspektive) und UE (Asthenie, Diarrhö, Erbrechen, Kopfschmerzen, Arthralgie, Schmerzen des Bewegungsapparates, Knochenschmerzen) vor.

Belege für Effektmodifikationen liegen bei postmenopausalen Patientinnen für Symptomatik (Schlaflosigkeit, Symptome im Brustbereich, Symptome im Armbereich), Lebensqualität (Körperbild) und UE (Haarausfall, Infektionen) vor.

Bei den Endpunkten, für die sich Hinweise auf oder Belege für Effektmodifikationen ergeben, zeigen sich in keiner der Kategorien statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen oder die Effekte sind gleichgerichtet. Bei den Endpunkten Symptomatik/Symptome im Armbereich und Infektionen treffen diese Aussagen nicht zu, aber aufgrund fehlender medizinischer Rationalen bzw. Inkonsistenzen ergeben sich keine Folgen für die Nutzenaussage. Von relevanten Effektmodifikationen kann daher nicht ausgegangen werden.

Menopausenstatus zu Studienbeginn

Sowohl bezüglich der Hinweise als auch bezüglich der Belege ist in der Gesamtpopulation die tatsächliche Anzahl von vermuteten Effektmodifikationen unterhalb der Anzahl zufällig zu erwartender Effektmodifikationen. Von relevanten Effektmodifikationen kann daher nicht ausgegangen werden. Außerdem sind die Effekte überwiegend gleichgerichtet und somit eine gemeinsame Betrachtung der Population gerechtfertigt.

Fazit

In der Gesamtschau der Argumente und Überlegungen werden die aktuellen Ergebnisse der Subgruppenanalysen als zufällig einstuft. Es lässt sich keine Subgruppe erkennen, die konsistent eine unterschiedliche Wirksamkeit und/oder Sicherheit aufweist.

Gesamtdarstellung aller Subgruppenanalysen

Aus Gründen der Vollständigkeit sind im Folgenden alle Ergebnisse der Subgruppenanalysen tabellarisch dargestellt bei denen es einen Beleg für oder Hinweis auf eine Effektmodifikation gibt. Für alle Subgruppen/Endpunktkombinationen bei denen Belege für Effektmodifikationen vorliegen und für alle Endpunkte für die Subgruppe vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen werden Kaplan-Meier-Plots dargestellt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Variable Menopausenstatus zu Studienbeginn sind in diesem Abschnitt nicht dargestellt, da

sie bereits in den Abschnitten 4.3.1.3.1 bis 4.3.1.3.6 im Rahmen der Darstellung der Teilpopulationen gezeigt werden.

4.3.1.3.7.1 Subgruppenergebnisse zu OS

In keiner der Populationen gibt es Hinweise auf oder Belege für Effektmodifikationen.

Tabelle 4-78: Subgruppenergebnisse für Endpunkt OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, PRO-Analysis-Set, **Gesamtpopulation**)

Endpunkt **Merkmal**	**Ausprägung**	**Palbociclib+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Placebo+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert[b]**
OS				
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	9/133 (6,8) NE [NE; NE]	5/69 (7,2) NE [NE; NE]	0,81 [0,27; 2,43]; 0,7037
	ja	10/214 (4,7) NE [NE; NE]	4/105 (3,8) NE [NE; NE]	1,18 [0,37; 3,78]; 0,7745

a: schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage
b: zweiseitiger p-Wert des unstratifizierten Log-Rank Tests
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; OS: Gesamtüberleben

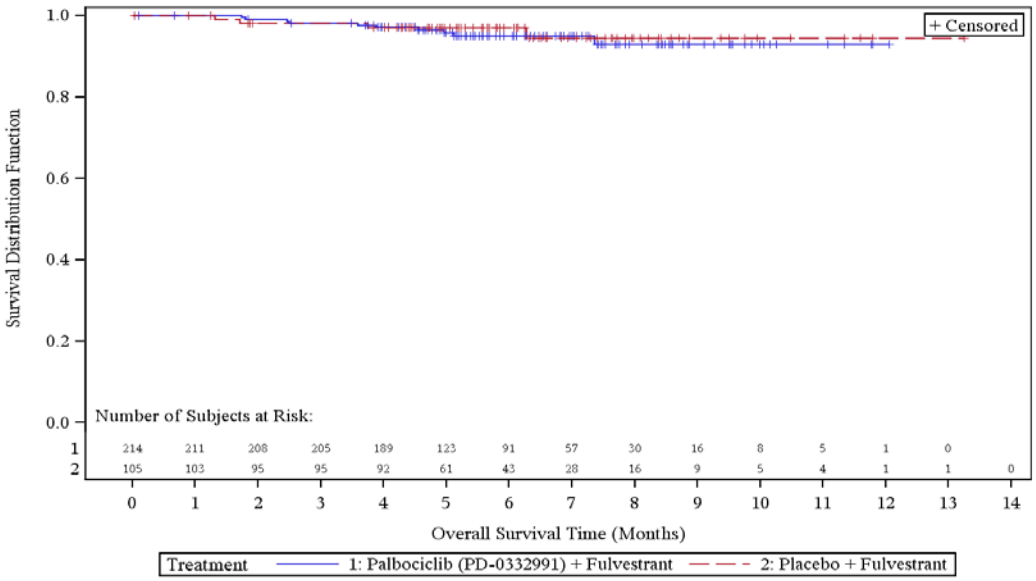

Abbildung 178: Kaplan-Meier-Plot für OS: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**)

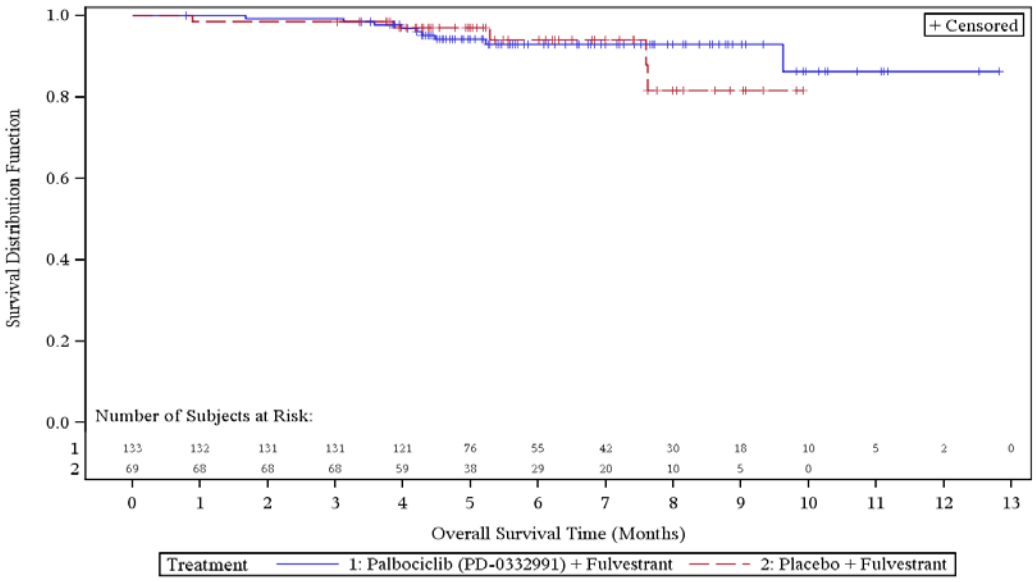

Abbildung 179: Kaplan-Meier-Plot für OS: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**)

Tabelle 4-79: Subgruppenergebnisse für Endpunkt OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, PRO-Analysis-Set, **postmenopausale Patientinnen**)

Endpunkt **Merkmal**	**Ausprägung**	**Palbociclib+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Placebo+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert[b]**
OS				
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	9/132 (6,8) NE [NE; NE]	4/67 (6,0) NE [NE; NE]	1,00 [0,30; 3,26]; 0,9953
	ja	5/143 (3,5) NE [NE; NE]	4/71 (5,6) NE [NE; NE]	0,59 [0,16; 2,18]; 0,4200

a: schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage
b: zweiseitiger p-Wert des unstratifizierten Log-Rank Tests
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben

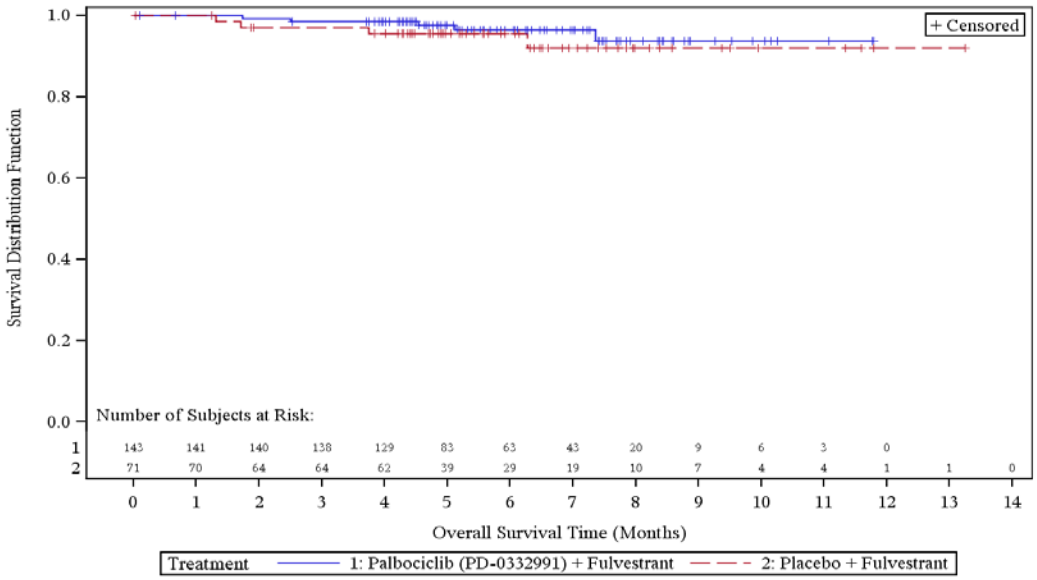

Abbildung 180: Kaplan-Meier-Plot für OS: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**)

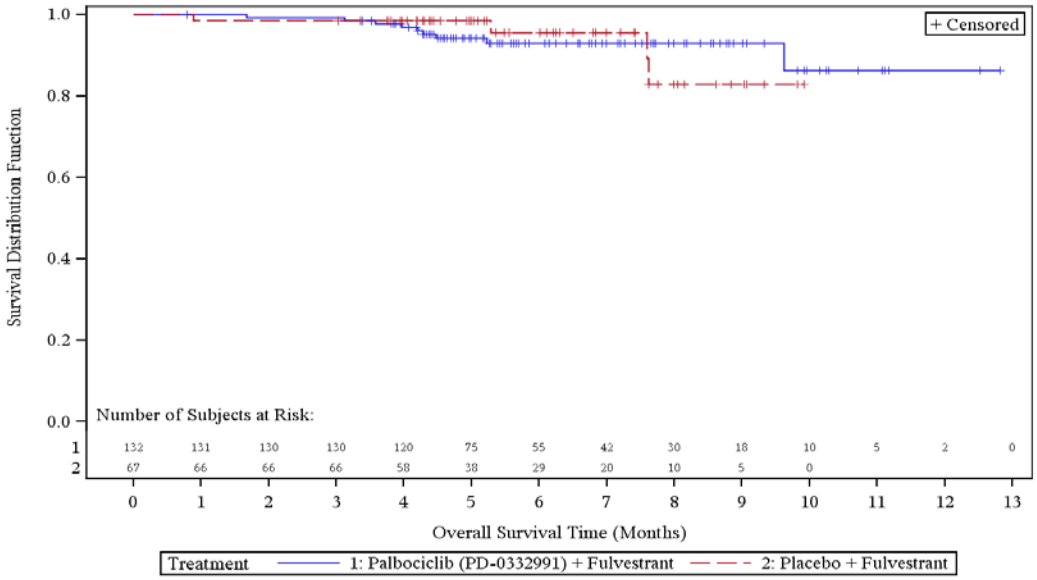

Abbildung 181: Kaplan-Meier-Plot für OS: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**)

4.3.1.3.7.2 Subgruppenergebnisse zu PFS

In der Gesamtpopulation sowie bei postmenopausalen Patientinnen gibt es weder Hinweise auf noch Belege für Effektmodifikationen.

Tabelle 4-80: Subgruppenergebnisse für Endpunkt PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, PRO-Analysis-Set, **Gesamtpopulation**)

Endpunkt **Merkmal**	**Ausprägung**	**Palbociclib+Fulvestrant n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Placebo+Fulvestrant n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert[b]**
PFS				
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	39/133 (29,3) 9,2 [7,5; NE]	42/69 (60,9) 3,7 [2,4; 5,4]	0,34 [0,22; 0,53]; <0,0001
	ja	63/214 (29,4) 9,5 [7,4; NE]	51/105 (48,6) 3,8 [3,5; NE]	0,47 [0,33; 0,69]; 0,0001

a: schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage
b: zweiseitiger p-Wert des unstratifizierten Log-Rank Tests
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PFS: Progressionsfreies Überleben

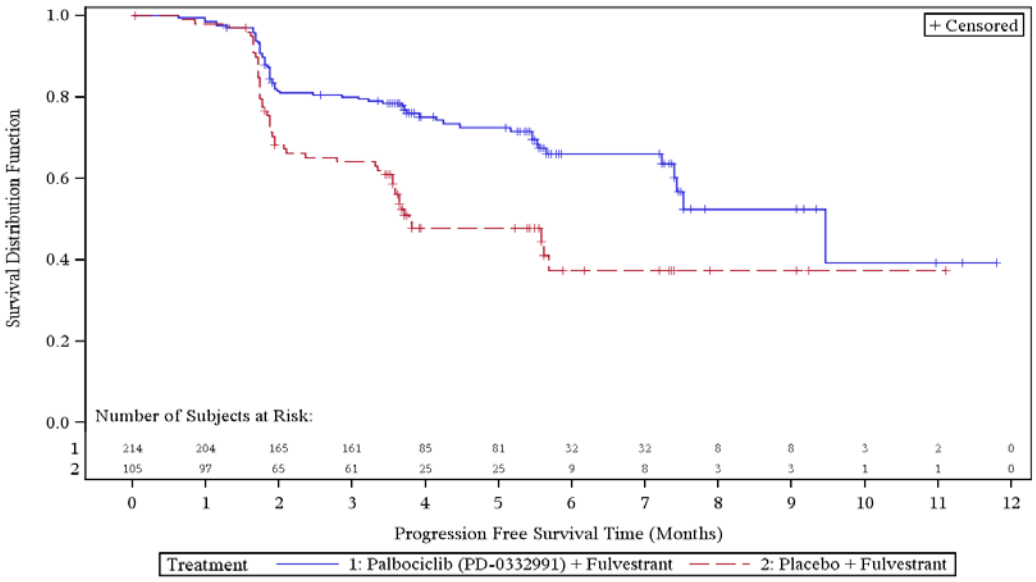

Abbildung 182: Kaplan-Meier-Plot für PFS: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**)

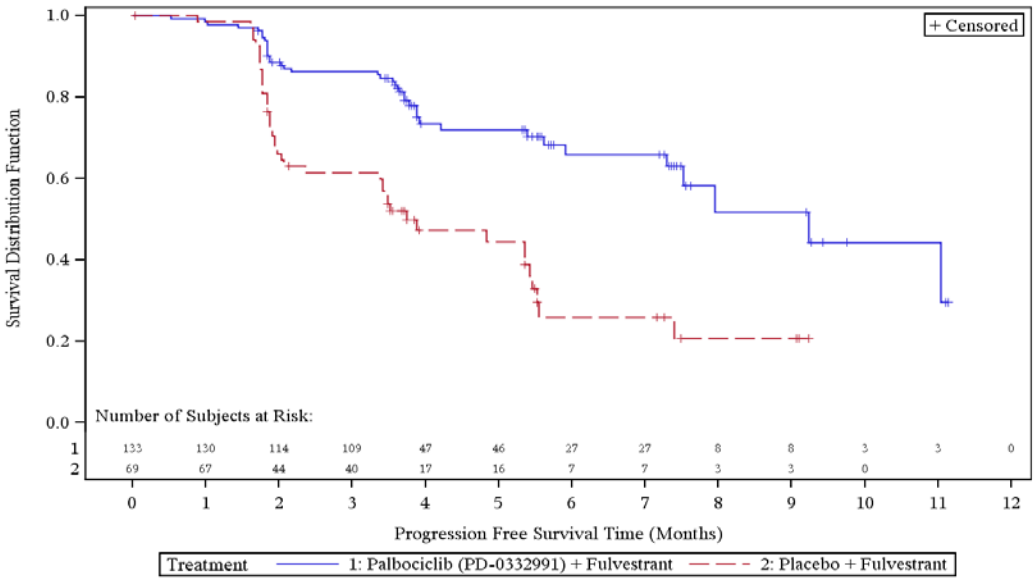

Abbildung 183: Kaplan-Meier-Plot für PFS: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**)

Tabelle 4-81: Subgruppenergebnisse für Endpunkt PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, PRO-Analysis-Set, **postmenopausale Patientinnen**)

Endpunkt **Merkmal**	**Ausprägung**	**Palbociclib+Fulvestrant n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Placebo+Fulvestrant n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert[b]**
PFS				
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	39/132 (29,5) 9,2 [7,5; NE]	40/67 (59,7) 3,9 [3,4; 5,5]	0,36 [0,23; 0,56]; 0,0000
	ja	43/143 (30,1) NE [7,4; NE]	35/71 (49,3) 3,7 [3,4; NE]	0,46 [0,29; 0,71]; 0,0004

a: schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage
b: zweiseitiger p-Wert des unstratifizierten Log-Rank Tests
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PFS: Progressionsfreies Überleben

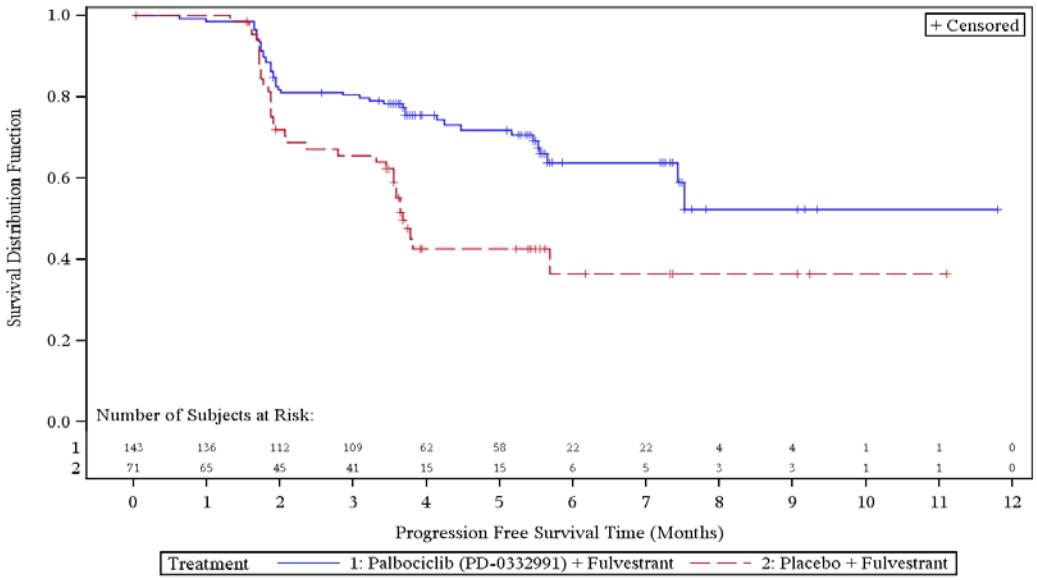

Abbildung 184: Kaplan-Meier-Plot für PFS: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**)

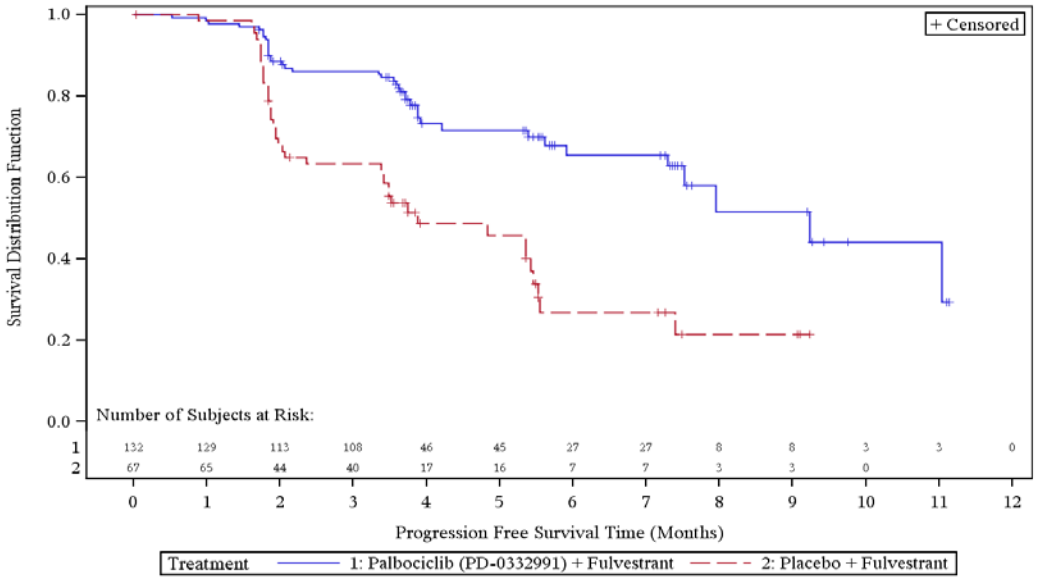

Abbildung 185: Kaplan-Meier-Plot für PFS: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**)

Tabelle 4-82: Subgruppenergebnisse für Endpunkt PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, PRO-Analysis-Set, **prä- und perimenopausale Patientinnen**)

Endpunkt **Merkmal**	**Ausprägung**	**Palbociclib+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Placebo+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert[b]**
PFS				
Viszerale Metastasen	nein	3/27 (11,1) NE [7,2; NE]	6/13 (46,2) 5,6 [1,7; NE]	0,19 [0,05; 0,75]; 0,0088
	ja	17/45 (37,8) 7,4 [3,9; 9,5]	12/23 (52,2) 3,4 [1,7; NE]	0,56 [0,26; 1,18]; 0,1225

a: schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage
b: zweiseitiger p-Wert des unstratifizierten Log-Rank Tests
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PFS: Progressionsfreies Überleben

4.3.1.3.7.3 Subgruppenergebnisse zu Symptomatik

Tabelle 4-83: Subgruppenergebnisse für Endpunkt Symptomatik aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, PRO-Analysis-Set, **Gesamtpopulation**)

Endpunkt **Merkmal**	**Ausprägung**	**Palbociclib+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)a [95%-KI]**	**Placebo+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)a [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert[b]**
EORTC QLQ-C30: Fatigue (TTD)				
Viszerale Metastasen	nein	90/136 (66,2) 2,0 [1,9; 3,0]	34/65 (52,3) 2,8 [1,9; NE]	1,39 [0,93; 2,06]; 0,0838
	ja	115/199 (57,8) 2,1 [1,9; 4,6]	56/101 (55,4) 1,9 [1,9; 4,6]	0,95 [0,69; 1,31]; 0,8784
ECOG-PS	0	126/200 (63,0) 2,1 [1,9; 3,2]	55/111 (49,5) 2,8 [1,9; NE]	1,25 [0,91; 1,71]; 0,1264
	1	79/135 (58,5) 1,9 [1,6; 4,6]	35/55 (63,6) 1,9 [1,0; 2,8]	0,86 [0,58; 1,29]; 0,4824
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	84/129 (65,1) 1,9 [1,8; 2,8]	35/67 (52,2) 2,9 [1,9; NE]	1,36 [0,92; 2,02]; 0,0955
	ja	121/206 (58,7) 2,8 [1,9; 4,6]	55/99 (55,6) 2,0 [1,9; 2,9]	0,97 [0,70; 1,33]; 0,9160

Endpunkt **Merkmal**	**Ausprägung**	**Palbociclib+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)a [95%-KI]**	**Placebo+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)a [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert** [b]
EORTC QLQ-C30: Übelkeit und Erbrechen (TTD)				
Viszerale Metastasen	nein	58/136 (42,6) 6,7 [4,5; NE]	24/65 (36,9) NE [2,8; NE]	1,15 [0,72; 1,86]; 0,5675
	ja	86/199 (43,2) 6,5 [4,6; 9,0]	48/101 (47,5) 4,6 [1,9; 6,5]	0,76 [0,53; 1,08]; 0,1430
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	53/129 (41,1) 9,0 [4,6; NE]	27/67 (40,3) NE [2,5; NE]	0,89 [0,56; 1,42]; 0,6727
	ja	91/206 (44,2) 6,5 [3,3; NE]	45/99 (45,5) 4,6 [2,8; NE]	0,90 [0,63; 1,28]; 0,5532
EORTC QLQ-C30: Schmerz (TTD)				
Geografische Region	Asien-Pazifik	34/76 (44,7) 4,9 [3,0; NE]	14/34 (41,2) NE [1,8; NE]	1,00 [0,54; 1,86]; 0,9502
	Europa	33/107 (30,8) NE [NE; NE]	29/53 (54,7) 2,8 [1,9; NE]	0,47 [0,29; 0,78]; 0,0026
	Nordamerika	64/152 (42,1) 8,0 [5,3; NE]	40/79 (50,6) 2,8 [1,9; NE]	0,64 [0,43; 0,95]; 0,0320

Endpunkt **Merkmal**	**Ausprägung**	**Palbociclib+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)a [95%-KI]**	**Placebo+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)a [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert** [b]
ECOG-PS	0	83/200 (41,5) 6,5 [4,9; NE]	52/111 (46,8) 4,6 [2,8; NE]	0,74 [0,52; 1,04]; 0,1027
	1	48/135 (35,6) NE [5,5; NE]	31/55 (56,4) 2,3 [1,9; 5,4]	0,50 [0,32; 0,79]; 0,0025
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	55/129 (42,6) 6,5 [4,6; NE]	35/67 (52,2) 2,8 [1,9; NE]	0,69 [0,45; 1,05]; 0,0922
	ja	76/206 (36,9) 8,2 [5,6; NE]	48/99 (48,5) 4,6 [1,9; NE]	0,62 [0,43; 0,89]; 0,0099
EORTC QLQ-C30: Dyspnoe (TTD)				
Viszerale Metastasen	nein	42/136 (30,9) 8,5 [7,3; NE]	19/65 (29,2) NE [NE; NE]	0,98 [0,57; 1,69]; 0,9411
	ja	65/199 (32,7) NE [NE; NE]	42/101 (41,6) 6,4 [2,1; NE]	0,61 [0,41; 0,90]; 0,0134
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	43/129 (33,3) NE [4,9; NE]	23/67 (34,3) NE [4,6; NE]	0,83 [0,50; 1,38]; 0,5154

Endpunkt **Merkmal**	**Ausprägung**	**Palbociclib+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)a [95%-KI]**	**Placebo+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)a [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert** [b]
	ja	64/206 (31,1) 8,5 [7,3; NE]	38/99 (38,4) 6,4 [2,8; NE]	0,67 [0,45; 1,01]; 0,0560
EORTC QLQ-C30: Schlaflosigkeit (TTD)				
Geografische Region	Asien-Pazifik	20/76 (26,3) NE [NE; NE]	13/34 (38,2) NE [2,0; NE]	0,57 [0,28; 1,15]; 0,1209
	Europa	37/107 (34,6) 6,2 [4,7; NE]	15/53 (28,3) NE [NE; NE]	1,08 [0,59; 1,97]; 0,7910
	Nordamerika	68/152 (44,7) 6,7 [3,0; NE]	28/79 (35,4) NE [4,6; NE]	1,16 [0,75; 1,81]; 0,4728
Viszerale Metastasen	nein	54/136 (39,7) NE [4,6; NE]	18/65 (27,7) NE [4,7; NE]	1,36 [0,79; 2,31]; 0,2645
	ja	71/199 (35,7) NE [8,0; NE]	38/101 (37,6) NE [2,8; NE]	0,81 [0,55; 1,21]; 0,3315
Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien	nein	25/69 (36,2) NE [2,9; NE]	9/36 (25,0) NE [4,7; NE]	1,52 [0,71; 3,26]; 0,2714
	ja	100/266 (37,6) NE [6,6; NE]	47/130 (36,2) NE [4,6; NE]	0,88 [0,62; 1,24]; 0,4889

Endpunkt **Merkmal**	**Ausprägung**	**Palbociclib+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)a [95%-KI]**	**Placebo+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)a [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert** [b]
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	60/129 (46,5) 4,7 [2,8; NE]	22/67 (32,8) NE [4,6; NE]	1,40 [0,86; 2,29]; 0,1610
	ja	65/206 (31,6) NE [6,7; NE]	34/99 (34,3) NE [3,0; NE]	0,76 [0,50; 1,15]; 0,1969
EORTC QLQ-C30: Appetitlosigkeit (TTD)				
Viszerale Metastasen	nein	51/136 (37,5) 7,3 [6,5; NE]	16/65 (24,6) NE [5,7; NE]	1,50 [0,85; 2,63]; 0,1677
	ja	67/199 (33,7) 8,3 [6,5; 9,0]	38/101 (37,6) 6,6 [4,6; 8,7]	0,74 [0,49; 1,10]; 0,1443
ECOG-PS	0	67/200 (33,5) 7,3 [6,5; NE]	29/111 (26,1) 8,7 [6,6; 8,7]	1,12 [0,72; 1,73]; 0,6182
	1	51/135 (37,8) 8,3 [6,7; NE]	25/55 (45,5) 5,4 [1,9; NE]	0,72 [0,44; 1,17]; 0,1716
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	43/129 (33,3) 9,0 [6,5; NE]	24/67 (35,8) 5,7 [4,9; NE]	0,77 [0,46; 1,27]; 0,3221

Endpunkt **Merkmal**	**Ausprägung**	**Palbociclib+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)a [95%-KI]**	**Placebo+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)a [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert** [b]
	ja	75/206 (36,4) 7,3 [6,6; NE]	30/99 (30,3) 8,7 [6,6; 8,7]	1,11 [0,72; 1,70]; 0,6482
EORTC QLQ-C30: Verstopfung (TTD)				
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	56/129 (43,4) 6,5 [3,1; 8,4]	26/67 (38,8) 5,7 [4,7; NE]	0,92 [0,57; 1,46]; 0,7912
	ja	77/206 (37,4) NE [4,9; NE]	34/99 (34,3) 12,0 [4,0; 12,0]	1,03 [0,68; 1,55]; 0,8860
EORTC QLQ-C30: Diarrhö (TTD)				
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	35/129 (27,1) 12,3 [6,7; 12,3]	21/67 (31,3) 8,3 [4,6; NE]	0,76 [0,44; 1,32]; 0,3396
	ja	70/206 (34,0) NE [7,7; NE]	26/99 (26,3) 10,2 [6,5; 10,2]	1,28 [0,81; 2,02]; 0,2806

Endpunkt **Merkmal**	**Ausprägung**	**Palbociclib+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)a [95%-KI]**	**Placebo+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)a [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert [b]**
EORTC QLQ-C30: Finanzielle Schwierigkeiten (TTD)				
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	26/129 (20,2) NE [10,2; NE]	13/67 (19,4) NE [NE; NE]	0,90 [0,46; 1,76]; 0,7614
	ja	39/206 (18,9) NE [NE; NE]	18/99 (18,2) NE [6,5; NE]	0,90 [0,51; 1,57]; 0,7082
EORTC QLQ-BR23: Nebenwirkungen der systemischen Therapie (TTD)				
Viszerale Metastasen	nein	70/136 (51,5) 5,3 [3,3; 7,2]	20/65 (30,8) 6,6 [4,6; NE]	1,55 [0,94; 2,56]; 0,0795
	ja	81/199 (40,7) 6,5 [4,8; 8,3]	37/101 (36,6) NE [4,0; NE]	0,83 [0,56; 1,24]; 0,3833
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	62/129 (48,1) 5,5 [3,7; 7,4]	19/67 (28,4) NE [4,6; NE]	1,53 [0,91; 2,56]; 0,0990
	ja	89/206 (43,2) 6,4 [4,8; 8,3]	38/99 (38,4) 6,6 [4,0; NE]	0,86 [0,59; 1,27]; 0,4834

Endpunkt **Merkmal**	**Ausprägung**	**Palbociclib+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)a [95%-KI]**	**Placebo+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)a [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert** [b]
EORTC QLQ-BR23: Symptome im Brustbereich (TTD)				
Alter	<65 Jahre	59/253 (23,3) NE [8,3; NE]	24/123 (19,5) NE [7,9; NE]	1,01 [0,63; 1,63]; 0,9521
	≥65 Jahre	13/82 (15,9) NE [NE; NE]	10/43 (23,3) NE [NE; NE]	0,55 [0,24; 1,26]; 0,1552
Geografische Region	Asien-Pazifik	19/76 (25,0) 7,4 [5,6; NE]	8/34 (23,5) NE [6,5; NE]	1,02 [0,44; 2,32]; 0,9629
	Europa	26/107 (24,3) 8,3 [8,3; 8,4]	8/53 (15,1) NE [6,4; NE]	1,27 [0,57; 2,84]; 0,5474
	Nordamerika	27/152 (17,8) NE [NE; NE]	18/79 (22,8) NE [7,9; NE]	0,62 [0,34; 1,12]; 0,1165
Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien	nein	21/69 (30,4) NE [4,7; NE]	5/36 (13,9) NE [NE; NE]	2,16 [0,81; 5,74]; 0,1092
	ja	51/266 (19,2) NE [8,4; NE]	29/130 (22,3) NE [7,9; NE]	0,68 [0,43; 1,07]; 0,0954
ECOG-PS	0	44/200 (22,0) NE [8,4; NE]	19/111 (17,1) NE [7,9; NE]	1,06 [0,61; 1,82]; 0,8308

Endpunkt **Merkmal**	**Ausprägung**	**Palbociclib+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)a [95%-KI]**	**Placebo+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)a [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert** [b]
	1	28/135 (20,7) NE [8,3; NE]	15/55 (27,3) NE [6,5; NE]	0,62 [0,33; 1,16]; 0,1314
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	35/129 (27,1) NE [8,3; NE]	10/67 (14,9) NE [NE; NE]	1,54 [0,76; 3,12]; 0,2200
	ja	37/206 (18,0) NE [8,4; NE]	24/99 (24,2) NE [7,9; NE]	0,61 [0,36; 1,03]; 0,0650
EORTC QLQ-BR23: Symptome im Armbereich (TTD)				
ECOG-PS	0	86/200 (43,0) 6,9 [5,6; 8,6]	45/111 (40,5) 6,5 [3,8; NE]	0,89 [0,62; 1,28]; 0,5588
	1	62/135 (45,9) 4,9 [4,7; 8,5]	32/55 (58,2) 2,8 [1,9; 3,3]	0,52 [0,34; 0,81]; 0,0038
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	61/129 (47,3) 5,6 [4,6; 8,3]	23/67 (34,3) 6,5 [4,6; NE]	1,19 [0,73; 1,93]; 0,4494
	ja	87/206 (42,2) 6,7 [4,9; 9,2]	54/99 (54,5) 2,8 [1,9; 5,1]	0,56 [0,40; 0,80]; 0,0011

Endpunkt **Merkmal**	**Ausprägung**	**Palbociclib+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)a [95%-KI]**	**Placebo+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)a [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert [b]**
EORTC QLQ-BR23: Belastung durch Haarausfall (TTD)				
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	17/129 (13,2) 6,6 [4,8; NE]	4/67 (6,0) NE [NE; NE]	3,55 [1,19; 10,57]; 0,0151
	ja	21/206 (10,2) NE [5,8; NE]	5/99 (5,1) NE [NE; NE]	2,02 [0,76; 5,37]; 0,1522

a: schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage
b: zweiseitiger p-Wert des unstratifizierten Log-Rank Tests
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; QL-BR23: Quality of Life Questionnaire Breast 23; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; TTD: Zeit bis zur Verschlechterung

Fatigue

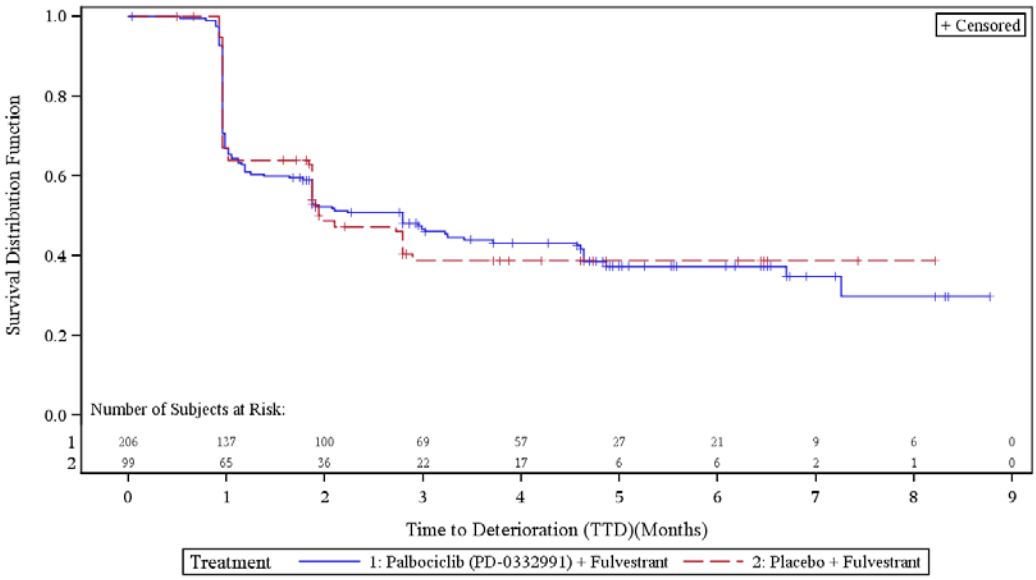

Abbildung 186: Kaplan-Meier-Plot für Fatigue: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**)

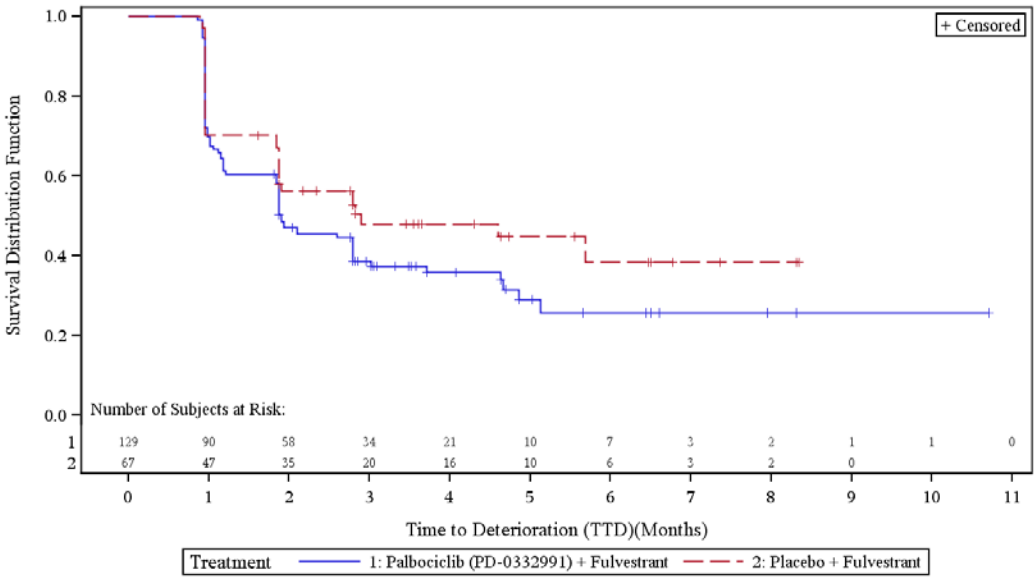

Abbildung 187: Kaplan-Meier-Plot für Fatigue: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**)

Übelkeit und Erbrechen

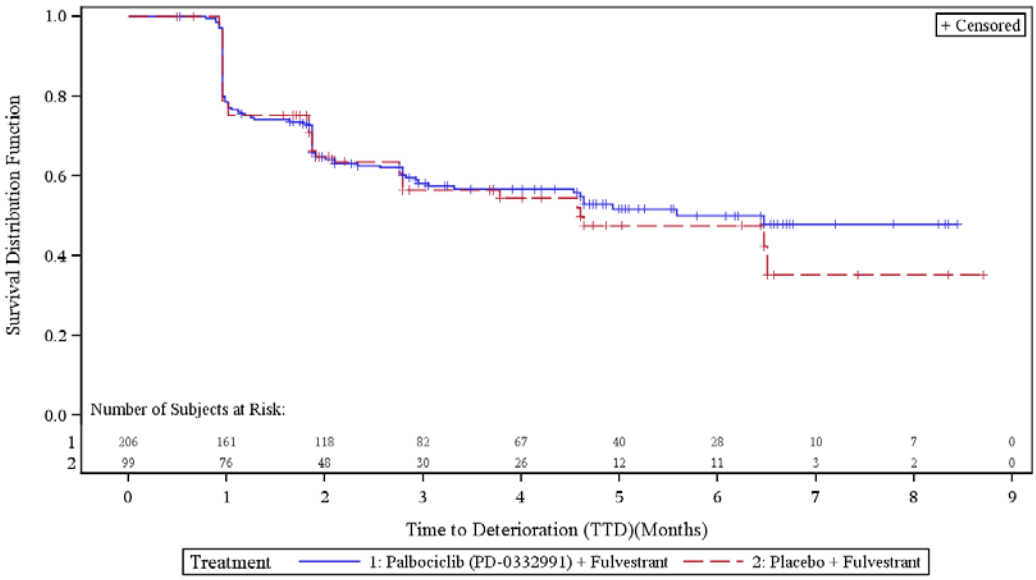

Abbildung 188: Kaplan-Meier-Plot für Übelkeit und Erbrechen: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**)

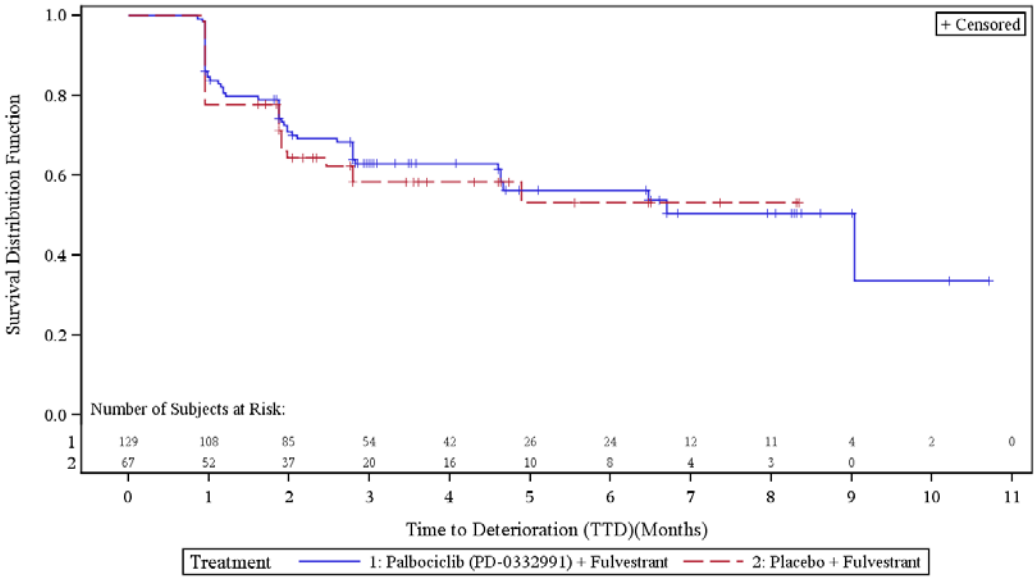

Abbildung 189: Kaplan-Meier-Plot für Übelkeit und Erbrechen: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**)

Schmerz

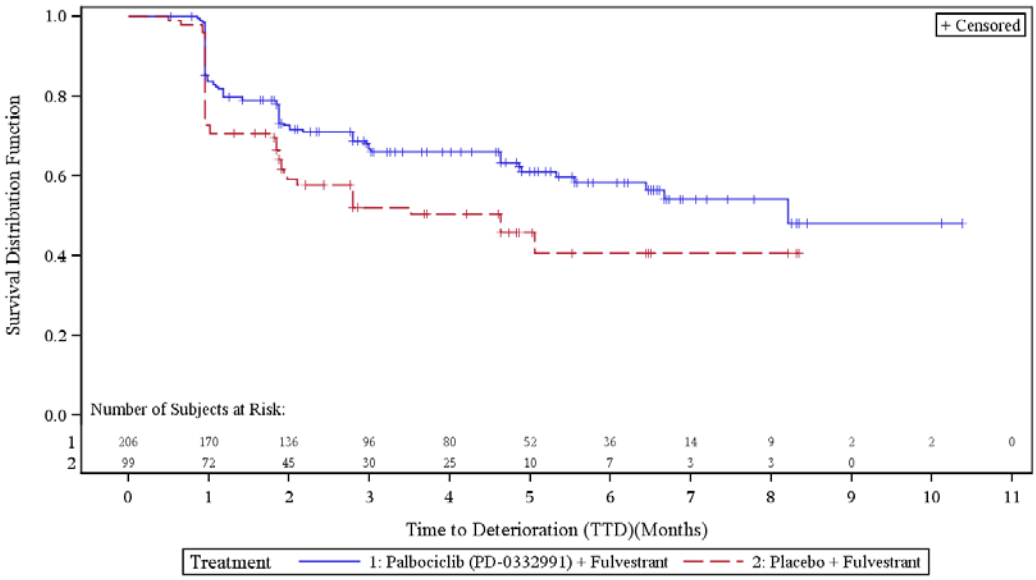

Abbildung 190: Kaplan-Meier-Plot für Schmerz: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**)

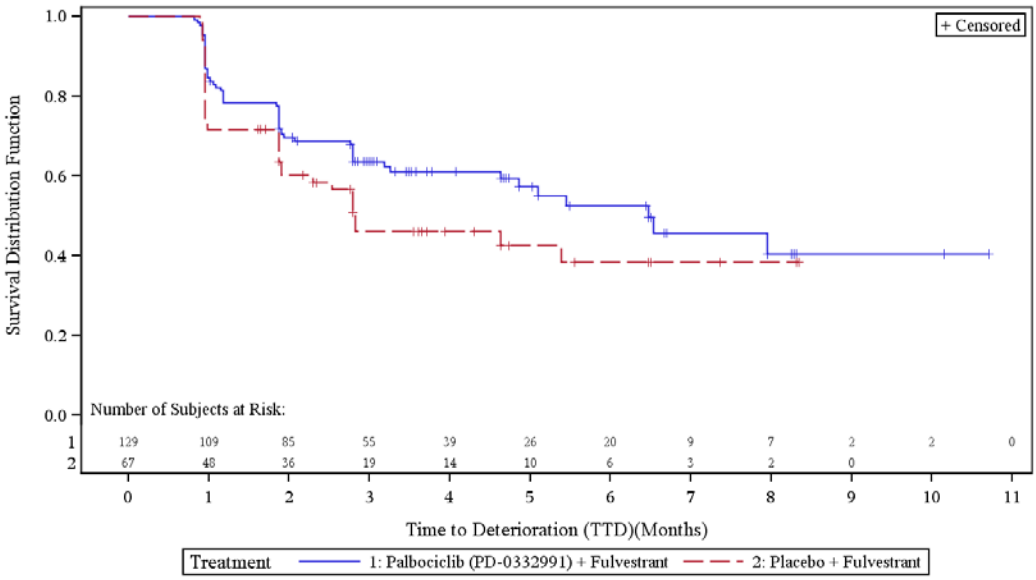

Abbildung 191: Kaplan-Meier-Plot für Schmerz: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**)

Dyspnoe

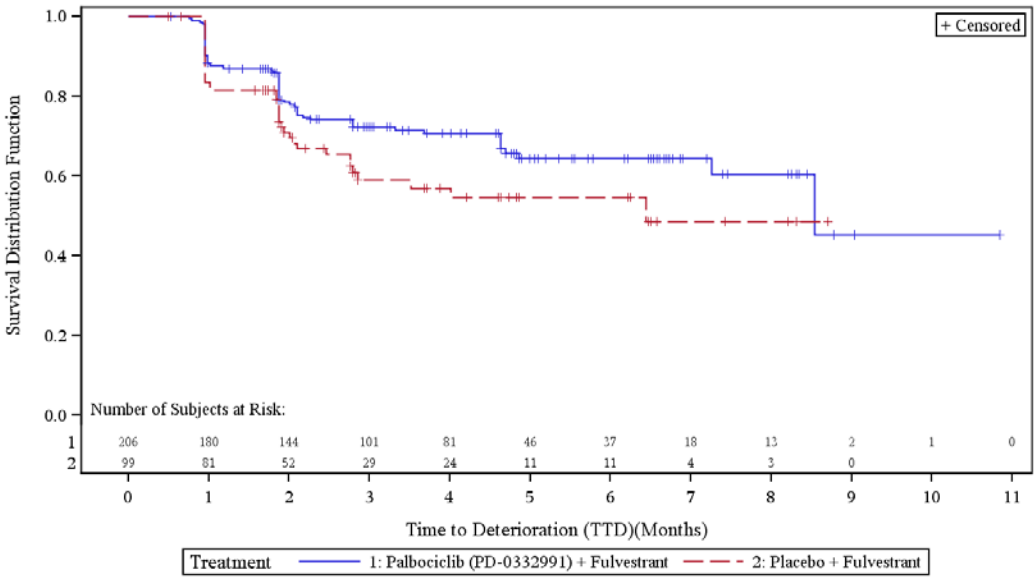

Abbildung 192: Kaplan-Meier-Plot für Dyspnoe: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**)

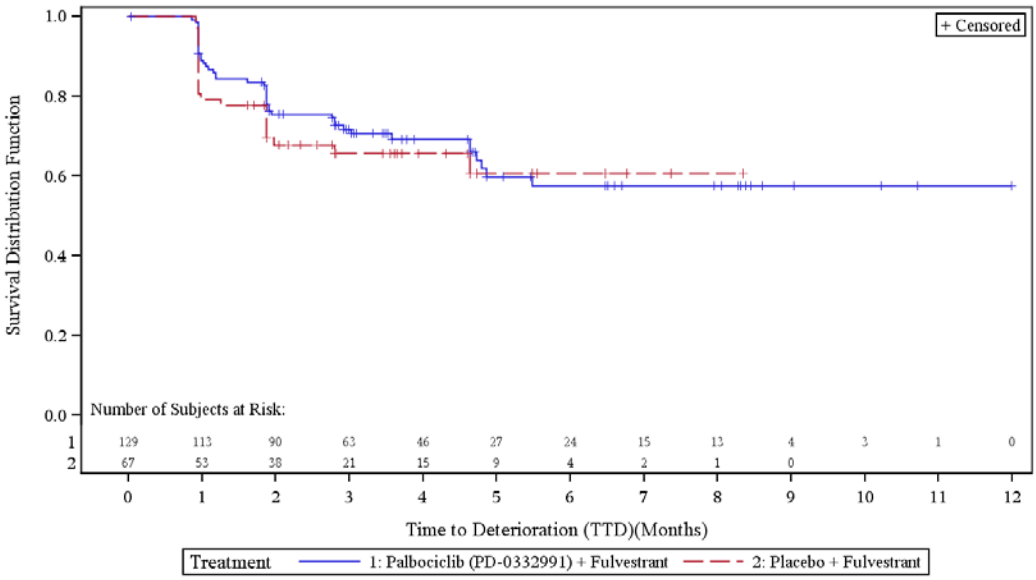

Abbildung 193: Kaplan-Meier-Plot für Dyspnoe: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**)

Schlaflosigkeit

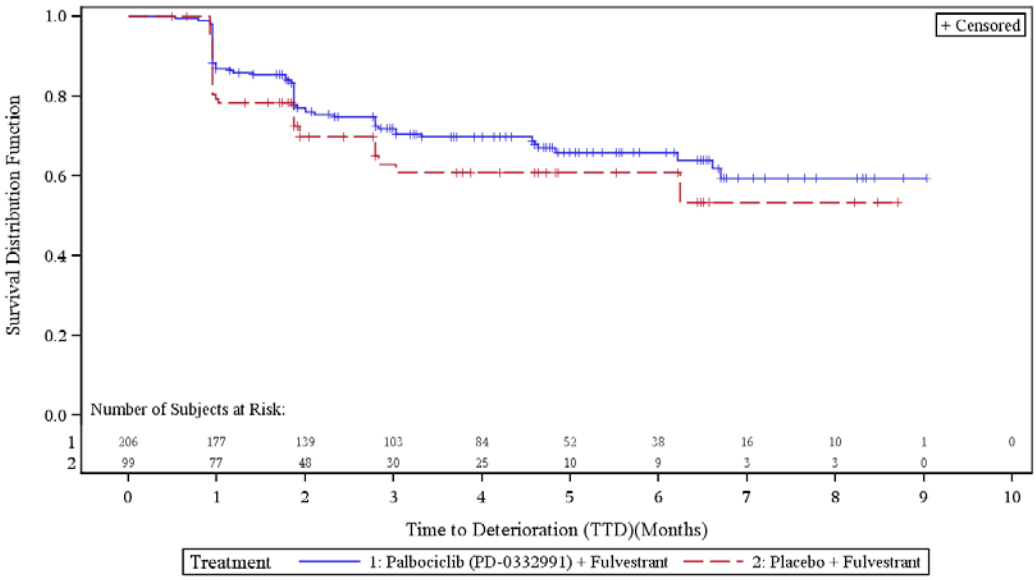

Abbildung 194: Kaplan-Meier-Plot für Schlaflosigkeit: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**)

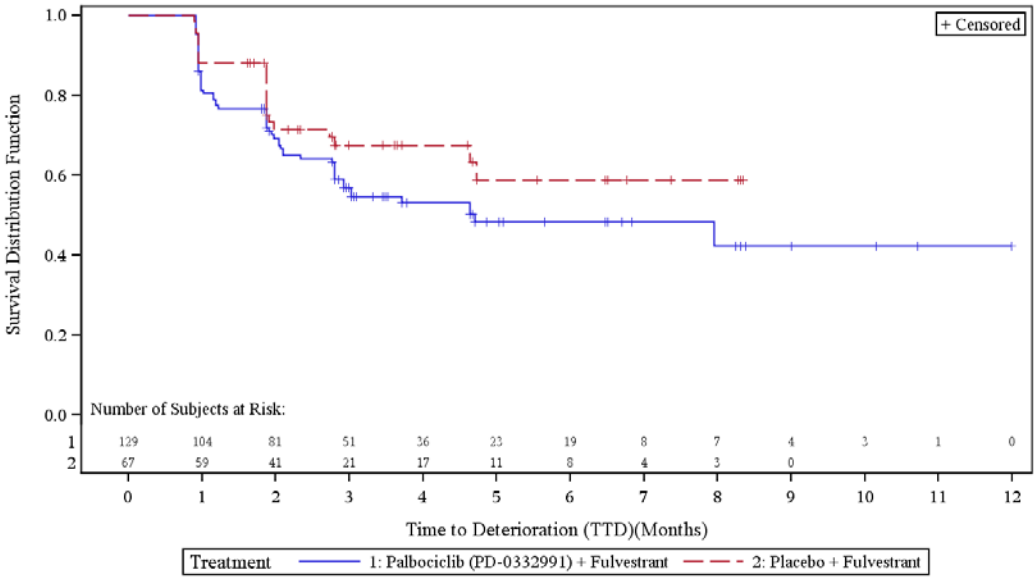

Abbildung 195: Kaplan-Meier-Plot für Schlaflosigkeit: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**)

Appetitlosigkeit

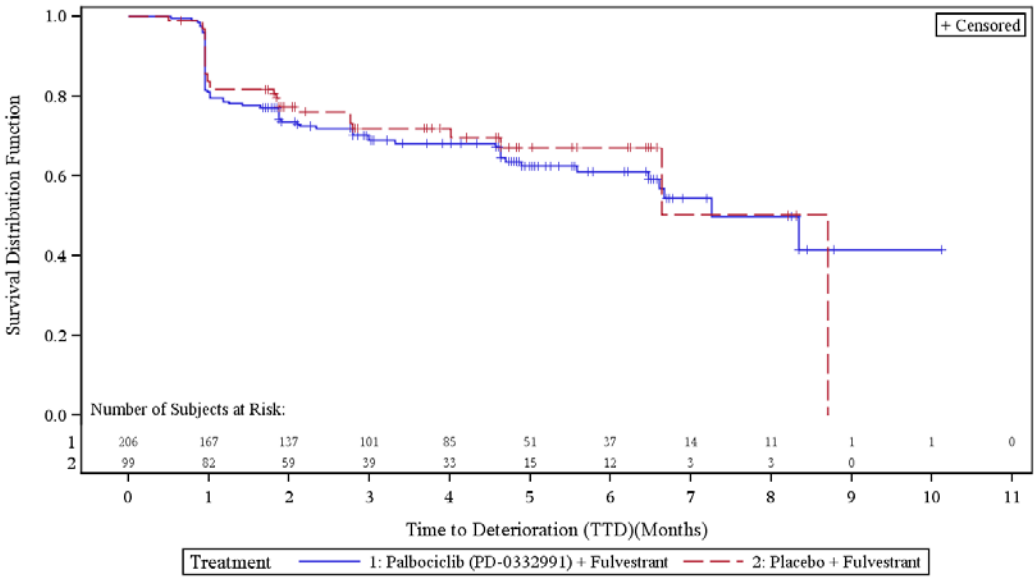

Abbildung 196: Kaplan-Meier-Plot für Appetitlosigkeit: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**)

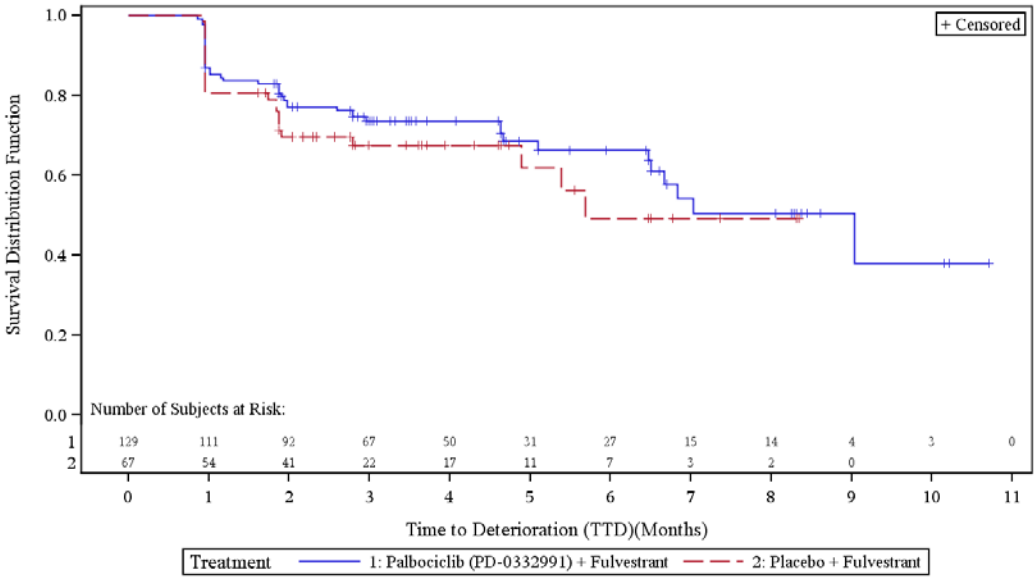

Abbildung 197: Kaplan-Meier-Plot für Appetitlosigkeit: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**)

Verstopfung

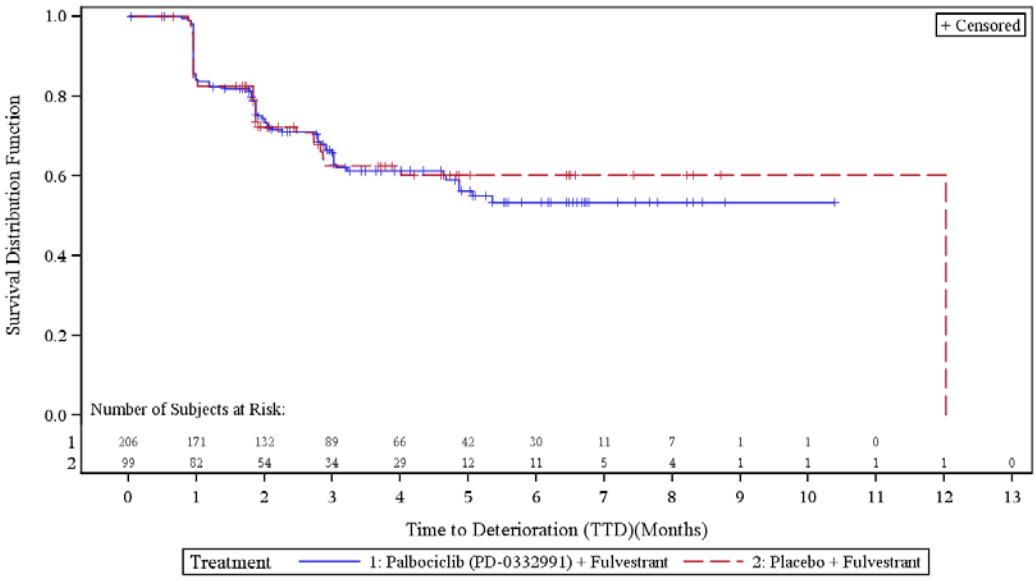

Abbildung 198: Kaplan-Meier-Plot für Verstopfung: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**)

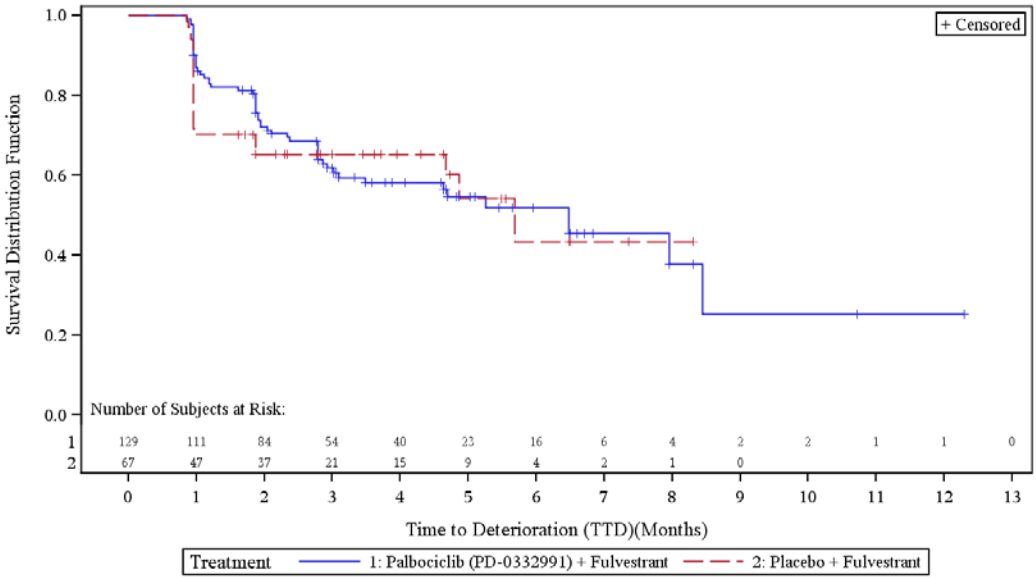

Abbildung 199: Kaplan-Meier-Plot für Verstopfung: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**)

Diarrhö

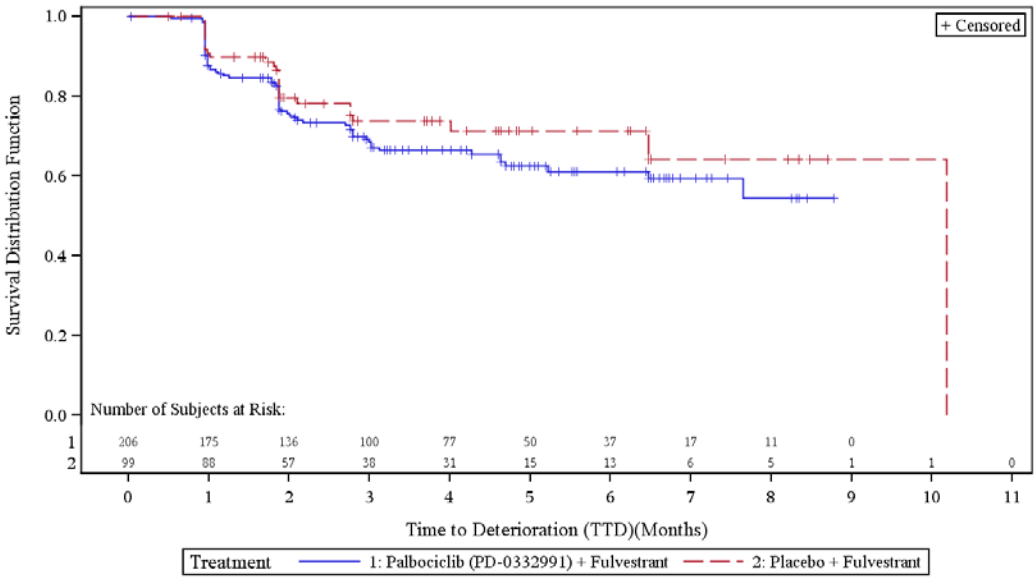

Abbildung 200: Kaplan-Meier-Plot für Diarrhö: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**)

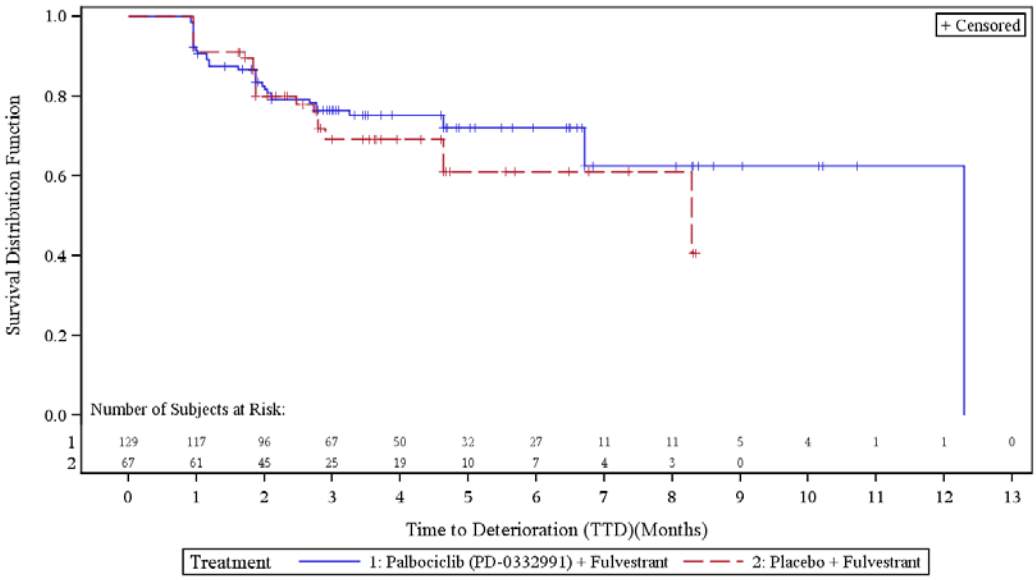

Abbildung 201: Kaplan-Meier-Plot für Diarrhö: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**)

Finanzielle Schwierigkeiten

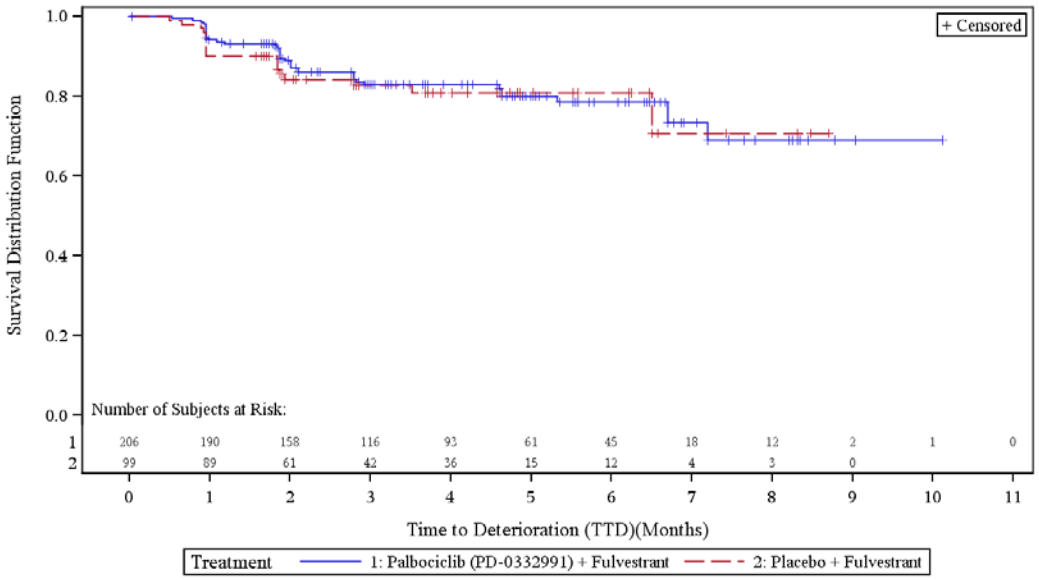

Abbildung 202: Kaplan-Meier-Plot für Finanzielle Schwierigkeiten: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**)

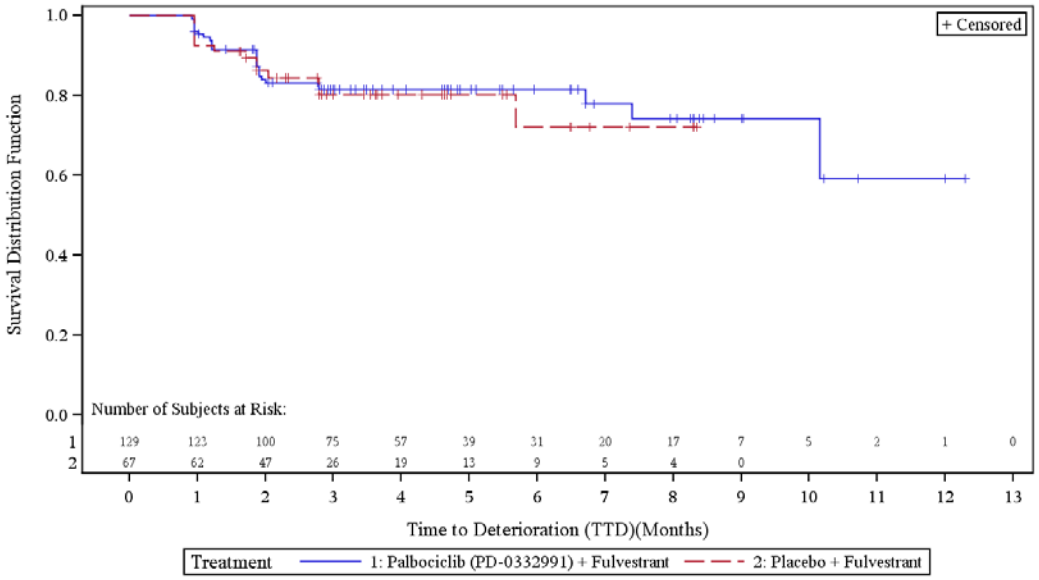

Abbildung 203: Kaplan-Meier-Plot für Finanzielle Schwierigkeiten: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**)

Nebenwirkungen der systemischen Therapie

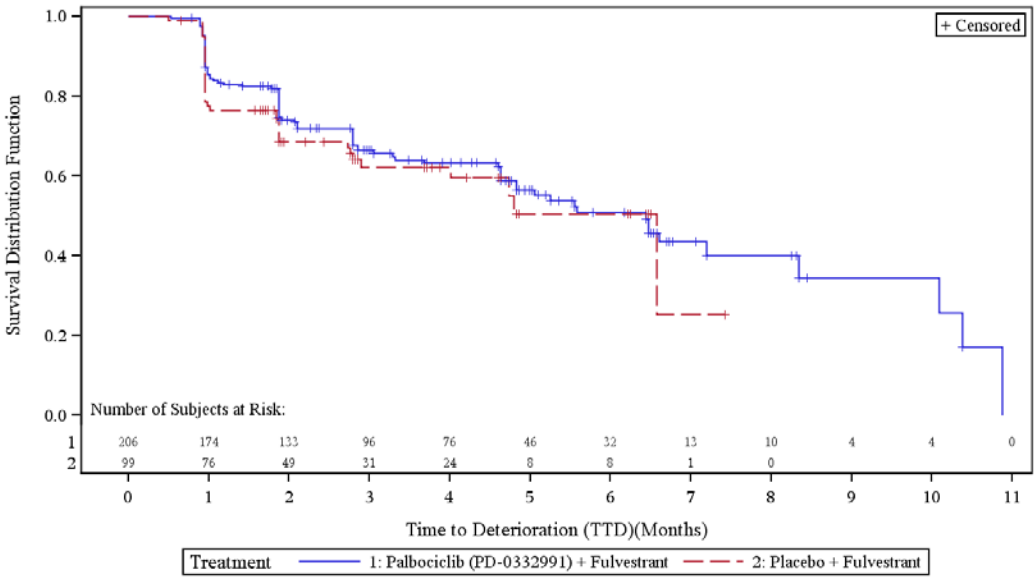

Abbildung 204: Kaplan-Meier-Plot für Nebenwirkungen der systemischen Therapie: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**)

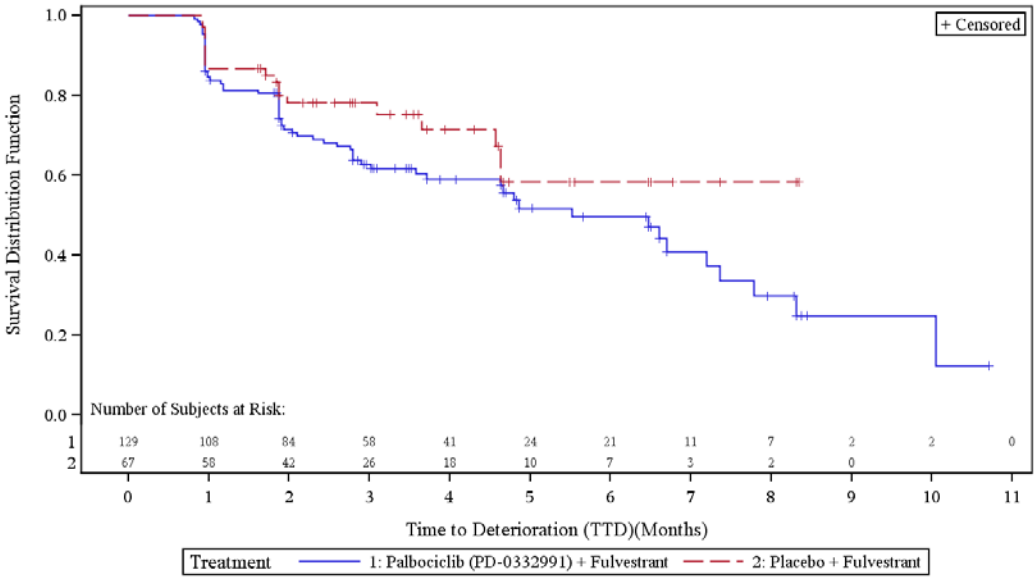

Abbildung 205: Kaplan-Meier-Plot für Nebenwirkungen der systemischen Therapie: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**)

Symptome im Brustbereich

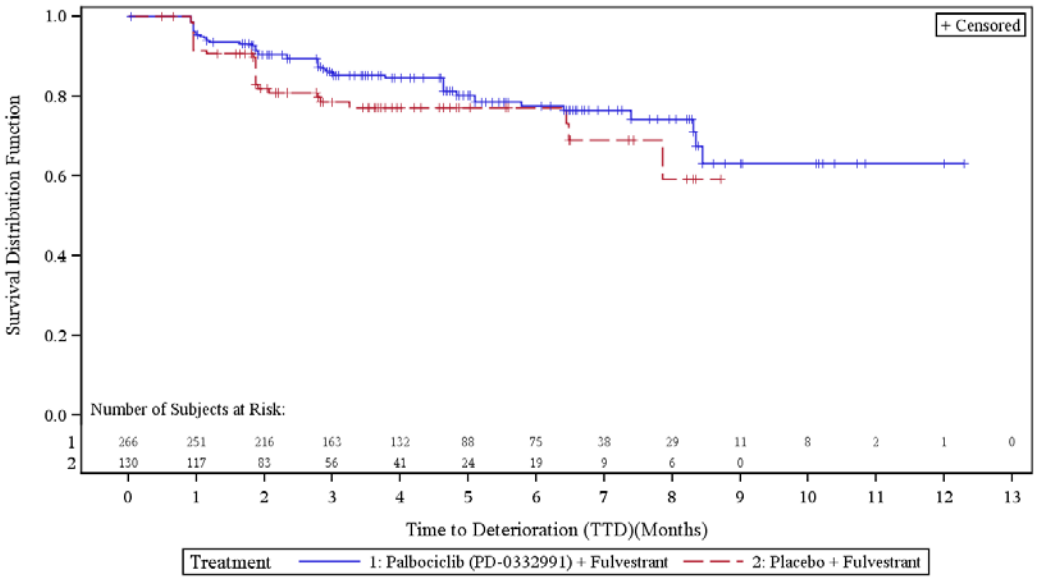

Abbildung 206: Kaplan-Meier-Plot für Symptome im Brustbereich: Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien – ja (**Gesamtpopulation**)

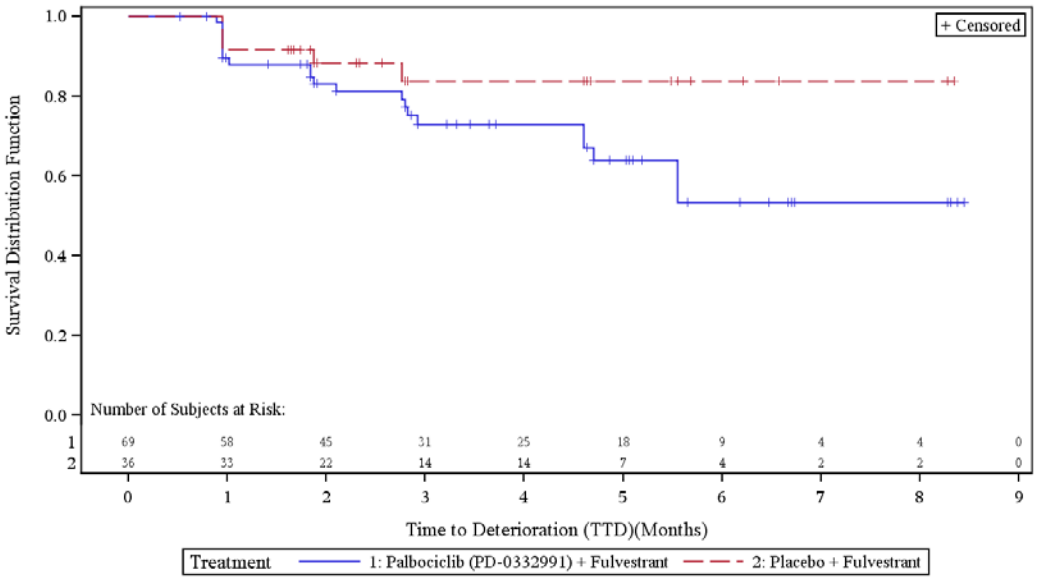

Abbildung 207: Kaplan-Meier-Plot für Symptome im Brustbereich: Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien – nein (**Gesamtpopulation**)

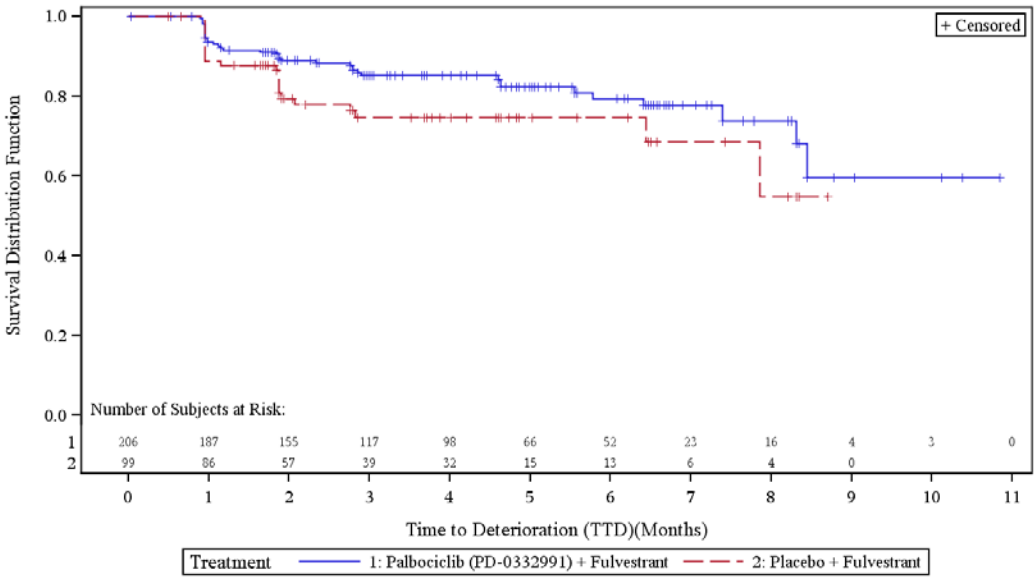

Abbildung 208: Kaplan-Meier-Plot für Symptome im Brustbereich: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**)

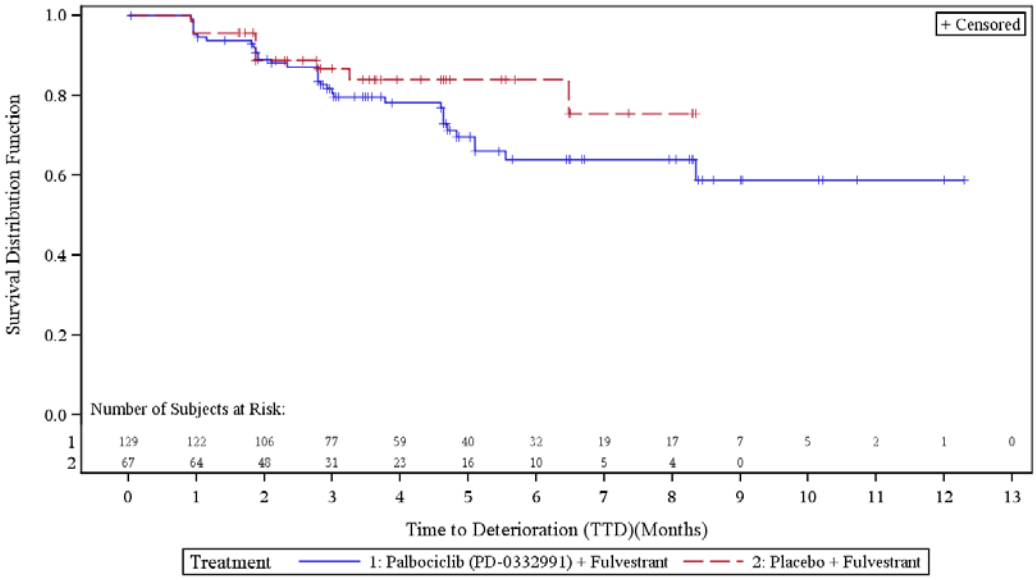

Abbildung 209: Kaplan-Meier-Plot für Symptome im Brustbereich: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**)

Symptome im Armbereich

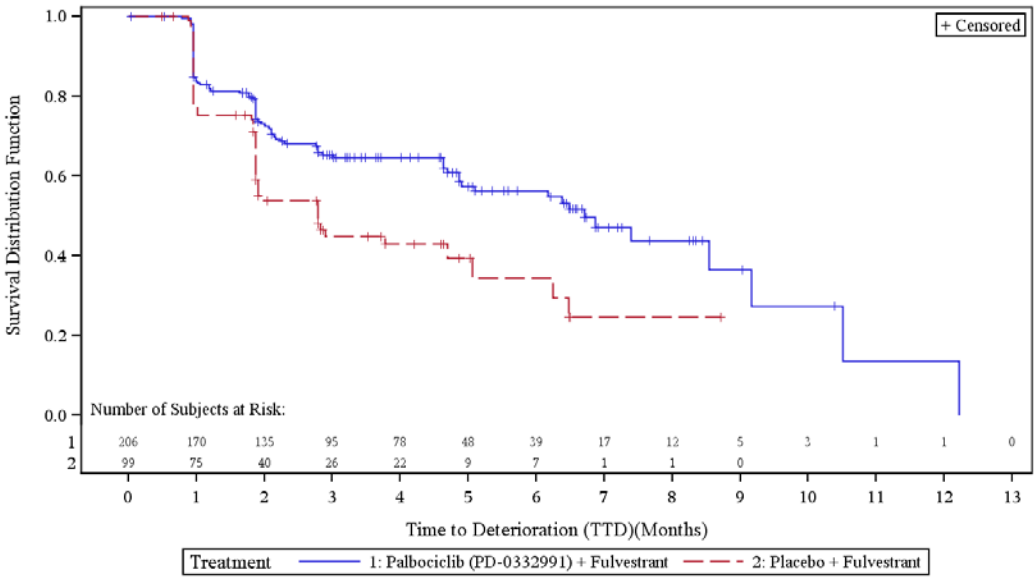

Abbildung 210: Kaplan-Meier-Plot für Symptome im Armbereich: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**)

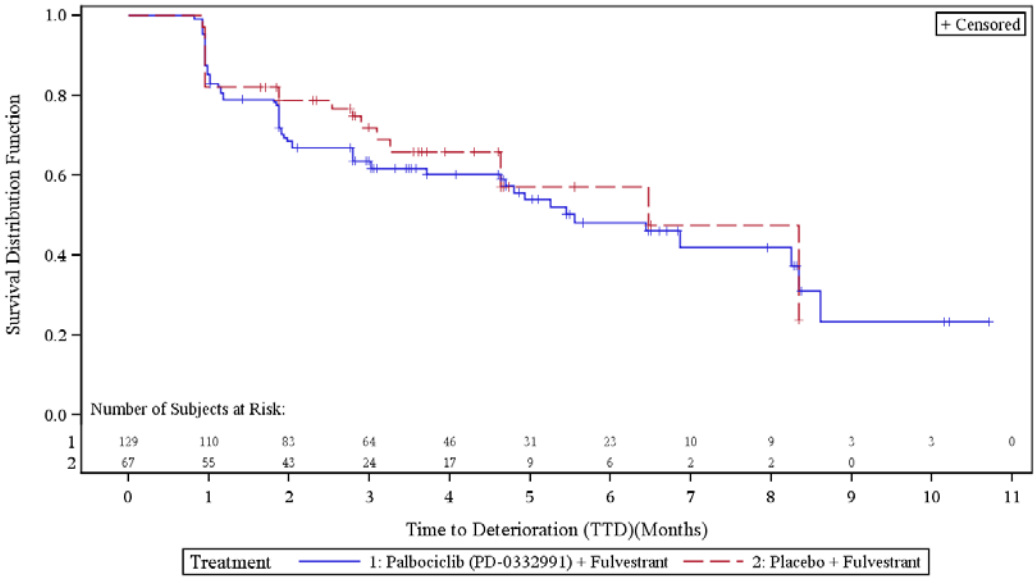

Abbildung 211: Kaplan-Meier-Plot für Symptome im Armbereich: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**)

Belastung durch Haarausfall

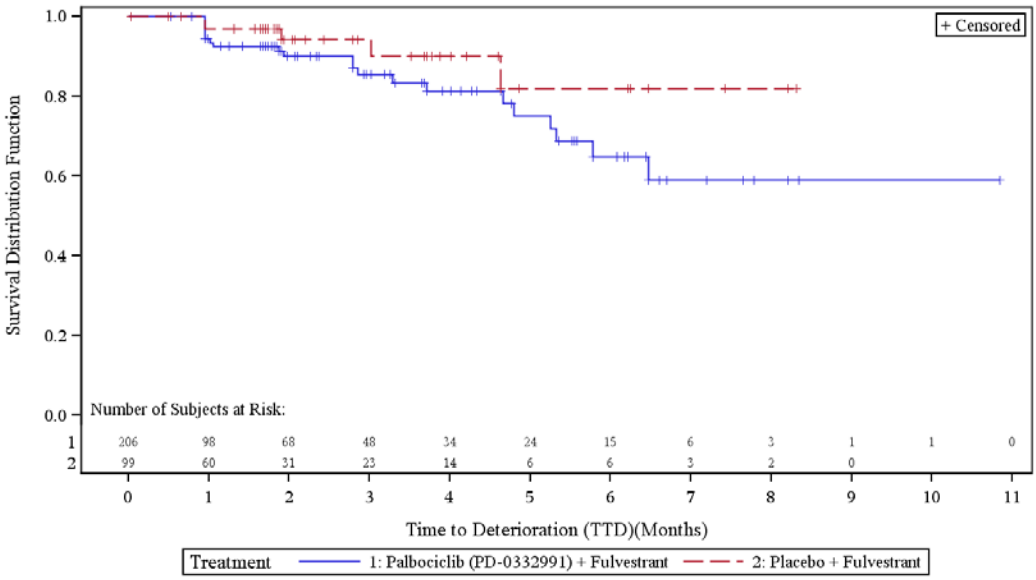

Abbildung 212: Kaplan-Meier-Plot für Belastung durch Haarausfall: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**)

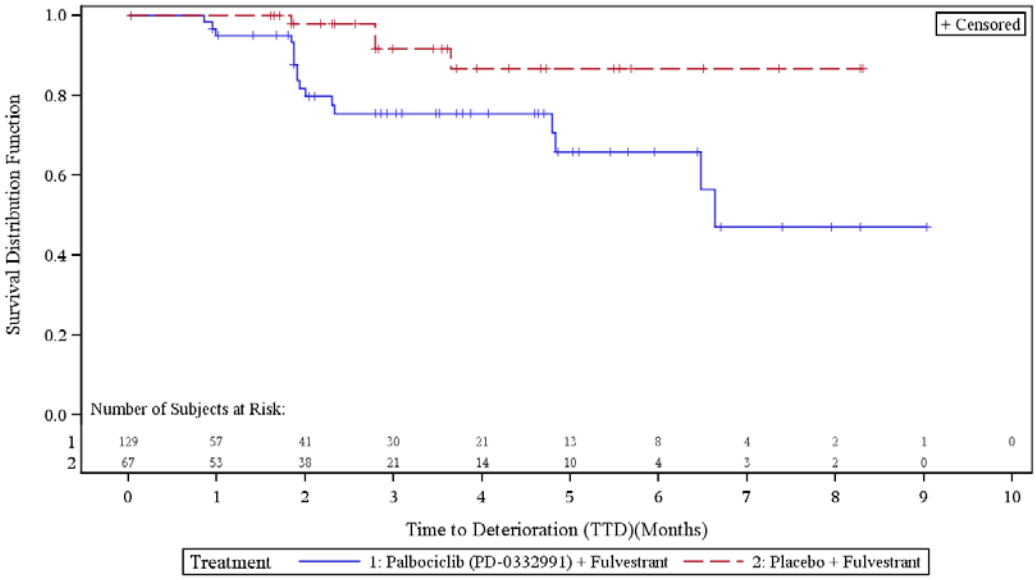

Abbildung 213: Kaplan-Meier-Plot für Belastung durch Haarausfall: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**)

Tabelle 4-84: Subgruppenergebnisse für Endpunkt Symptomatik aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, PRO-Analysis-Set, **postmenopausale Patientinnen**)

Endpunkt **Merkmal**	**Ausprägung**	**Palbociclib+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Placebo+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert[b]**
EORTC QLQ-C30: Fatigue (TTD)				
Viszerale Metastasen	nein	77/111 (69,4) 1,9 [1,2; 2,8]	27/53 (50,9) 2,8 [1,9; NE]	1,65 [1,06; 2,56]; 0,0210
	ja	89/155 (57,4) 2,2 [1,9; 4,6]	45/79 (57,0) 1,9 [1,8; 4,6]	0,91 [0,64; 1,30]; 0,6867
ECOG-PS	0	98/147 (66,7) 1,9 [1,8; 2,8]	42/83 (50,6) 2,8 [1,9; NE]	1,40 [0,98; 2,01]; 0,0531
	1	68/119 (57,1) 2,2 [1,9; 4,9]	30/49 (61,2) 1,9 [1,0; 2,9]	0,87 [0,56; 1,33]; 0,5162
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	83/128 (64,8) 1,9 [1,8; 2,8]	33/65 (50,8) 2,9 [1,9; NE]	1,42 [0,95; 2,13]; 0,0672
	ja	83/138 (60,1) 2,1 [1,9; 3,7]	39/67 (58,2) 2,1 [1,9; 2,9]	0,96 [0,66; 1,41]; 0,8656

Endpunkt Merkmal	Ausprägung	Palbociclib+Fulvestrant n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	Placebo+Fulvestrant n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert[b]
EORTC QLQ-C30: Übelkeit und Erbrechen (TTD)				
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	52/128 (40,6) 9,0 [4,6; NE]	25/65 (38,5) NE [2,8; NE]	0,94 [0,58; 1,51]; 0,8290
	ja	60/138 (43,5) 6,5 [2,8; NE]	29/67 (43,3) 6,5 [2,8; NE]	0,94 [0,60; 1,46]; 0,7848
EORTC QLQ-C30: Schmerz (TTD)				
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	54/128 (42,2) 6,5 [4,9; NE]	34/65 (52,3) 2,8 [1,9; NE]	0,68 [0,44; 1,05]; 0,0943
	ja	50/138 (36,2) 8,2 [5,6; NE]	33/67 (49,3) 3,5 [1,9; NE]	0,60 [0,39; 0,94]; 0,0228
EORTC QLQ-C30: Dyspnoe (TTD)				
Viszerale Metastasen	nein	36/111 (32,4) NE [4,9; NE]	15/53 (28,3) NE [4,6; NE]	1,13 [0,62; 2,07]; 0,6862
	ja	52/155 (33,5) NE [5,5; NE]	34/79 (43,0) 4,0 [2,1; NE]	0,62 [0,40; 0,96]; 0,0323

Endpunkt **Merkmal**	**Ausprägung**	**Palbociclib+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Placebo+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert[b]**
ECOG-PS	0	52/147 (35,4) NE [5,5; NE]	27/83 (32,5) NE [4,6; NE]	1,02 [0,64; 1,62]; 0,9233
	1	36/119 (30,3) NE [4,9; NE]	22/49 (44,9) 4,0 [2,1; NE]	0,52 [0,30; 0,89]; 0,0163
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	43/128 (33,6) NE [4,9; NE]	21/65 (32,3) NE [4,6; NE]	0,91 [0,54; 1,54]; 0,7622
	ja	45/138 (32,6) NE [NE; NE]	28/67 (41,8) 6,4 [2,8; NE]	0,69 [0,43; 1,10]; 0,1140
EORTC QLQ-C30: Schlaflosigkeit (TTD)				
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	59/128 (46,1) 4,7 [2,9; NE]	21/65 (32,3) NE [4,6; NE]	1,43 [0,87; 2,36]; 0,1456
	ja	45/138 (32,6) NE [6,6; NE]	25/67 (37,3) 6,2 [2,8; NE]	0,69 [0,42; 1,13]; 0,1382

Endpunkt **Merkmal**	**Ausprägung**	**Palbociclib+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Placebo+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert[b]**
EORTC QLQ-C30: Appetitlosigkeit (TTD)				
ECOG-PS	0	52/147 (35,4) 7,0 [6,5; NE]	21/83 (25,3) NE [6,6; NE]	1,25 [0,75; 2,08]; 0,3883
	1	44/119 (37,0) 8,3 [6,7; NE]	22/49 (44,9) 5,4 [1,9; NE]	0,69 [0,41; 1,16]; 0,1518
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	43/128 (33,6) 9,0 [6,5; NE]	22/65 (33,8) NE [4,9; NE]	0,84 [0,50; 1,40]; 0,5105
	ja	53/138 (38,4) 6,7 [5,6; NE]	21/67 (31,3) 6,6 [6,6; NE]	1,11 [0,67; 1,85]; 0,6915
EORTC QLQ-C30: Verstopfung (TTD)				
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	55/128 (43,0) 6,5 [3,5; 8,4]	25/65 (38,5) 5,7 [4,7; NE]	0,93 [0,58; 1,49]; 0,8206
	ja	52/138 (37,7) NE [4,7; NE]	22/67 (32,8) 12,0 [4,0; 12,0]	1,10 [0,66; 1,83]; 0,6951

Endpunkt Merkmal	Ausprägung	Palbociclib+Fulvestrant n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	Placebo+Fulvestrant n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert[b]
EORTC QLQ-C30: Diarrhö (TTD)				
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	34/128 (26,6) 12,3 [6,7; 12,3]	19/65 (29,2) 8,3 [4,6; NE]	0,81 [0,46; 1,43]; 0,4695
	ja	46/138 (33,3) NE [6,5; NE]	18/67 (26,9) 10,2 [6,5; 10,2]	1,22 [0,70; 2,14]; 0,4715
EORTC QLQ-C30: Finanzielle Schwierigkeiten (TTD)				
Geografische Region	Asien-Pazifik	5/46 (10,9) NE [6,7; NE]	2/23 (8,7) NE [NE; NE]	1,04 [0,20; 5,47]; 0,9636
	Europa	22/93 (23,7) NE [6,7; NE]	4/41 (9,8) NE [NE; NE]	2,27 [0,78; 6,58]; 0,1225
	Nordamerika	28/127 (22,0) NE [10,2; NE]	16/68 (23,5) NE [6,5; NE]	0,78 [0,42; 1,46]; 0,4472
Viszerale Metastasen	nein	21/111 (18,9) 10,2 [7,4; NE]	12/53 (22,6) NE [5,7; NE]	0,66 [0,32; 1,36]; 0,2566
	ja	34/155 (21,9) NE [NE; NE]	10/79 (12,7) NE [NE; NE]	1,64 [0,81; 3,32]; 0,1657

Endpunkt **Merkmal**	**Ausprägung**	**Palbociclib+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Placebo+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert[b]**
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	26/128 (20,3) NE [10,2; NE]	12/65 (18,5) NE [NE; NE]	0,97 [0,49; 1,94]; 0,9360
	ja	29/138 (21,0) NE [7,2; NE]	10/67 (14,9) NE [6,5; NE]	1,23 [0,60; 2,53]; 0,5786
EORTC QLQ-BR23: Nebenwirkungen der systemischen Therapie (TTD)				
Viszerale Metastasen	nein	63/111 (56,8) 4,6 [2,8; 6,6]	15/53 (28,3) NE [4,6; NE]	1,91 [1,08; 3,36]; 0,0215
	ja	63/155 (40,6) 6,7 [4,8; 8,3]	28/79 (35,4) NE [4,0; NE]	0,90 [0,57; 1,41]; 0,6434
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	61/128 (47,7) 5,5 [3,7; 7,4]	18/65 (27,7) NE [4,6; NE]	1,56 [0,92; 2,65]; 0,0880
	ja	65/138 (47,1) 5,6 [4,6; 8,3]	25/67 (37,3) NE [2,8; NE]	1,00 [0,62; 1,59]; 0,9952
EORTC QLQ-BR23: Symptome im Brustbereich (TTD)				
Alter	<65 Jahre	46/184 (25,0) 8,4 [8,3; NE]	17/89 (19,1) NE [6,5; NE]	1,10 [0,63; 1,92]; 0,7315

Endpunkt **Merkmal**	**Ausprägung**	**Palbociclib+Fulvestrant n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Placebo+Fulvestrant n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert[b]**
	≥65 Jahre	13/82 (15,9) NE [NE; NE]	10/43 (23,3) NE [NE; NE]	0,55 [0,24; 1,26]; 0,1552
Geografische Region	Asien-Pazifik	11/46 (23,9) NE [5,1; NE]	6/23 (26,1) NE [6,5; NE]	0,83 [0,31; 2,25]; 0,7152
	Europa	25/93 (26,9) 8,3 [5,1; 8,4]	6/41 (14,6) NE [6,4; NE]	1,49 [0,60; 3,67]; 0,3766
	Nordamerika	23/127 (18,1) NE [NE; NE]	15/68 (22,1) NE [NE; NE]	0,67 [0,35; 1,28]; 0,2282
Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien	nein	17/51 (33,3) NE [4,6; NE]	3/26 (11,5) NE [NE; NE]	2,65 [0,77; 9,06]; 0,0988
	ja	42/215 (19,5) NE [8,4; NE]	24/106 (22,6) NE [NE; NE]	0,68 [0,41; 1,13]; 0,1352
ECOG-PS	0	34/147 (23,1) NE [8,4; NE]	12/83 (14,5) NE [NE; NE]	1,32 [0,68; 2,56]; 0,4059
1		25/119 (21,0) NE [8,3; NE]	15/49 (30,6) 6,5 [3,3; NE]	0,54 [0,28; 1,03]; 0,0618

Endpunkt **Merkmal**	**Ausprägung**	**Palbociclib+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Placebo+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert[b]**
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	34/128 (26,6) NE [8,3; NE]	10/65 (15,4) NE [NE; NE]	1,50 [0,74; 3,04]; 0,2545
	ja	25/138 (18,1) 8,4 [8,3; NE]	17/67 (25,4) NE [6,4; NE]	0,56 [0,30; 1,04]; 0,0661
EORTC QLQ-BR23: Symptome im Armbereich (TTD)				
ECOG-PS	0	62/147 (42,2) 6,9 [5,6; 12,2]	31/83 (37,3) 8,3 [4,6; NE]	0,95 [0,62; 1,47]; 0,8402
	1	53/119 (44,5) 4,9 [4,7; 9,2]	30/49 (61,2) 1,9 [1,9; 3,1]	0,49 [0,31; 0,77]; 0,0020
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	60/128 (46,9) 5,6 [4,6; 8,3]	23/65 (35,4) 6,5 [4,6; NE]	1,15 [0,71; 1,87]; 0,5298
	ja	55/138 (39,9) 6,9 [4,9; 12,2]	38/67 (56,7) 1,9 [1,9; 6,2]	0,51 [0,33; 0,77]; 0,0012

Endpunkt **Merkmal**	**Ausprägung**	**Palbociclib+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Placebo+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert[b]**
EORTC QLQ-BR23: Belastung durch Haarausfall (TTD)				
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	17/128 (13,3) 6,6 [4,8; NE]	4/65 (6,2) NE [NE; NE]	3,60 [1,21; 10,72]; 0,0139
	ja	15/138 (10,9) NE [5,8; NE]	5/67 (7,5) NE [4,6; NE]	1,48 [0,53; 4,09]; 0,4481

a: schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage
b: zweiseitiger p-Wert des unstratifizierten Log-Rank Tests
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; QL-BR23: Quality of Life Questionnaire Breast 23; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; TTD: Zeit bis zur Verschlechterung

Fatigue

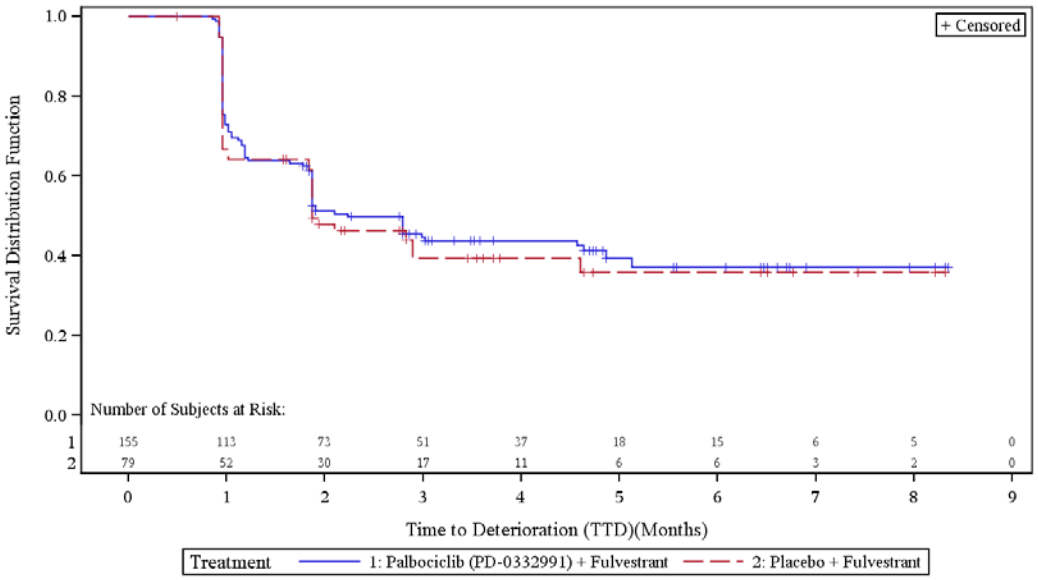

Abbildung 214: Kaplan-Meier-Plot für Fatigue: Viszerale Metastasen - ja (**postmenopausale Patientinnen**)

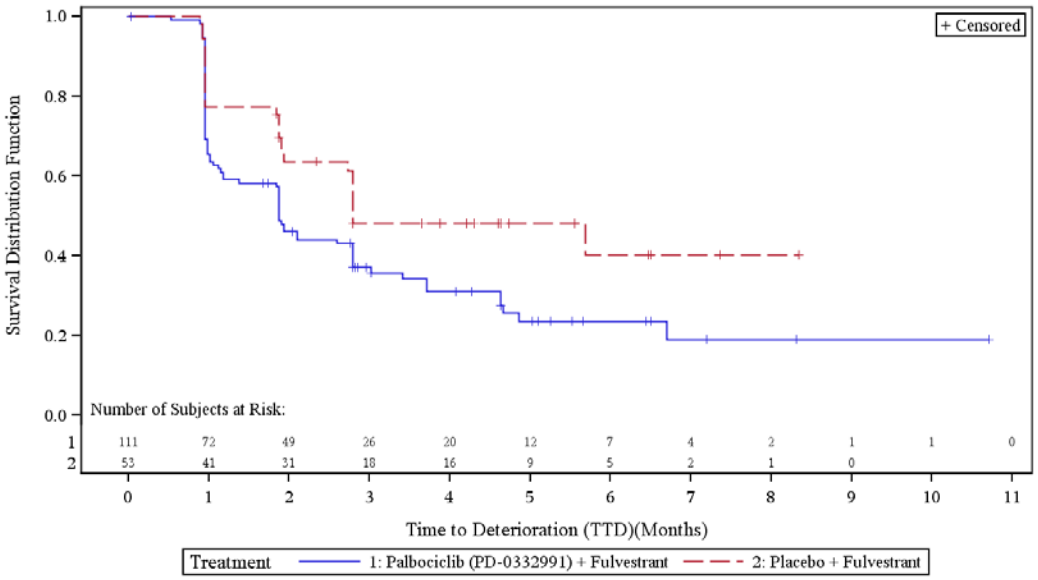

Abbildung 215: Kaplan-Meier-Plot für Fatigue: Viszerale Metastasen - nein (**postmenopausale Patientinnen**)

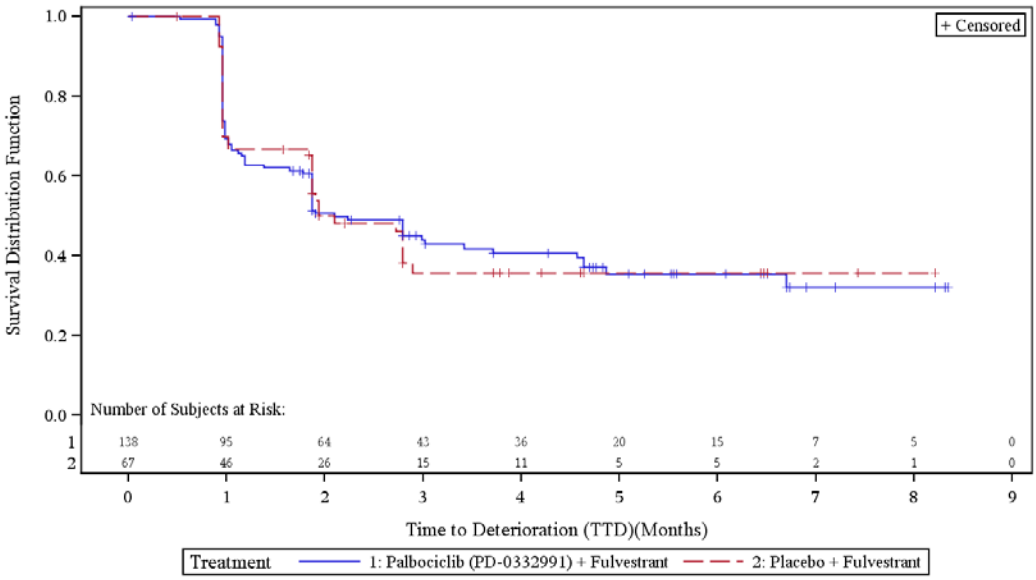

Abbildung 216: Kaplan-Meier-Plot für Fatigue: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**)

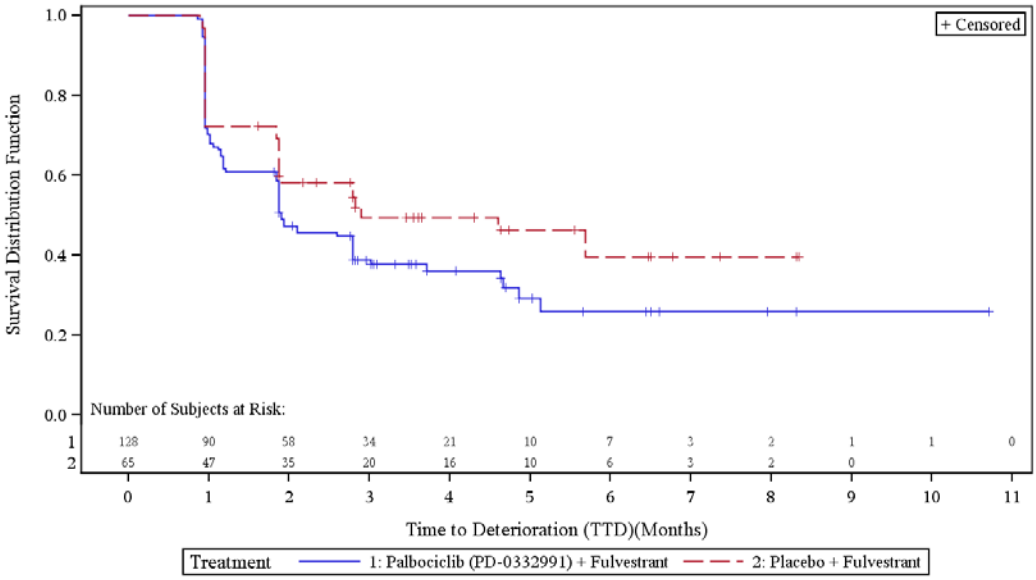

Abbildung 217: Kaplan-Meier-Plot für Fatigue: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**)

Übelkeit und Erbrechen

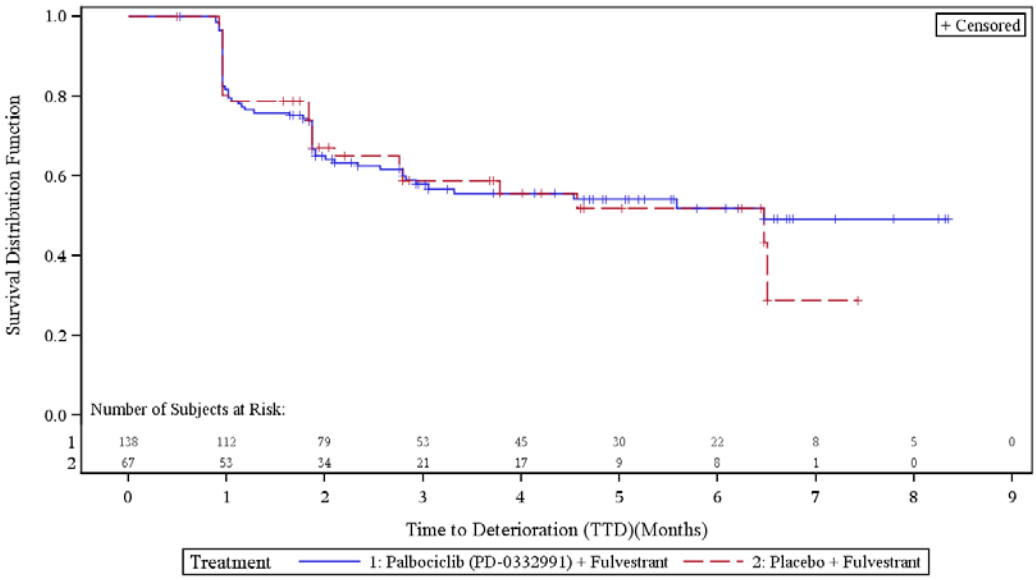

Abbildung 218: Kaplan-Meier-Plot für Übelkeit und Erbrechen: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**)

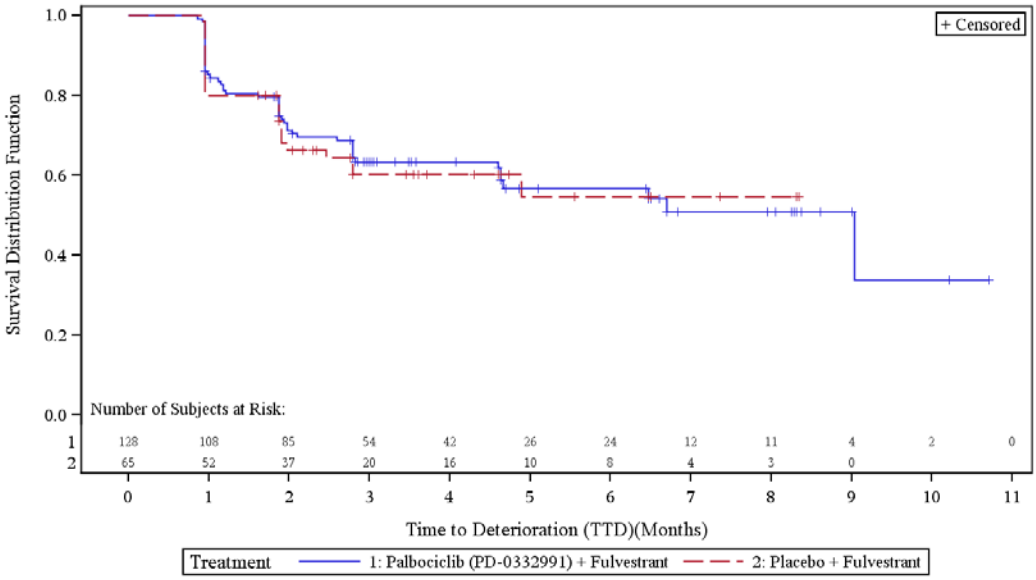

Abbildung 219: Kaplan-Meier-Plot für Übelkeit und Erbrechen: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**)

Schmerz

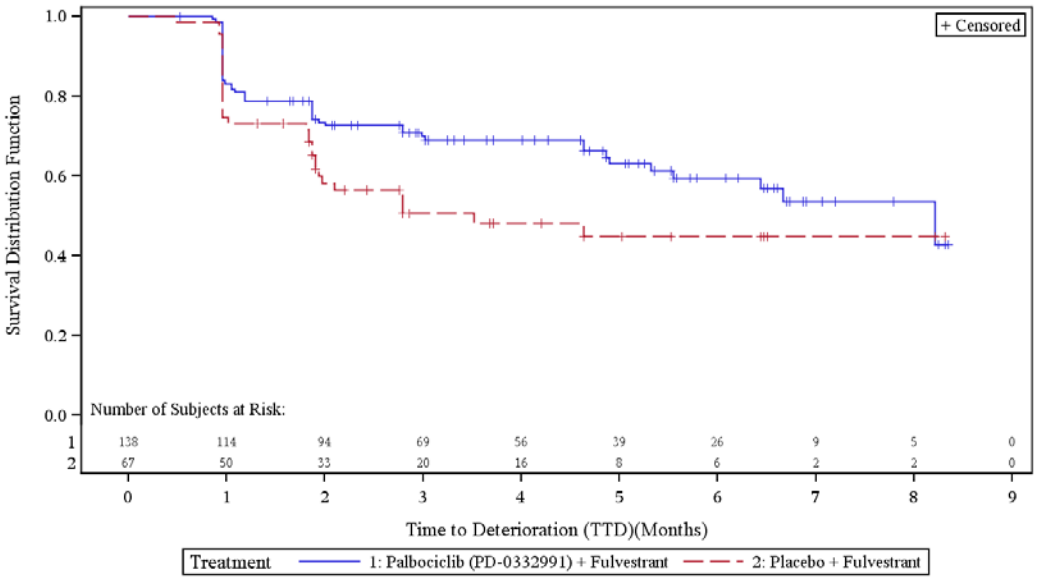

Abbildung 220: Kaplan-Meier-Plot für Schmerz: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**)

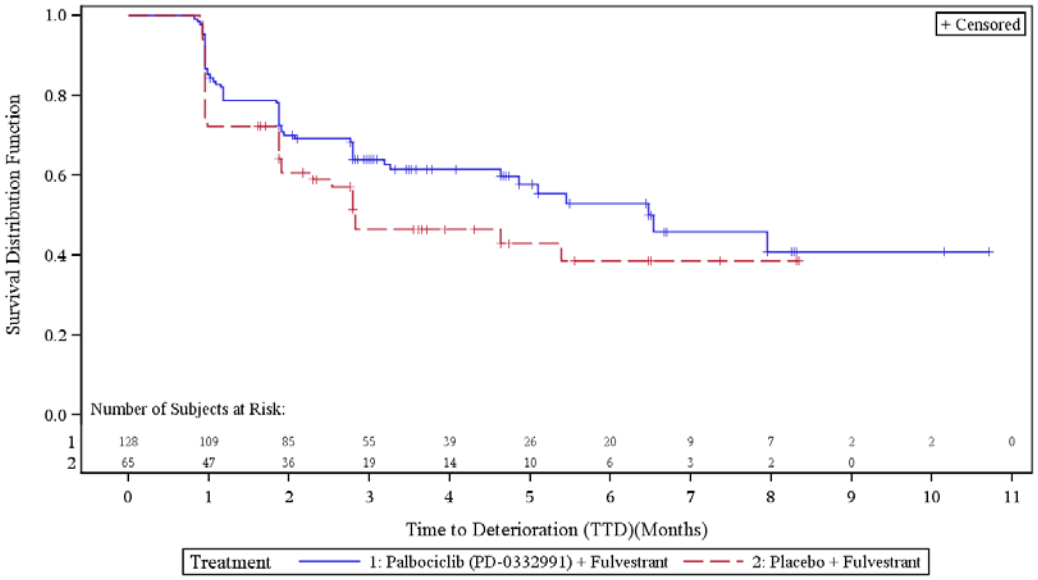

Abbildung 221: Kaplan-Meier-Plot für Schmerz: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**)

Dyspnoe

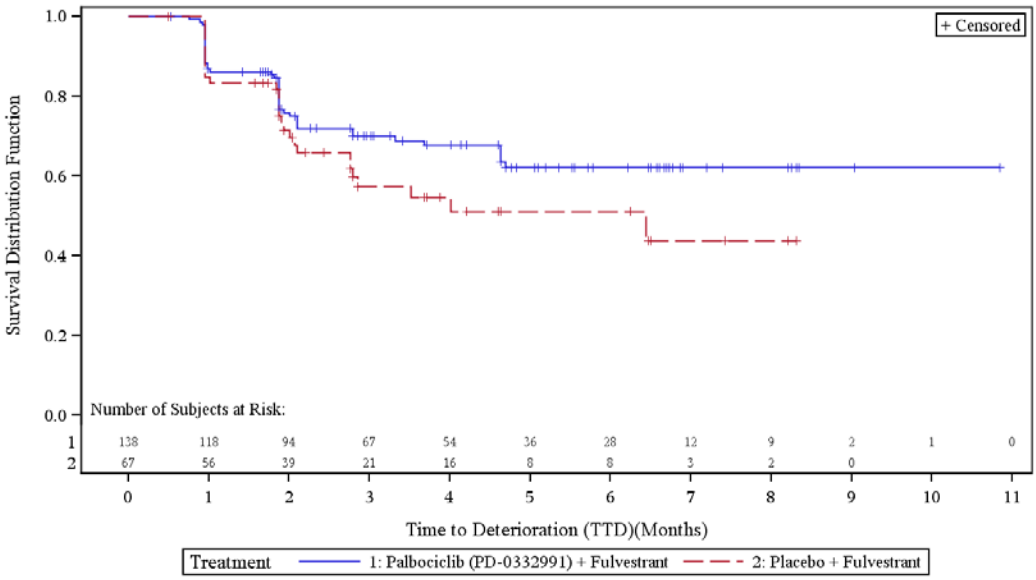

Abbildung 222: Kaplan-Meier-Plot für Dyspnoe: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**)

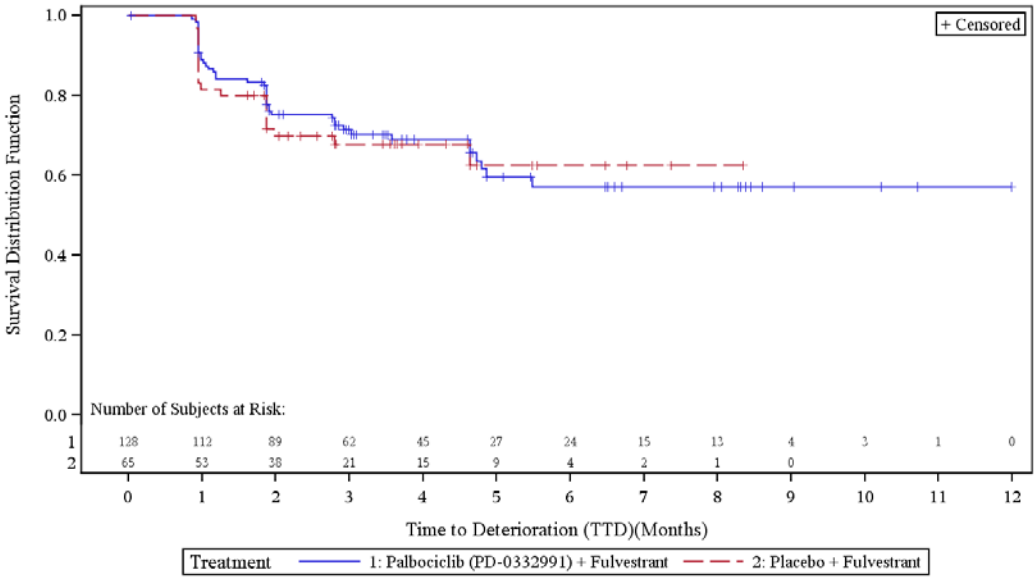

Abbildung 223: Kaplan-Meier-Plot für Dyspnoe: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**)

Schlaflosigkeit

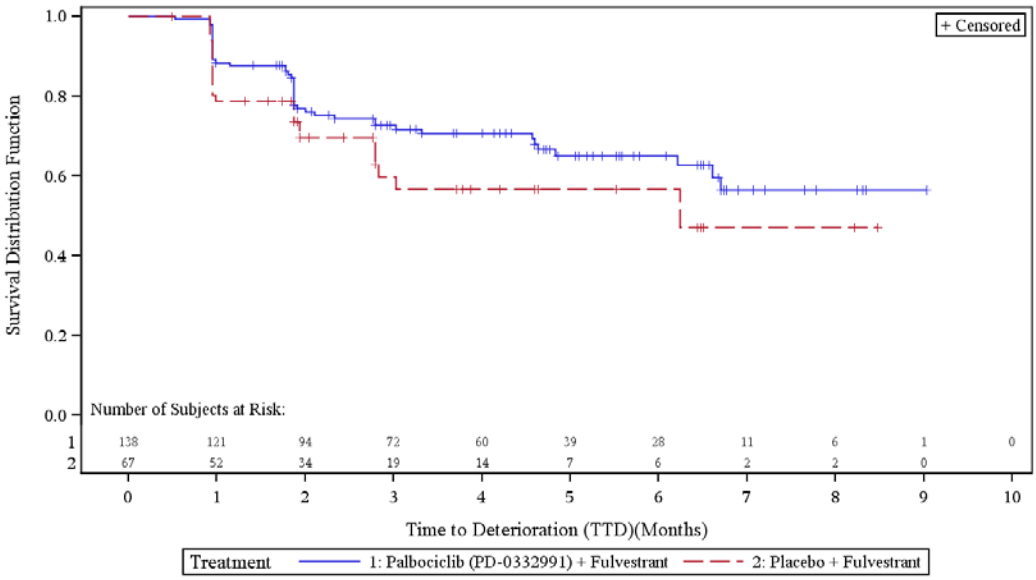

Abbildung 224: Kaplan-Meier-Plot für Schlaflosigkeit: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**)

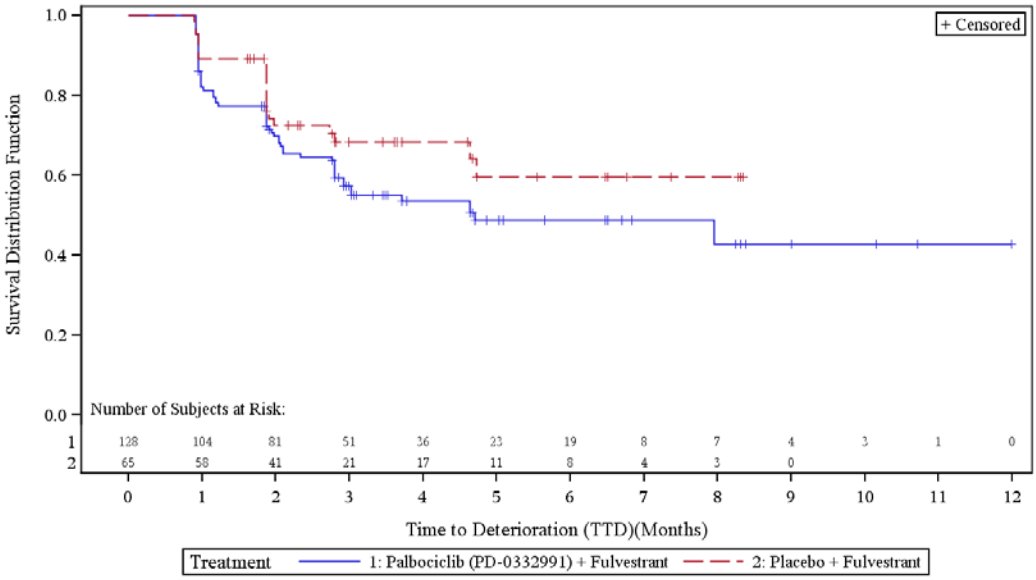

Abbildung 225: Kaplan-Meier-Plot für Schlaflosigkeit: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**)

Appetitlosigkeit

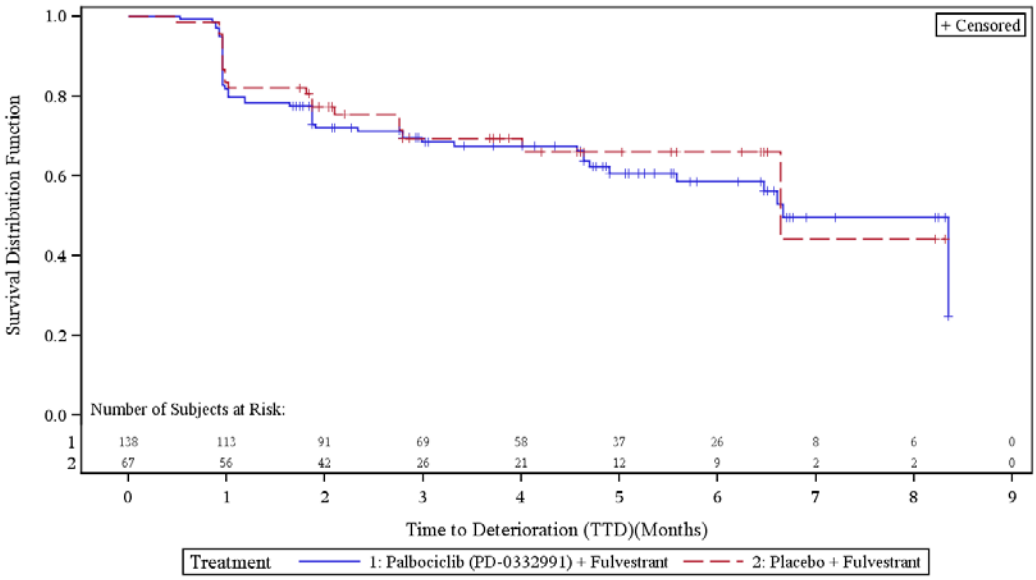

Abbildung 226: Kaplan-Meier-Plot für Appetitlosigkeit: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**)

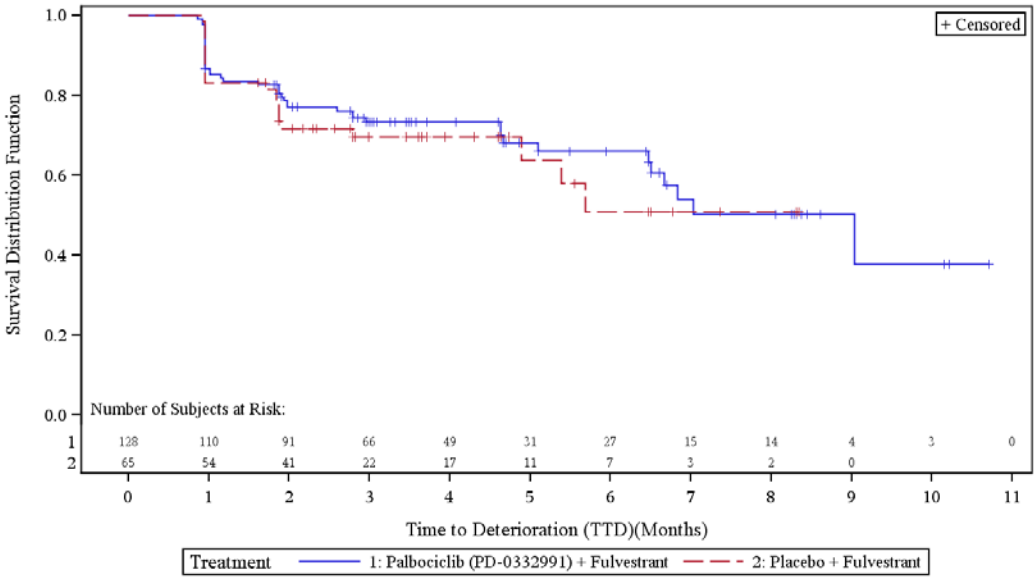

Abbildung 227: Kaplan-Meier-Plot für Appetitlosigkeit: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**)

Verstopfung

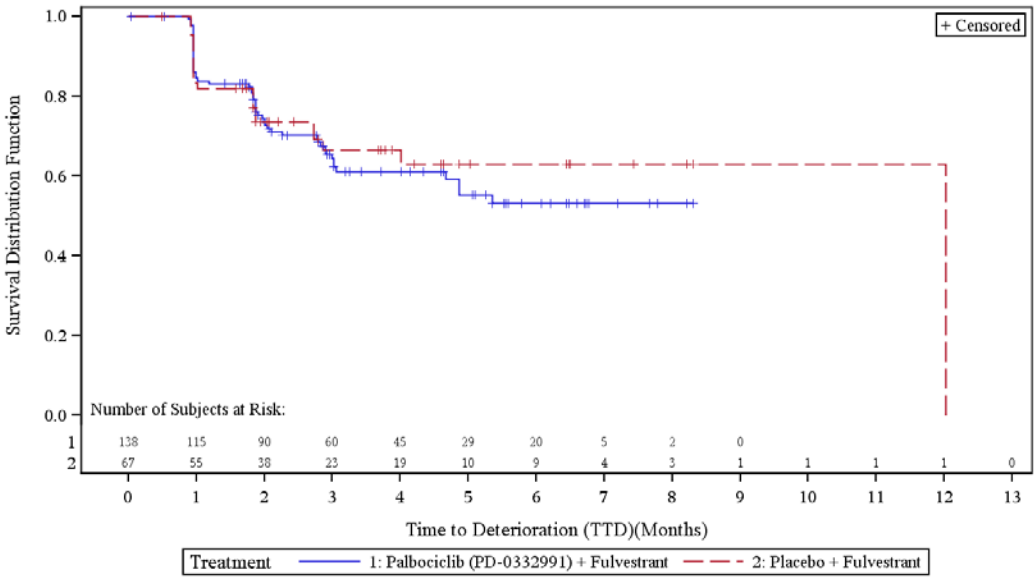

Abbildung 228: Kaplan-Meier-Plot für Verstopfung: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**)

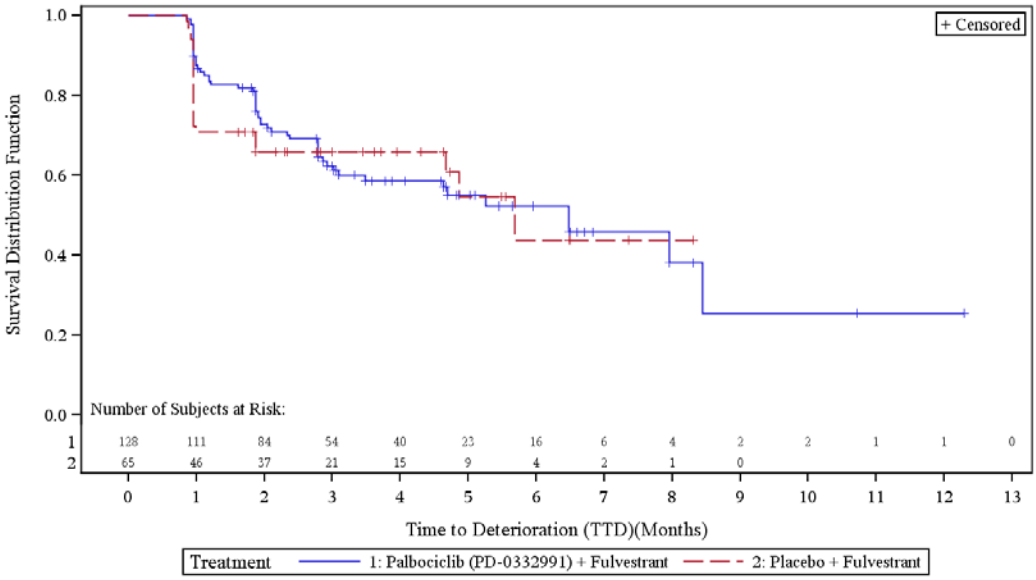

Abbildung 229: Kaplan-Meier-Plot für Verstopfung: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**)

Diarrhö

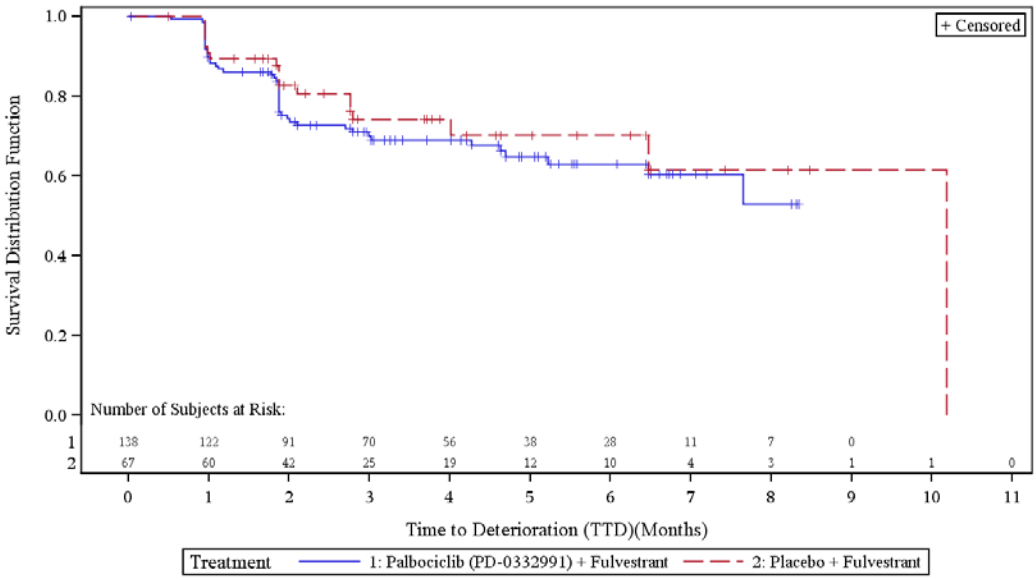

Abbildung 230: Kaplan-Meier-Plot für Diarrhö: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**)

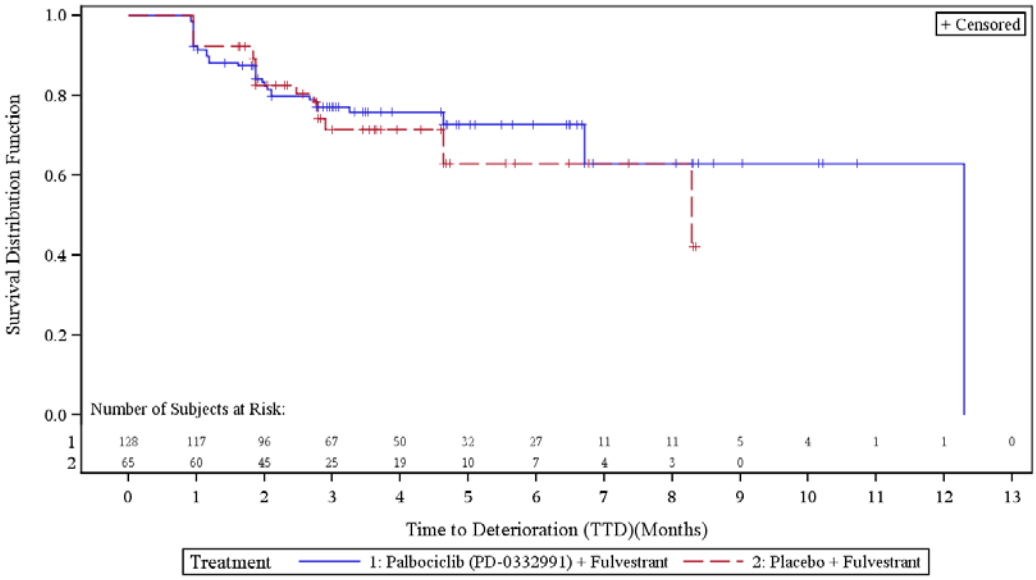

Abbildung 231: Kaplan-Meier-Plot für Diarrhö: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**)

Finanzielle Schwierigkeiten

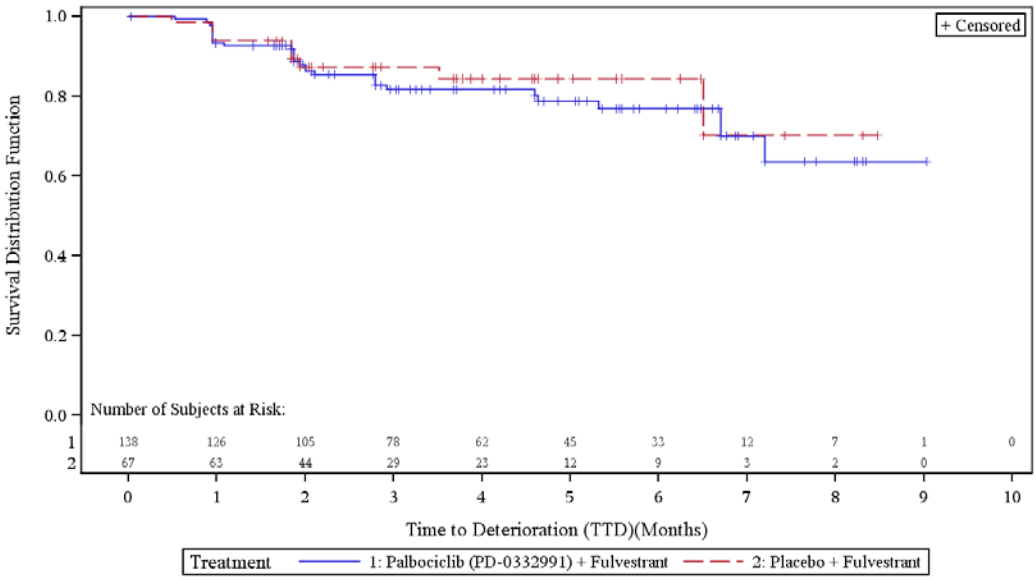

Abbildung 232: Kaplan-Meier-Plot für Finanzielle Schwierigkeiten: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**)

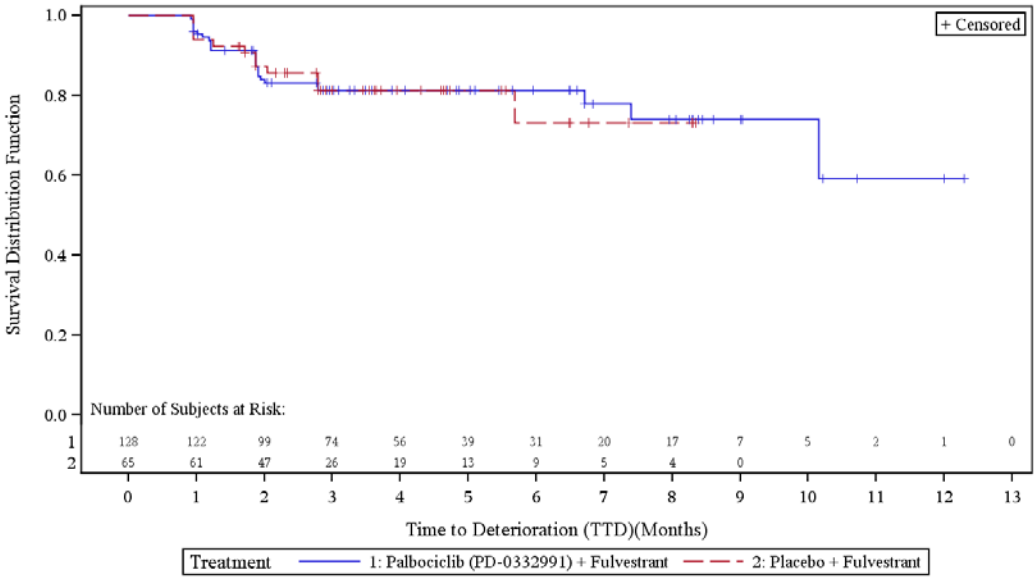

Abbildung 233: Kaplan-Meier-Plot für Finanzielle Schwierigkeiten: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**)

Nebenwirkungen der systemischen Therapie

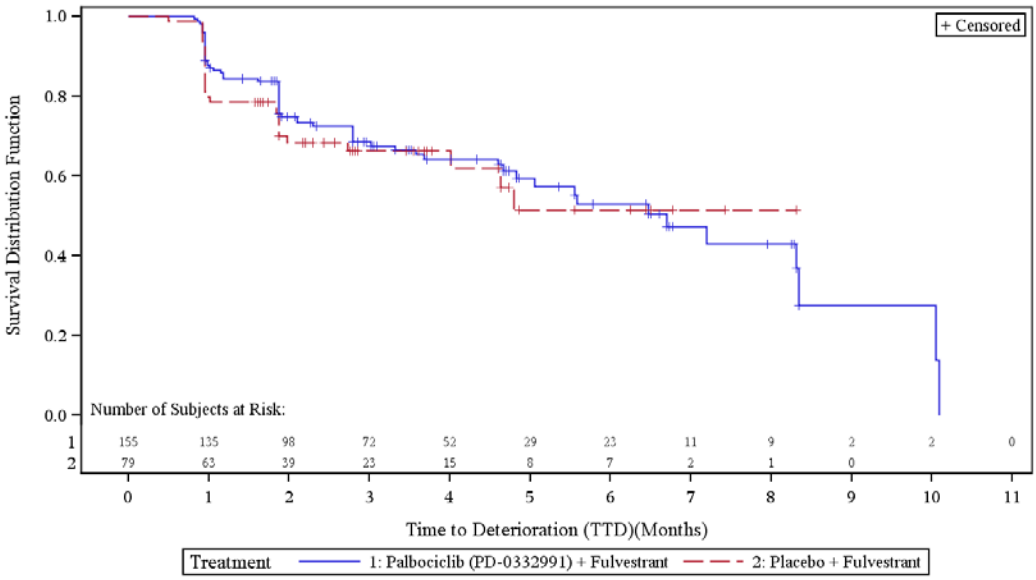

Abbildung 234: Kaplan-Meier-Plot für Nebenwirkungen der systemischen Therapie: Viszerale Metastasen – ja (**postmenopausale Patientinnen**)

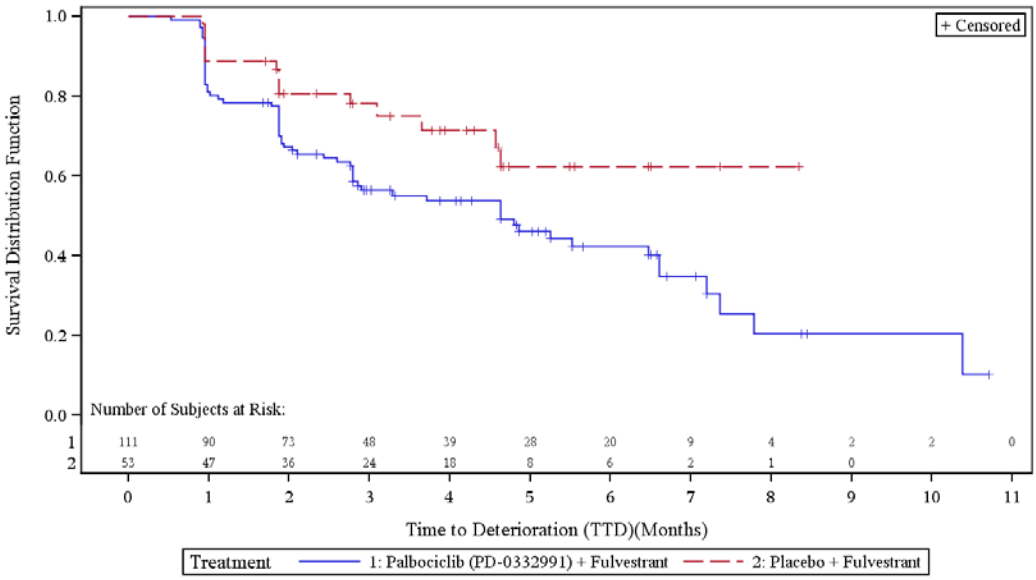

Abbildung 235: Kaplan-Meier-Plot für Nebenwirkungen der systemischen Therapie: Viszerale Metastasen – nein (**postmenopausale Patientinnen**)

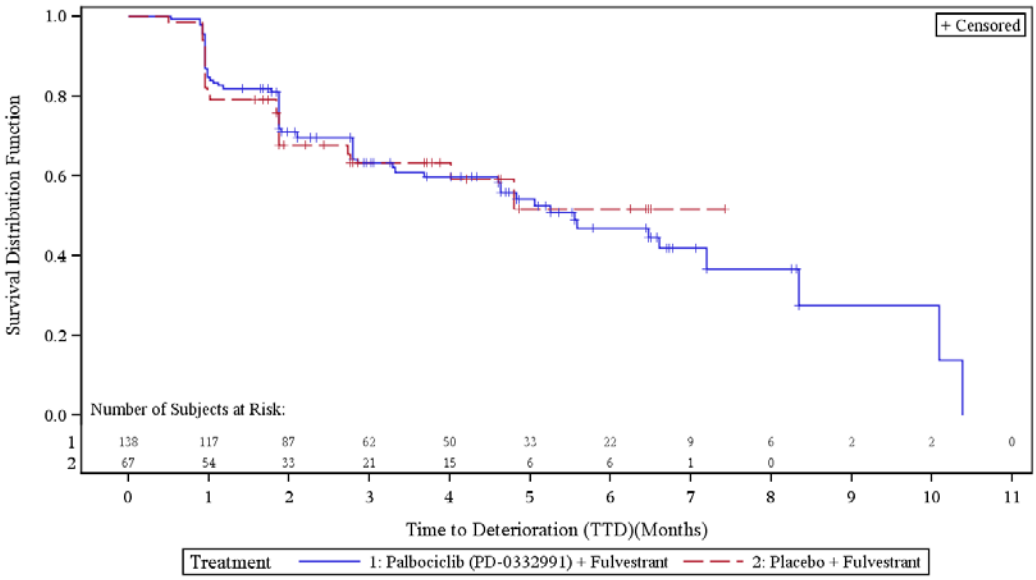

Abbildung 236: Kaplan-Meier-Plot für Nebenwirkungen der systemischen Therapie: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**)

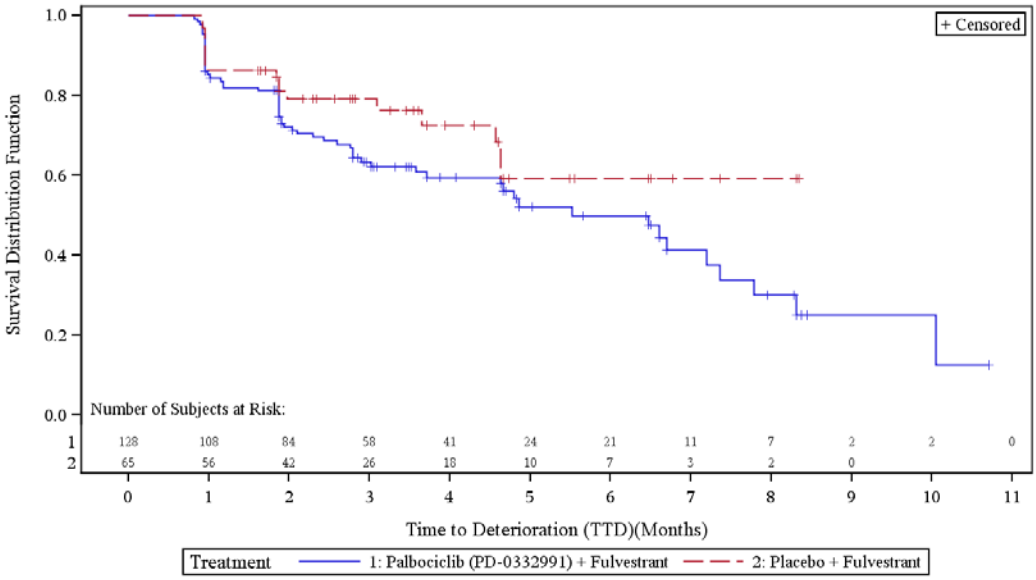

Abbildung 237: Kaplan-Meier-Plot für Nebenwirkungen der systemischen Therapie: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**)

Symptome im Brustbereich

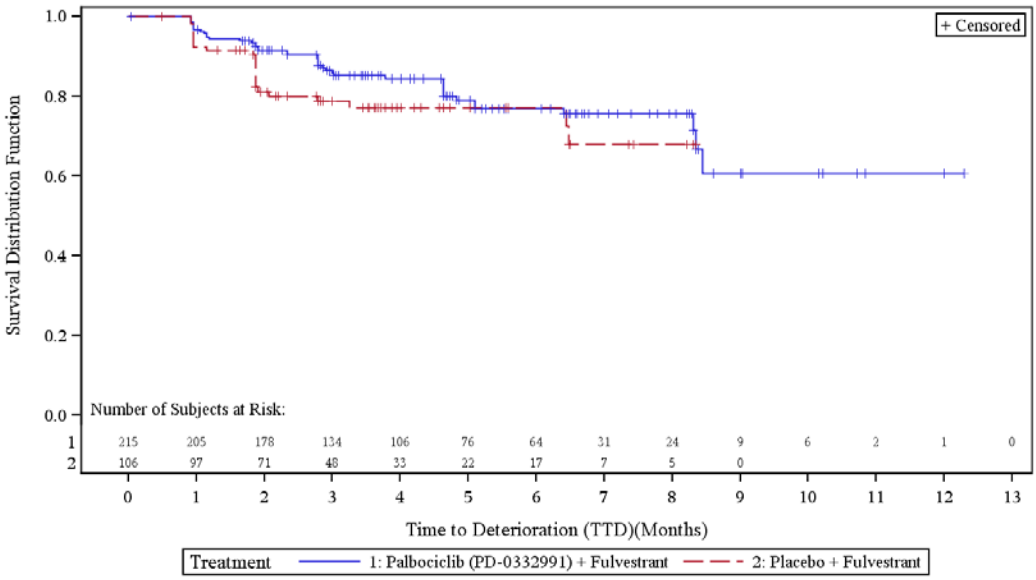

Abbildung 238: Kaplan-Meier-Plot für Symptome im Brustbereich: Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien – ja (**postmenopausale Patientinnen**)

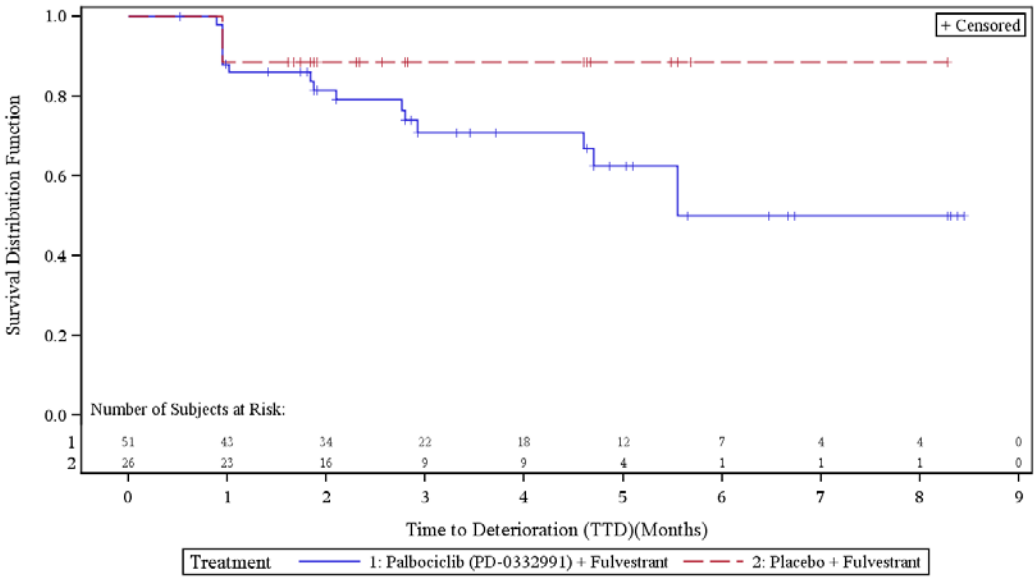

Abbildung 239: Kaplan-Meier-Plot für Symptome im Brustbereich: Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien – nein (**postmenopausale Patientinnen**)

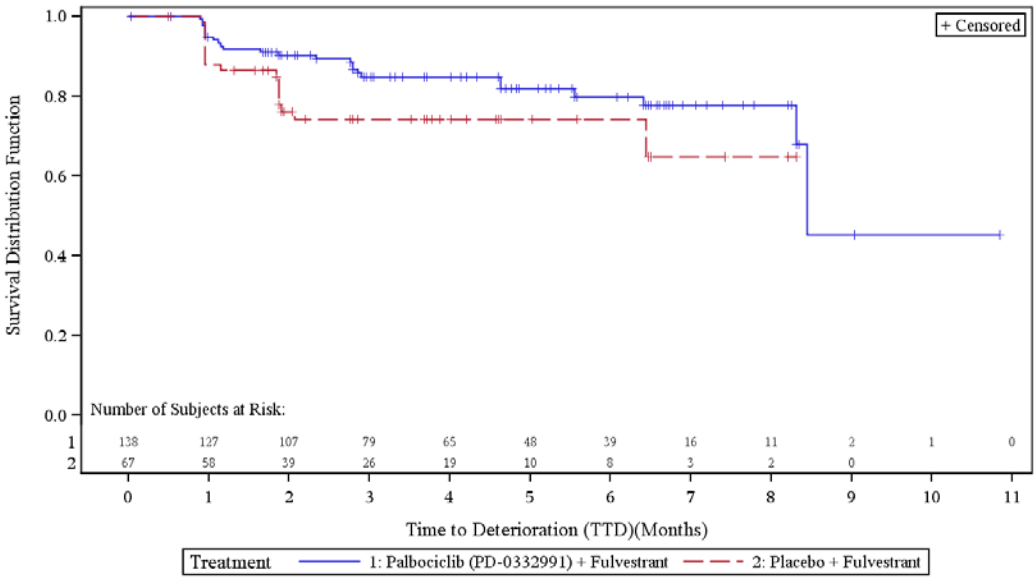

Abbildung 240: Kaplan-Meier-Plot für Symptome im Brustbereich: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**)

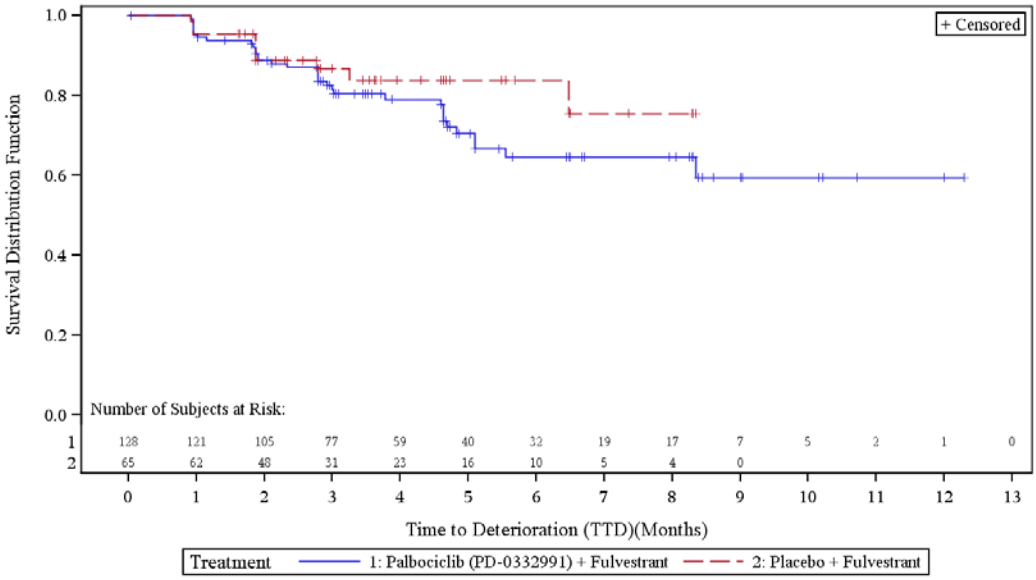

Abbildung 241: Kaplan-Meier-Plot für Symptome im Brustbereich: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**)

Symptome im Armbereich

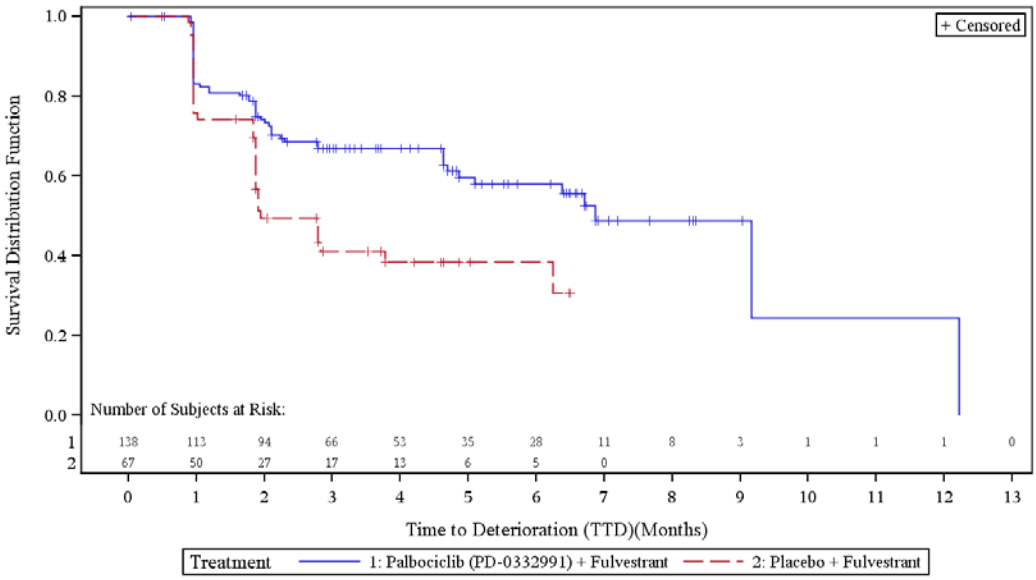

Abbildung 242: Kaplan-Meier-Plot für Symptome im Armbereich: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**)

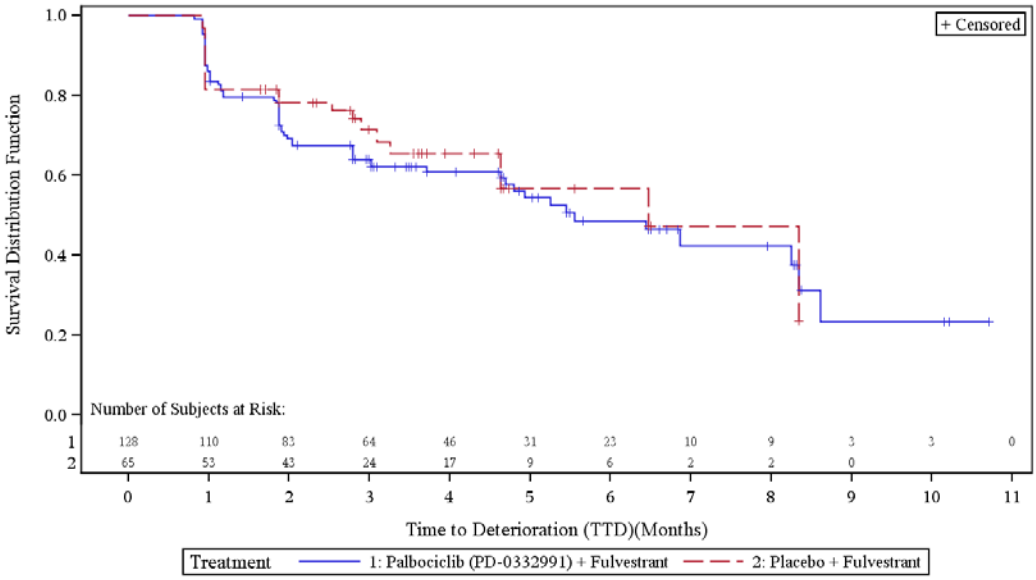

Abbildung 243: Kaplan-Meier-Plot für Symptome im Armbereich: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**)

Belastung durch Haarausfall

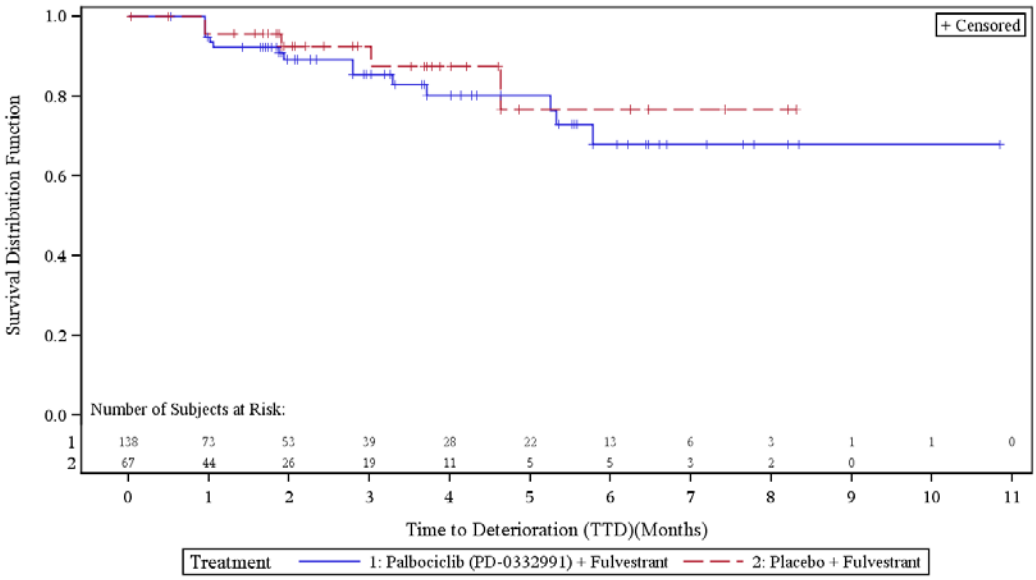

Abbildung 244: Kaplan-Meier-Plot für Belastung durch Haarausfall: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**)

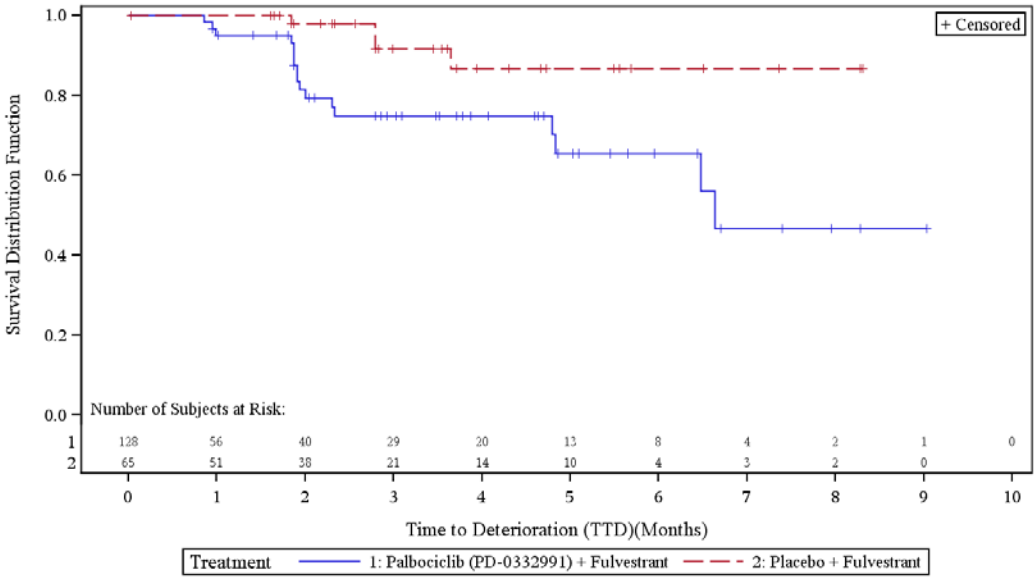

Abbildung 245: Kaplan-Meier-Plot für Belastung durch Haarausfall: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**)

Tabelle 4-85: Subgruppenergebnisse für Endpunkt Symptomatik aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, PRO-Analysis-Set, **prä-/perimenopausale Patientinnen**)

Endpunkt **Merkmal**	**Ausprägung**	**Palbociclib+Fulvestrant n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Placebo+Fulvestrant n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert[b]**
EORTC QLQ-C30: Schmerz (TTD)				
Geografische Region	Asien-Pazifik	14/30 (46,7) 4,6 [1,9; NE]	3/11 (27,3) NE [1,0; NE]	1,84 [0,53; 6,39]; 0,3143
	Europa	5/14 (35,7) NE [2,8; NE]	7/12 (58,3) 4,6 [1,0; 5,1]	0,46 [0,14; 1,46]; 0,1755
	Nordamerika	8/25 (32,0) NE [1,9; NE]	6/11 (54,5) 1,0 [1,0; NE]	0,32 [0,11; 0,96]; 0,0515
EORTC QLQ-C30: Schlaflosigkeit (TTD)				
Geografische Region	Asien-Pazifik	7/30 (23,3) NE [NE; NE]	4/11 (36,4) NE [1,0; NE]	0,51 [0,15; 1,75]; 0,2986
	Europa	7/14 (50,0) NE [1,0; NE]	2/12 (16,7) NE [1,9; NE]	3,48 [0,72; 16,79]; 0,1017
	Nordamerika	7/25 (28,0) NE [2,8; NE]	4/11 (36,4) NE [1,0; NE]	0,57 [0,17; 1,99]; 0,3983

Endpunkt **Merkmal**	**Ausprägung**	**Palbociclib+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Placebo+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert[b]**
EORTC QLQ-C30: Appetitlosigkeit (TTD)				
Geografische Region	Asien-Pazifik	8/30 (26,7) NE [4,6; NE]	2/11 (18,2) NE [1,8; NE]	1,45 [0,31; 6,85]; 0,6340
	Europa	6/14 (42,9) NE [1,0; NE]	2/12 (16,7) NE [4,6; NE]	2,82 [0,57; 14,01]; 0,2016
	Nordamerika	8/25 (32,0) NE [2,1; NE]	7/11 (63,6) 1,0 [1,0; 8,7]	0,39 [0,14; 1,10]; 0,0867
EORTC QLQ-C30: Verstopfung (TTD)				
ECOG-PS	0	22/53 (41,5) 5,1 [3,0; NE]	10/28 (35,7) NE [2,5; NE]	1,09 [0,52; 2,31]; 0,8341
	1	4/16 (25,0) NE [1,9; NE]	3/6 (50,0) 1,9 [1,0; NE]	0,40 [0,09; 1,81]; 0,2256
EORTC QLQ-C30: Diarrhö (TTD)				
Viszerale Metastasen nein		10/25 (40,0) NE [2,8; NE]	2/12 (16,7) NE [1,9; NE]	2,51 [0,55; 11,48]; 0,2170
	ja	15/44 (34,1) NE [3,0; NE]	8/22 (36,4) NE [1,7; NE]	0,88 [0,37; 2,09]; 0,7701

Endpunkt **Merkmal**	**Ausprägung**	**Palbociclib+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Placebo+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert[b]**
EORTC QLQ-C30: Finanzielle Schwierigkeiten (TTD)				
Viszerale Metastasen	nein	5/25 (20,0) NE [NE; NE]	2/12 (16,7) NE [2,8; NE]	1,19 [0,23; 6,13]; 0,8338
	ja	5/44 (11,4) NE [NE; NE]	7/22 (31,8) NE [1,0; NE]	0,28 [0,09; 0,90]; 0,0246
EORTC QLQ-BR23: Symptome im Armbereich (TTD)				
Viszerale Metastasen	nein	10/25 (40,0) 7,4 [2,9; NE]	9/12 (75,0) 2,9 [1,0; 5,1]	0,30 [0,12; 0,78]; 0,0105
	ja	23/44 (52,3) 4,9 [1,9; 8,5]	7/22 (31,8) NE [1,8; NE]	1,40 [0,59; 3,29]; 0,4348
Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien	nein	13/18 (72,2) 1,9 [1,0; 6,2]	4/10 (40,0) 5,1 [1,0; 6,5]	2,40 [0,78; 7,42]; 0,0960
	ja	20/51 (39,2) 7,4 [4,9; 10,5]	12/24 (50,0) 2,8 [1,8; NE]	0,48 [0,23; 1,00]; 0,0531

a: schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage
b: zweiseitiger p-Wert des unstratifizierten Log-Rank Tests
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; QL-BR23: Quality of Life Questionnaire Breast 23; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; TTD: Zeit bis zur Verschlechterung

Symptome im Armbereich

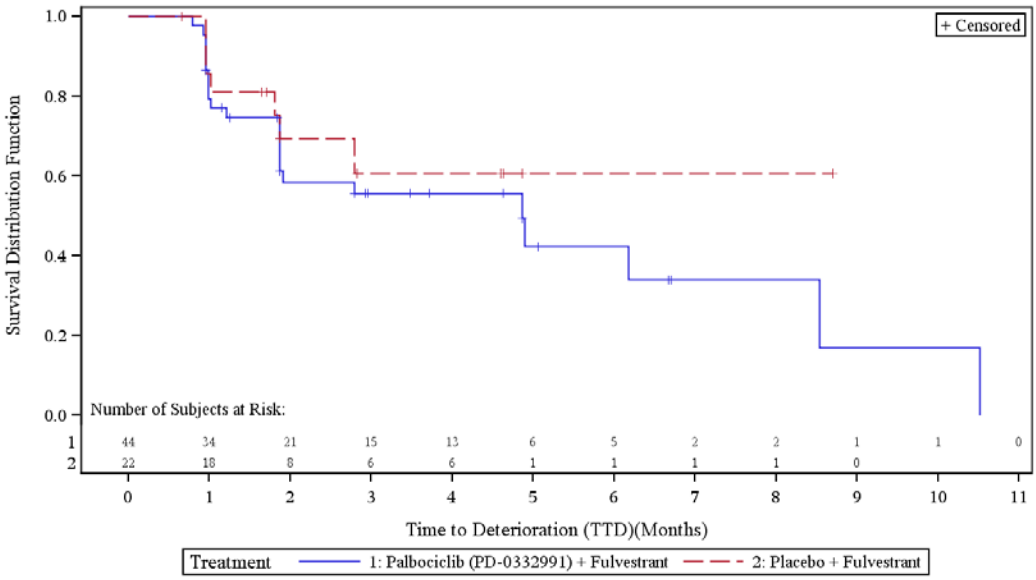

Abbildung 246: Kaplan-Meier-Plot für Symptome im Armbereich: Viszerale Metastasen – ja (**prä-/perimenopausale Patientinnen**)

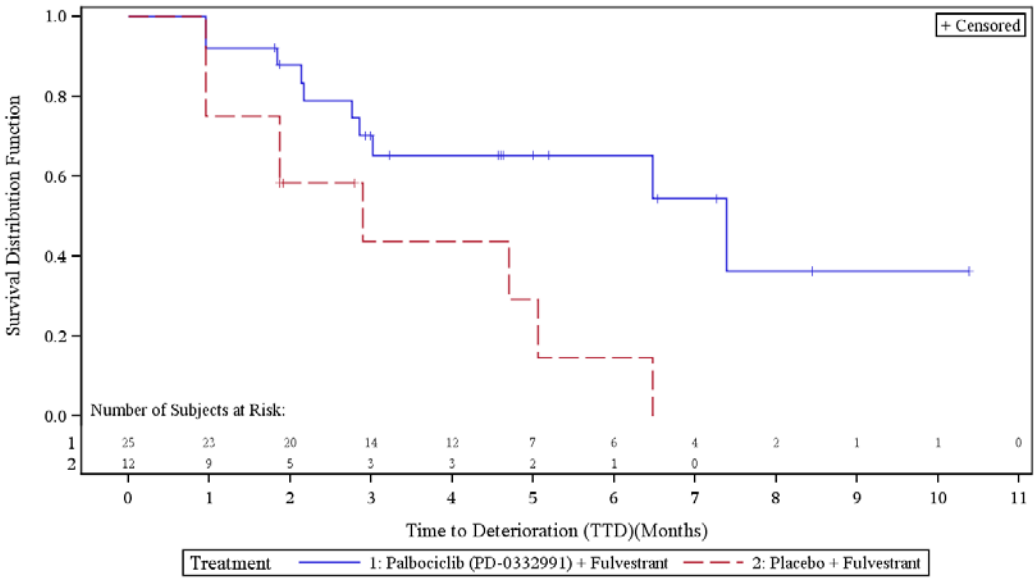

Abbildung 247: Kaplan-Meier-Plot für Symptome im Armbereich: Viszerale Metastasen – nein (**prä-/perimenopausale Patientinnen**)

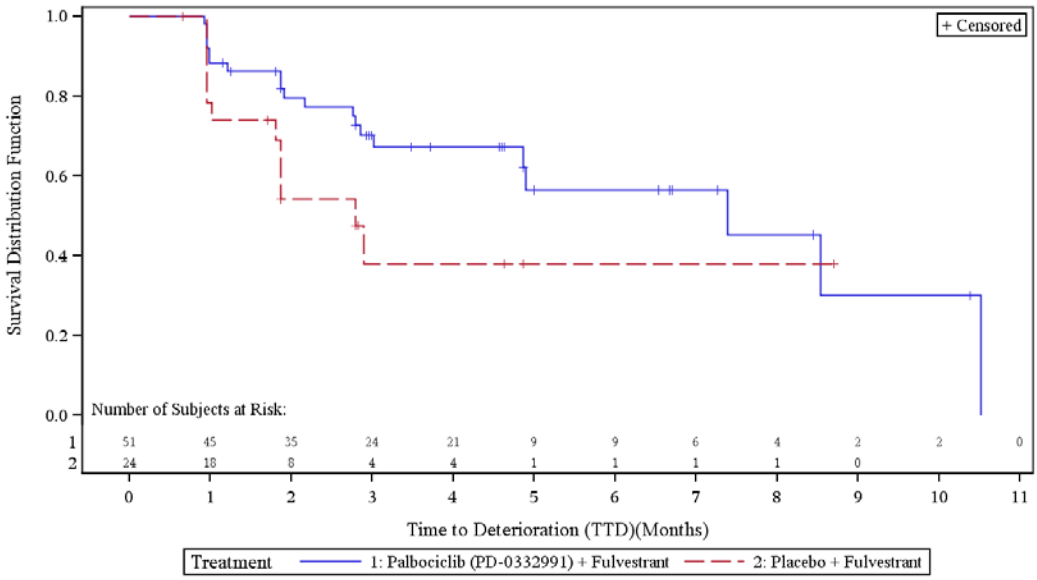

Abbildung 248: Kaplan-Meier-Plot für Symptome im Armbereich: Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien – ja (**prä-/perimenopausale Patientinnen**)

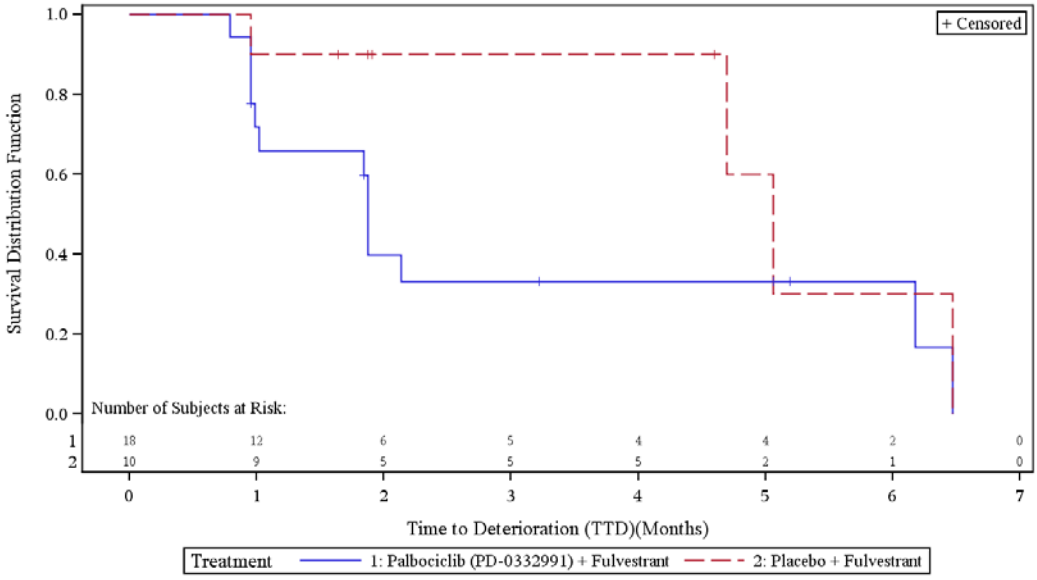

Abbildung 249: Kaplan-Meier-Plot für Symptome im Armbereich: Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien – nein (**prä-/perimenopausale Patientinnen**)

4.3.1.3.7.4 Subgruppenergebnisse zu Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 4-86: Subgruppenergebnisse für Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, PRO-Analysis-Set, **Gesamtpopulation**)

Endpunkt **Merkmal**	**Ausprägung**	**Palbociclib+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Placebo+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert[b]**
EORTC QLQ-C30: Globaler Gesundheitsstatus (TTD)				
Geografische Region	Asien-Pazifik	36/76 (47,4) 4,6 [2,8; NE]	11/34 (32,4) NE [3,8; NE]	1,59 [0,81; 3,12]; 0,1733
	Europa	42/107 (39,3) 6,2 [3,0; NE]	24/53 (45,3) 2,9 [2,8; NE]	0,73 [0,44; 1,21]; 0,2355
	Nordamerika	67/152 (44,1) 7,4 [4,6; NE]	43/79 (54,4) 2,8 [1,9; 5,7]	0,66 [0,45; 0,98]; 0,0400
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	56/129 (43,4) 6,5 [3,7; NE]	32/67 (47,8) 4,7 [1,9; NE]	0,76 [0,49; 1,17]; 0,2369
	ja	89/206 (43,2) 5,3 [3,7; NE]	46/99 (46,5) 3,8 [2,8; NE]	0,84 [0,58; 1,20]; 0,3353
EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion (TTD)				
Geografische Region	Asien-Pazifik	21/76 (27,6) NE [4,7; NE]	7/34 (20,6) NE [NE; NE]	1,26 [0,54; 2,96]; 0,5900

Endpunkt **Merkmal**	**Ausprägung**	**Palbociclib+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Placebo+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert[b]**
	Europa	39/107 (36,4) 6,7 [5,1; NE]	13/53 (24,5) NE [NE; NE]	1,42 [0,76; 2,66]; 0,2652
	Nordamerika	43/152 (28,3) 10,2 [10,2; NE]	28/79 (35,4) 6,5 [3,5; NE]	0,64 [0,39; 1,04]; 0,0630
Viszerale Metastasen	nein	45/136 (33,1) 10,2 [6,7; NE]	11/65 (16,9) NE [5,7; NE]	1,83 [0,94; 3,55]; 0,0710
	ja	58/199 (29,1) NE [NE; NE]	37/101 (36,6) 6,5 [2,9; NE]	0,66 [0,44; 1,01]; 0,0568
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	41/129 (31,8) 10,2 [6,7; NE]	19/67 (28,4) NE [5,7; NE]	0,97 [0,56; 1,69]; 0,9403
	ja	62/206 (30,1) NE [NE; NE]	29/99 (29,3) NE [6,5; NE]	0,90 [0,58; 1,40]; 0,6389
EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion (TTD)				
Alter	<65 Jahre	106/253 (41,9) 6,5 [4,9; 10,2]	64/123 (52,0) 2,8 [2,7; 6,6]	0,68 [0,50; 0,93]; 0,0159
	≥65 Jahre	39/82 (47,6) 5,1 [2,0; NE]	15/43 (34,9) NE [2,8; NE]	1,31 [0,72; 2,38]; 0,3450

Endpunkt **Merkmal**	**Ausprägung**	**Palbociclib+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Placebo+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert[b]**
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	67/129 (51,9) 4,6 [2,8; NE]	32/67 (47,8) 4,9 [1,9; NE]	1,01 [0,66; 1,55]; 0,8977
	ja	78/206 (37,9) 8,5 [5,6; NE]	47/99 (47,5) 2,9 [2,8; NE]	0,67 [0,46; 0,96]; 0,0303
EORTC QLQ-C30: Emotionale Funktion (TTD)				
Geografische Region	Asien-Pazifik	22/76 (28,9) NE [6,5; NE]	8/34 (23,5) NE [4,6; NE]	1,20 [0,54; 2,71]; 0,6559
	Europa	36/107 (33,6) NE [NE; NE]	22/53 (41,5) NE [1,9; NE]	0,71 [0,42; 1,21]; 0,2021
	Nordamerika	43/152 (28,3) 10,2 [8,0; NE]	34/79 (43,0) 4,6 [2,8; NE]	0,48 [0,31; 0,77]; 0,0017
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	42/129 (32,6) 10,2 [8,0; NE]	30/67 (44,8) 4,6 [2,8; NE]	0,59 [0,37; 0,95]; 0,0274
	ja	59/206 (28,6) 8,7 [7,5; NE]	34/99 (34,3) NE [6,4; NE]	0,72 [0,47; 1,10]; 0,1245

Endpunkt Merkmal	Ausprägung	Palbociclib+Fulvestrant n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	Placebo+Fulvestrant n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert[b]
EORTC QLQ-C30: Kognitive Funktion (TTD)				
Viszerale Metastasen	nein	69/136 (50,7) 4,2 [2,8; NE]	28/65 (43,1) 6,5 [2,8; NE]	1,17 [0,75; 1,81]; 0,4857
	ja	82/199 (41,2) 6,7 [4,7; NE]	48/101 (47,5) 4,0 [2,1; 6,8]	0,72 [0,50; 1,03]; 0,0757
ECOG-PS	0	81/200 (40,5) 6,7 [4,6; NE]	53/111 (47,7) 4,6 [2,8; 6,5]	0,72 [0,51; 1,02]; 0,0678
	1	70/135 (51,9) 2,9 [2,1; 6,7]	23/55 (41,8) 4,9 [1,9; NE]	1,20 [0,75; 1,92]; 0,4341
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	61/129 (47,3) 4,8 [2,8; NE]	31/67 (46,3) 6,5 [2,8; 6,8]	0,94 [0,61; 1,45]; 0,8341
	ja	90/206 (43,7) 6,7 [3,7; NE]	45/99 (45,5) 4,6 [2,8; NE]	0,85 [0,59; 1,22]; 0,3593
EORTC QLQ-C30: Soziale Funktion (TTD)				
Viszerale Metastasen	nein	60/136 (44,1) 10,2 [3,0; NE]	20/65 (30,8) NE [5,7; NE]	1,39 [0,84; 2,31]; 0,1945

Endpunkt **Merkmal**	**Ausprägung**	**Palbociclib+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Placebo+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert[b]**
	ja	75/199 (37,7) NE [5,3; NE]	45/101 (44,6) 4,9 [1,9; NE]	0,69 [0,48; 1,00]; 0,0566
Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien	nein	32/69 (46,4) 3,6 [1,9; NE]	12/36 (33,3) NE [1,9; NE]	1,44 [0,74; 2,80]; 0,2696
	ja	103/266 (38,7) 10,2 [5,3; NE]	53/130 (40,8) NE [3,1; NE]	0,80 [0,57; 1,11]; 0,1956
ECOG-PS	0	78/200 (39,0) 10,2 [5,3; NE]	37/111 (33,3) NE [4,9; NE]	1,02 [0,69; 1,52]; 0,8832
	1	57/135 (42,2) NE [3,0; NE]	28/55 (50,9) 2,8 [1,9; NE]	0,70 [0,44; 1,09]; 0,1322
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	56/129 (43,4) 10,2 [4,6; NE]	27/67 (40,3) 5,7 [2,8; NE]	0,95 [0,60; 1,51]; 0,8590
	ja	79/206 (38,3) NE [5,3; NE]	38/99 (38,4) NE [3,8; NE]	0,87 [0,59; 1,28]; 0,5001

Endpunkt Merkmal	Ausprägung	Palbociclib+Fulvestrant n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	Placebo+Fulvestrant n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert[b]
EORTC QLQ-BR23: Körperbild (TTD)				
Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien	nein	35/69 (50,7) 5,5 [2,7; 7,4]	11/36 (30,6) 4,9 [4,6; NE]	1,53 [0,77; 3,06]; 0,2255
	ja	82/266 (30,8) 8,5 [7,6; NE]	41/130 (31,5) NE [6,4; NE]	0,83 [0,57; 1,21]; 0,3412
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	48/129 (37,2) 8,4 [6,5; 12,6]	17/67 (25,4) NE [4,9; NE]	1,30 [0,74; 2,28]; 0,3626
	ja	69/206 (33,5) 8,3 [6,7; NE]	35/99 (35,4) NE [4,9; NE]	0,79 [0,53; 1,20]; 0,2809
EORTC QLQ-BR23: Sexuelle Aktivität (TTD)				
Geografische Region	Asien-Pazifik	12/76 (15,8) NE [NE; NE]	6/34 (17,6) NE [NE; NE]	0,87 [0,33; 2,32]; 0,7629
	Europa	37/107 (34,6) 6,7 [4,6; NE]	10/53 (18,9) 10,2 [NE; NE]	2,05 [0,99; 4,26]; 0,0479
	Nordamerika	42/152 (27,6) 10,1 [8,5; NE]	22/79 (27,8) 8,7 [4,6; 8,7]	0,78 [0,46; 1,33]; 0,3907

Endpunkt **Merkmal**	**Ausprägung**	**Palbociclib+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Placebo+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert[b]**
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	34/129 (26,4) 12,1 [6,7; NE]	13/67 (19,4) 10,2 [NE; NE]	1,22 [0,64; 2,33]; 0,5000
	ja	57/206 (27,7) 8,5 [8,5; NE]	25/99 (25,3) 8,7 [NE; NE]	0,99 [0,61; 1,58]; 0,9318
EORTC QLQ-BR23: Freude an Sex (TTD)				
Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien	nein	10/69 (14,5) NE [3,6; NE]	7/36 (19,4) 6,5 [6,5; NE]	0,98 [0,37; 2,59]; 0,9784
	ja	35/266 (13,2) 8,5 [6,9; NE]	8/130 (6,2) NE [NE; NE]	2,40 [1,11; 5,19]; 0,0213
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	12/129 (9,3) NE [6,9; NE]	4/67 (6,0) NE [NE; NE]	2,34 [0,75; 7,26]; 0,1277
	ja	33/206 (16,0) 8,5 [6,9; NE]	11/99 (11,1) NE [6,5; NE]	1,41 [0,71; 2,80]; 0,3193

Endpunkt **Merkmal**	**Ausprägung**	**Palbociclib+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Placebo+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert[b]**
EORTC QLQ-BR23: Zukunftsperspektive (TTD)				
Geografische Region	Asien-Pazifik	28/76 (36,8) 8,5 [5,8; 10,5]	8/34 (23,5) NE [4,6; NE]	1,54 [0,70; 3,41]; 0,2963
	Europa	27/107 (25,2) NE [5,1; NE]	15/53 (28,3) NE [5,6; NE]	0,78 [0,41; 1,46]; 0,4299
	Nordamerika	41/152 (27,0) 12,1 [7,4; 12,1]	29/79 (36,7) 8,6 [3,1; 8,6]	0,56 [0,34; 0,90]; 0,0178
Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien	nein	22/69 (31,9) 10,5 [6,5; 10,5]	8/36 (22,2) NE [4,6; NE]	1,36 [0,60; 3,07]; 0,4884
	ja	74/266 (27,8) 12,1 [8,5; 12,1]	44/130 (33,8) 8,6 [5,6; 8,6]	0,66 [0,45; 0,96]; 0,0303
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	45/129 (34,9) 10,5 [6,7; 12,1]	22/67 (32,8) 8,6 [4,6; 8,6]	0,93 [0,55; 1,55]; 0,7639
	ja	51/206 (24,8) NE [8,5; NE]	30/99 (30,3) NE [NE; NE]	0,66 [0,42; 1,04]; 0,0755

a: schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage
b: zweiseitiger p-Wert des unstratifizierten Log-Rank Tests
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; QL-BR23: Quality of Life Questionnaire Breast 23; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; TTD: Zeit bis zur Verschlechterung

Globaler Gesundheitsstatus

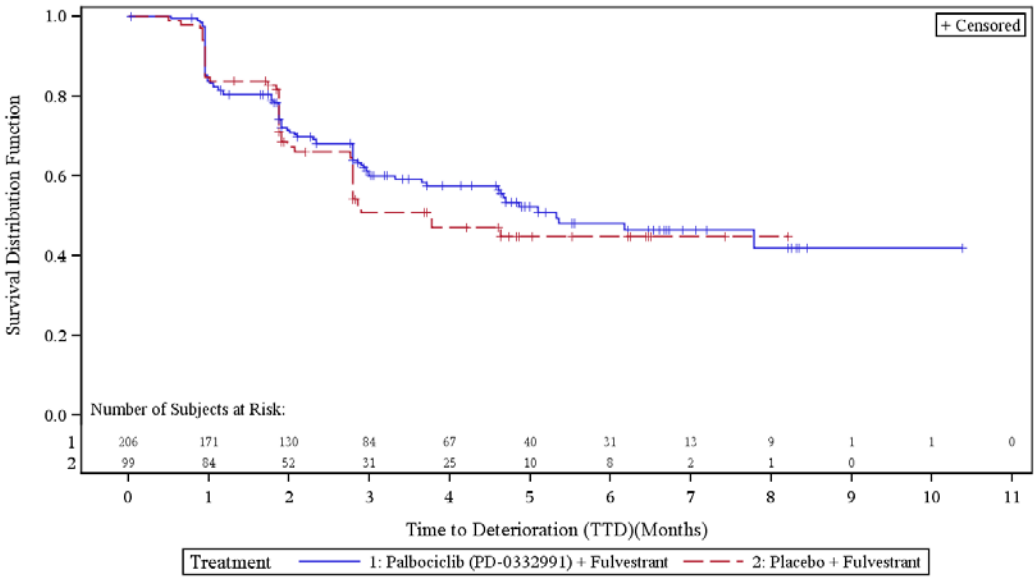

Abbildung 250: Kaplan-Meier-Plot für Globaler Gesundheitsstatus: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**)

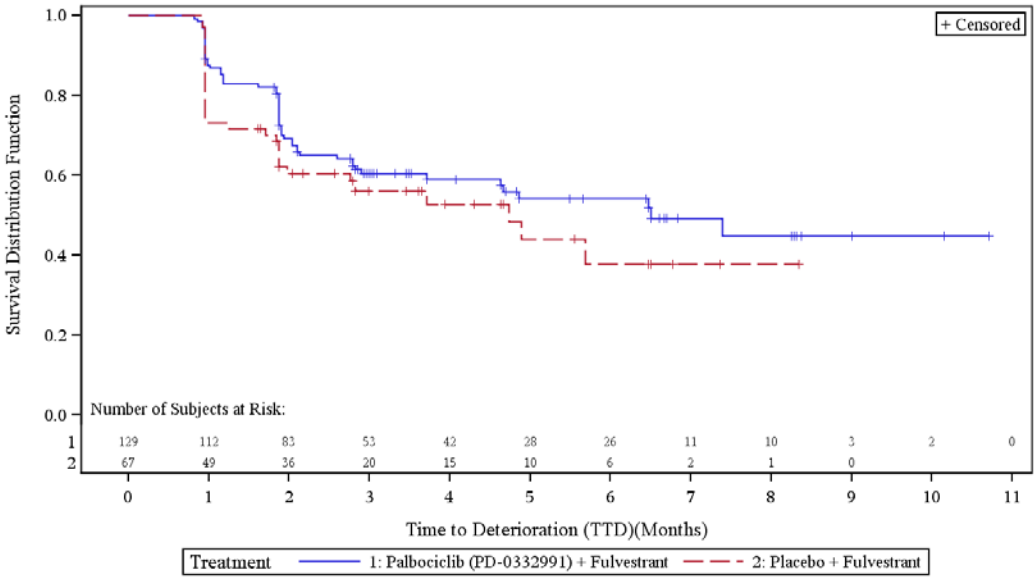

Abbildung 251: Kaplan-Meier-Plot für Globaler Gesundheitsstatus: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**)

Rollenfunktion

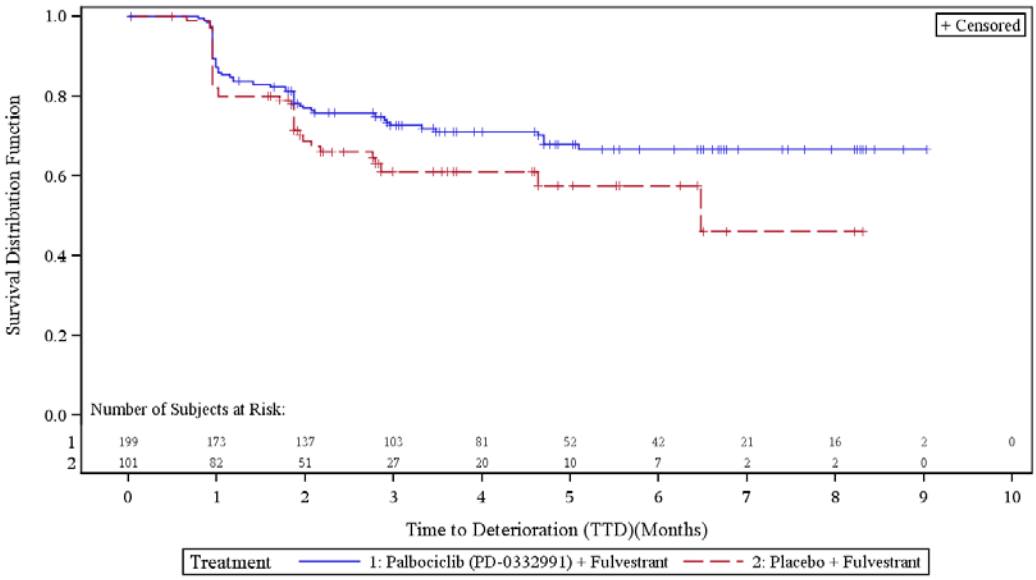

Abbildung 252: Kaplan-Meier-Plot für Rollenfunktion: Viszerale Metastasen – ja (**Gesamtpopulation**)

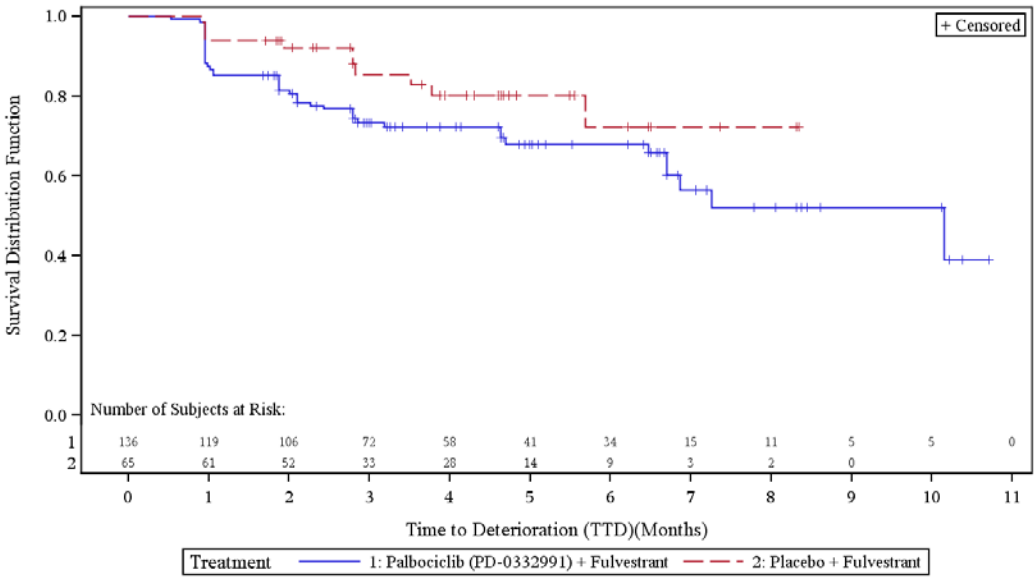

Abbildung 253: Kaplan-Meier-Plot für Rollenfunktion: Viszerale Metastasen – nein (**Gesamtpopulation**)

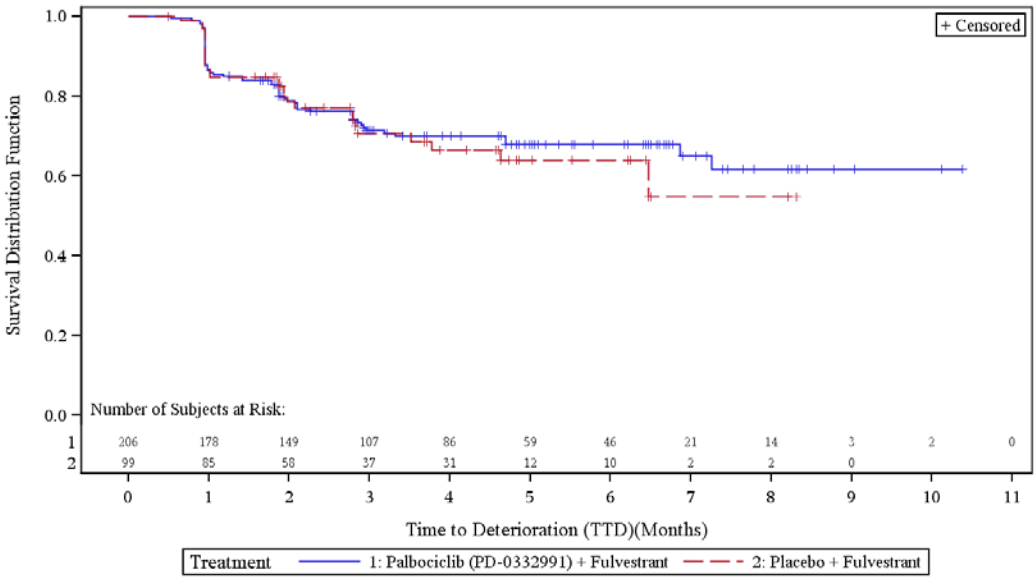

Abbildung 254: Kaplan-Meier-Plot für Rollenfunktion: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**)

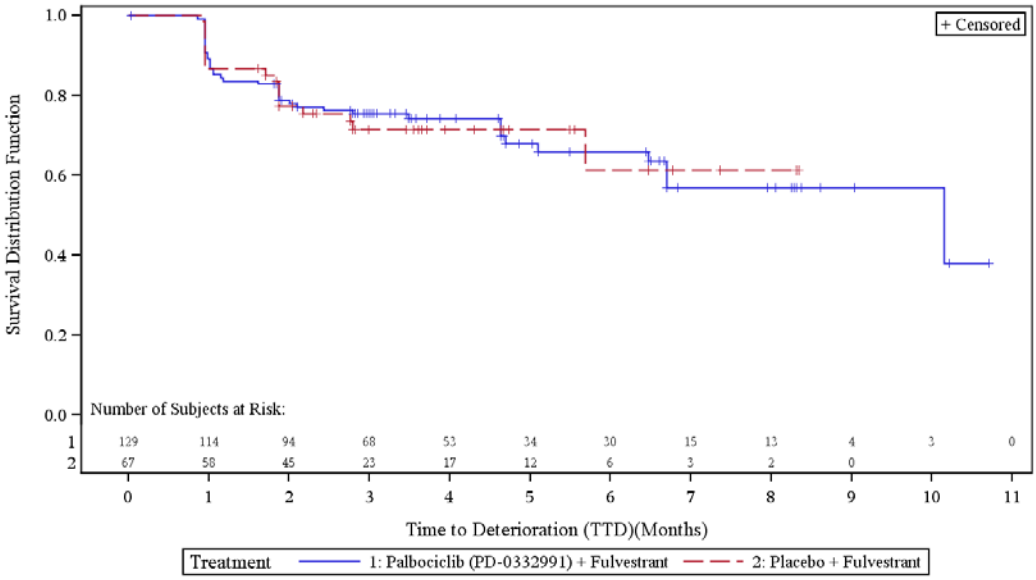

Abbildung 255: Kaplan-Meier-Plot für Rollenfunktion: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**)

Körperliche Funktion

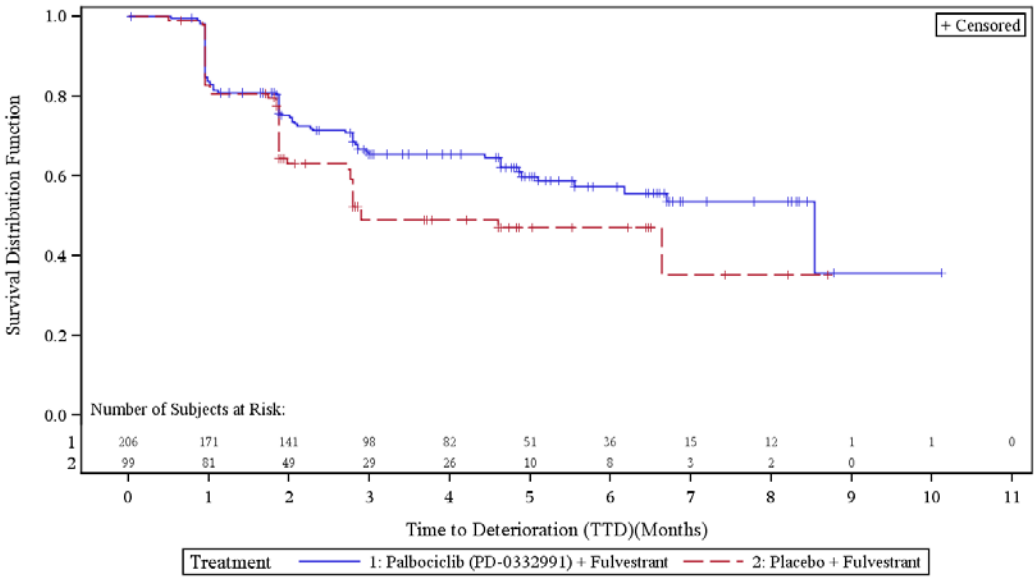

Abbildung 256: Kaplan-Meier-Plot für Körperliche Funktion: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**)

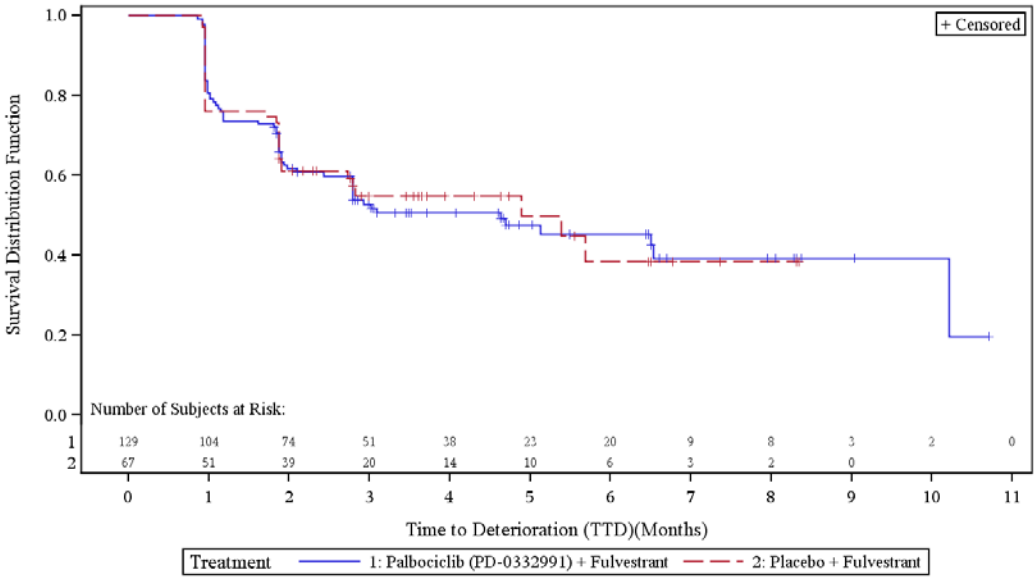

Abbildung 257: Kaplan-Meier-Plot für Körperliche Funktion: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**)

Emotionale Funktion

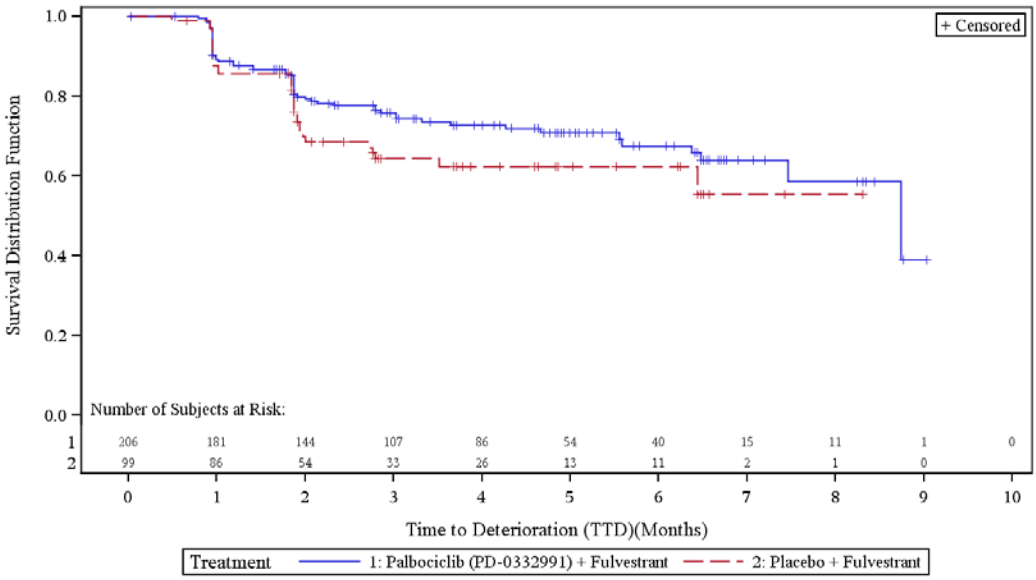

Abbildung 258: Kaplan-Meier-Plot für Emotionale Funktion: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**)

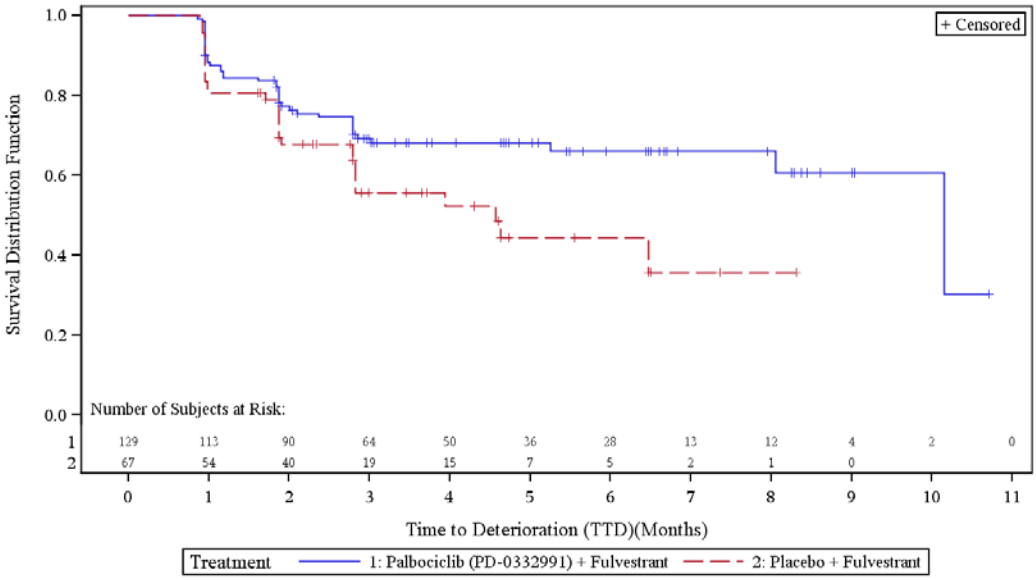

Abbildung 259: Kaplan-Meier-Plot für Emotionale Funktion: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**)

Kognitive Funktion

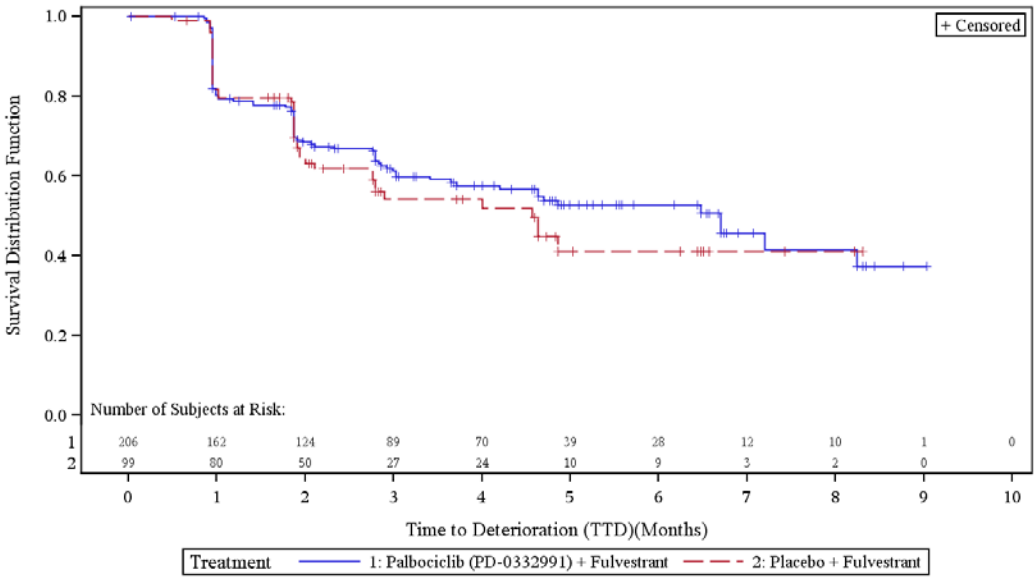

Abbildung 260: Kaplan-Meier-Plot für Kognitive Funktion: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**)

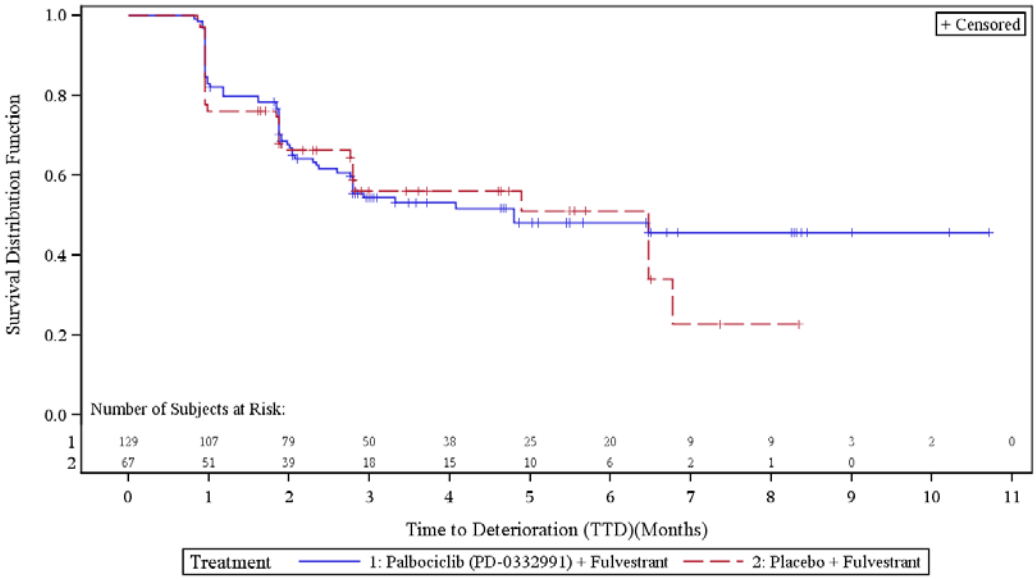

Abbildung 261: Kaplan-Meier-Plot für Kognitive Funktion: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**)

Soziale Funktion

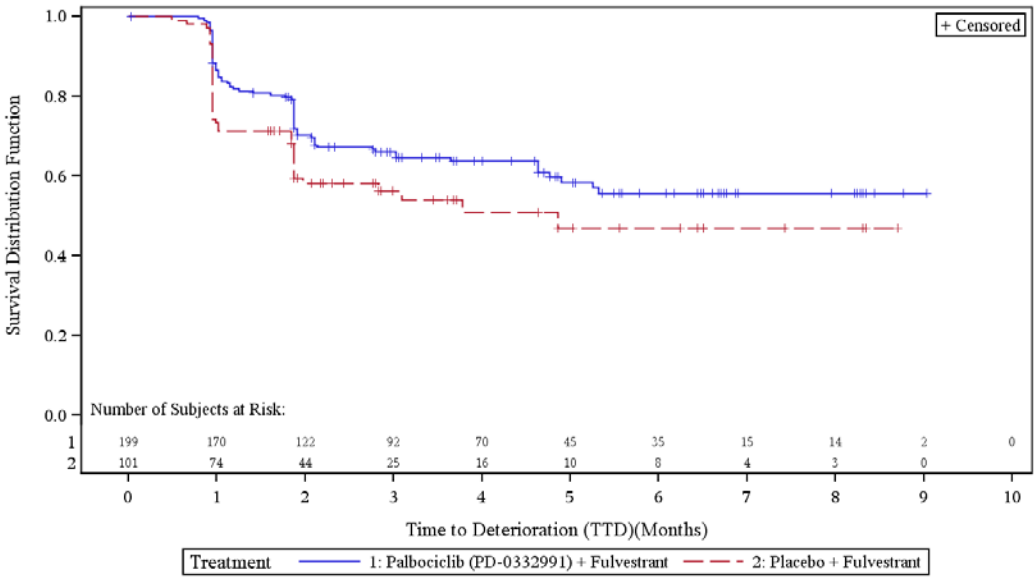

Abbildung 262: Kaplan-Meier-Plot für Soziale Funktion: Viszerale Metastasen – ja (**Gesamtpopulation**)

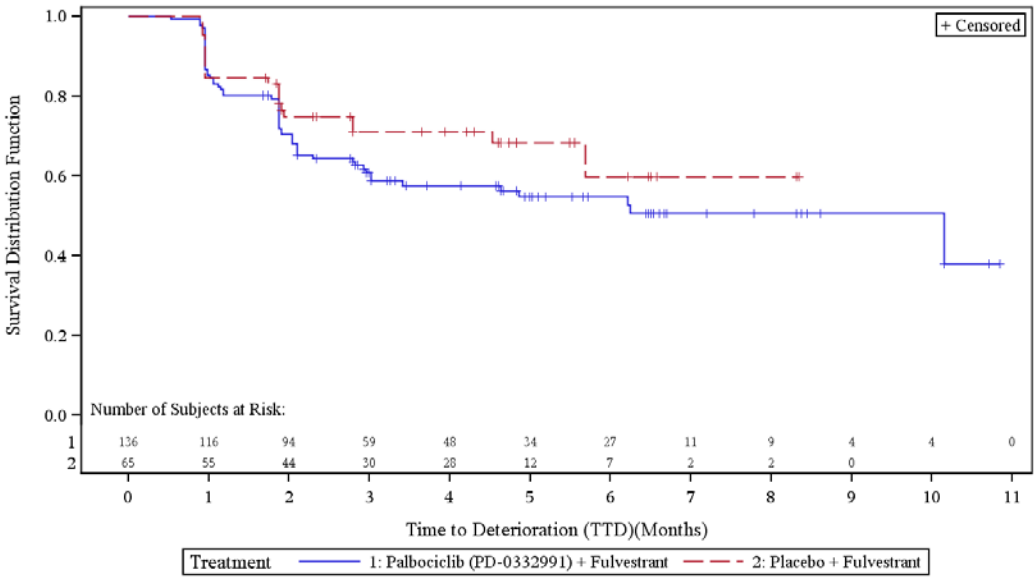

Abbildung 263: Kaplan-Meier-Plot für Soziale Funktion: Viszerale Metastasen – nein (**Gesamtpopulation**)

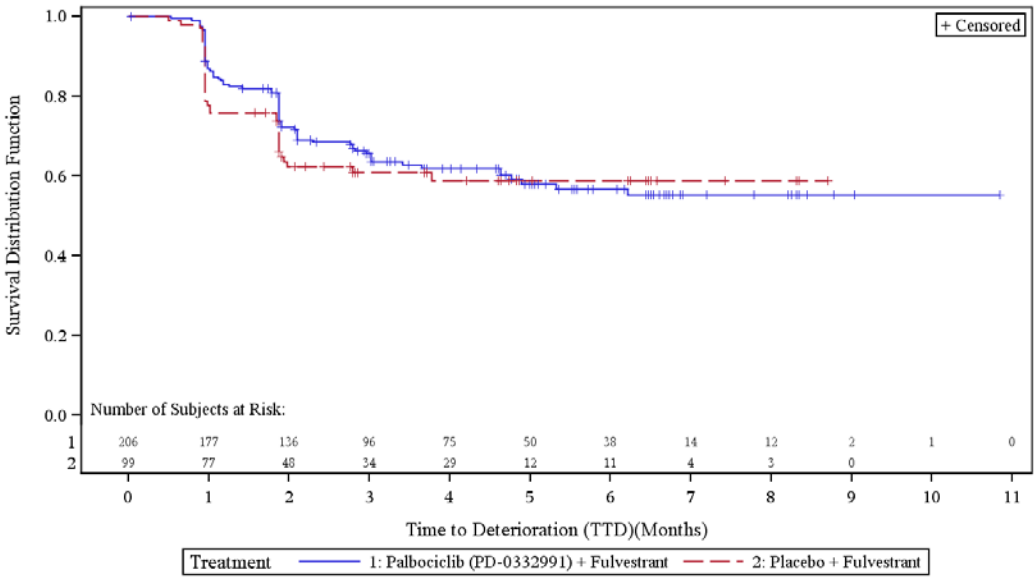

Abbildung 264: Kaplan-Meier-Plot für Soziale Funktion: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**)

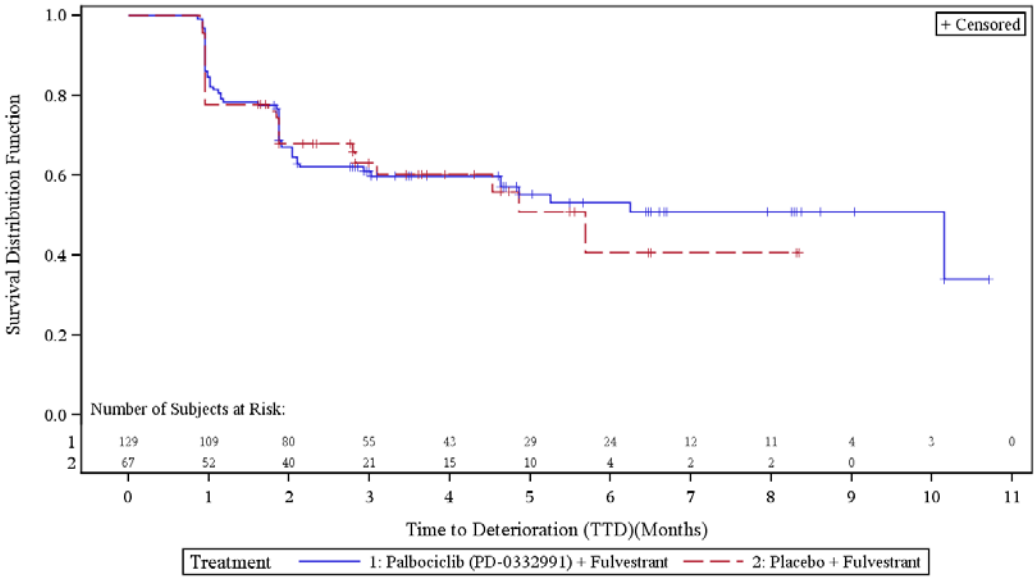

Abbildung 265: Kaplan-Meier-Plot für Soziale Funktion: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**)

Körperbild

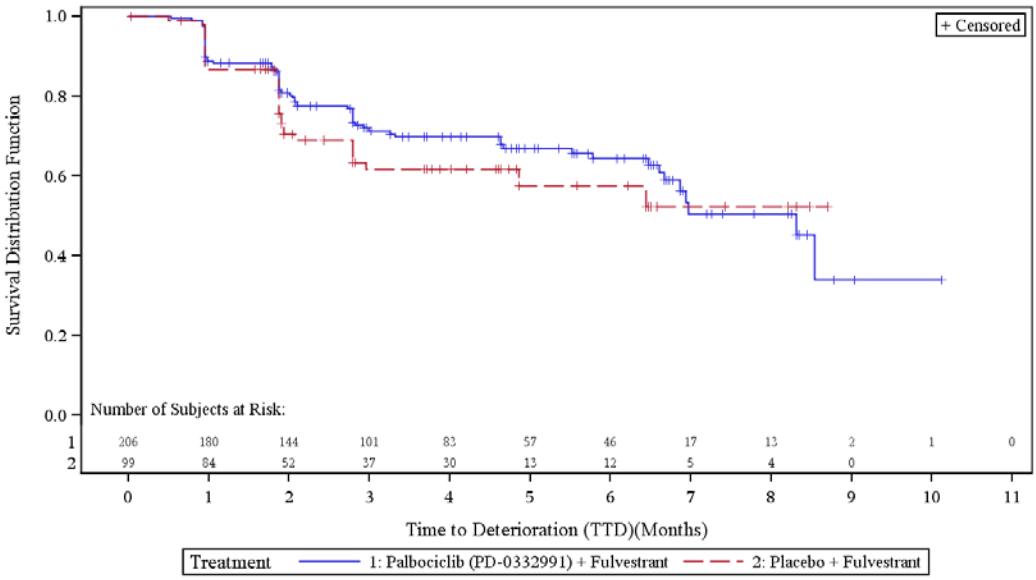

Abbildung 266: Kaplan-Meier-Plot für Körperbild: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**)

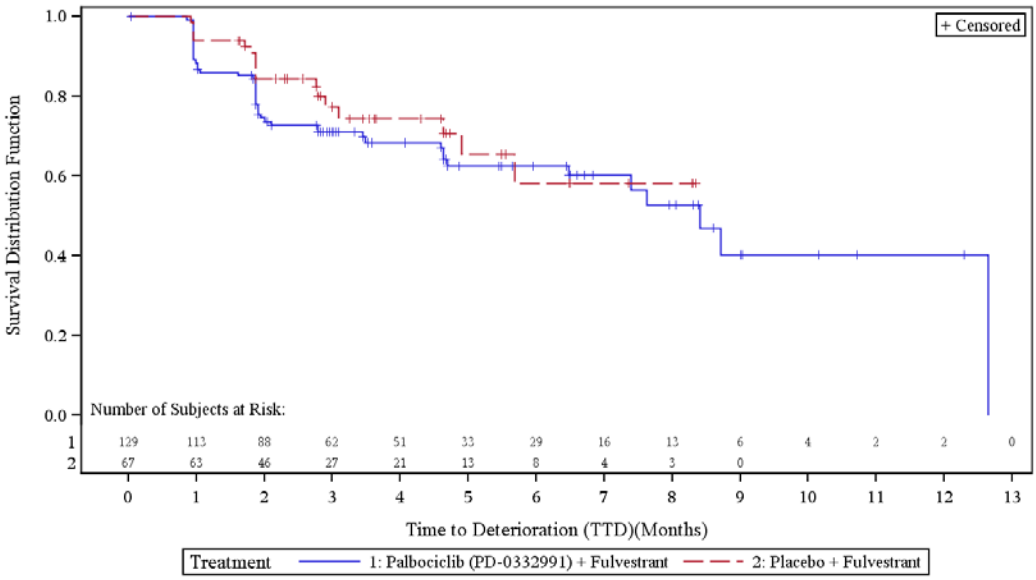

Abbildung 267: Kaplan-Meier-Plot für Körperbild: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**)

Sexuelle Aktivität

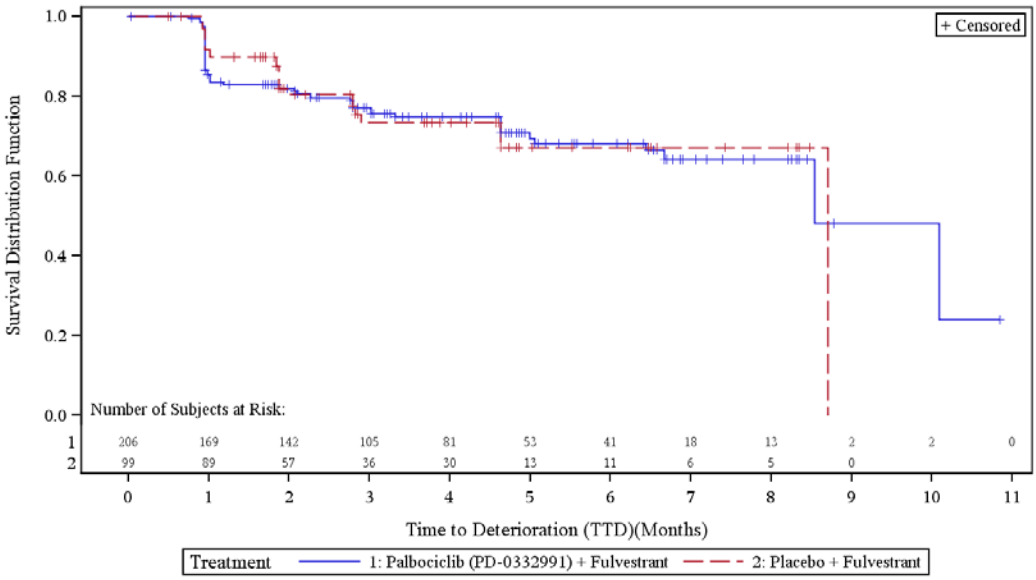

Abbildung 268: Kaplan-Meier-Plot für Sexuelle Aktivität: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**)

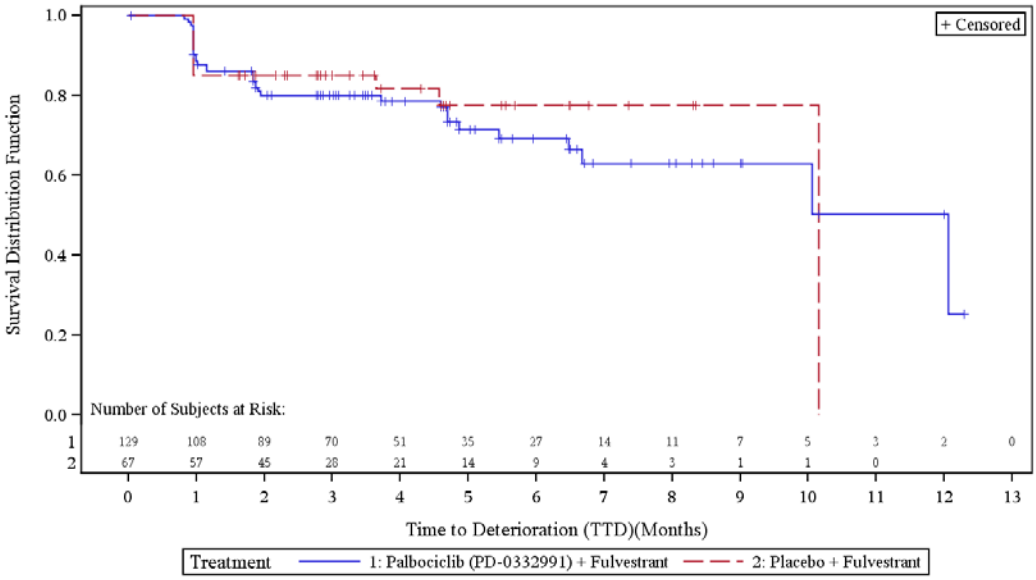

Abbildung 269: Kaplan-Meier-Plot für Sexuelle Aktivität: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**)

Freude an Sex

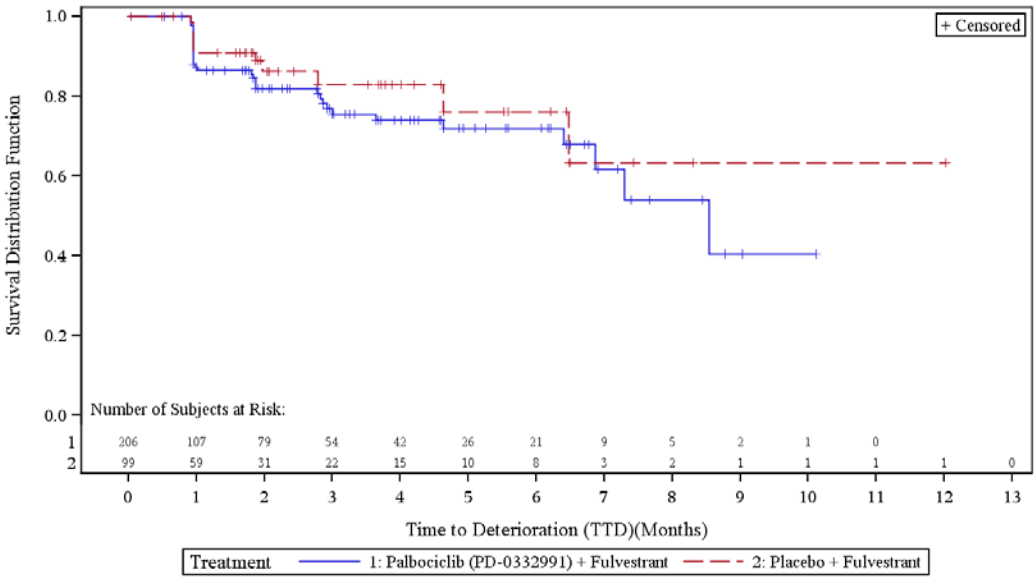

Abbildung 270: Kaplan-Meier-Plot für Freude an Sex: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**)

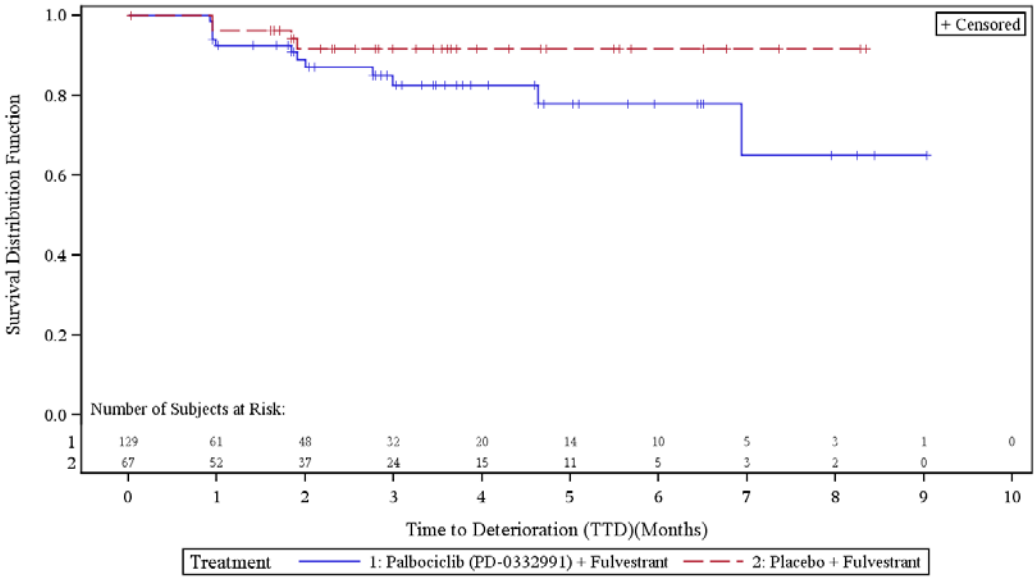

Abbildung 271: Kaplan-Meier-Plot für Freude an Sex: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**)

Zukunftsperspektive

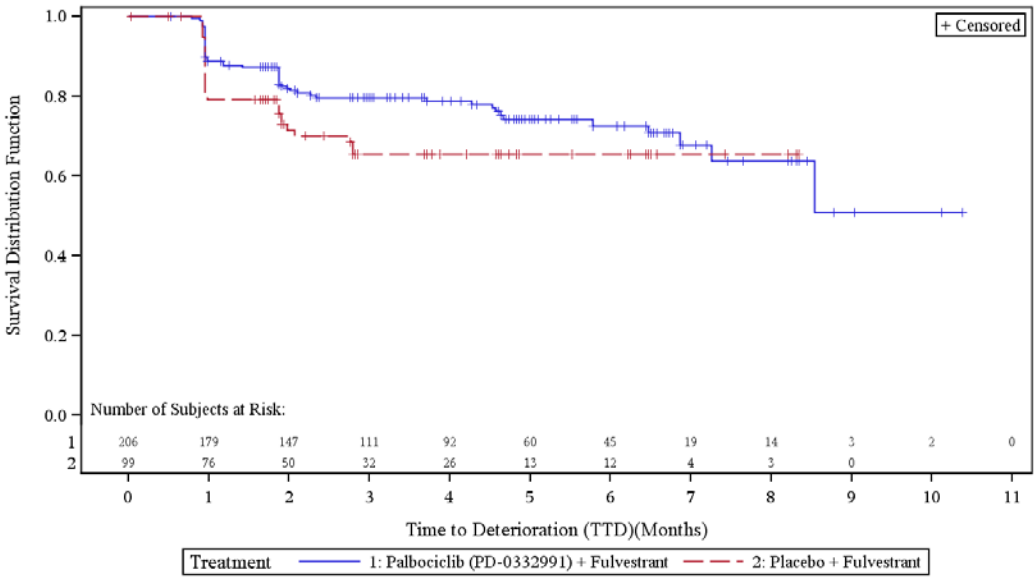

Abbildung 272: Kaplan-Meier-Plot für Zukunftsperspektive: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**)

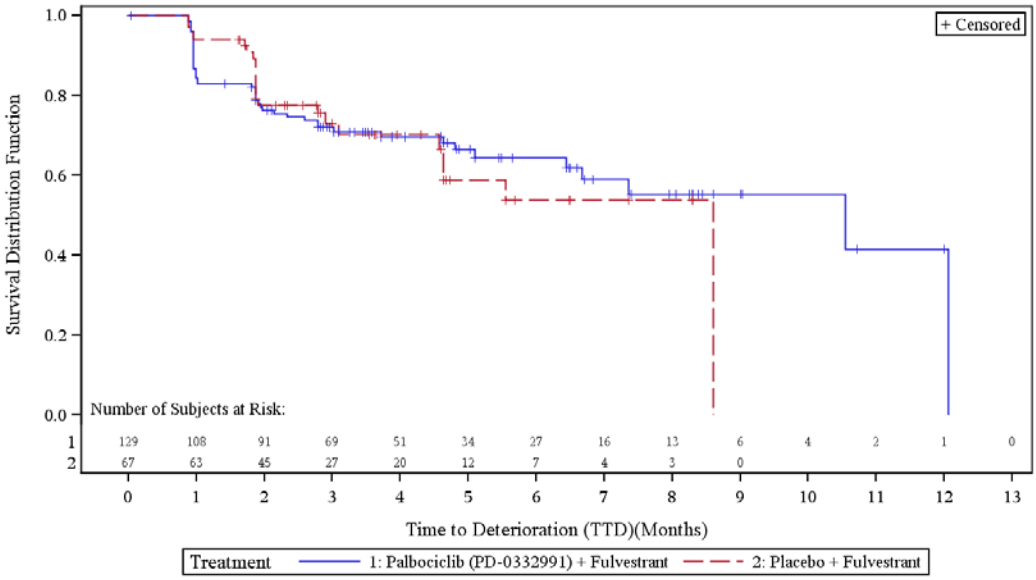

Abbildung 273: Kaplan-Meier-Plot für Zukunftsperspektive: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**)

Tabelle 4-87: Subgruppenergebnisse für Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, PRO-Analysis-Set, **postmenopausale Patientinnen**)

Endpunkt **Merkmal**	**Ausprägung**	**Palbociclib+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Placebo+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert[b]**
EORTC QLQ-C30: Globaler Gesundheitsstatus (TTD)				
Geografische Region	Asien-Pazifik	23/46 (50,0) 4,7 [1,9; NE]	7/23 (30,4) NE [2,8; NE]	1,75 [0,75; 4,08]; 0,1884
	Europa	37/93 (39,8) NE [2,9; NE]	20/41 (48,8) 2,9 [1,9; NE]	0,69 [0,40; 1,19]; 0,2013
	Nordamerika	57/127 (44,9) 6,5 [4,6; NE]	36/68 (52,9) 3,7 [1,9; NE]	0,71 [0,47; 1,08]; 0,1214
Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien	nein	17/51 (33,3) NE [3,7; NE]	15/26 (57,7) 2,8 [1,9; 5,7]	0,48 [0,24; 0,96]; 0,0345
	ja	100/215 (46,5) 5,3 [3,3; NE]	48/106 (45,3) 3,8 [2,8; NE]	0,92 [0,65; 1,29]; 0,6604
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	55/128 (43,0) 6,5 [3,7; NE]	31/65 (47,7) 4,7 [1,9; NE]	0,76 [0,49; 1,18]; 0,2500
	ja	62/138 (44,9) 5,3 [3,0; NE]	32/67 (47,8) 2,9 [2,8; NE]	0,85 [0,56; 1,31]; 0,4760

Endpunkt **Merkmal**	**Ausprägung**	**Palbociclib+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Placebo+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert[b]**
EORTC QLQ-C30: Rollenfunktion (TTD)				
Geografische Region	Asien-Pazifik	15/46 (32,6) NE [4,7; NE]	5/23 (21,7) NE [2,9; NE]	1,37 [0,50; 3,78]; 0,5461
	Europa	32/93 (34,4) 6,7 [5,1; NE]	9/41 (22,0) NE [NE; NE]	1,51 [0,72; 3,17]; 0,2593
	Nordamerika	35/127 (27,6) 10,2 [10,2; NE]	24/68 (35,3) 6,5 [3,5; NE]	0,62 [0,37; 1,06]; 0,0722
Viszerale Metastasen	nein	41/111 (36,9) 10,2 [6,7; NE]	9/53 (17,0) NE [5,7; NE]	2,12 [1,02; 4,37]; 0,0397
	ja	41/155 (26,5) NE [NE; NE]	29/79 (36,7) 6,5 [2,9; NE]	0,58 [0,36; 0,94]; 0,0279
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	40/128 (31,2) 10,2 [6,7; NE]	17/65 (26,2) NE [5,7; NE]	1,05 [0,59; 1,85]; 0,8640
	ja	42/138 (30,4) NE [6,9; NE]	21/67 (31,3) NE [3,8; NE]	0,84 [0,50; 1,42]; 0,5113

Endpunkt **Merkmal**	**Ausprägung**	**Palbociclib+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Placebo+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert[b]**
EORTC QLQ-C30: Körperliche Funktion (TTD)				
Alter	<65 Jahre	81/184 (44,0) 6,5 [4,6; 10,2]	48/89 (53,9) 2,8 [1,9; 6,6]	0,72 [0,50; 1,03]; 0,0785
	≥65 Jahre	39/82 (47,6) 5,1 [2,0; NE]	15/43 (34,9) NE [2,8; NE]	1,31 [0,72; 2,38]; 0,3450
Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien	nein	31/51 (60,8) 2,0 [1,1; 4,7]	14/26 (53,8) 2,7 [1,9; 5,7]	1,25 [0,66; 2,36]; 0,5149
	ja	89/215 (41,4) 10,2 [5,1; NE]	49/106 (46,2) 5,4 [2,8; NE]	0,78 [0,55; 1,10]; 0,1814
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	66/128 (51,6) 4,6 [2,8; NE]	30/65 (46,2) 5,4 [1,9; NE]	1,06 [0,69; 1,64]; 0,7513
	ja	54/138 (39,1) NE [4,9; NE]	33/67 (49,3) 2,9 [2,0; NE]	0,69 [0,45; 1,07]; 0,0978
EORTC QLQ-C30: Emotionale Funktion (TTD)				
Geografische Region	Asien-Pazifik	15/46 (32,6) NE [5,6; NE]	5/23 (21,7) NE [4,6; NE]	1,47 [0,53; 4,06]; 0,4521

Endpunkt **Merkmal**	**Ausprägung**	**Palbociclib+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Placebo+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert[b]**
	Europa	31/93 (33,3) NE [NE; NE]	18/41 (43,9) NE [1,9; NE]	0,69 [0,39; 1,24]; 0,2151
	Nordamerika	35/127 (27,6) 10,2 [8,7; NE]	29/68 (42,6) 6,4 [2,8; NE]	0,48 [0,29; 0,80]; 0,0038
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	41/128 (32,0) 10,2 [8,0; NE]	29/65 (44,6) 4,6 [2,8; NE]	0,58 [0,36; 0,95]; 0,0274
	ja	40/138 (29,0) 8,7 [8,7; NE]	23/67 (34,3) NE [3,5; NE]	0,76 [0,45; 1,27]; 0,2850
EORTC QLQ- C30: Kognitive Funktion (TTD)				
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	60/128 (46,9) 4,8 [2,8; NE]	30/65 (46,2) 6,5 [2,8; 6,8]	0,95 [0,61; 1,47]; 0,8555
	ja	62/138 (44,9) 6,5 [3,4; NE]	27/67 (40,3) 4,9 [2,8; NE]	1,06 [0,67; 1,66]; 0,8521
EORTC QLQ- C30: Soziale Funktion (TTD)				
Viszerale Metastasen	nein	51/111 (45,9) 6,2 [3,0; NE]	17/53 (32,1) NE [5,7; NE]	1,35 [0,78; 2,34]; 0,2835

Endpunkt **Merkmal**	**Ausprägung**	**Palbociclib+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Placebo+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert[b]**
	ja	55/155 (35,5) NE [5,3; NE]	36/79 (45,6) 3,8 [1,9; NE]	0,65 [0,43; 0,99]; 0,0503
Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien	nein	26/51 (51,0) 2,1 [1,9; NE]	10/26 (38,5) 5,7 [1,9; 5,7]	1,35 [0,65; 2,80]; 0,4096
	ja	80/215 (37,2) 10,2 [6,2; NE]	43/106 (40,6) NE [3,1; NE]	0,77 [0,53; 1,12]; 0,1825
ECOG-PS	0	59/147 (40,1) 10,2 [5,3; NE]	27/83 (32,5) NE [4,9; NE]	1,08 [0,68; 1,71]; 0,7194
	1	47/119 (39,5) NE [3,0; NE]	26/49 (53,1) 2,8 [1,9; NE]	0,62 [0,38; 1,00]; 0,0544
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	55/128 (43,0) 10,2 [4,6; NE]	26/65 (40,0) 5,7 [3,1; NE]	0,96 [0,60; 1,53]; 0,8833
	ja	51/138 (37,0) NE [5,3; NE]	27/67 (40,3) NE [1,9; NE]	0,78 [0,49; 1,25]; 0,3157

Endpunkt Merkmal	Ausprägung	Palbociclib+Fulvestrant n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	Placebo+Fulvestrant n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert[b]
EORTC QLQ-BR23: Körperbild (TTD)				
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	48/128 (37,5) 8,4 [6,5; 12,6]	16/65 (24,6) NE [4,9; NE]	1,38 [0,78; 2,44]; 0,2750
	ja	43/138 (31,2) 8,3 [6,9; NE]	27/67 (40,3) 6,4 [2,8; NE]	0,63 [0,39; 1,02]; 0,0632
EORTC QLQ-BR23: Sexuelle Aktivität (TTD)				
Geografische Region	Asien-Pazifik	5/46 (10,9) NE [NE; NE]	5/23 (21,7) NE [4,6; NE]	0,47 [0,14; 1,62]; 0,2199
	Europa	32/93 (34,4) NE [4,6; NE]	7/41 (17,1) 10,2 [NE; NE]	2,47 [1,03; 5,91]; 0,0348
	Nordamerika	32/127 (25,2) 12,1 [10,1; NE]	19/68 (27,9) NE [4,6; NE]	0,71 [0,40; 1,28]; 0,2776
ECOG-PS	0	46/147 (31,3) 10,1 [10,1; NE]	18/83 (21,7) NE [NE; NE]	1,37 [0,79; 2,38]; 0,2486
	1	23/119 (19,3) 12,1 [NE; NE]	13/49 (26,5) 10,2 [4,6; 10,2]	0,62 [0,31; 1,23]; 0,1680

Endpunkt **Merkmal**	**Ausprägung**	**Palbociclib+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Placebo+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert[b]**
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	34/128 (26,6) 12,1 [6,7; NE]	12/65 (18,5) 10,2 [NE; NE]	1,32 [0,68; 2,55]; 0,3858
	ja	35/138 (25,4) 10,1 [10,1; NE]	19/67 (28,4) NE [4,6; NE]	0,79 [0,45; 1,39]; 0,4015
EORTC QLQ-BR23: Freude an Sex (TTD)				
Geografische Region	Asien-Pazifik	1/46 (2,2) NE [NE; NE]	2/23 (8,7) NE [2,8; NE]	0,31 [0,03; 3,42]; 0,3115
	Europa	8/93 (8,6) NE [NE; NE]	4/41 (9,8) NE [NE; NE]	1,06 [0,32; 3,53]; 0,9130
	Nordamerika	18/127 (14,2) NE [6,9; NE]	5/68 (7,4) NE [NE; NE]	3,06 [1,14; 8,25]; 0,0196
Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien	nein	5/51 (9,8) NE [NE; NE]	5/26 (19,2) NE [NE; NE]	0,68 [0,20; 2,35]; 0,5509
	ja	22/215 (10,2) NE [6,9; NE]	6/106 (5,7) NE [NE; NE]	2,50 [1,01; 6,16]; 0,0400

Endpunkt **Merkmal**	**Ausprägung**	**Palbociclib+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Placebo+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert[b]**
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	12/128 (9,4) NE [6,9; NE]	3/65 (4,6) NE [NE; NE]	3,07 [0,87; 10,89]; 0,0667
	ja	15/138 (10,9) NE [NE; NE]	8/67 (11,9) NE [NE; NE]	1,15 [0,49; 2,71]; 0,7500
EORTC QLQ-BR23: Zukunftsperspektive (TTD)				
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	44/128 (34,4) 10,5 [6,7; 12,1]	21/65 (32,3) 8,6 [4,6; 8,6]	0,93 [0,55; 1,58]; 0,7900
	ja	31/138 (22,5) NE [NE; NE]	23/67 (34,3) NE [2,8; NE]	0,52 [0,30; 0,89]; 0,0173

a: schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage
b: zweiseitiger p-Wert des unstratifizierten Log-Rank Tests
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; QL-BR23: Quality of Life Questionnaire Breast 23; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; TTD: Zeit bis zur Verschlechterung

Globaler Gesundheitsstatus

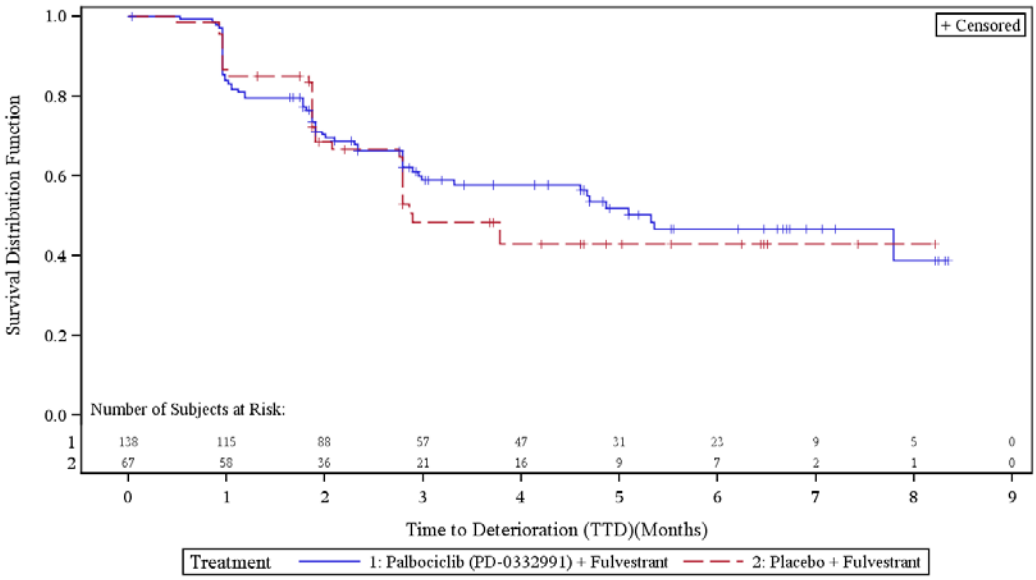

Abbildung 274: Kaplan-Meier-Plot für Globaler Gesundheitsstatus: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**)

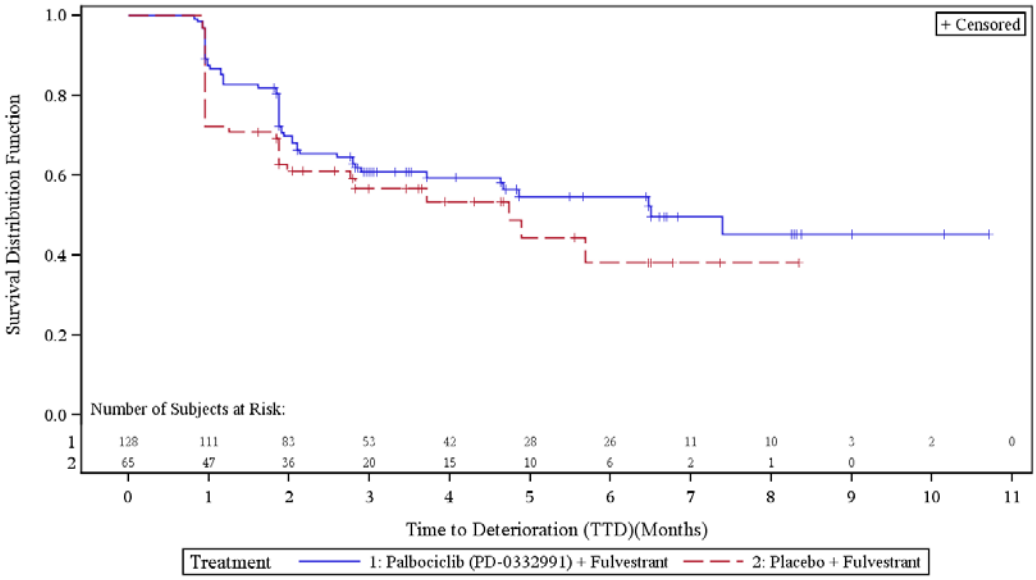

Abbildung 275: Kaplan-Meier-Plot für Globaler Gesundheitsstatus: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**)

Rollenfunktion

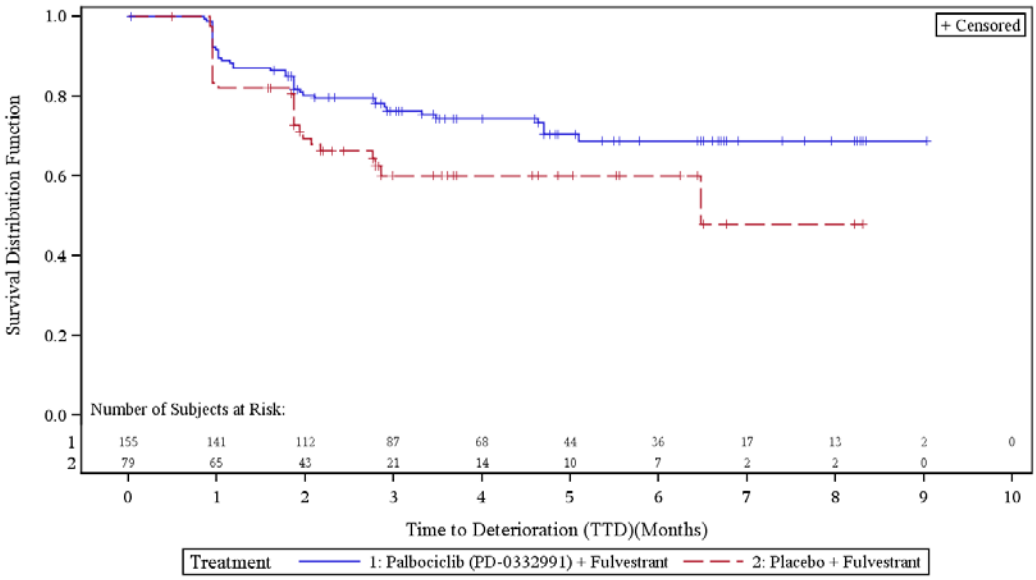

Abbildung 276: Kaplan-Meier-Plot für Rollenfunktion: Viszerale Metastasen – ja (**postmenopausale Patientinnen**)

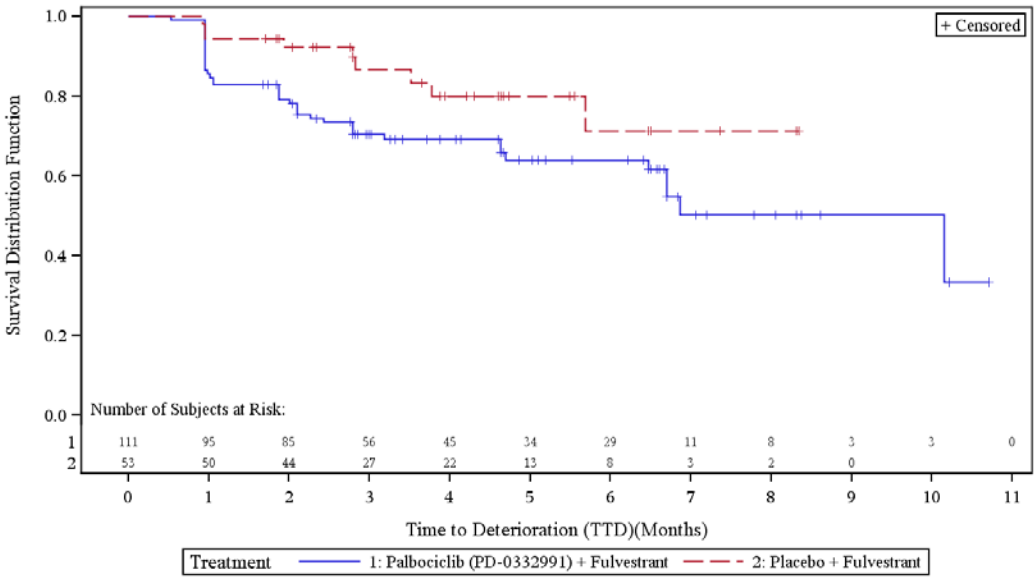

Abbildung 277: Kaplan-Meier-Plot für Rollenfunktion: Viszerale Metastasen – nein (**postmenopausale Patientinnen**)

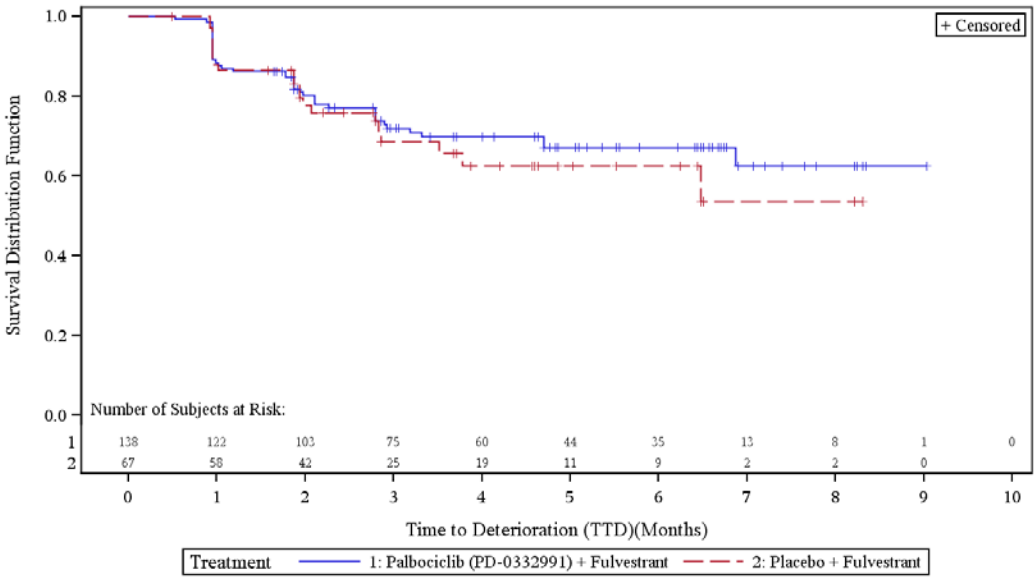

Abbildung 278: Kaplan-Meier-Plot für Rollenfunktion: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**)

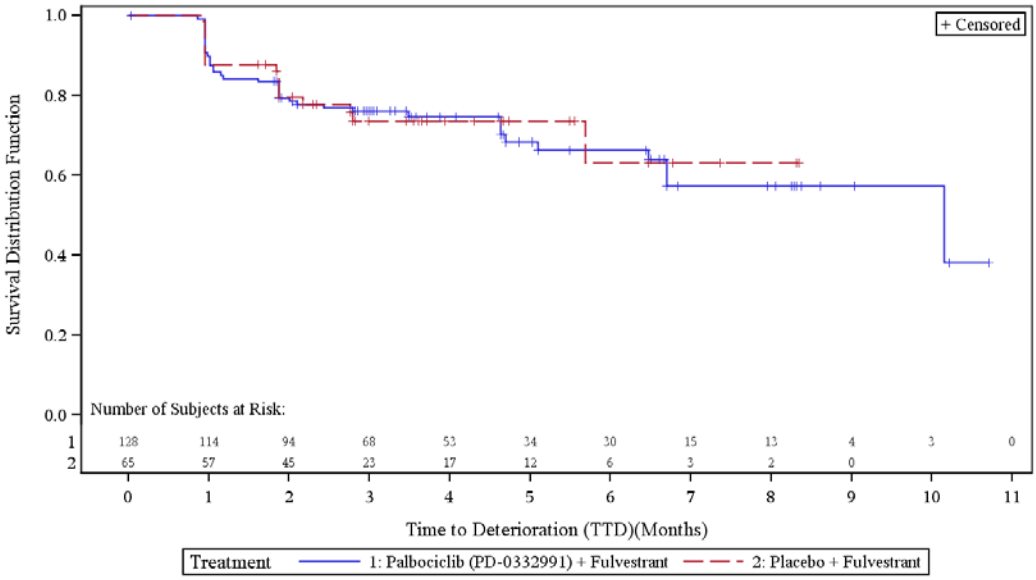

Abbildung 279: Kaplan-Meier-Plot für Rollenfunktion: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**)

Körperliche Funktion

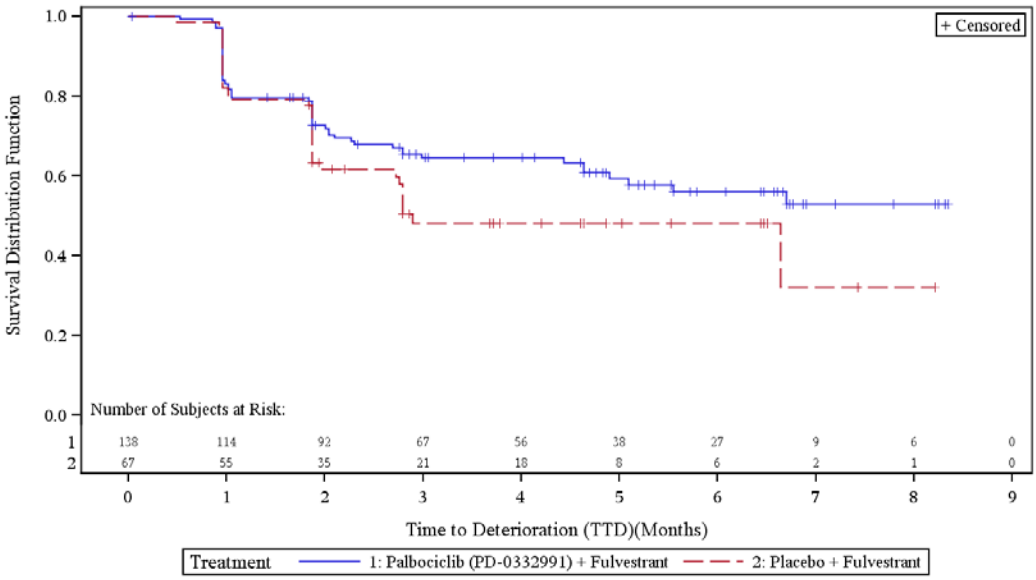

Abbildung 280: Kaplan-Meier-Plot für Körperliche Funktion: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**)

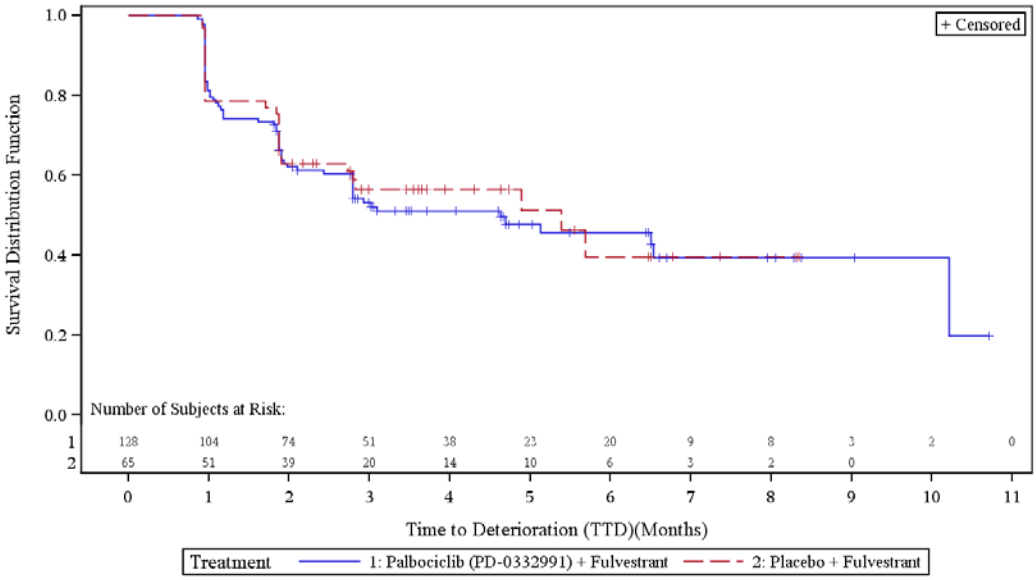

Abbildung 281: Kaplan-Meier-Plot für Körperliche Funktion: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**)

Emotionale Funktion

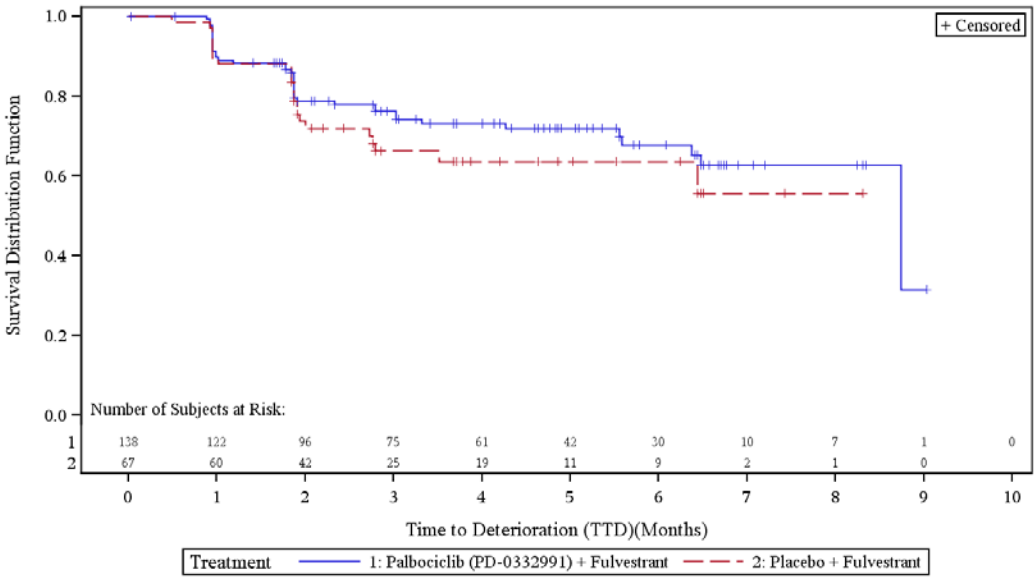

Abbildung 282: Kaplan-Meier-Plot für Emotionale Funktion: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**)

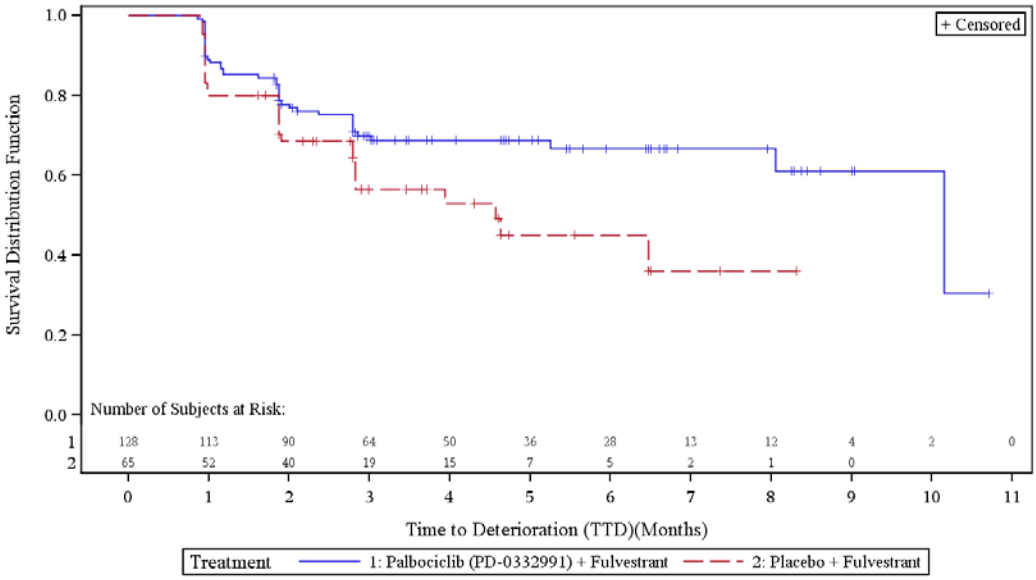

Abbildung 283: Kaplan-Meier-Plot für Emotionale Funktion: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**)

Kognitive Funktion

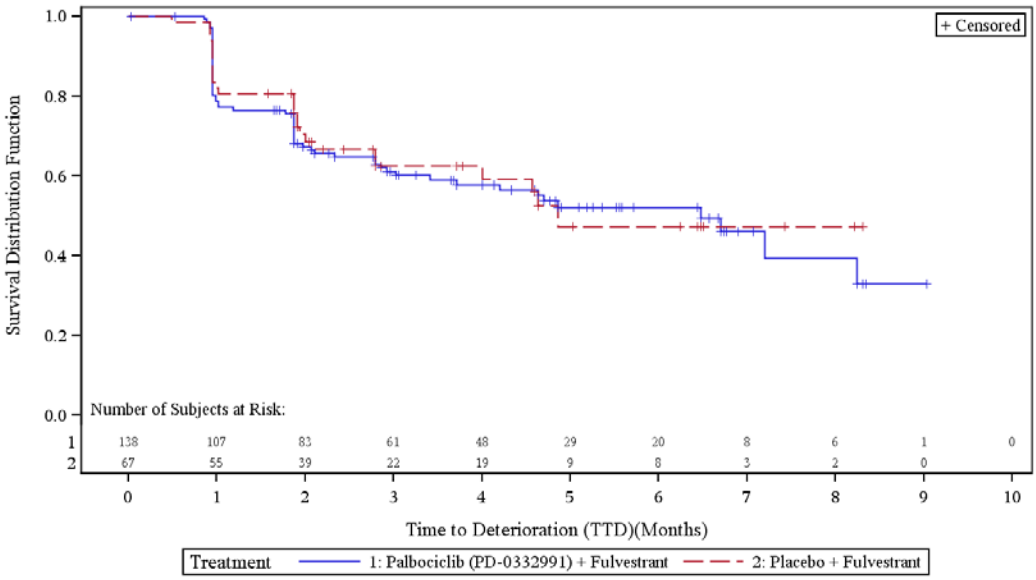

Abbildung 284: Kaplan-Meier-Plot für Kognitive Funktion: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**)

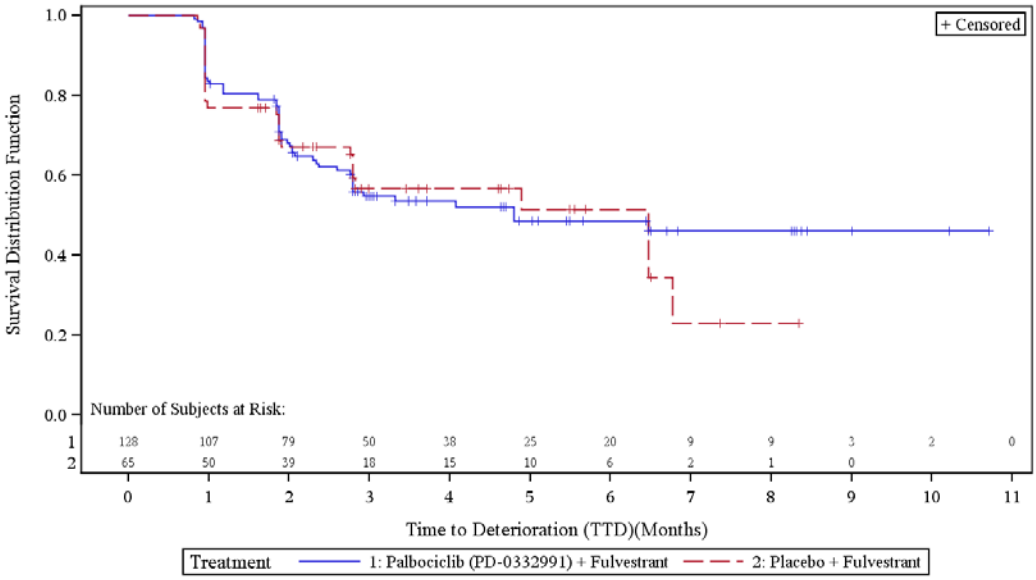

Abbildung 285: Kaplan-Meier-Plot für Kognitive Funktion: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**)

Soziale Funktion

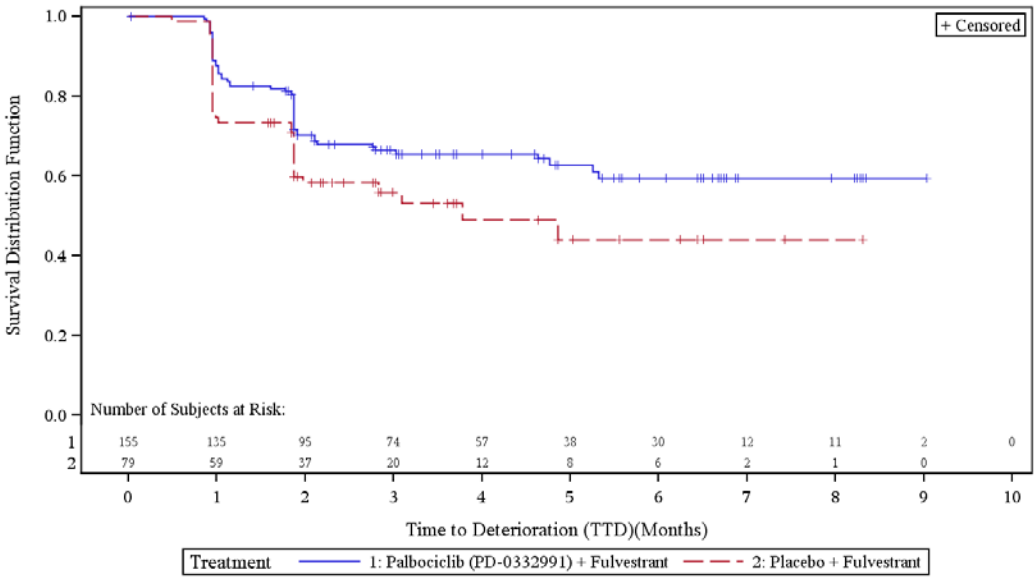

Abbildung 286: Kaplan-Meier-Plot für Soziale Funktion: Viszerale Metastasen – ja (**postmenopausale Patientinnen**)

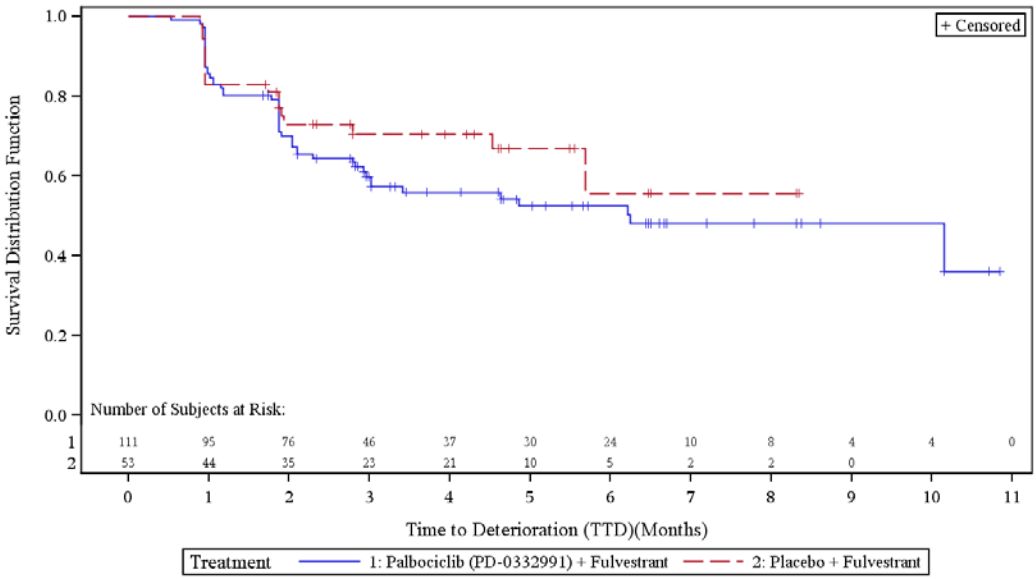

Abbildung 287: Kaplan-Meier-Plot für Soziale Funktion: Viszerale Metastasen – nein (**postmenopausale Patientinnen**)

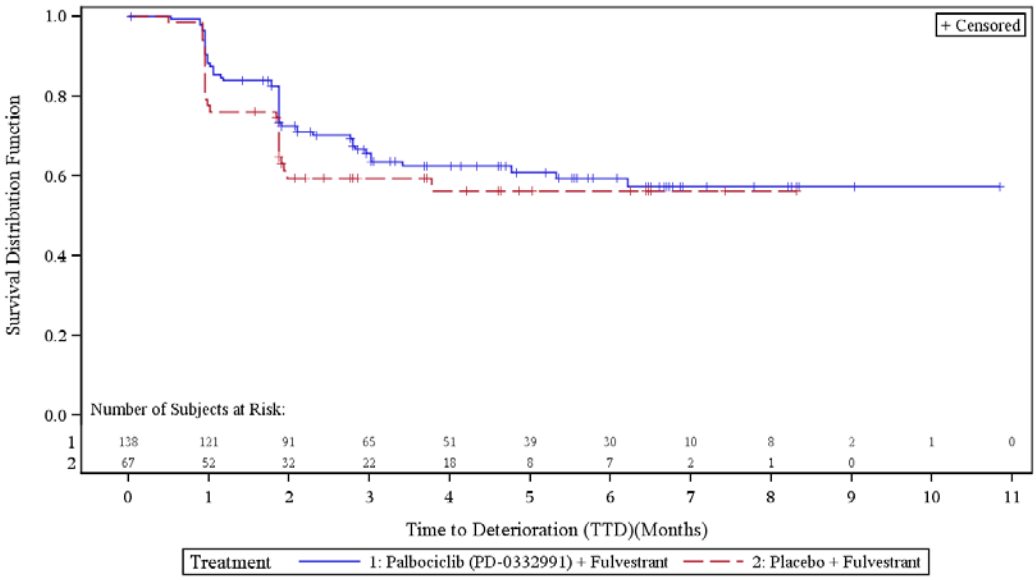

Abbildung 288: Kaplan-Meier-Plot für Soziale Funktion: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**)

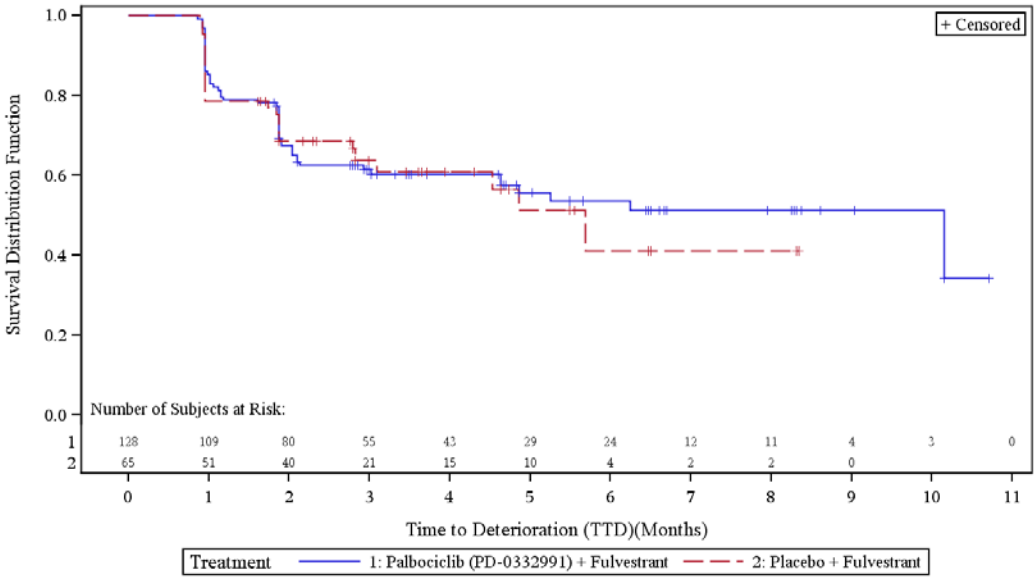

Abbildung 289: Kaplan-Meier-Plot für Soziale Funktion: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**)

Körperbild

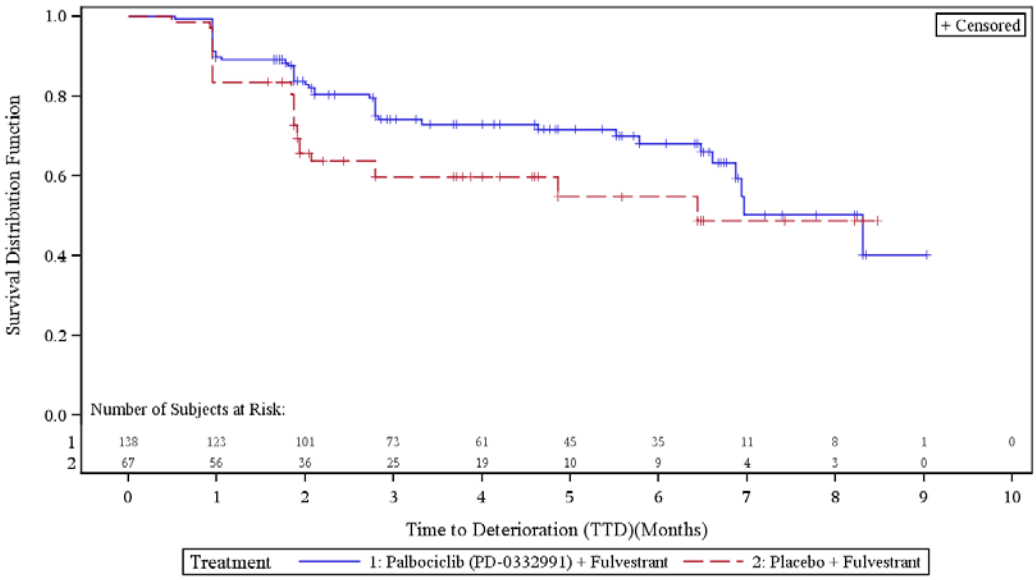

Abbildung 290: Kaplan-Meier-Plot für Körperbild: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**)

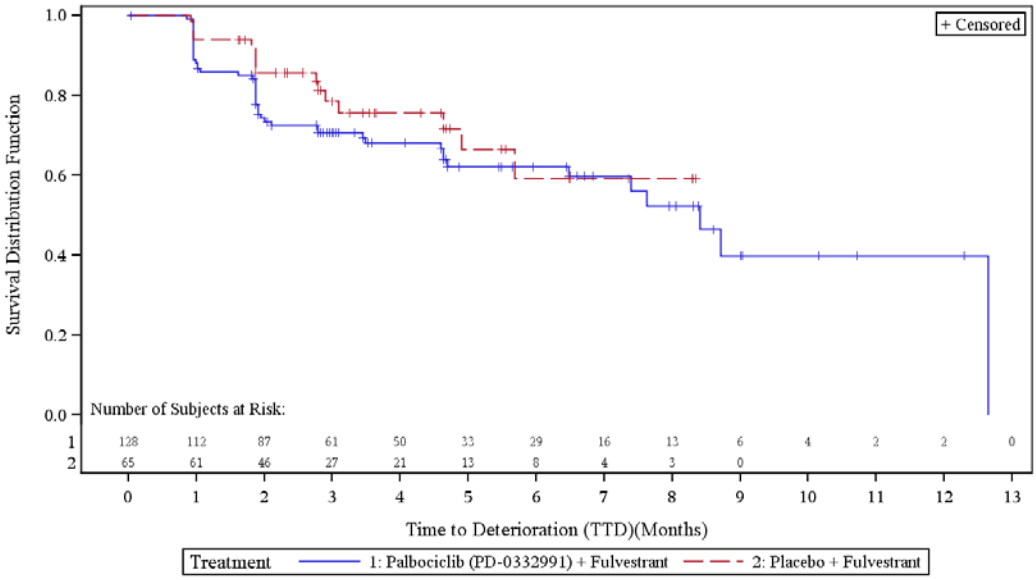

Abbildung 291: Kaplan-Meier-Plot für Körperbild: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**)

Sexuelle Aktivität

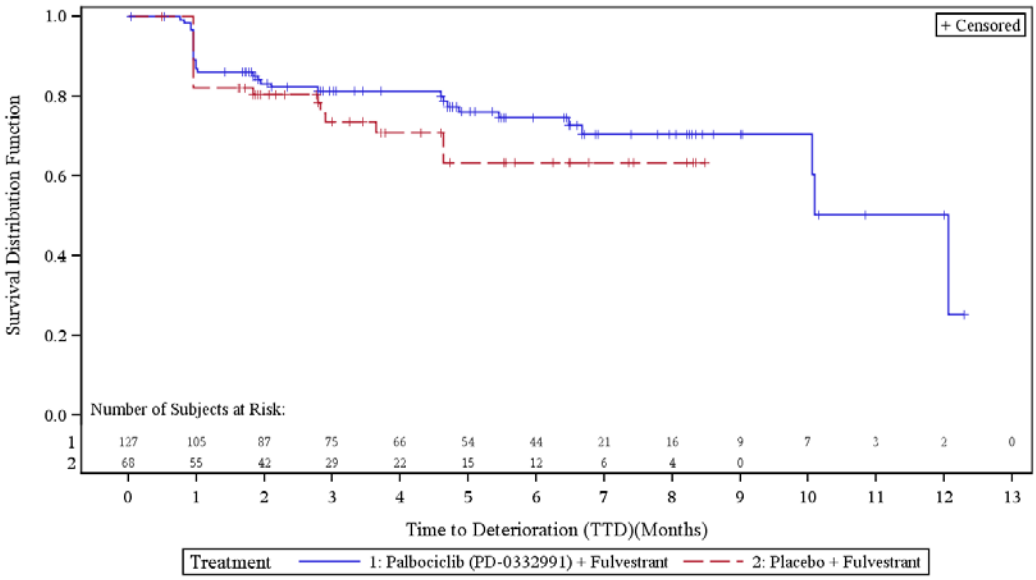

Abbildung 292: Kaplan-Meier-Plot für Sexuelle Aktivität: Region – Nordamerika (**postmenopausale Patientinnen**)

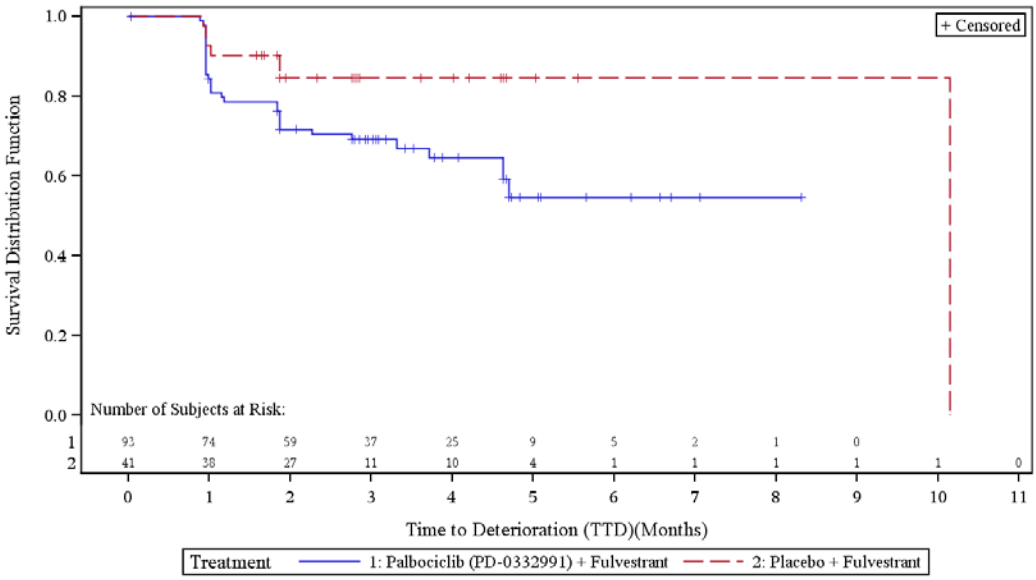

Abbildung 293: Kaplan-Meier-Plot für Sexuelle Aktivität: Region – Europa (**postmenopausale Patientinnen**)

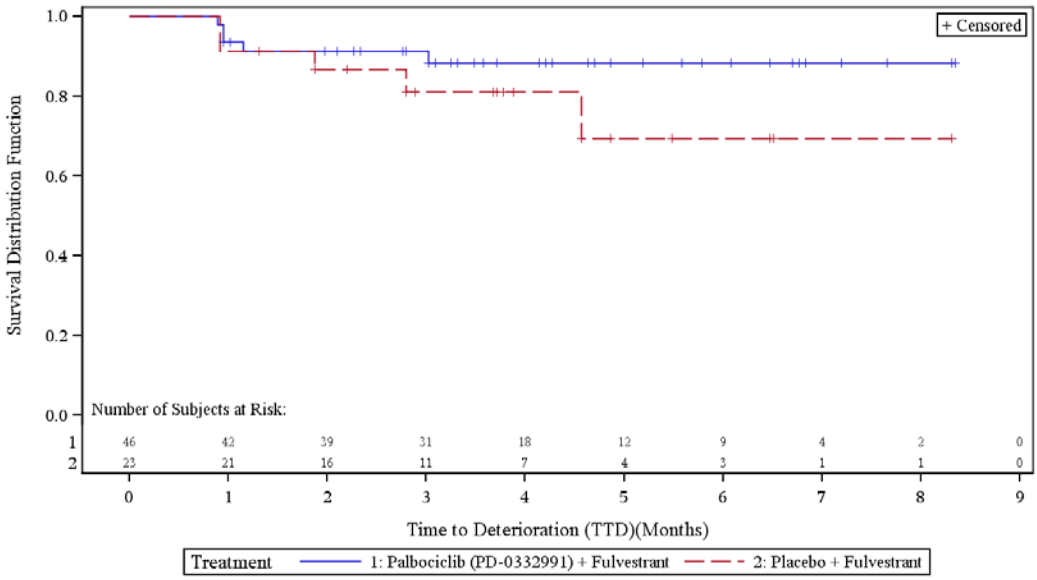

Abbildung 294: Kaplan-Meier-Plot für Sexuelle Aktivität: Region – Asien-Pazifik (**postmenopausale Patientinnen**)

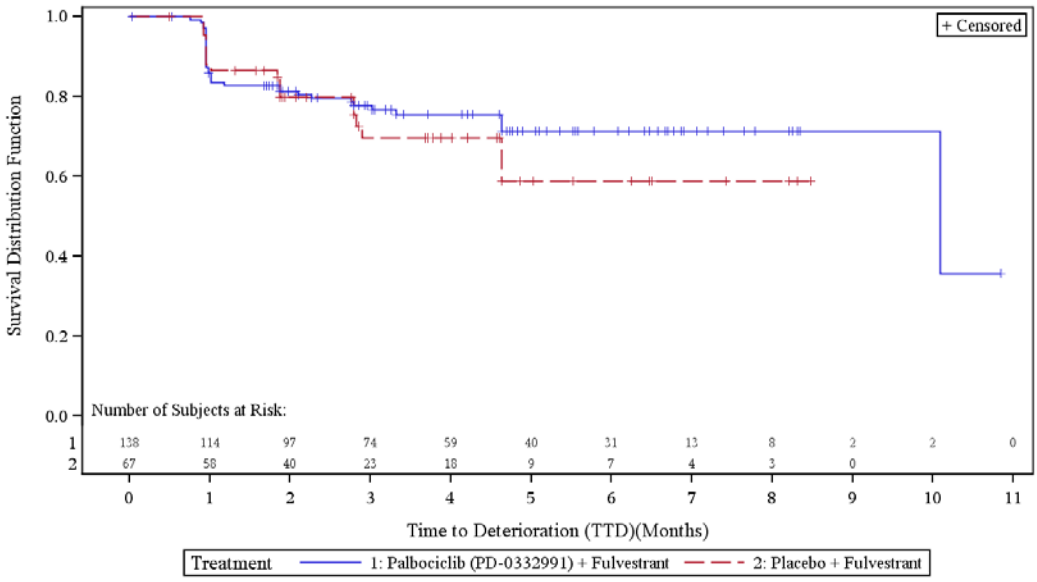

Abbildung 295: Kaplan-Meier-Plot für Sexuelle Aktivität: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**)

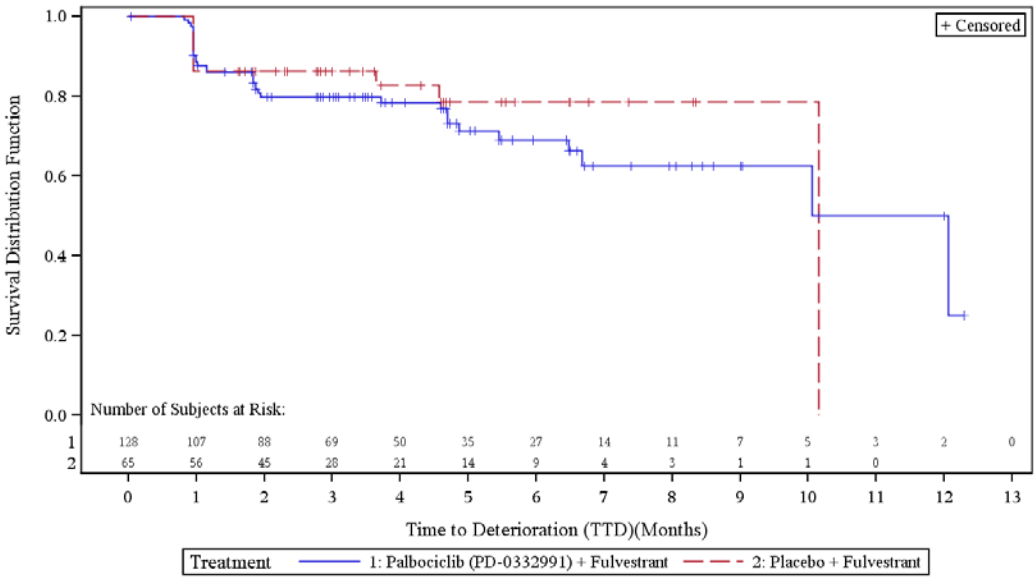

Abbildung 296: Kaplan-Meier-Plot für Sexuelle Aktivität: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen)**

Sexuelles Vergnügen

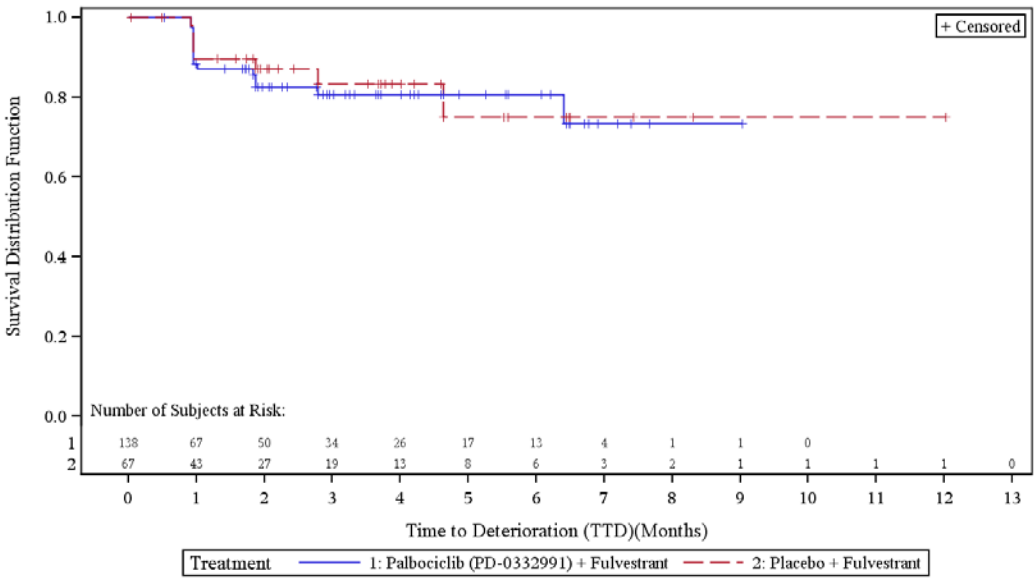

Abbildung 297: Kaplan-Meier-Plot für Freude an Sex: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**)

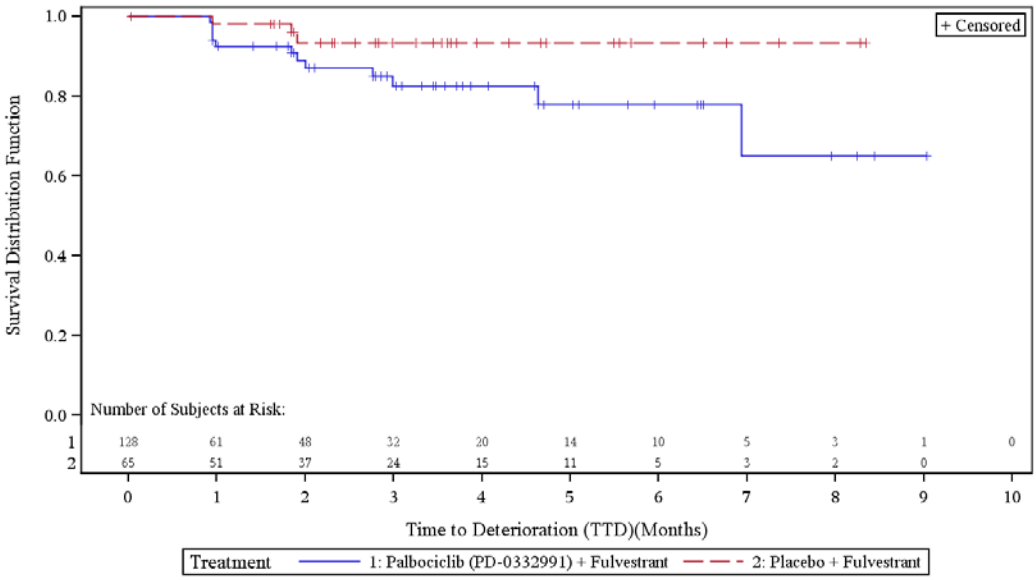

Abbildung 298: Kaplan-Meier-Plot für Freude an Sex: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**)

Zukunftsperspektive

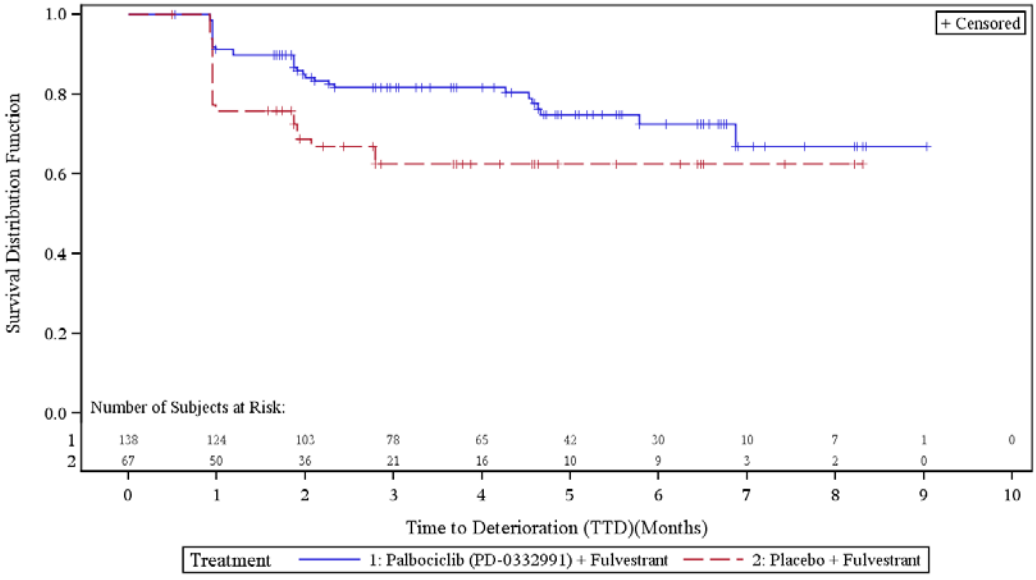

Abbildung 299: Kaplan-Meier-Plot für Zukunftsperspektive: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**)

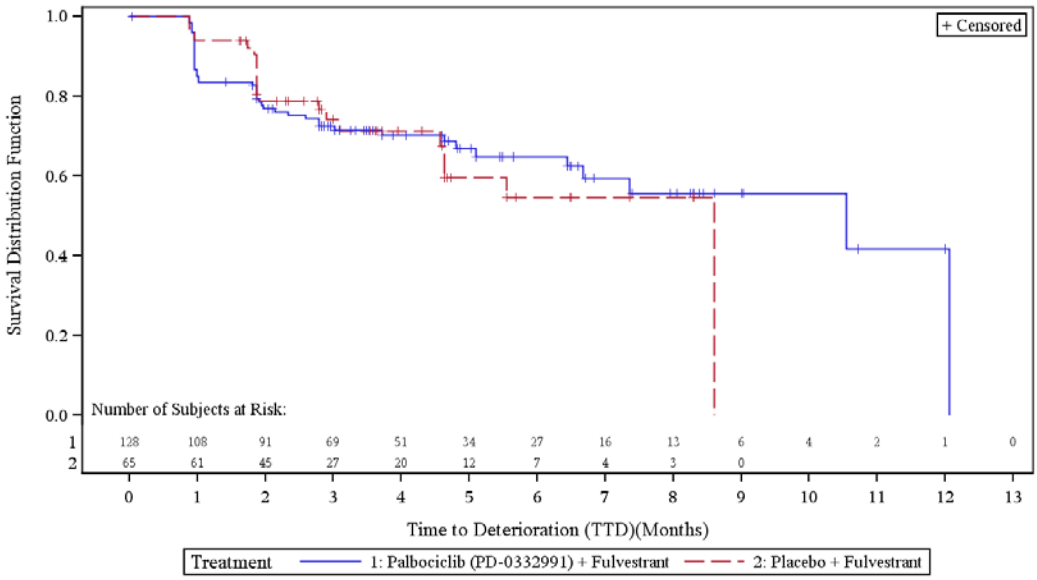

Abbildung 300: Kaplan-Meier-Plot für Zukunftsperspektive: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**)

Tabelle 4-88: Subgruppenergebnisse für Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, PRO-Analysis-Set, **prä-/perimenopausale Patientinnen**)

Endpunkt **Merkmal**	**Ausprägung**	**Palbociclib+Fulvestrant n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Placebo+Fulvestrant n/N (%) Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert[b]**
EORTC QLQ-C30: Globaler Gesundheitsstatus (TTD)				
Geografische Region	Asien-Pazifik	13/30 (43,3) 4,6 [2,8; NE]	4/11 (36,4) NE [1,9; NE]	1,44 [0,47; 4,45]; 0,5226
	Europa	5/14 (35,7) 6,2 [2,8; NE]	4/12 (33,3) NE [0,9; NE]	0,88 [0,23; 3,29]; 0,8445
	Nordamerika	10/25 (0,0) NE [1,9; NE]	7/11 (63,6) 1,9 [1,0; 2,8]	0,44 [0,17; 1,19]; 0,0925
EORTC QLQ-BR23: Körperbild (TTD)				
Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien	nein	10/18 (5,6) 2,1 [1,0; NE]	1/10 (10,0) NE [2,8; NE]	7,96 [1,01; 62,59]; 0,0198
	ja	16/51 (31,4) 8,5 [4,7; NE]	8/24 (33,3) NE [1,9; NE]	0,69 [0,29; 1,62]; 0,4071
EORTC QLQ-BR23: Zukunftsperspektive (TTD)				
Geografische Region	Asien-Pazifik	13/30 (3,3) 8,5 [1,9; NE]	2/11 (18,2) NE [2,0; NE]	2,51 [0,56; 11,24]; 0,2247
	Europa	1/14 (7,1) NE [NE; NE]	3/12 (25,0) NE [1,0; NE]	0,22 [0,02; 2,10]; 0,1474

Endpunkt **Merkmal**	**Ausprägung**	**Palbociclib+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Placebo+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**HR [95%-KI]; p-Wert[b]**
	Nordamerika	7/25 (28,0) NE [6,5; NE]	3/11 (27,3) NE [1,0; NE]	0,74 [0,18; 2,99]; 0,6709
Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien	nein	8/18 (44,4) 6,5 [1,0; NE]	2/10 (20,0) NE [0,9; NE]	2,47 [0,52; 11,65]; 0,2380
	ja	13/51 (25,5) 8,5 [7,3; NE]	6/24 (25,0) NE [2,0; NE]	0,76 [0,28; 2,06]; 0,5873

a: schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage
b: zweiseitiger p-Wert des unstratifizierten Log-Rank Tests
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; QL-BR23: Quality of Life Questionnaire Breast 23; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; TTD: Zeit bis zur Verschlechterung

Zukunftsperspektive

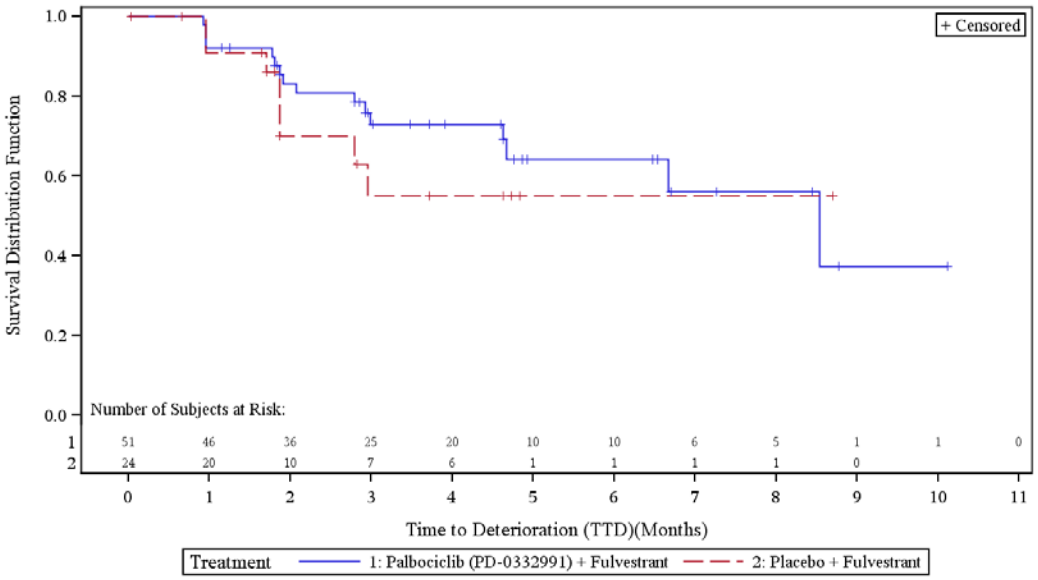

Abbildung 301: Kaplan-Meier-Plot für Körperbild: Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien – ja (**prä-/perimenopausale Patientinnen**)

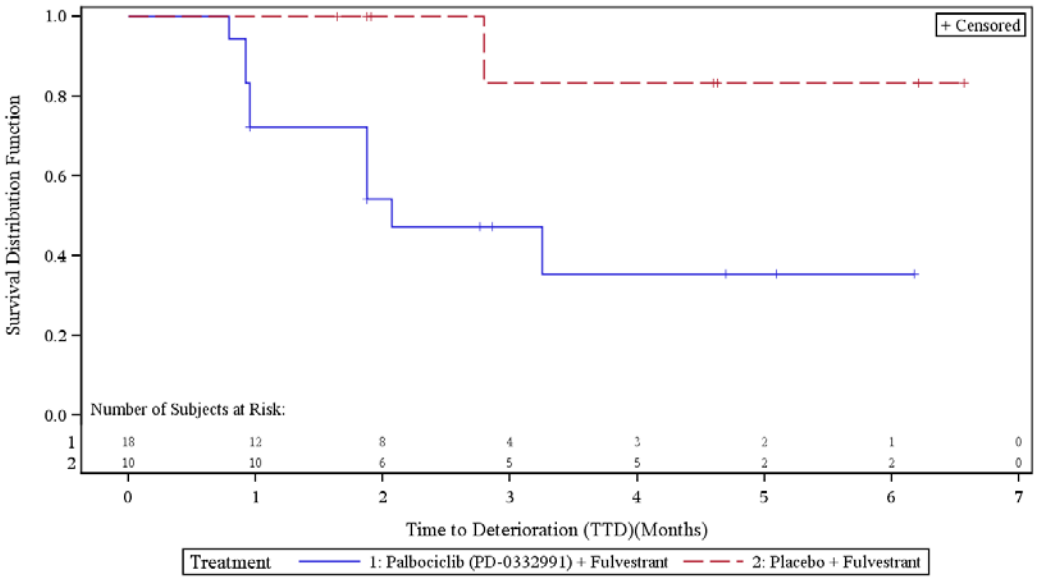

Abbildung 302: Kaplan-Meier-Plot für Körperbild: Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien – nein (**prä-/perimenopausale Patientinnen**)

4.3.1.3.7.5 Subgruppenergebnisse zu Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-89: Subgruppenergebnisse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, Safety-Analysis-Set, **Gesamtpopulation**)

Endpunkt **Merkmal**	**Ausprägung**	**Palbociclib+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Placebo+Fulvestrant** **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]**
SUE				
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	13/133 (9,8) NE [NE; NE]	7/68 (10,3) NE [NE; NE]	0,94 [0,38; 2,37]; 0,9050 0,95 [0,40; 2,27]; 0,9072 0,94 [0,36; 2,49]; 0,9073 -0,01 [-0,09; 0,08]; 0,9080
	ja	20/212 (9,4) NE [NE; NE]	17/104 (16,3) NE [10,5; NE]	0,56 [0,30; 1,07]; 0,0775 0,58 [0,32; 1,05]; 0,0737 0,53 [0,27; 1,07]; 0,0758 -0,07 [-0,15; 0,01]; 0,0954
Therapieabbruch aufgrund UE				
Alter	<65 Jahre	12/259 (4,6) NE [NE; NE]	3/129 (2,3) NE [NE; NE]	2,01 [0,57; 7,12]; 0,2696 1,99 [0,57; 6,94]; 0,2788 2,04 [0,57; 7,36]; 0,2760 0,02 [-0,01; 0,06]; 0,2152
	≥65 Jahre	1/86 (1,2) NE [NE; NE]	4/43 (9,3) NE [NE; NE]	0,12 [0,01; 1,06]; 0,0222 0,13 [0,01; 1,08]; 0,0592 0,11 [0,01; 1,06]; 0,0563 -0,08 [-0,17; 0,01]; 0,0754

Endpunkt **Merkmal**	**Ausprägung**	**Palbociclib+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Placebo+Fulvestrant** **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]**
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	3/133 (2,3) NE [NE; NE]	2/68 (2,9) NE [NE; NE]	0,77 [0,13; 4,60]; 0,7729 0,77 [0,13; 4,48]; 0,7683 0,76 [0,12; 4,67]; 0,7684 -0,01 [-0,05; 0,04]; 0,7770
	ja	10/212 (4,7) NE [NE; NE]	5/104 (4,8) NE [NE; NE]	0,98 [0,34; 2,87]; 0,9695 0,98 [0,34; 2,80]; 0,9716 0,98 [0,33; 2,95]; 0,9716 0,00 [-0,05; 0,05]; 0,9717
UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4				
Geografische Region	Asien-Pazifik	68/77 (88,3) 0,5 [0,5; 0,9]	6/36 (16,7) NE [NE; NE]	11,90 [5,11; 27,72]; <0,0001 5,30 [2,54; 11,05]; <0,0001 37,78 [12,34; 115,64]; <0,0001 0,72 [0,58; 0,86]; <0,0001
	Europa	72/111 (64,9) 1,4 [1,0; 2,7]	7/55 (12,7) NE [NE; NE]	8,05 [3,69; 17,55]; <0,0001 5,10 [2,52; 10,32]; <0,0001 12,66 [5,23; 30,63]; <0,0001 0,52 [0,40; 0,65]; <0,0001
	Nordamerika	102/157 (65,0) 1,0 [0,9; 1,7]	18/81 (22,2) NE [NE; NE]	4,23 [2,56; 6,99]; <0,0001 2,92 [1,91; 4,46]; <0,0001 6,49 [3,50; 12,04]; <0,0001 0,43 [0,31; 0,54]; <0,0001

Endpunkt **Merkmal**	**Ausprägung**	**Palbociclib+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Placebo+Fulvestrant** **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]**
Viszerale Metastasen	nein	99/140 (70,7) 1,0 [0,6; 1,4]	8/67 (11,9) NE [NE; NE]	9,74 [4,73; 20,08]; <0,0001 5,92 [3,06; 11,45]; <0,0001 17,81 [7,82; 40,57]; <0,0001 0,59 [0,48; 0,70]; <0,0001
	ja	143/205 (69,8) 1,0 [0,9; 1,2]	23/105 (21,9) NE [NE; NE]	4,96 [3,19; 7,72]; <0,0001 3,18 [2,19; 4,62]; <0,0001 8,22 [4,74; 14,25]; <0,0001 0,48 [0,38; 0,58]; <0,0001
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	85/133 (63,9) 1,0 [0,9; 1,9]	7/68 (10,3) NE [NE; NE]	9,19 [4,24; 19,90]; <0,0001 6,21 [3,04; 12,67]; <0,0001 15,43 [6,54; 36,41]; <0,0001 0,54 [0,43; 0,65]; <0,0001
	ja	157/212 (74,1) 1,0 [0,6; 1,0]	24/104 (23,1) NE [NE; NE]	5,42 [3,52; 8,35]; <0,0001 3,21 [2,24; 4,60]; <0,0001 9,52 [5,49; 16,49]; <0,0001 0,51 [0,41; 0,61]; <0,0001
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Neutropenie				
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	82/133 (61,7) 1,4 [0,9; 2,8]	2/68 (2,9) NE [NE; NE]	31,24 [7,67; 127,19]; <0,0001 20,96 [5,32; 82,65]; <0,0001 53,06 [12,45; 226,09]; <0,0001 0,59 [0,50; 0,68]; <0,0001

Endpunkt **Merkmal**	**Ausprägung**	**Palbociclib+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Placebo+Fulvestrant** **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]**
	ja	127/212 (59,9) 1,1 [1,0; 2,7]	1/104 (1,0) NE [NE; NE]	94,24 [13,18; 673,99]; <0,0001 62,30 [8,83; 439,49]; <0,0001 153,89 [21,07; 1124,15]; <0,0001 0,59 [0,52; 0,66]; <0,0001
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Anämie				
Viszerale Metastasen	nein	38/140 (27,1) NE [NE; NE]	4/67 (6,0) NE [NE; NE]	5,08 [1,81; 14,23]; 0,0006 4,55 [1,69; 12,21]; 0,0027 5,87 [2,00; 17,23]; 0,0013 0,21 [0,12; 0,30]; <0,0001
	ja	50/205 (24,4) NE [NE; NE]	13/105 (12,4) NE [NE; NE]	2,03 [1,10; 3,74]; 0,0201 1,97 [1,12; 3,46]; 0,0183 2,28 [1,18; 4,43]; 0,0146 0,12 [0,03; 0,21]; 0,0063
ECOG-PS	0	45/205 (22,0) NE [NE; NE]	7/114 (6,1) NE [NE; NE]	3,88 [1,75; 8,61]; 0,0003 3,57 [1,67; 7,66]; 0,0011 4,30 [1,87; 9,89]; 0,0006 0,16 [0,09; 0,23]; <0,0001
	1	43/140 (30,7) NE [NE; NE]	10/58 (17,2) NE [NE; NE]	1,82 [0,91; 3,62]; 0,0857 1,78 [0,96; 3,30]; 0,0663 2,13 [0,99; 4,60]; 0,0546 0,13 [0,01; 0,26]; 0,0327

Endpunkt **Merkmal**	**Ausprägung**	**Palbociclib+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Placebo+Fulvestrant** **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]**
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	35/133 (26,3) NE [NE; NE]	10/68 (14,7) NE [NE; NE]	1,85 [0,92; 3,74]; 0,0809 1,79 [0,94; 3,39]; 0,0744 2,07 [0,96; 4,49]; 0,0652 0,12 [0,00; 0,23]; 0,0434
	ja	53/212 (25,0) NE [9,0; NE]	7/104 (6,7) NE [NE; NE]	4,09 [1,86; 8,99]; 0,0001 3,71 [1,75; 7,88]; 0,0006 4,62 [2,02; 10,57]; 0,0003 0,18 [0,11; 0,26]; <0,0001
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Leukopenie				
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	25/133 (18,8) NE [NE; NE]	1/68 (1,5) NE [NE; NE]	13,82 [1,87; 102,03]; 0,0007 12,78 [1,77; 92,33]; 0,0115 15,51 [2,05; 117,13]; 0,0079 0,17 [0,10; 0,25]; <0,0001
	ja	45/212 (21,2) NE [NE; NE]	1/104 (1,0) NE [NE; NE]	24,71 [3,41; 179,20]; <0,0001 22,08 [3,09; 157,93]; 0,0021 27,75 [3,77; 204,42]; 0,0011 0,20 [0,14; 0,26]; <0,0001
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Thrombozytopenie				
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	15/133 (11,3) NE [NE; NE]	0/68 (0,0) NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; 15,96 [0,97; 262,80]; 0,0526 17,92 [1,06; 304,22]; 0,0458 0,11 [0,06; 0,17]; 0,0001

Endpunkt **Merkmal**	**Ausprägung**	**Palbociclib+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Placebo+Fulvestrant** **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]**
	ja	25/212 (11,8) NE [NE; NE]	0/104 (0,0) NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; 25,14 [1,55; 408,94]; 0,0235 28,42 [1,71; 471,68]; 0,0195 0,12 [0,07; 0,16]; <0,0001
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Febrile Neutropenie				
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	2/133 (1,5) NE [NE; NE]	1/68 (1,5) NE [NE; NE]	1,03 [0,09; 11,36]; 0,9803 1,02 [0,09; 11,08]; 0,9854 1,02 [0,09; 11,49]; 0,9854 0,00 [-0,03; 0,04]; 0,9853
	ja	0/212 (0,0) NE [NE; NE]	0/104 (0,0) NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; n. b. n. b. 0,00 [-0,01; 0,01]; 1,0000
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Fatigue				
Viszerale Metastasen	nein	58/140 (41,4) NE [5,1; NE]	13/67 (19,4) NE [NE; NE]	2,36 [1,29; 4,30]; 0,0039 2,14 [1,26; 3,61]; 0,0047 2,94 [1,47; 5,87]; 0,0023 0,22 [0,10; 0,35]; 0,0006
	ja	73/205 (35,6) NE [6,7; NE]	33/105 (31,4) NE [NE; NE]	1,07 [0,71; 1,61]; 0,7462 1,13 [0,81; 1,59]; 0,4678 1,21 [0,73; 1,99]; 0,4629 0,04 [-0,07; 0,15]; 0,4578

Endpunkt **Merkmal**	**Ausprägung**	**Palbociclib+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Placebo+Fulvestrant** **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]**
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	50/133 (37,6) NE [6,5; NE]	18/68 (26,5) NE [NE; NE]	1,43 [0,83; 2,45]; 0,1895 1,42 [0,90; 2,23]; 0,1287 1,67 [0,88; 3,18]; 0,1165 0,11 [-0,02; 0,24]; 0,1020
	ja	81/212 (38,2) NE [NE; NE]	28/104 (26,9) NE [NE; NE]	1,42 [0,92; 2,18]; 0,1062 1,42 [0,99; 2,03]; 0,0566 1,68 [1,00; 2,81]; 0,0485 0,11 [0,01; 0,22]; 0,0396
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Asthenie				
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	13/133 (9,8) NE [NE; NE]	1/68 (1,5) NE [NE; NE]	6,85 [0,90; 52,39]; 0,0312 6,65 [0,89; 49,75]; 0,0651 7,26 [0,93; 56,71]; 0,0588 0,08 [0,03; 0,14]; 0,0050
	ja	10/212 (4,7) NE [NE; NE]	7/104 (6,7) NE [NE; NE]	0,68 [0,26; 1,80]; 0,4383 0,70 [0,27; 1,79]; 0,4571 0,69 [0,25; 1,86]; 0,4582 -0,02 [-0,08; 0,04]; 0,4807
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Übelkeit				
Viszerale Metastasen	nein	45/140 (32,1) NE [NE; NE]	14/67 (20,9) 10,8 [10,8; NE]	1,67 [0,92; 3,05]; 0,0889 1,54 [0,91; 2,60]; 0,1075 1,79 [0,90; 3,57]; 0,0959 0,11 [-0,01; 0,24]; 0,0763

Endpunkt **Merkmal**	**Ausprägung**	**Palbociclib+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Placebo+Fulvestrant** **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]**
	ja	55/205 (26,8) NE [NE; NE]	31/105 (29,5) NE [NE; NE]	0,89 [0,57; 1,39]; 0,6177 0,91 [0,63; 1,32]; 0,6142 0,88 [0,52; 1,47]; 0,6161 -0,03 [-0,13; 0,08]; 0,6192
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	34/133 (25,6) NE [NE; NE]	16/68 (23,5) NE [NE; NE]	1,11 [0,61; 2,02]; 0,7231 1,09 [0,65; 1,82]; 0,7534 1,12 [0,56; 2,21]; 0,7523 0,02 [-0,10; 0,15]; 0,7500
	ja	66/212 (31,1) NE [NE; NE]	29/104 (27,9) 10,8 [10,8; NE]	1,16 [0,75; 1,79]; 0,5126 1,12 [0,77; 1,61]; 0,5577 1,17 [0,70; 1,96]; 0,5543 0,03 [-0,07; 0,14]; 0,5496
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Diarrhö				
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	20/133 (15,0) NE [NE; NE]	15/68 (22,1) NE [NE; NE]	0,66 [0,34; 1,29]; 0,2219 0,68 [0,37; 1,25]; 0,2125 0,63 [0,30; 1,32]; 0,2167 -0,07 [-0,19; 0,05]; 0,2346
	ja	46/212 (21,7) NE [NE; NE]	15/104 (14,4) NE [NE; NE]	1,55 [0,86; 2,78]; 0,1373 1,50 [0,88; 2,56]; 0,1335 1,64 [0,87; 3,11]; 0,1261 0,07 [-0,01; 0,16]; 0,1028
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Erbrechen				

Endpunkt **Merkmal**	**Ausprägung**	**Palbociclib+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Placebo+Fulvestrant** **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]**
Viszerale Metastasen	nein	24/140 (17,1) NE [NE; NE]	6/67 (9,0) NE [NE; NE]	2,02 [0,83; 4,96]; 0,1143 1,91 [0,82; 4,46]; 0,1324 2,10 [0,82; 5,42]; 0,1237 0,08 [-0,01; 0,17]; 0,0831
	ja	26/205 (12,7) NE [NE; NE]	15/105 (14,3) NE [NE; NE]	0,87 [0,46; 1,64]; 0,6606 0,89 [0,49; 1,60]; 0,6928 0,87 [0,44; 1,73]; 0,6936 -0,02 [-0,10; 0,06]; 0,6980
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	16/133 (12,0) NE [NE; NE]	4/68 (5,9) NE [NE; NE]	2,13 [0,71; 6,38]; 0,1658 2,05 [0,71; 5,88]; 0,1842 2,19 [0,70; 6,82]; 0,1772 0,06 [-0,02; 0,14]; 0,1255
	ja	34/212 (16,0) NE [NE; NE]	17/104 (16,3) NE [NE; NE]	0,97 [0,54; 1,74]; 0,9173 0,98 [0,58; 1,67]; 0,9441 0,98 [0,52; 1,85]; 0,9442 0,00 [-0,09; 0,08]; 0,9443
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Stomatitis				
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	15/133 (11,3) NE [NE; NE]	2/68 (2,9) NE [NE; NE]	4,07 [0,93; 17,79]; 0,0434 3,83 [0,90; 16,29]; 0,0685 4,19 [0,93; 18,91]; 0,0620 0,08 [0,02; 0,15]; 0,0149

Endpunkt **Merkmal**	**Ausprägung**	**Palbociclib+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Placebo+Fulvestrant** **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]**
	ja	25/212 (11,8) NE [NE; NE]	2/104 (1,9) NE [NE; NE]	6,48 [1,53; 27,38]; 0,0034 6,13 [1,48; 25,40]; 0,0124 6,82 [1,58; 29,37]; 0,0100 0,10 [0,05; 0,15]; 0,0001
Erkrankungen des Nervensystems: Kopfschmerzen				
Viszerale Metastasen	nein	28/140 (20,0) NE [NE; NE]	8/67 (11,9) 12,4 [NE; NE]	1,98 [0,86; 4,53]; 0,1000 1,68 [0,81; 3,48]; 0,1660 1,84 [0,79; 4,30]; 0,1567 0,08 [-0,02; 0,18]; 0,1217
	ja	45/205 (22,0) NE [NE; NE]	22/105 (21,0) NE [8,4; NE]	1,01 [0,61; 1,69]; 0,9584 1,05 [0,67; 1,65]; 0,8401 1,06 [0,60; 1,89]; 0,8398 0,01 [-0,09; 0,11]; 0,8389
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	28/133 (21,1) NE [NE; NE]	6/68 (8,8) NE [NE; NE]	2,51 [1,04; 6,06]; 0,0341 2,39 [1,04; 5,48]; 0,0405 2,76 [1,08; 7,03]; 0,0338 0,12 [0,03; 0,22]; 0,0132
	ja	45/212 (21,2) NE [NE; NE]	24/104 (23,1) 12,4 [8,4; 12,4]	0,92 [0,56; 1,53]; 0,7621 0,92 [0,59; 1,42]; 0,7073 0,90 [0,51; 1,58]; 0,7084 -0,02 [-0,12; 0,08]; 0,7111

Endpunkt **Merkmal**	**Ausprägung**	**Palbociclib+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Placebo+Fulvestrant** **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]**
Erkrankungen des Nervensystems: Schwindelgefühl				
Alter	<65 Jahre	34/259 (13,1) NE [NE; NE]	12/129 (9,3) NE [NE; NE]	1,42 [0,73; 2,73]; 0,2981 1,41 [0,76; 2,63]; 0,2788 1,47 [0,74; 2,95]; 0,2744 0,04 [-0,03; 0,10]; 0,2476
	≥65 Jahre	3/86 (3,5) NE [NE; NE]	4/43 (9,3) NE [NE; NE]	0,36 [0,08; 1,61]; 0,1639 0,38 [0,09; 1,60]; 0,1854 0,35 [0,08; 1,65]; 0,1857 -0,06 [-0,15; 0,04]; 0,2308
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	10/133 (7,5) NE [NE; NE]	2/68 (2,9) NE [NE; NE]	2,59 [0,57; 11,83]; 0,2018 2,56 [0,58; 11,34]; 0,2169 2,68 [0,57; 12,61]; 0,2113 0,05 [-0,01; 0,11]; 0,1360
	ja	27/212 (12,7) NE [NE; NE]	14/104 (13,5) NE [NE; NE]	0,92 [0,48; 1,76]; 0,8045 0,95 [0,52; 1,73]; 0,8567 0,94 [0,47; 1,88]; 0,8569 -0,01 [-0,09; 0,07]; 0,8580
Untersuchungen: Verminderte Leukozytenzahl				
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	34/133 (25,6) NE [NE; NE]	3/68 (4,4) NE [NE; NE]	6,66 [2,04; 21,68]; 0,0003 5,79 [1,85; 18,19]; 0,0026 7,44 [2,19; 25,24]; 0,0013 0,21 [0,12; 0,30]; <0,0001

Endpunkt **Merkmal**	**Ausprägung**	**Palbociclib+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Placebo+Fulvestrant** **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]**
	ja	58/212 (27,4) NE [NE; NE]	2/104 (1,9) NE [NE; NE]	16,71 [4,08; 68,43]; <0,0001 14,23 [3,54; 57,11]; 0,0002 19,21 [4,59; 80,39]; <0,0001 0,25 [0,19; 0,32]; <0,0001
Untersuchungen: Erhöhte Aspartat-Aminotransferase				
Viszerale Metastasen	nein	9/140 (6,4) NE [NE; NE]	1/67 (1,5) NE [NE; NE]	4,35 [0,55; 34,34]; 0,1272 4,31 [0,56; 33,30]; 0,1617 4,53 [0,56; 36,55]; 0,1557 0,05 [0,00; 0,10]; 0,0527
	ja	10/205 (4,9) NE [NE; NE]	7/105 (6,7) NE [NE; NE]	0,71 [0,27; 1,87]; 0,4893 0,73 [0,29; 1,87]; 0,5134 0,72 [0,27; 1,94]; 0,5143 -0,02 [-0,07; 0,04]; 0,5320
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	7/133 (5,3) NE [NE; NE]	5/68 (7,4) NE [NE; NE]	0,69 [0,22; 2,17]; 0,5219 0,72 [0,24; 2,17]; 0,5549 0,70 [0,21; 2,29]; 0,5558 -0,02 [-0,09; 0,05]; 0,5733
	ja	12/212 (5,7) NE [NE; NE]	3/104 (2,9) NE [NE; NE]	1,97 [0,56; 6,99]; 0,2842 1,96 [0,57; 6,80]; 0,2879 2,02 [0,56; 7,32]; 0,2845 0,03 [-0,02; 0,07]; 0,2241

Endpunkt **Merkmal**	**Ausprägung**	**Palbociclib+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Placebo+Fulvestrant** **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]**
Untersuchungen: Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase				
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	1/133 (0,8) NE [NE; NE]	0/68 (0,0) NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; 1,54 [0,06; 37,42]; 0,7892 1,55 [0,06; 38,58]; 0,7890 0,01 [-0,02; 0,03]; 0,5823
	ja	0/212 (0,0) NE [NE; NE]	0/104 (0,0) NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; NA; NA; 0,00 [-0,01; 0,01]; 1,0000
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen :Arthralgie				
Viszerale Metastasen	nein	25/140 (17,9) NE [NE; NE]	11/67 (16,4) 11,1 [11,1; NE]	1,07 [0,53; 2,18]; 0,8480 1,09 [0,57; 2,08]; 0,7989 1,11 [0,51; 2,41]; 0,7983 0,01 [-0,09; 0,12]; 0,7959
	ja	20/205 (9,8) NE [NE; NE]	17/105 (16,2) NE [NE; NE]	0,55 [0,29; 1,05]; 0,0670 0,60 [0,33; 1,10]; 0,0993 0,56 [0,28; 1,12]; 0,1014 -0,06 [-0,15; 0,02]; 0,1210
ECOG-PS	0	33/205 (16,1) NE [NE; NE]	18/114 (15,8) NE [NE; NE]	0,99 [0,56; 1,76]; 0,9819 1,02 [0,60; 1,73]; 0,9427 1,02 [0,55; 1,91]; 0,9426 0,00 [-0,08; 0,09]; 0,9425

Endpunkt **Merkmal**	**Ausprägung**	**Palbociclib+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Placebo+Fulvestrant** **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]**
	1	12/140 (8,6) NE [NE; NE]	10/58 (17,2) 11,1 [11,1; NE]	0,46 [0,20; 1,07]; 0,0669 0,50 [0,23; 1,09]; 0,0796 0,45 [0,18; 1,11]; 0,0829 -0,09 [-0,19; 0,02]; 0,1146
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	16/133 (12,0) NE [NE; NE]	7/68 (10,3) NE [NE; NE]	1,18 [0,48; 2,86]; 0,7187 1,17 [0,51; 2,70]; 0,7157 1,19 [0,47; 3,05]; 0,7148 0,02 [-0,07; 0,11]; 0,7084
	ja	29/212 (13,7) NE [NE; NE]	21/104 (20,2) NE [11,1; NE]	0,63 [0,36; 1,10]; 0,1023 0,68 [0,41; 1,13]; 0,1347 0,63 [0,34; 1,16]; 0,1382 -0,07 [-0,16; 0,02]; 0,1559
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen :Rückenschmerzen				
Viszerale Metastasen	nein	20/140 (14,3) NE [8,6; NE]	6/67 (9,0) NE [NE; NE]	1,54 [0,62; 3,85]; 0,3466 1,60 [0,67; 3,79]; 0,2897 1,69 [0,65; 4,44]; 0,2831 0,05 [-0,04; 0,14]; 0,2438
	ja	19/205 (9,3) NE [NE; NE]	20/105 (19,0) NE [8,4; NE]	0,44 [0,24; 0,83]; 0,0091 0,49 [0,27; 0,87]; 0,0153 0,43 [0,22; 0,86]; 0,0159 -0,10 [-0,18; -0,01]; 0,0241

Endpunkt **Merkmal**	**Ausprägung**	**Palbociclib+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Placebo+Fulvestrant** **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]**
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	15/133 (11,3) NE [10,8; NE]	8/68 (11,8) NE [NE; NE]	0,86 [0,36; 2,05]; 0,7316 0,96 [0,43; 2,15]; 0,9183 0,95 [0,38; 2,37]; 0,9184 0,00 [-0,10; 0,09]; 0,9188
	ja	24/212 (11,3) NE [NE; NE]	18/104 (17,3) NE [NE; NE]	0,61 [0,33; 1,12]; 0,1083 0,65 [0,37; 1,15]; 0,1404 0,61 [0,31; 1,18]; 0,1434 -0,06 [-0,14; 0,02]; 0,1639
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen :Schmerzen des Bewegungsapparates				
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	9/133 (6,8) 11,2 [11,2; NE]	2/68 (2,9) NE [NE; NE]	2,06 [0,44; 9,71]; 0,3498 2,30 [0,51; 10,35]; 0,2776 2,40 [0,50; 11,41]; 0,2728 0,04 [-0,02; 0,10]; 0,2008
	ja	11/212 (5,2) NE [NE; NE]	9/104 (8,7) NE [NE; NE]	0,58 [0,24; 1,40]; 0,2185 0,60 [0,26; 1,40]; 0,2377 0,58 [0,23; 1,44]; 0,2394 -0,03 [-0,10; 0,03]; 0,2713
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Knochenschmerzen				
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	6/133 (4,5) 11,7 [11,7; NE]	4/68 (5,9) NE [NE; NE]	0,64 [0,17; 2,40]; 0,5098 0,77 [0,22; 2,63]; 0,6726 0,76 [0,21; 2,77]; 0,6732 -0,01 [-0,08; 0,05]; 0,6844

Endpunkt **Merkmal**	**Ausprägung**	**Palbociclib+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Placebo+Fulvestrant** **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]**
	ja	10/212 (4,7) NE [NE; NE]	3/104 (2,9) NE [NE; NE]	1,63 [0,45; 5,91]; 0,4556 1,64 [0,46; 5,82]; 0,4474 1,67 [0,45; 6,19]; 0,4454 0,02 [-0,02; 0,06]; 0,4036
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Haarausfall				
Viszerale Metastasen	nein	31/140 (22,1) NE [9,2; NE]	3/67 (4,5) NE [NE; NE]	5,75 [1,75; 18,85]; 0,0011 4,95 [1,57; 15,60]; 0,0064 6,07 [1,78; 20,65]; 0,0039 0,18 [0,09; 0,26]; <0,0001
	ja	20/205 (9,8) NE [NE; NE]	7/105 (6,7) NE [NE; NE]	1,44 [0,61; 3,40]; 0,4047 1,46 [0,64; 3,35]; 0,3674 1,51 [0,62; 3,70]; 0,3640 0,03 [-0,03; 0,09]; 0,3339
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	27/133 (20,3) NE [NE; NE]	2/68 (2,9) NE [NE; NE]	7,50 [1,78; 31,56]; 0,0012 6,90 [1,69; 28,17]; 0,0071 8,41 [1,93; 36,52]; 0,0045 0,17 [0,09; 0,25]; <0,0001
	ja	24/212 (11,3) NE [NE; NE]	8/104 (7,7) NE [NE; NE]	1,50 [0,67; 3,34]; 0,3166 1,47 [0,68; 3,16]; 0,3221 1,53 [0,66; 3,54]; 0,3180 0,04 [-0,03; 0,10]; 0,2859

Endpunkt **Merkmal**	**Ausprägung**	**Palbociclib+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Placebo+Fulvestrant** **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]**
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Hautausschlag				
Alter	<65 Jahre	42/259 (16,2) NE [NE; NE]	5/129 (3,9) NE [NE; NE]	4,54 [1,80; 11,47]; 0,0004 4,18 [1,70; 10,32]; 0,0019 4,80 [1,85; 12,45]; 0,0013 0,12 [0,07; 0,18]; <0,0001
	≥65 Jahre	7/86 (8,1) NE [NE; NE]	3/43 (7,0) NE [NE; NE]	1,11 [0,29; 4,29]; 0,8803 1,17 [0,32; 4,29]; 0,8165 1,18 [0,29; 4,81]; 0,8161 0,01 [-0,08; 0,11]; 0,8116
ECOG-PS	0	34/205 (16,6) NE [NE; NE]	4/114 (3,5) NE [NE; NE]	5,01 [1,78; 14,12]; 0,0007 4,73 [1,72; 12,98]; 0,0026 5,47 [1,89; 15,84]; 0,0017 0,13 [0,07; 0,19]; <0,0001
	1	15/140 (10,7) NE [NE; NE]	4/58 (6,9) NE [NE; NE]	1,61 [0,53; 4,84]; 0,3944 1,55 [0,54; 4,48]; 0,4151 1,62 [0,51; 5,11]; 0,4102 0,04 [-0,04; 0,12];0,3669
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	16/133 (12,0) NE [NE; NE]	4/68 (5,9) NE [NE; NE]	2,13 [0,71; 6,37]; 0.1665 2,05 [0,71; 5,88]; 0,1842 2,19 [0,70; 6,82]; 0,1772 0,06 [-0,02; 0,14]; 0,1255

Endpunkt **Merkmal**	**Ausprägung**	**Palbociclib+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Placebo+Fulvestrant** **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]**
	ja	33/212 (15,6) NE [NE; NE]	4/104 (3,8) NE [NE; NE]	4,28 [1,51; 12,07]; 0.0028 4,05 [1,47; 11,12]; 0,0067 4,61 [1,59; 13,38]; 0,0050 0,12 [0,06; 0,18]; 0,0002
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Verminderter Appetit				
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	16/133 (12,0) NE [NE; NE]	6/68 (8,8) NE [NE; NE]	1,36 [0,53; 3,48]; 0,5155 1,36 [0,56; 3,33]; 0,4956 1,41 [0,53; 3,79]; 0,4925 0,03 [-0,06; 0,12]; 0,4710
	ja	28/212 (13,2) NE [NE; NE]	7/104 (6,7) NE [NE; NE]	1,95 [0,85; 4,46]; 0,1081 1,96 [0,89; 4,34]; 0,0962 2,11 [0,89; 5,00]; 0,0906 0,06 [0,00; 0,13]; 0,0555
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Dyspnoe				
Alter	<65 Jahre	22/259 (8,5) NE [NE; NE]	9/129 (7,0) NE [NE; NE]	1,20 [0,55; 2,60]; 0,6456 1,22 [0,58; 2,57]; 0,6052 1,24 [0,55; 2,77]; 0,6041 0,02 [-0,04; 0,07]; 0,5924
	≥65 Jahre	15/86 (17,4) NE [NE; NE]	2/43 (4,7) NE [NE; NE]	3,78 [0,86; 16,54]; 0,0571 3,75 [0,90; 15,66]; 0,0699 4,33 [0,94; 19,89]; 0,0595 0,13 [0,03; 0,23]; 0,0139

Endpunkt **Merkmal**	**Ausprägung**	**Palbociclib+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Placebo+Fulvestrant** **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]**
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	13/133 (9,8) NE [NE; NE]	5/68 (7,4) NE [NE; NE]	1,30 [0,46; 3,66]; 0,6134 1,33 [0,49; 3,57]; 0,5727 1,36 [0,47; 4,00]; 0,5707 0,02 [-0,06; 0,10]; 0,5529
	ja	24/212 (11,3) NE [NE; NE]	6/104 (5,8) NE [NE; NE]	1,96 [0,80; 4,78]; 0,1344 1,96 [0,83; 4,65]; 0,1259 2,09 [0,82; 5,27]; 0,1204 0,06 [-0,01; 0,12]; 0,0786
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Lungenembolie				
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	2/133 (1,5) NE [NE; NE]	0/68 (0,0) NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; 2,57 [0,13; 52,89]; 0,5397 2,60 [0,12; 55,02]; 0,5385 0,02 [-0,02; 0,05]; 0,3326
	ja	1/212 (0,5) NE [NE; NE]	0/104 (0,0) NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; 1,48 [0,06; 35,99]; 0,8101 1,48 [0,06; 36,70]; 0,8100 0,00 [-0,01; 0,02]; 0,5932
Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Infektionen				
Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien	nein	24/72 (33,3) NE [5,5; NE]	5/38 (13,2) NE [NE; NE]	2,82 [1,07; 7,39]; 0,0277 2,53 [1,05; 6,11]; 0,0384 3,30 [1,14; 9,53]; 0,0274 0,20 [0,05; 0,35]; 0,0097

Endpunkt **Merkmal**	**Ausprägung**	**Palbociclib+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Placebo+Fulvestrant** **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]**
	ja	94/273 (34,4) 12,1 [NE; NE]	37/134 (27,6) NE [9,5; NE]	1,33 [0,91; 1,94]; 0,1458 1,25 [0,91; 1,72]; 0,1754 1,38 [0,87; 2,17]; 0,1672 0,07 [-0,03; 0,16]; 0,1567
ECOG-PS	0	71/205 (34,6) 12,1 [7,2; 12,1]	33/114 (28,9) 9,5 [9,5; NE]	1,25 [0,82; 1,89]; 0,2974 1,20 [0,85; 1,69]; 0,3063 1,30 [0,79; 2,14]; 0,2997 0,06 [-0,05; 0,16]; 0,2917
	1	47/140 (33,6) NE [6,4; NE]	9/58 (15,5) NE [NE; NE]	2,37 [1,16; 4,83]; 0,0146 2,16 [1,14; 4,12]; 0,0189 2,75 [1,25; 6,08]; 0,0123 0,18 [0,06; 0,30]; 0,0036
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	45/133 (33,8) 12,1 [6,4; 12,1]	10/68 (14,7) 9,5 [9,5; NE]	2,50 [1,26; 4,97]; 0,0068 2,30 [1,24; 4,28]; 0,0084 2,97 [1,39; 6,35]; 0,0051 0,19 [0,07; 0,31]; 0,0013
	ja	73/212 (34,4) NE [6,9; NE]	32/104 (30,8) NE [7,4; NE]	1,16 [0,77; 1,76]; 0,4837 1,12 [0,79; 1,58]; 0,5202 1,18 [0,71; 1,96]; 0,5160 0,04 [-0,07; 0,15]; 0,5113

Endpunkt **Merkmal**	**Ausprägung**	**Palbociclib+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Placebo+Fulvestrant** **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]**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Infektionen der oberen Atemwege				
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	5/133 (3,8) NE [NE; NE]	1/68 (1,5) NE [NE; NE]	2,44 [0,28; 20,92]; 0,3999 2,56 [0,30; 21,45]; 0,3871 2,62 [0,30; 22,86]; 0,3843 0,02 [-0,02; 0,07]; 0,2987
	ja	16/212 (7,5) NE [NE; NE]	6/104 (5,8) NE [NE; NE]	1,29 [0,50; 3,29]; 0,5955 1,31 [0,53; 3,24]; 0,5622 1,33 [0,51; 3,51]; 0,5607 0,02 [-0,04; 0,07]; 0,5424
Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Influenza				
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	2/133 (1,5) NE [NE; NE]	1/68 (1,5) NE [NE; NE]	1,01 [0,09; 11,17]; 0,9917 1,02 [0,09; 11,08]; 0,9854 1,02 [0,09; 11,49]; 0,9854 0,00 [-0,03; 0,04]; 0,9853
	ja	1/212 (0,5) NE [NE; NE]	7/104 (6,7) NE [NE; NE]	0,07 [0,01; 0,55]; 0,0008 0,07 [0,01; 0,56]; 0,0123 0,07 [0,01; 0,54]; 0,0114 -0,06 [-0,11; -0,01]; 0,0123

a: schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage
b: zweiseitiger p-Wert des unstratifizierten Log-Rank Tests
c: zweiseitiger p-Wert basierend auf dem CMH-Test
CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n. b.: Nicht berichtet; NE: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

SUE

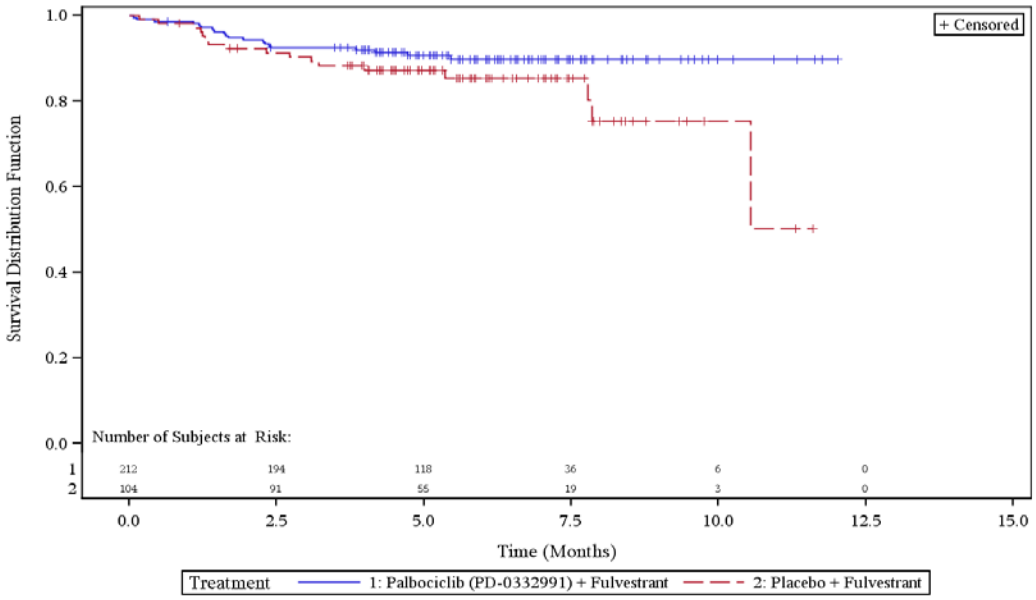

Abbildung 303: Kaplan-Meier-Plot für SUE: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**)

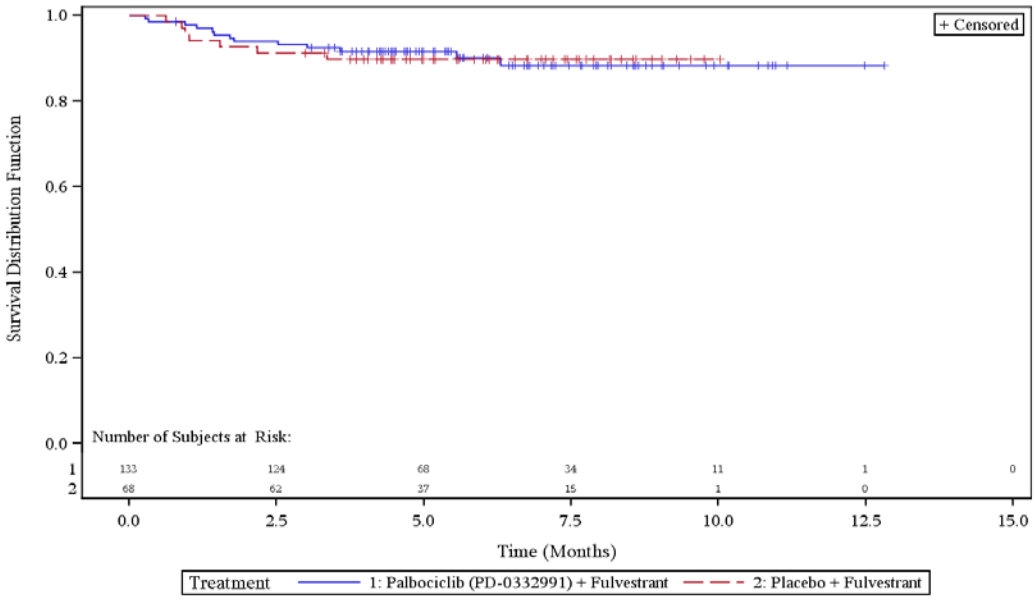

Abbildung 304: Kaplan-Meier-Plot für SUE: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**)

Therapieabbruch aufgrund UE

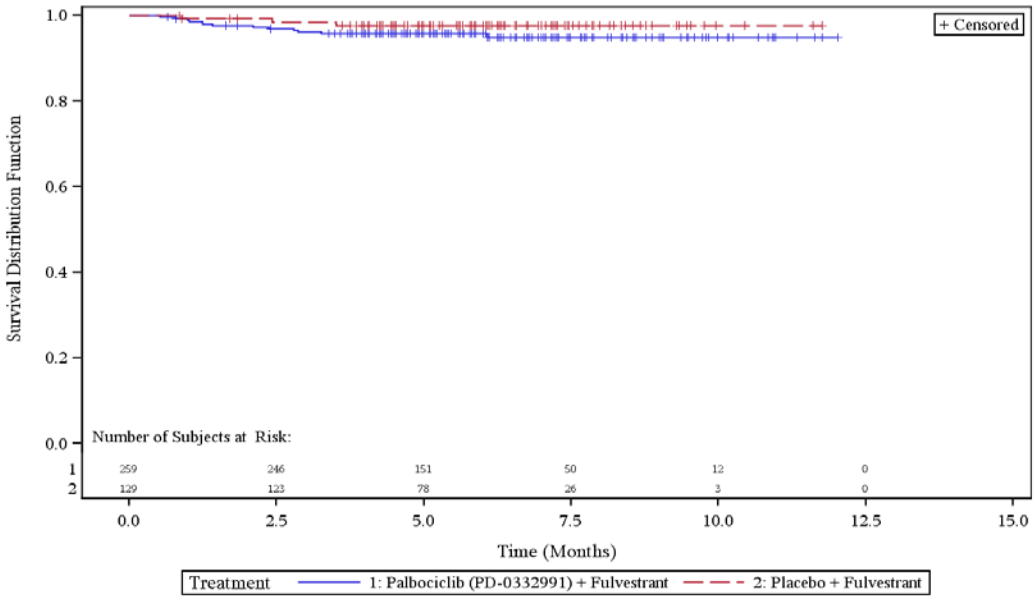

Abbildung 305: Kaplan-Meier-Plot für Therapieabbruch aufgrund UE: Alter – <65 Jahre (**Gesamtpopulation**)

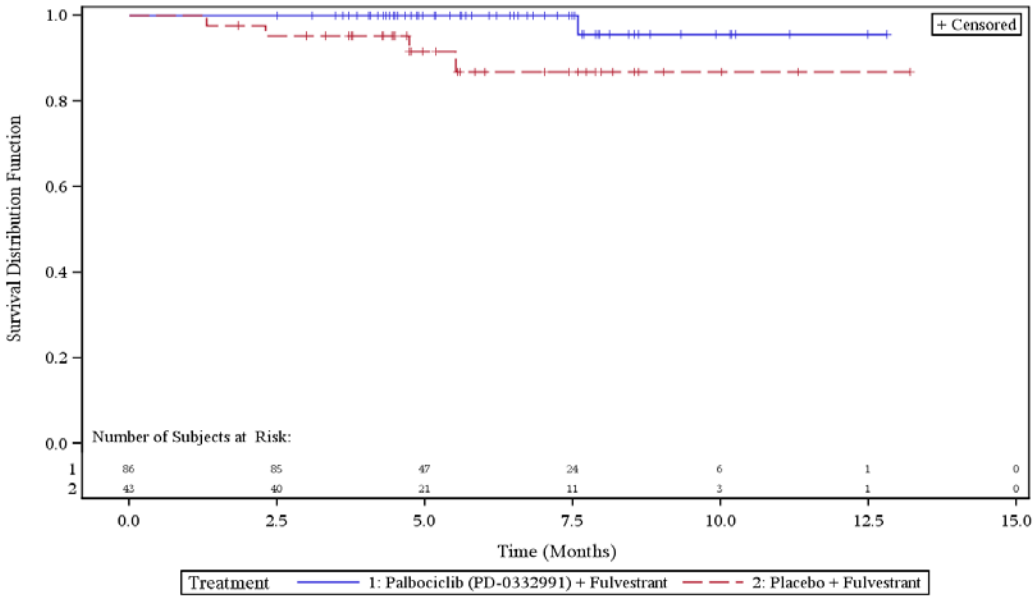

Abbildung 306: Kaplan-Meier-Plot für Therapieabbruch aufgrund UE: Alter – ≥65 Jahre (**Gesamtpopulation**)

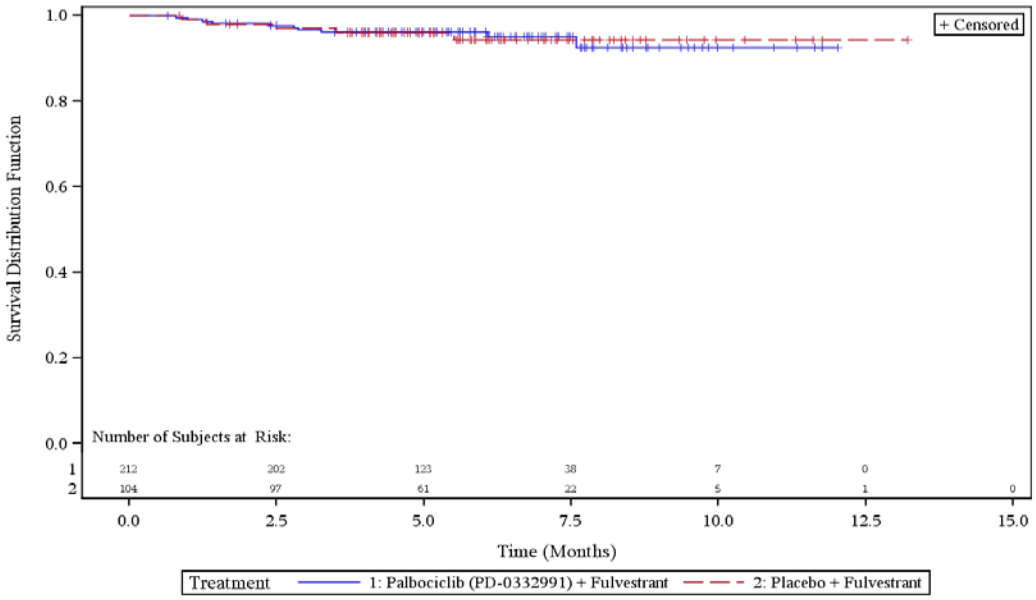

Abbildung 307: Kaplan-Meier-Plot für Therapieabbruch aufgrund UE: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**)

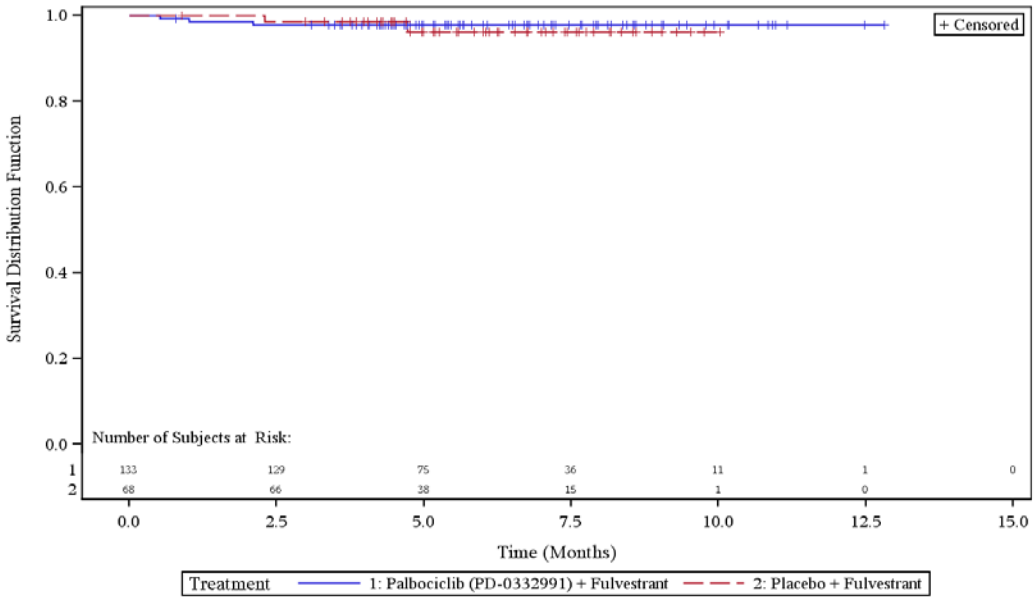

Abbildung 308: Kaplan-Meier-Plot für Therapieabbruch aufgrund UE: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**)

UE vom CTCAE-Grad 3 oder 4

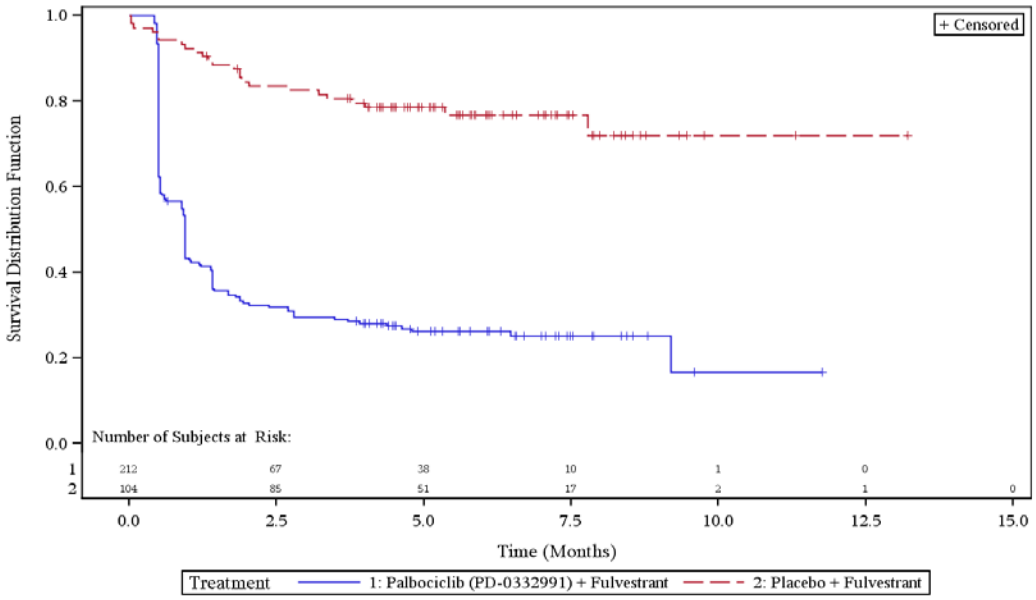

Abbildung 309: Kaplan-Meier-Plot für UE vom CTCAE-Grad 3 oder 4: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**)

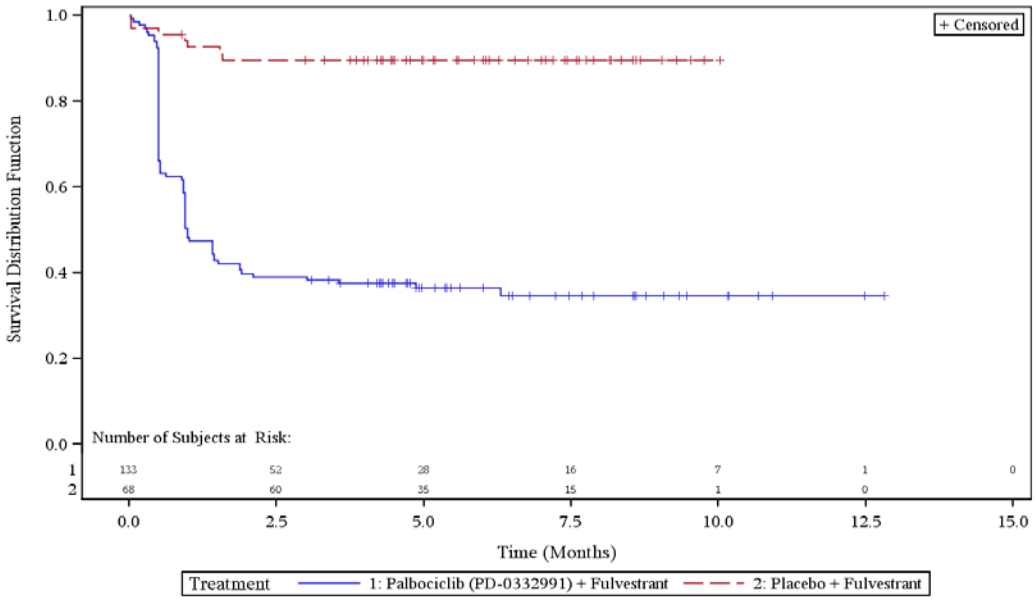

Abbildung 310: Kaplan-Meier-Plot für UE vom CTCAE-Grad 3 oder 4: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystem:
Neutropenie

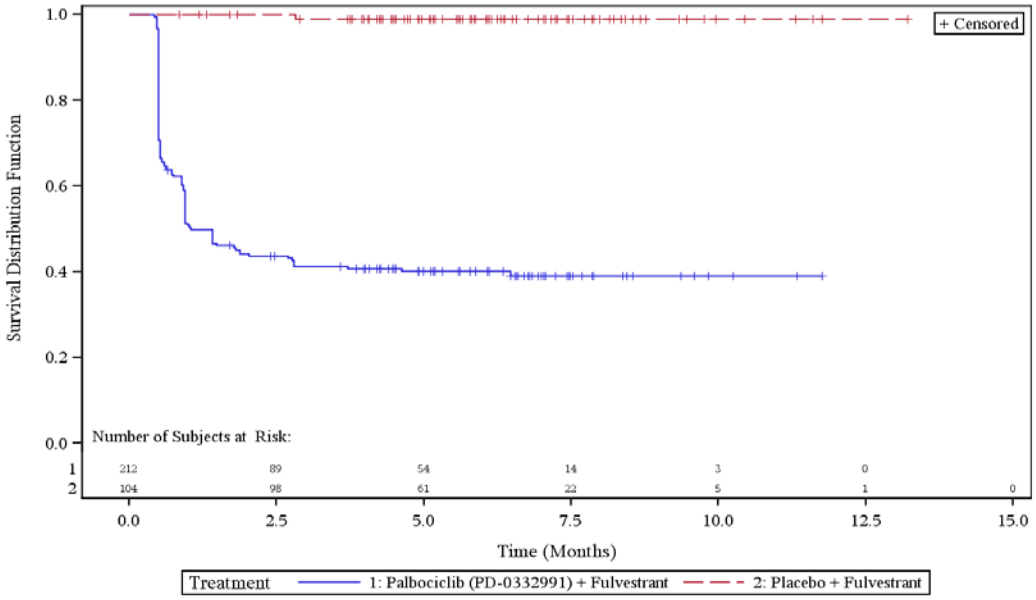

Abbildung 311: Kaplan-Meier-Plot für Neutropenie: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**)

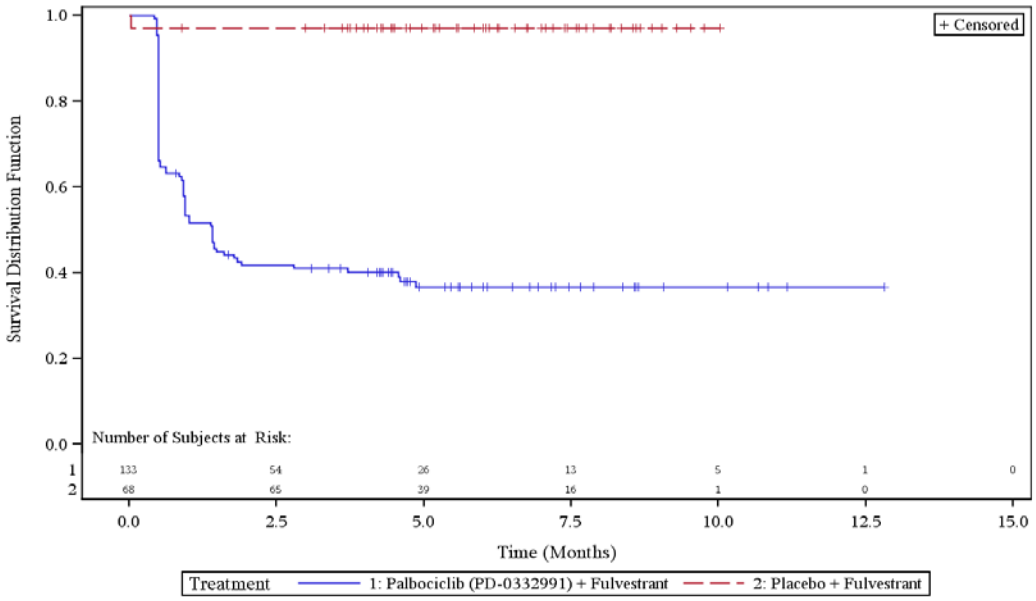

Abbildung 312: Kaplan-Meier-Plot für Neutropenie: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**)

Anämie

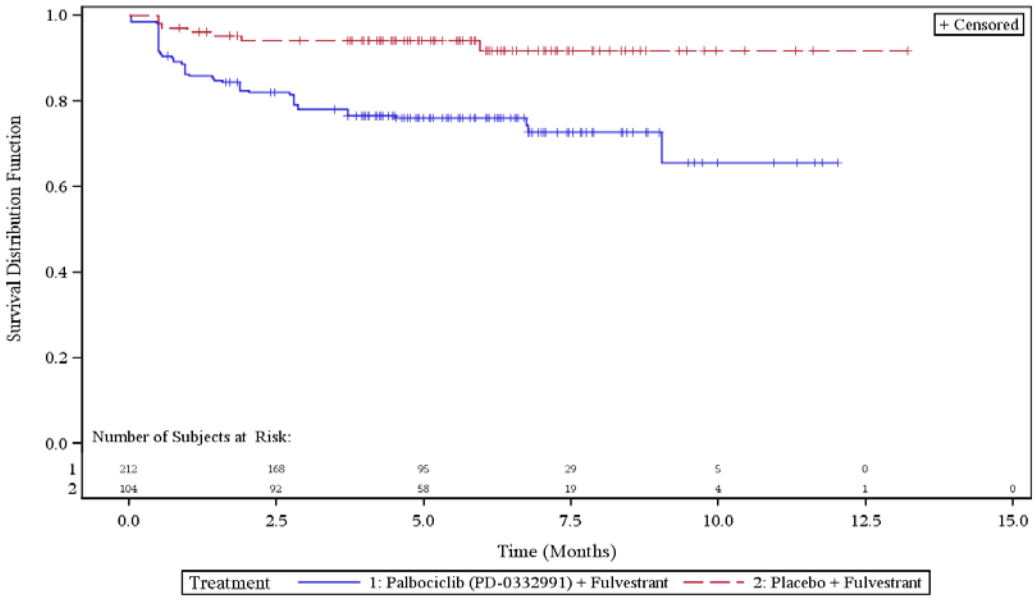

Abbildung 313: Kaplan-Meier-Plot für Anämie: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**)

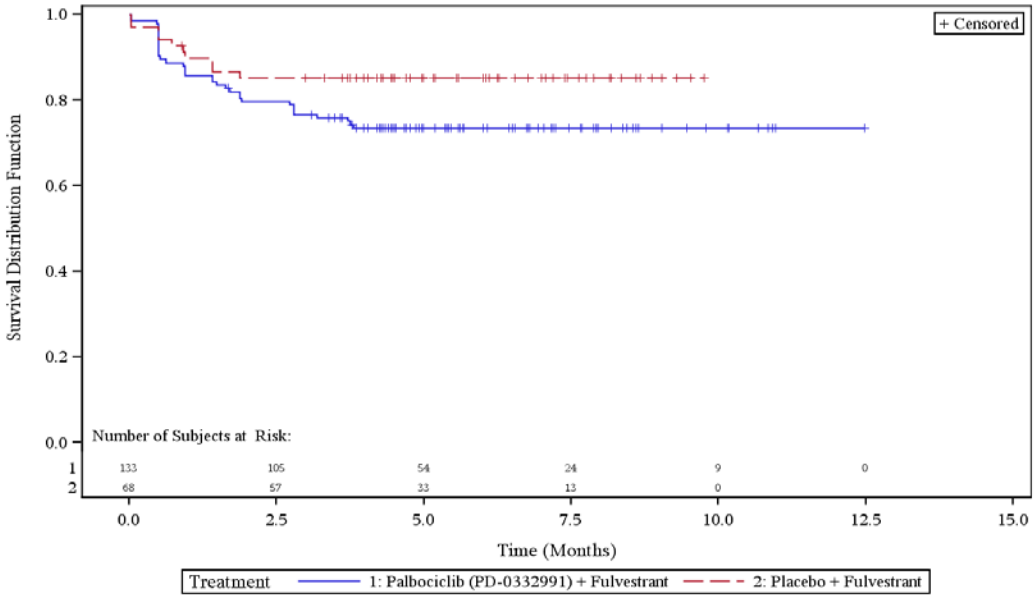

Abbildung 314: Kaplan-Meier-Plot für Anämie: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**)

Leukopenie

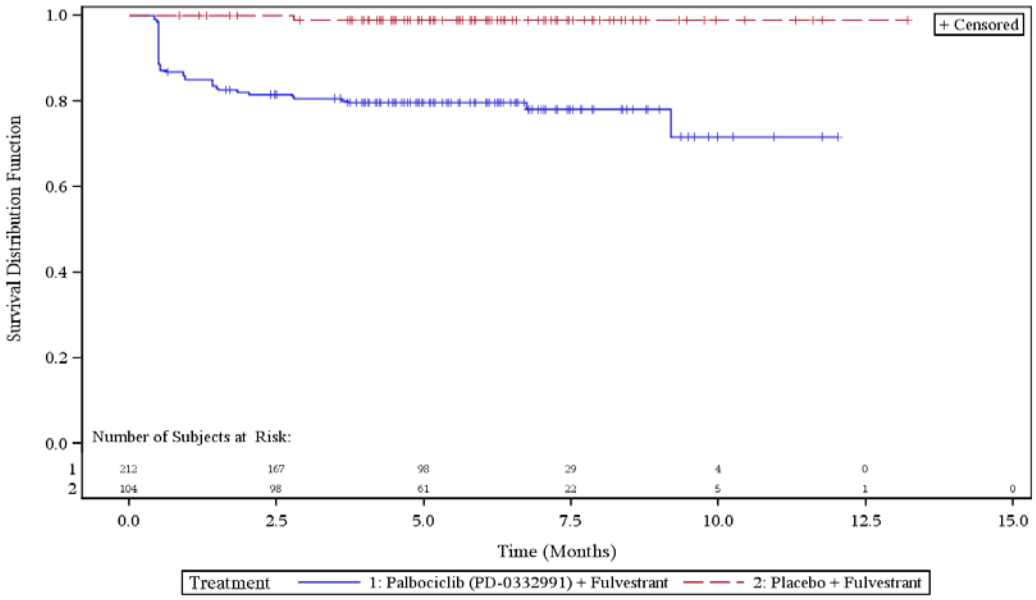

Abbildung 315: Kaplan-Meier-Plot für Leukopenie: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**)

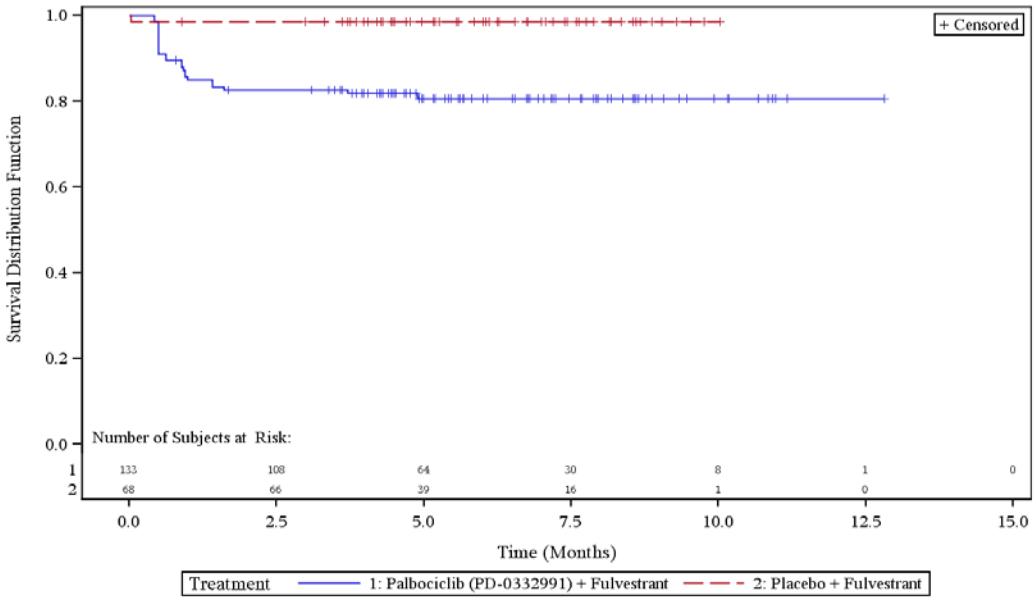

Abbildung 316: Kaplan-Meier-Plot für Leukopenie: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**)

Thrombozytopenie

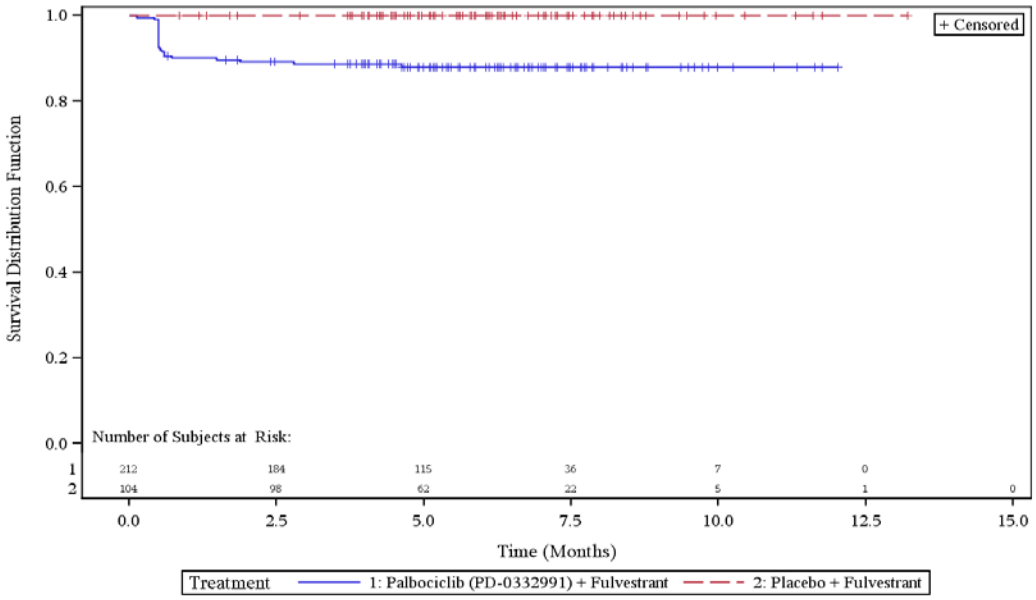

Abbildung 317: Kaplan-Meier-Plot für Thrombozytopenie: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**)

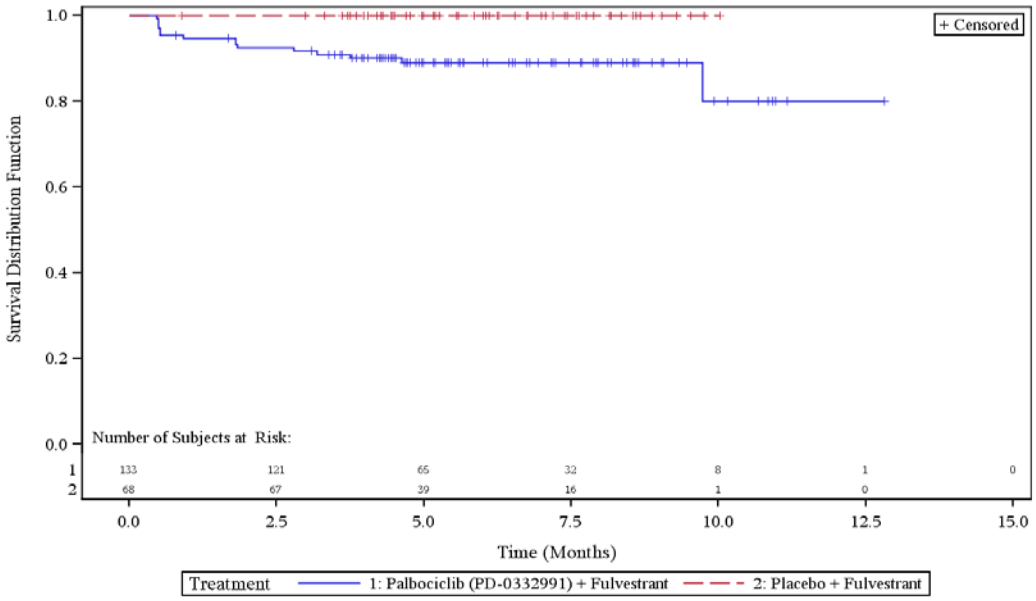

Abbildung 318: Kaplan-Meier-Plot für Thrombozytopenie: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**)

Febrile Neutropenie

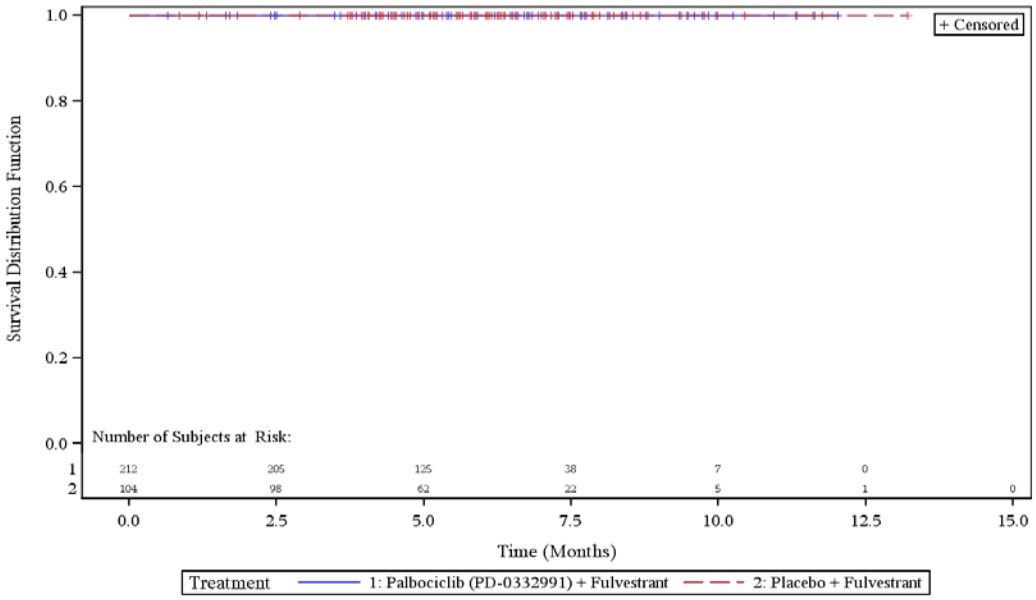

Abbildung 319: Kaplan-Meier-Plot für Febrile Neutropenie: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**)

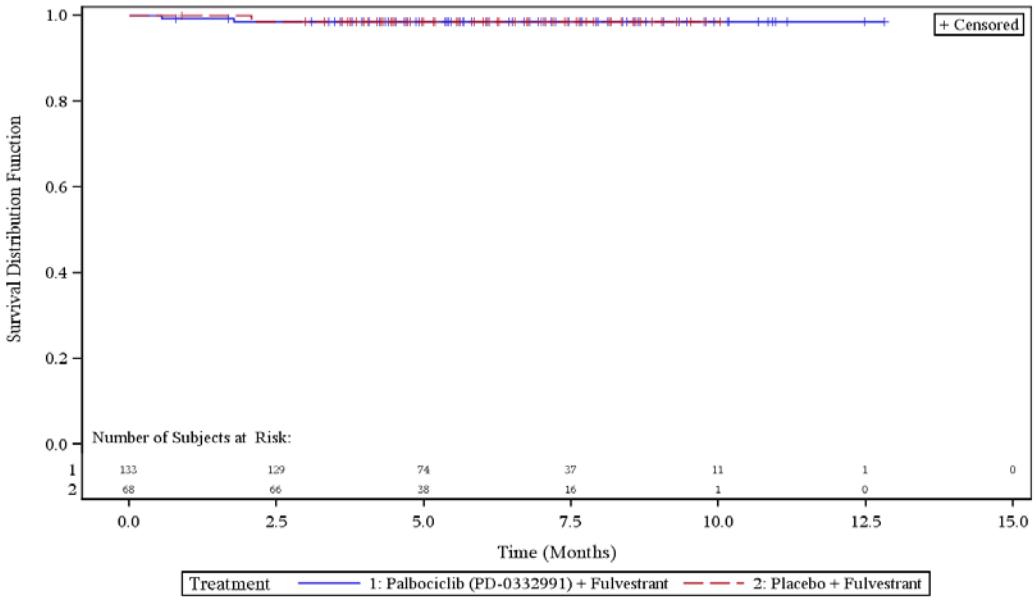

Abbildung 320: Kaplan-Meier-Plot für Febrile Neutropenie: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Fatigue

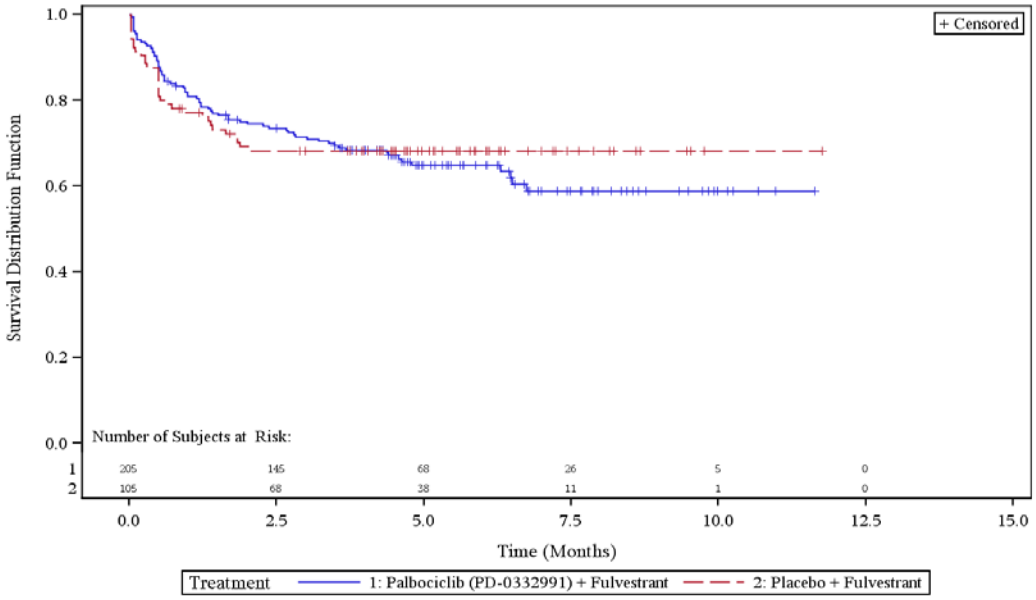

Abbildung 321: Kaplan-Meier-Plot für Fatigue: Viszerale Metastasen – ja (**Gesamtpopulation**)

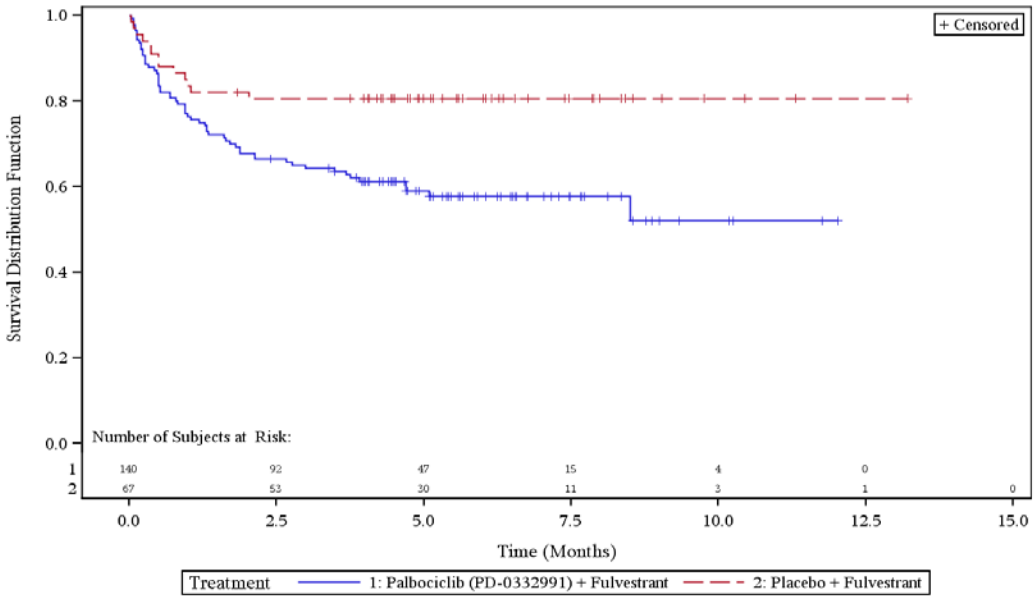

Abbildung 322: Kaplan-Meier-Plot für Fatigue: Viszerale Metastasen – nein (**Gesamtpopulation**)

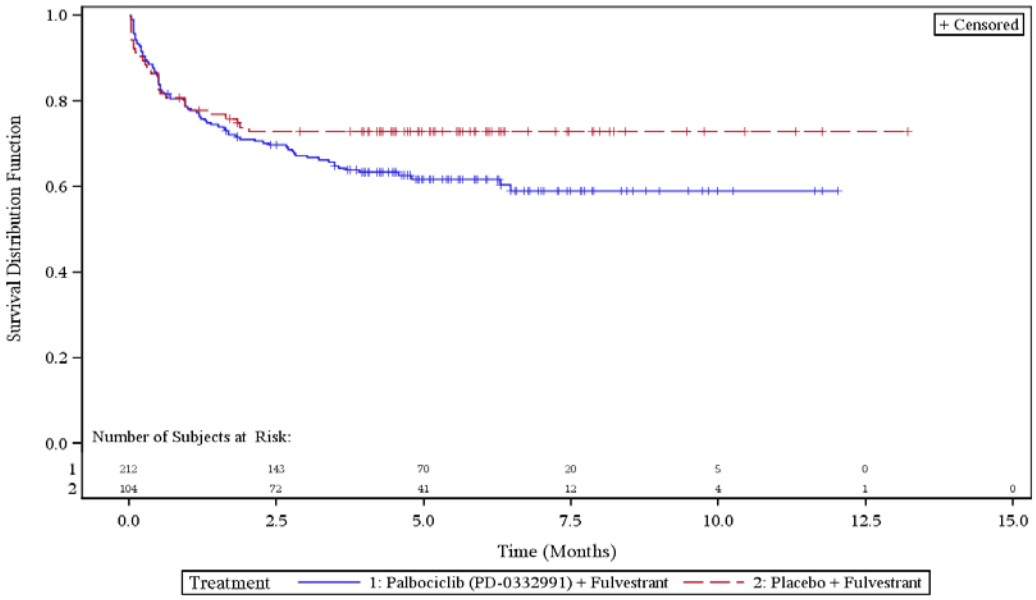

Abbildung 323: Kaplan-Meier-Plot für Fatigue: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**)

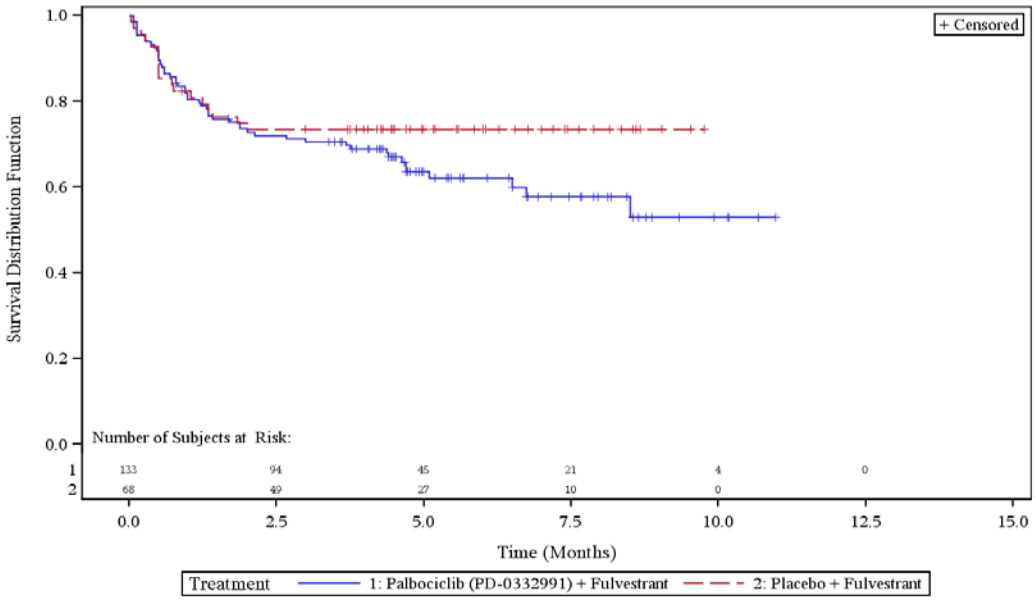

Abbildung 324: Kaplan-Meier-Plot für Fatigue: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**)

Asthenie

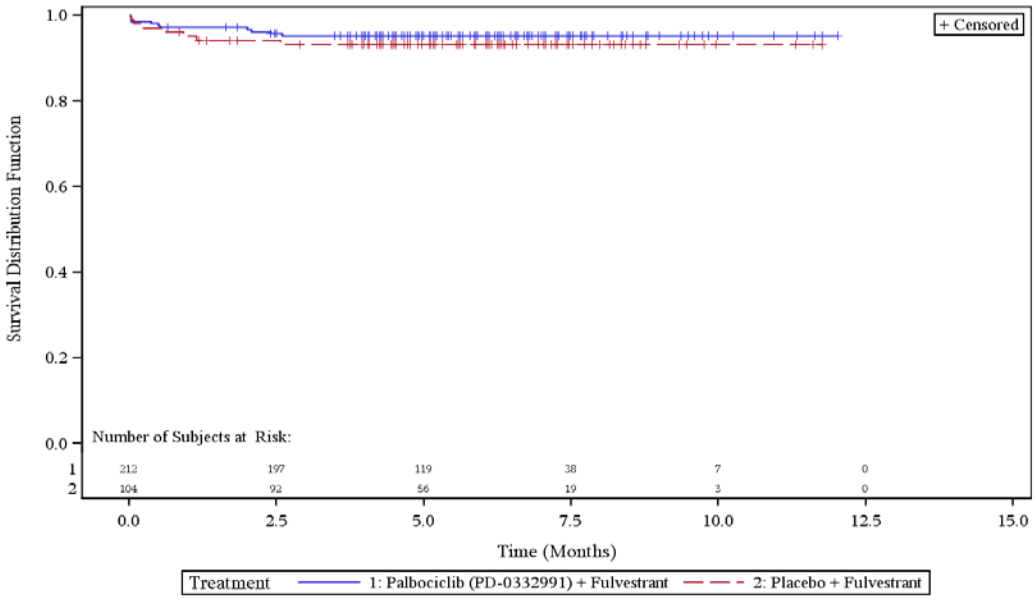

Abbildung 325: Kaplan-Meier-Plot für Asthenie: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**)

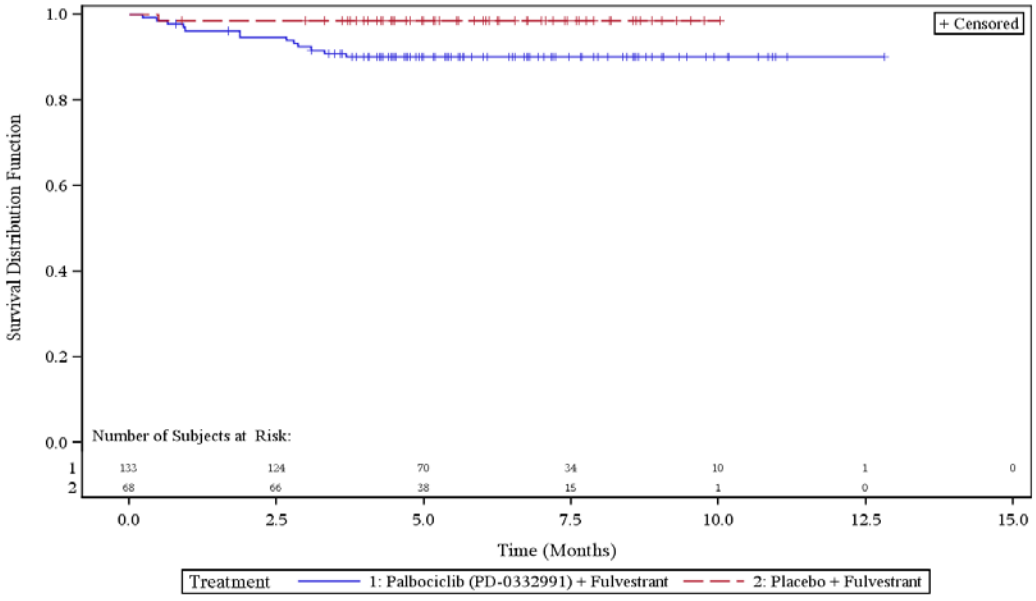

Abbildung 326: Kaplan-Meier-Plot für Asthenie: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:
Übelkeit

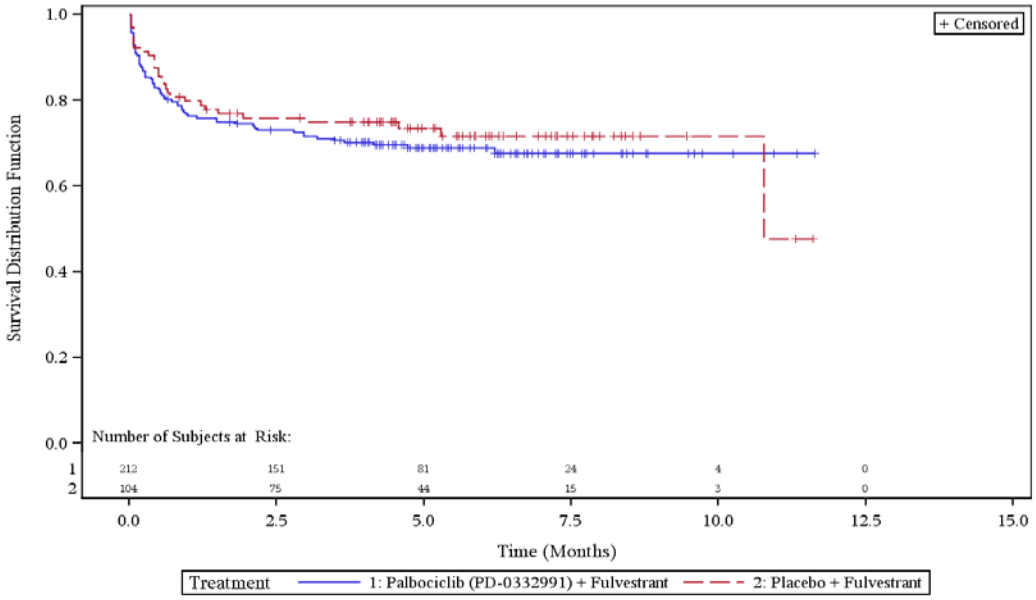

Abbildung 327: Kaplan-Meier-Plot für Übelkeit: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**)

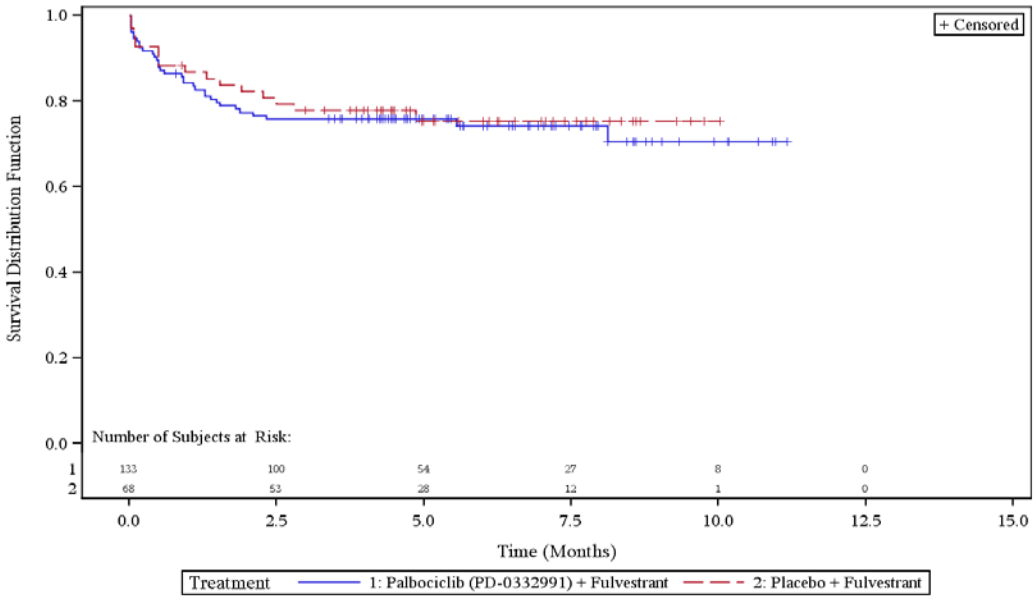

Abbildung 328: Kaplan-Meier-Plot für Übelkeit: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**)

Diarrhö

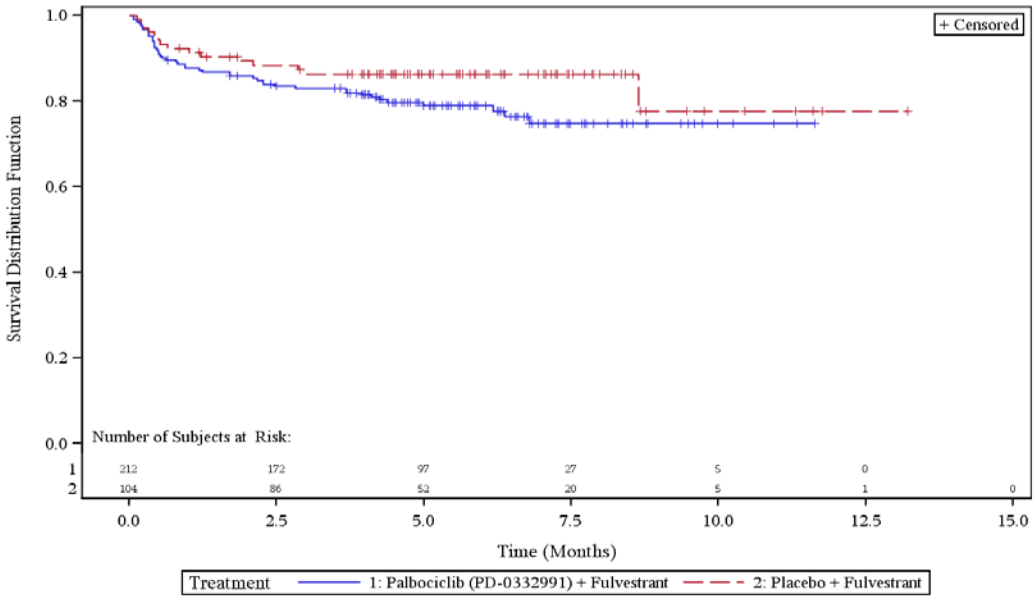

Abbildung 329: Kaplan-Meier-Plot für Diarrhö: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**)

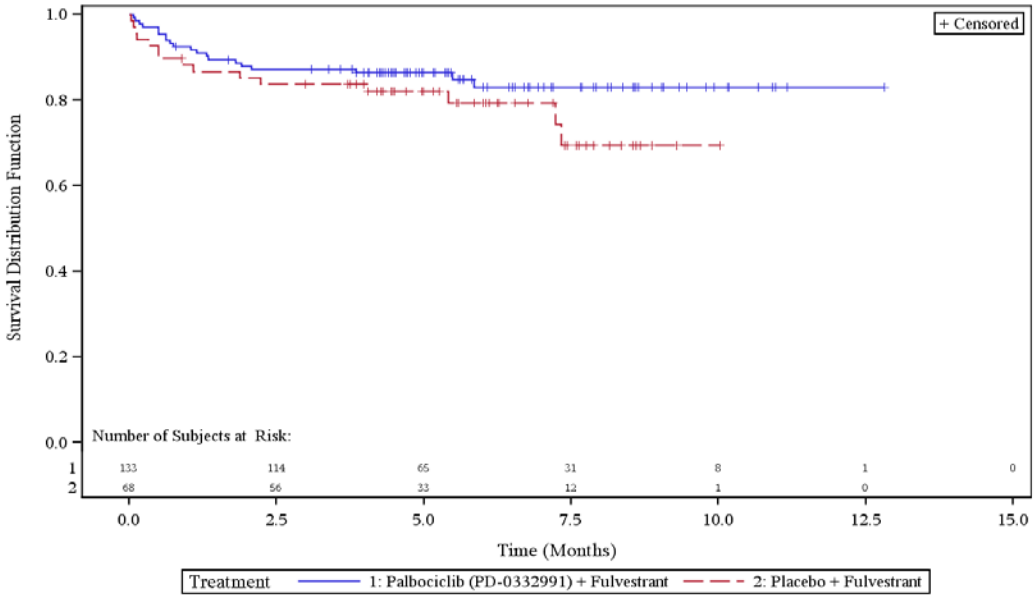

Abbildung 330: Kaplan-Meier-Plot für Diarrhö: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**)

Erbrechen

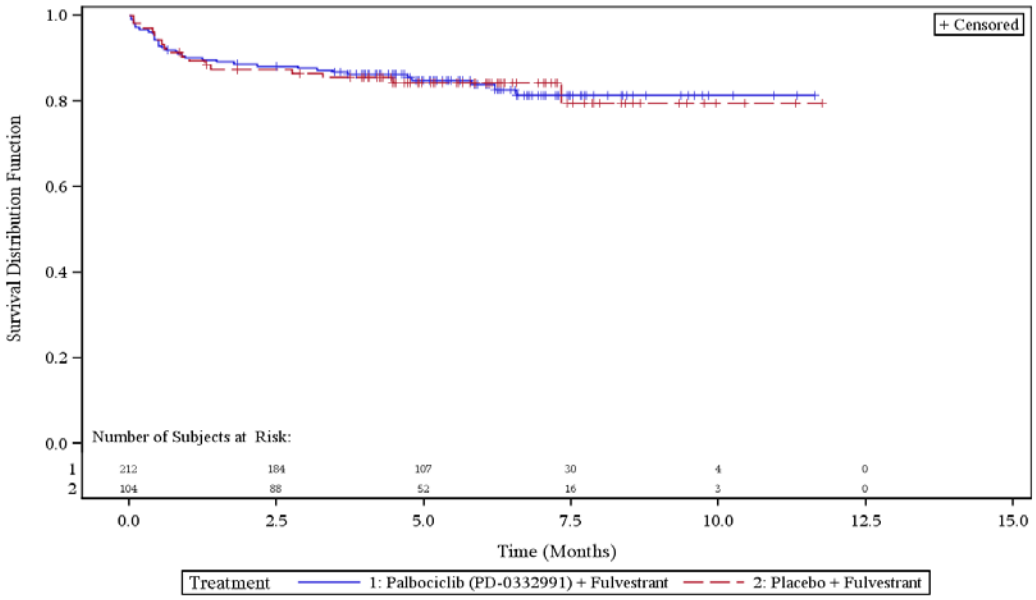

Abbildung 331: Kaplan-Meier-Plot für Erbrechen: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**)

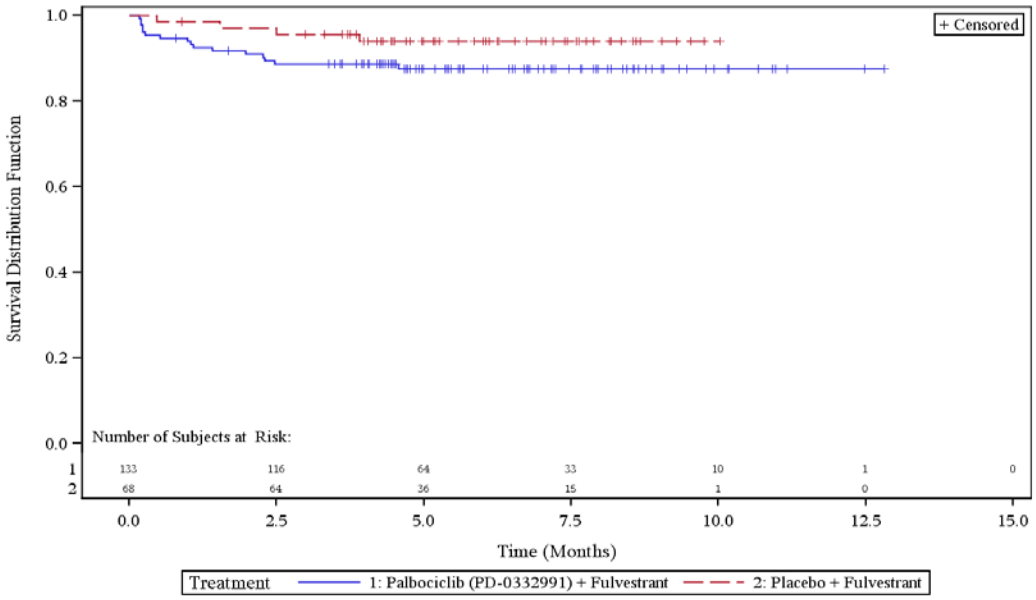

Abbildung 332: Kaplan-Meier-Plot für Erbrechen: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**)

Stomatitis

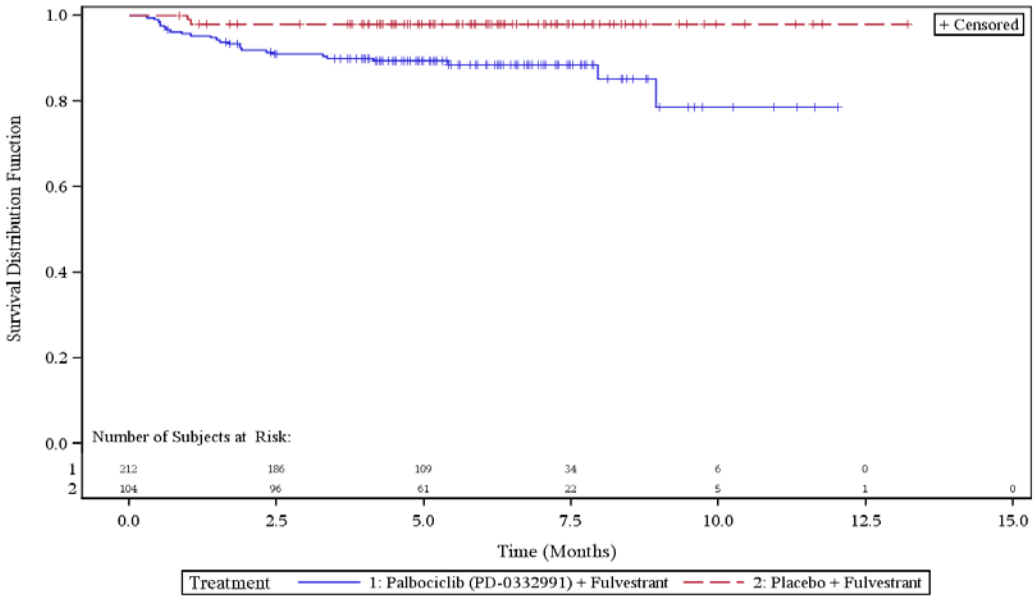

Abbildung 333: Kaplan-Meier-Plot für Stomatitis: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**)

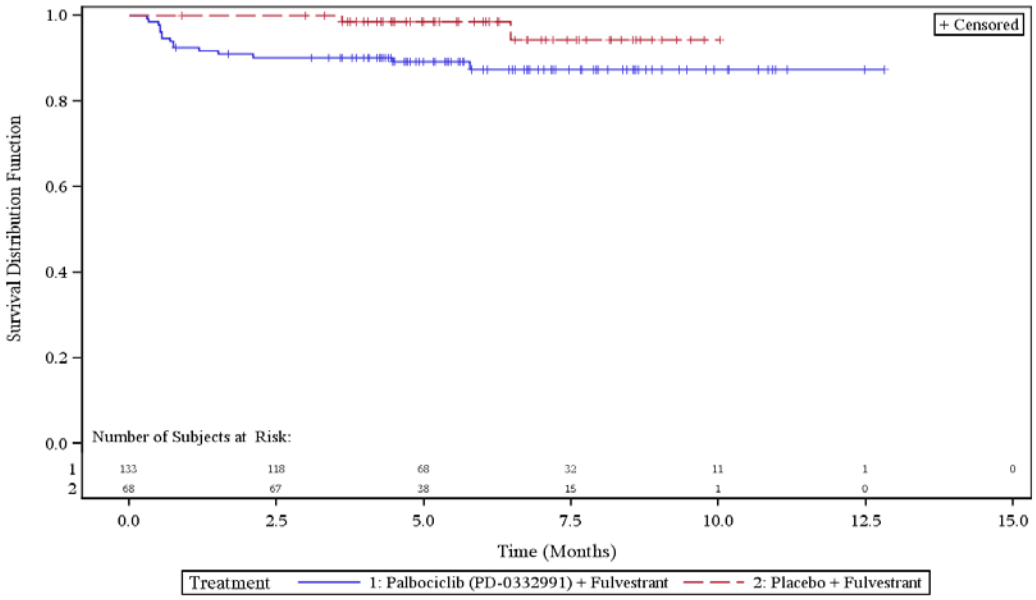

Abbildung 334: Kaplan-Meier-Plot für Stomatitis: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**)

Erkrankungen des Nervensystems:
Kopfschmerzen

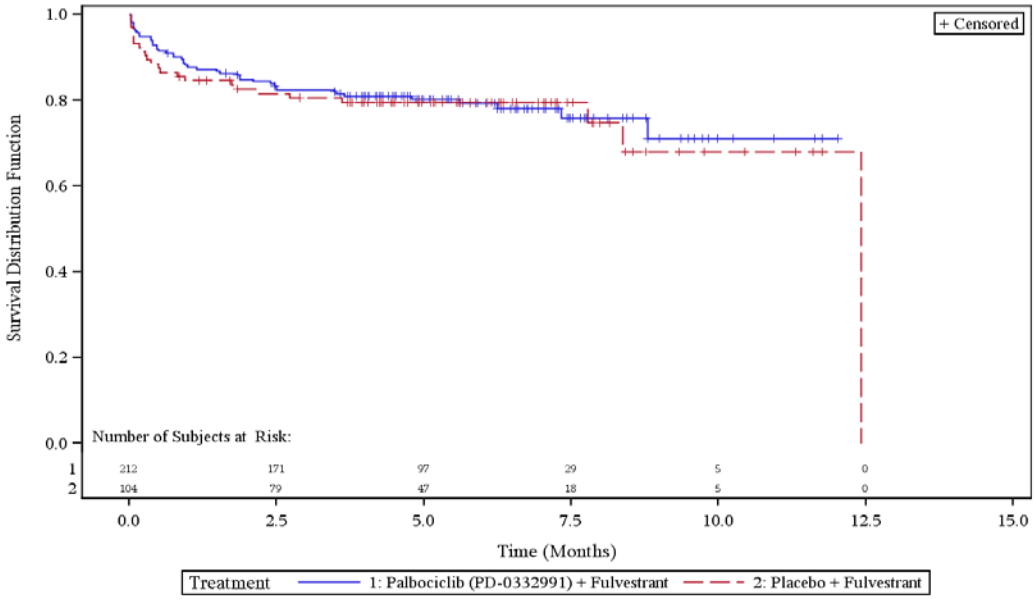

Abbildung 335: Kaplan-Meier-Plot für Kopfschmerzen: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**)

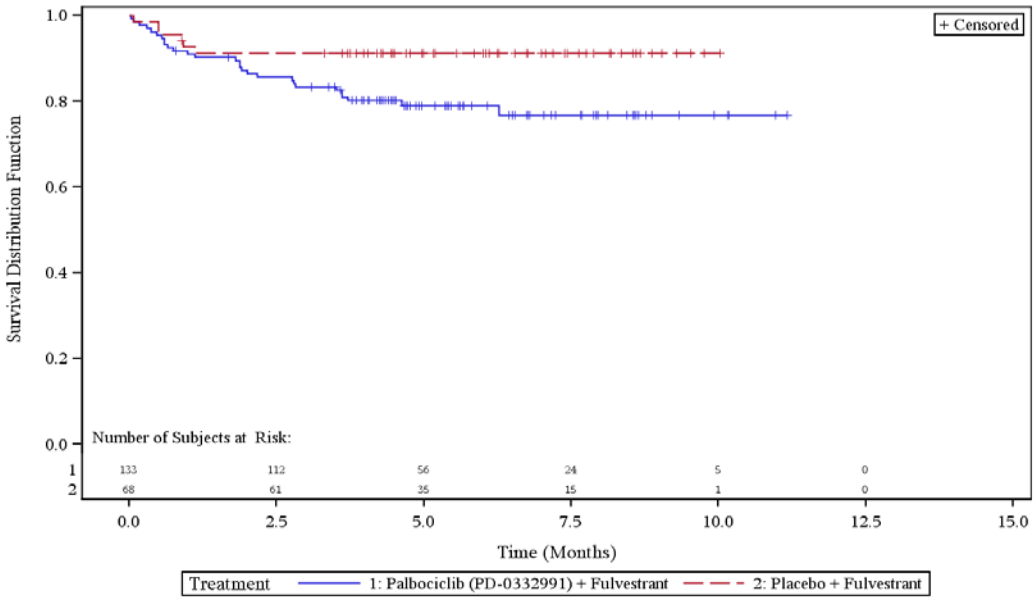

Abbildung 336: Kaplan-Meier-Plot für Kopfschmerzen: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**)

Schwindelgefühl

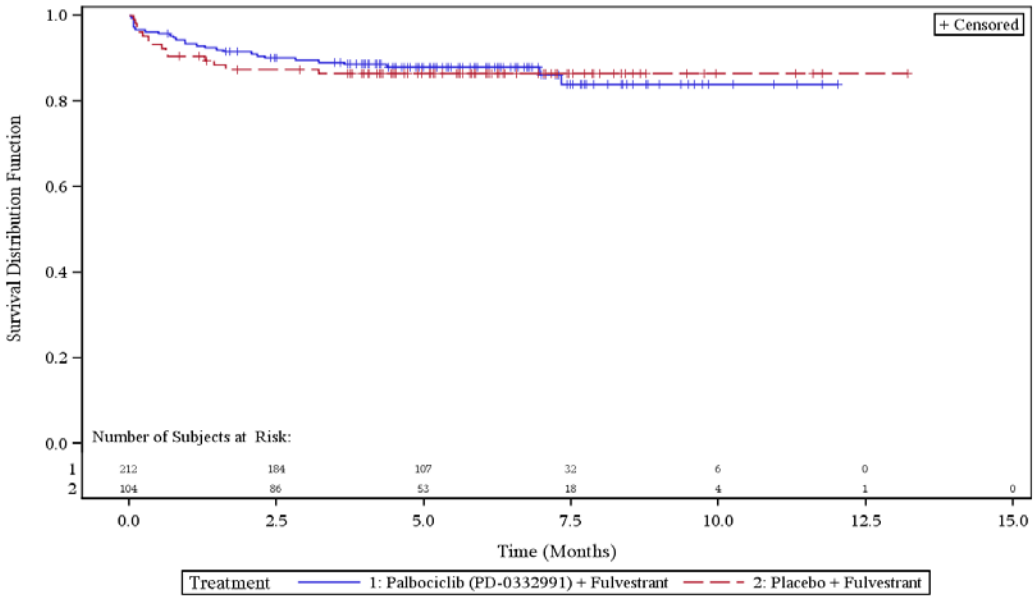

Abbildung 337: Kaplan-Meier-Plot für Schwindelgefühl: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**)

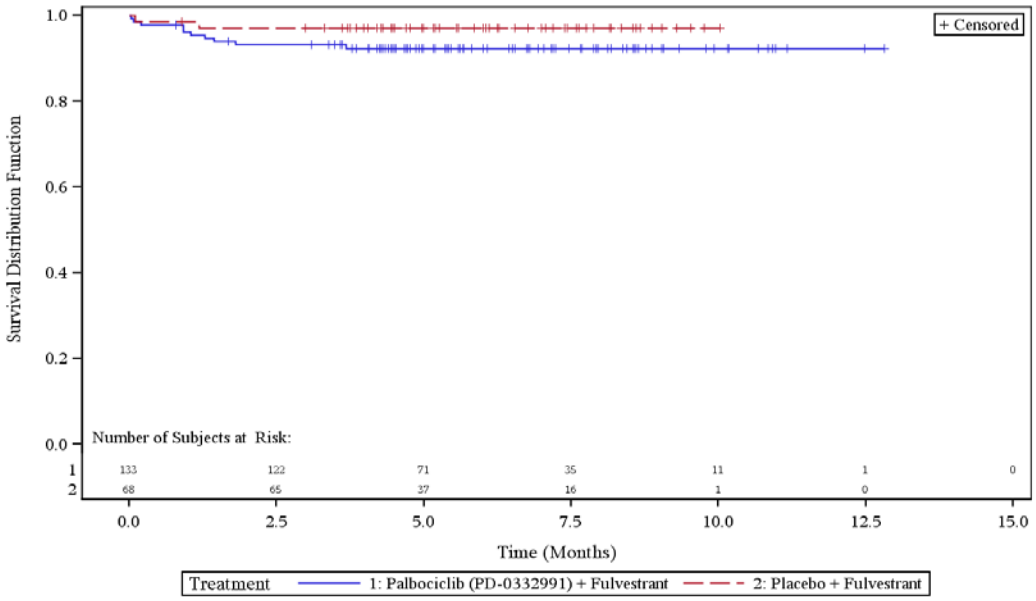

Abbildung 338: Kaplan-Meier-Plot für Schwindelgefühl: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**)

Untersuchungen:
Verminderte Leukozytenzahl

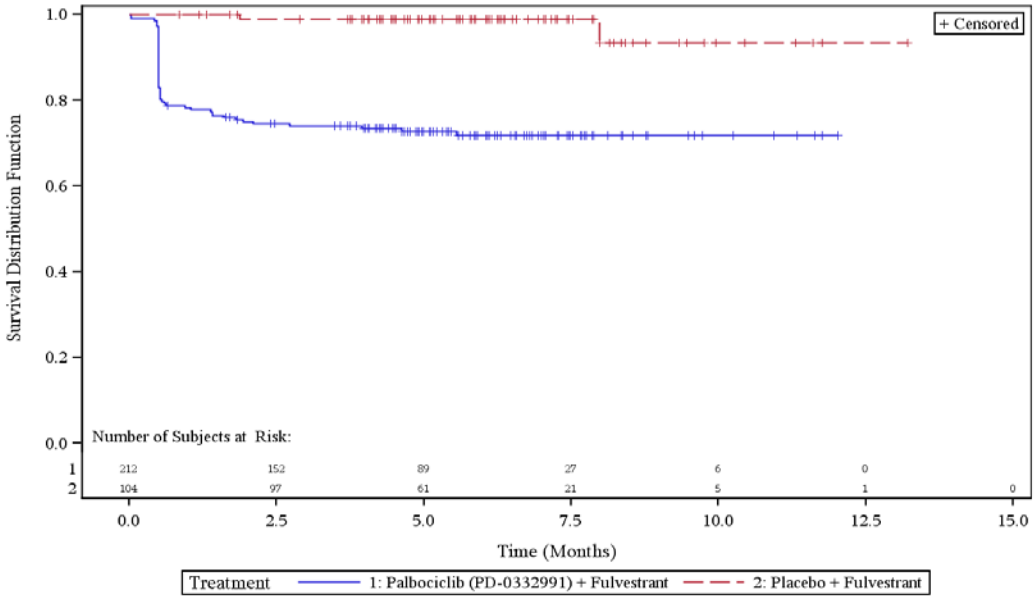

Abbildung 339: Kaplan-Meier-Plot für Verminderte Leukozytenzahl: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**)

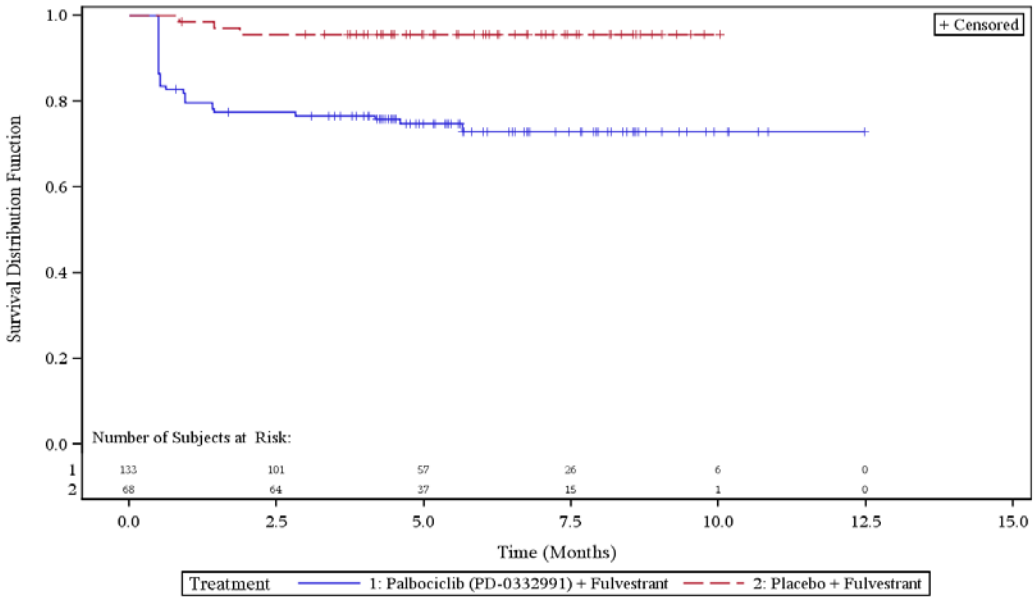

Abbildung 340: Kaplan-Meier-Plot für Verminderte Leukozytenzahl: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**)

Erhöhte Aspartat-Aminotransferase

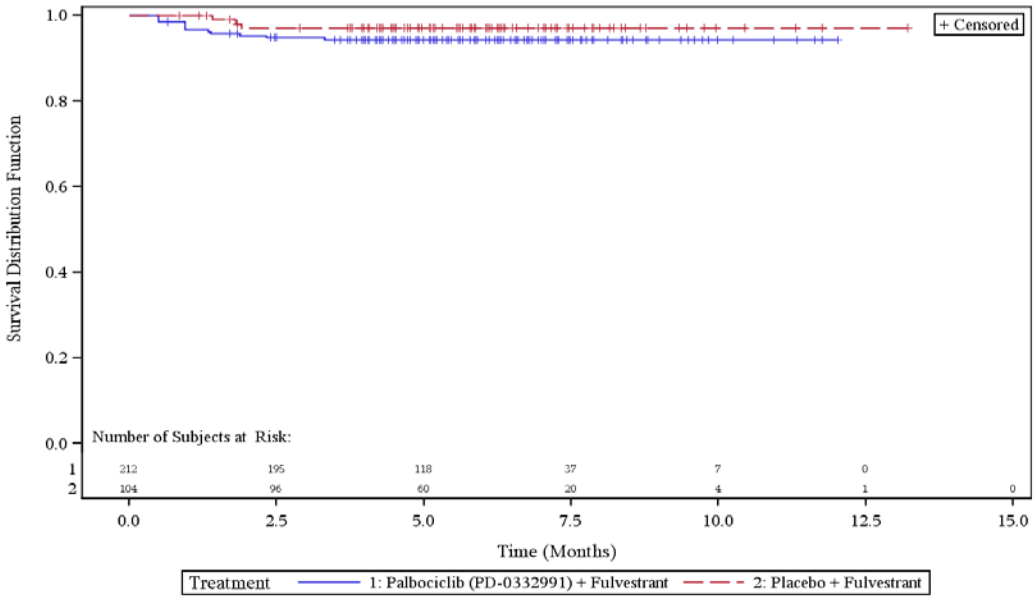

Abbildung 341: Kaplan-Meier-Plot für Erhöhte Aspartat-Aminotransferase: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**)

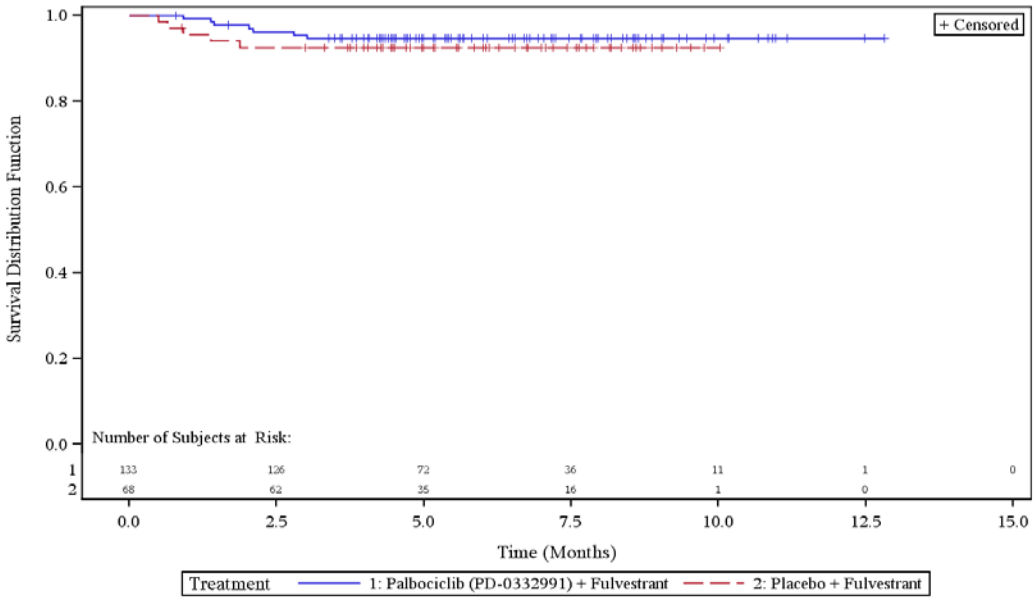

Abbildung 342: Kaplan-Meier-Plot für Erhöhte Aspartat-Aminotransferase: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**)

Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase

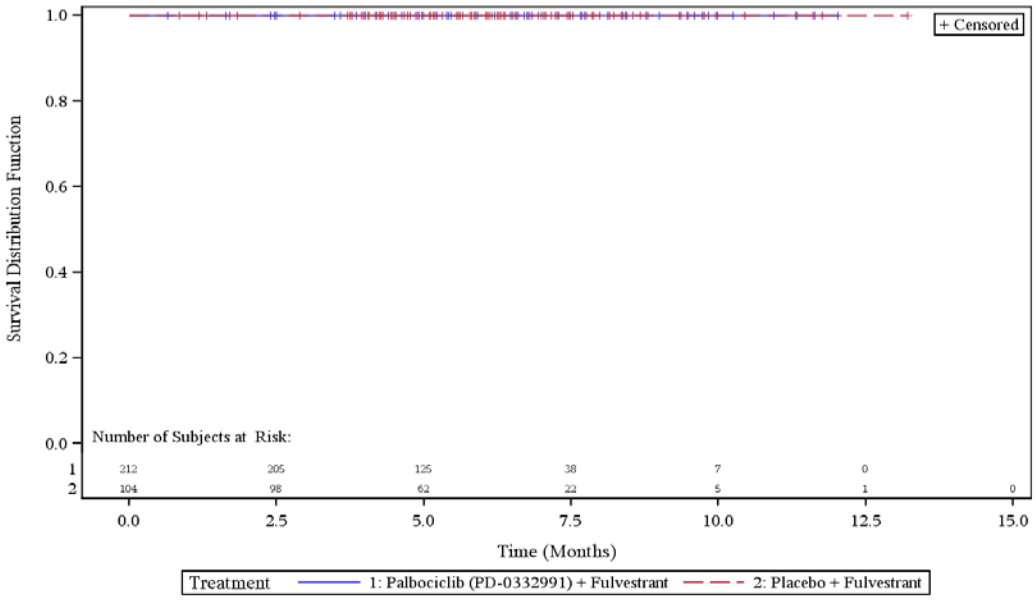

Abbildung 343: Kaplan-Meier-Plot für Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**)

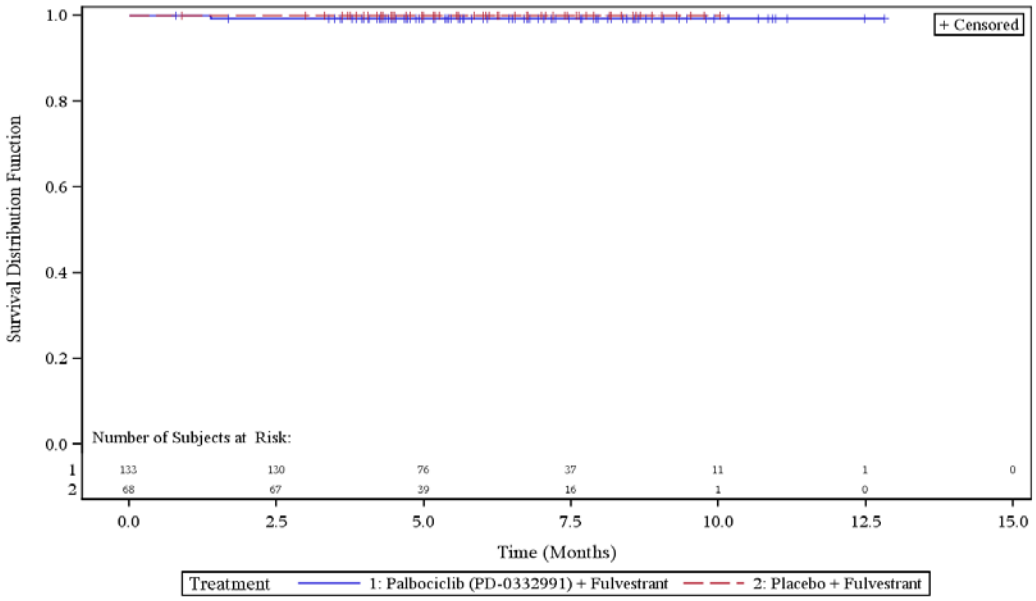

Abbildung 344: Kaplan-Meier-Plot für Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Arthralgie

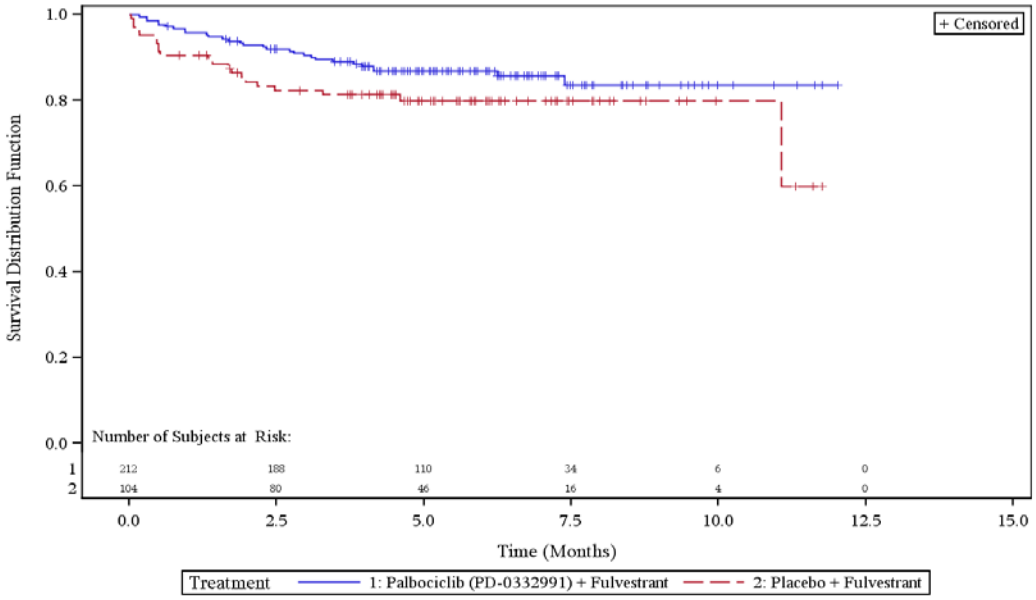

Abbildung 345: Kaplan-Meier-Plot für Arthralgie: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**)

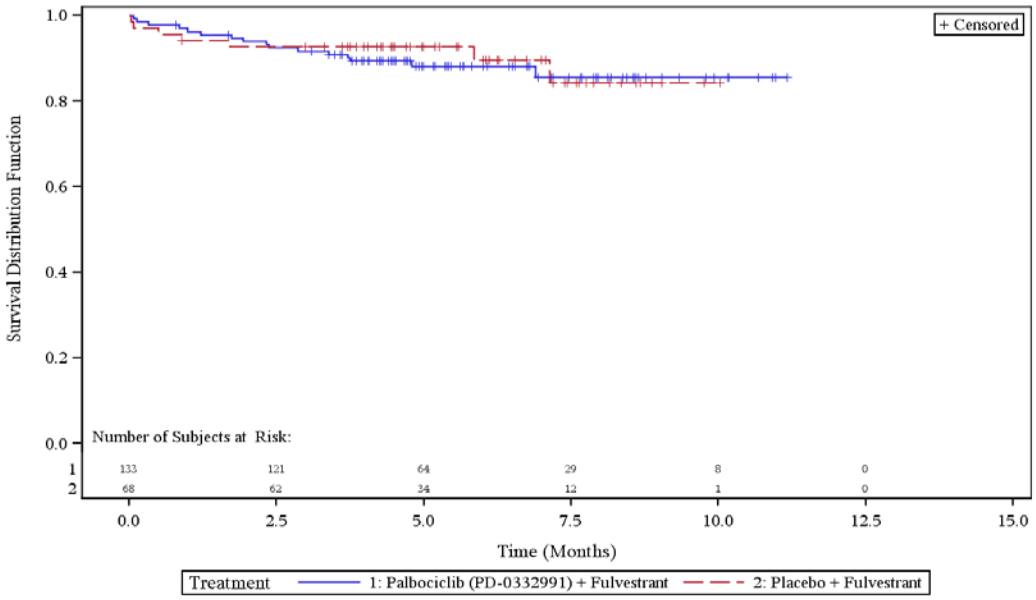

Abbildung 346: Kaplan-Meier-Plot für Arthralgie: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**)

Rückenschmerzen

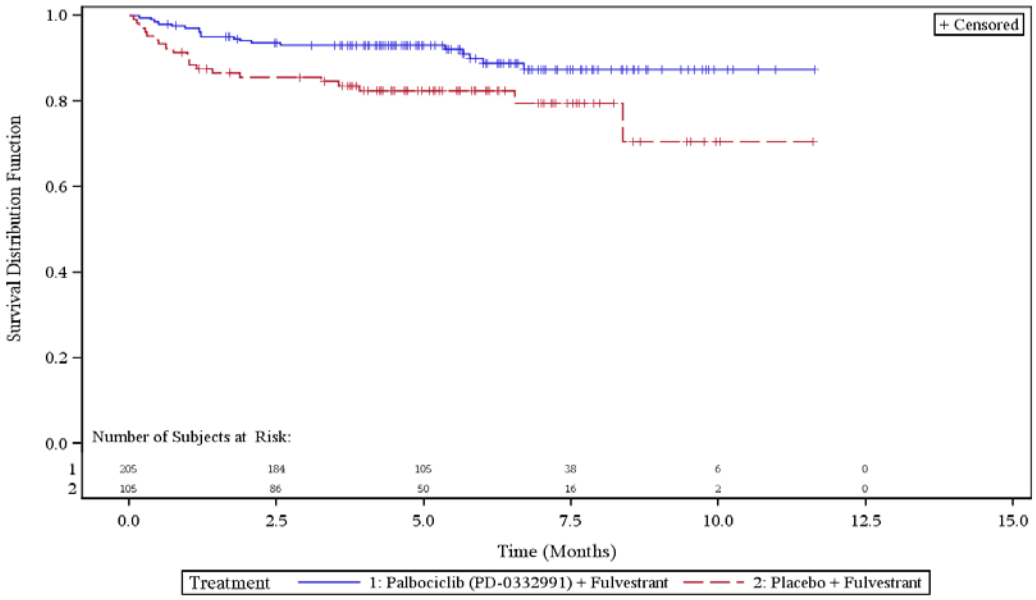

Abbildung 347: Kaplan-Meier-Plot für Rückenschmerzen: Viszerale Metastasen – ja (**Gesamtpopulation**)

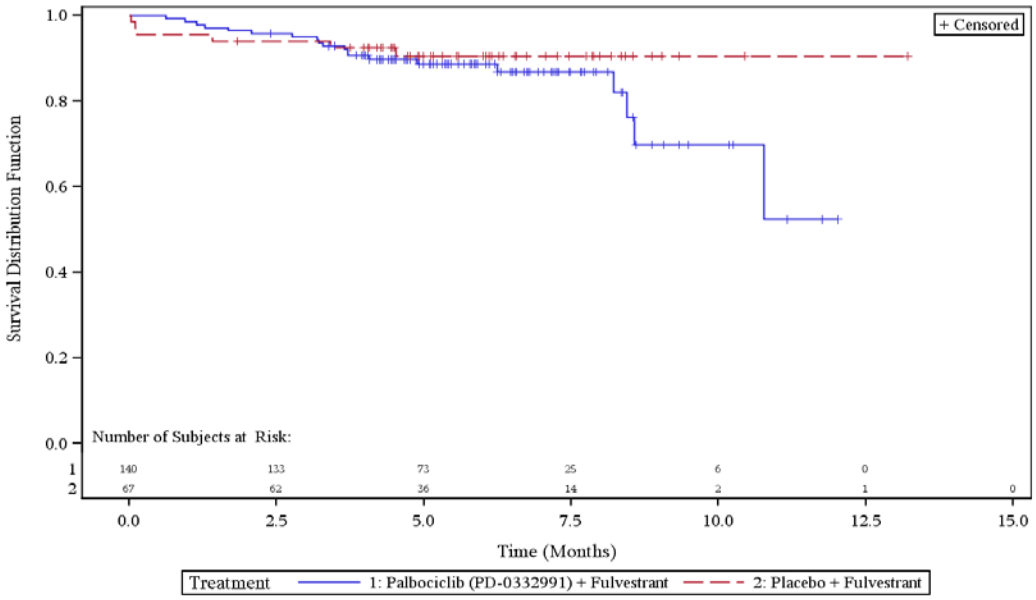

Abbildung 348: Kaplan-Meier-Plot für Rückenschmerzen: Viszerale Metastasen – nein (**Gesamtpopulation**)

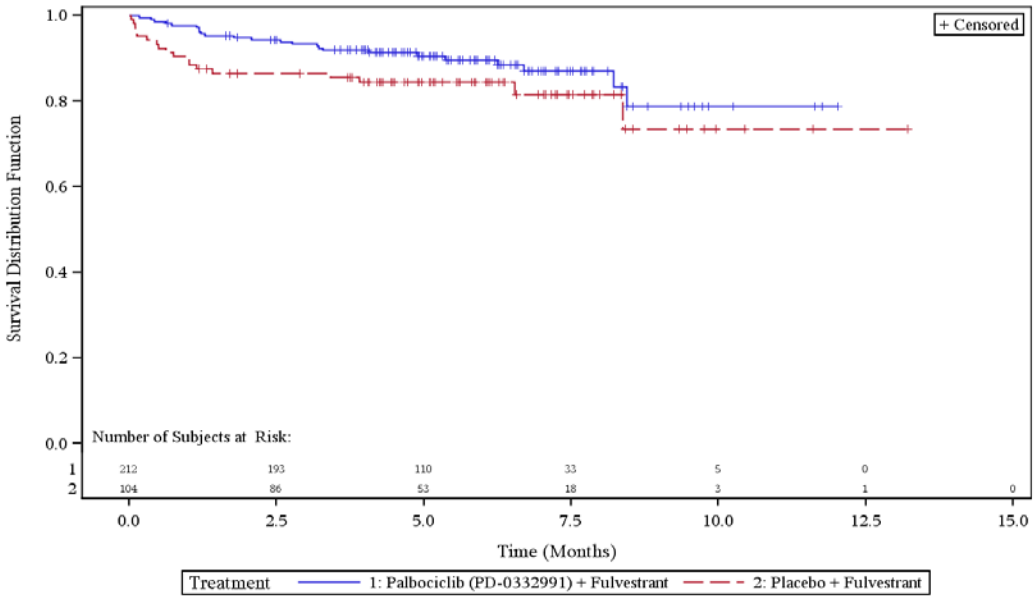

Abbildung 349: Kaplan-Meier-Plot für Rückenschmerzen: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**)

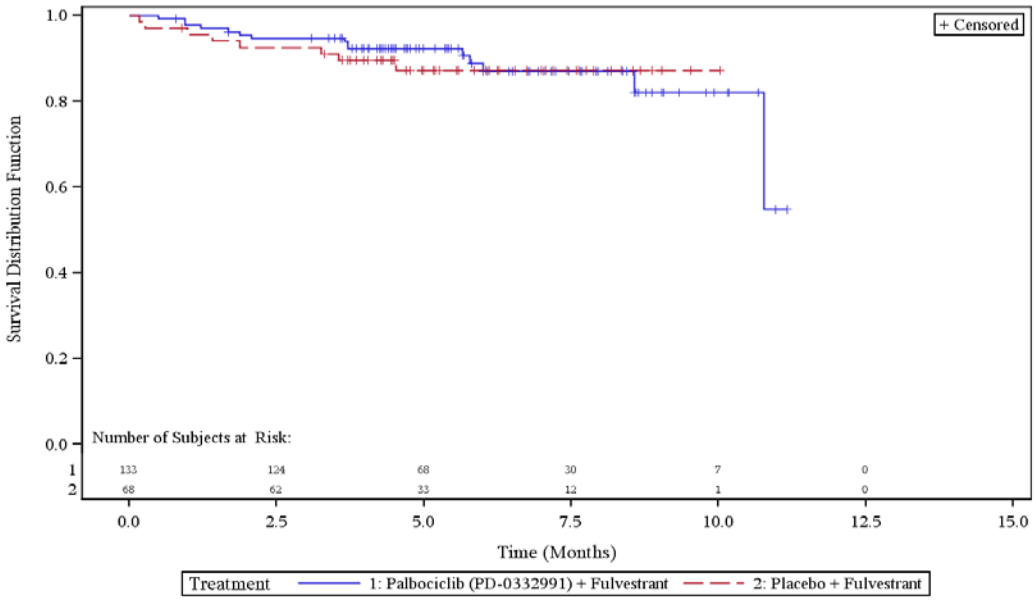

Abbildung 350: Kaplan-Meier-Plot für Rückenschmerzen: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**)

Schmerzen des Bewegungsapparates

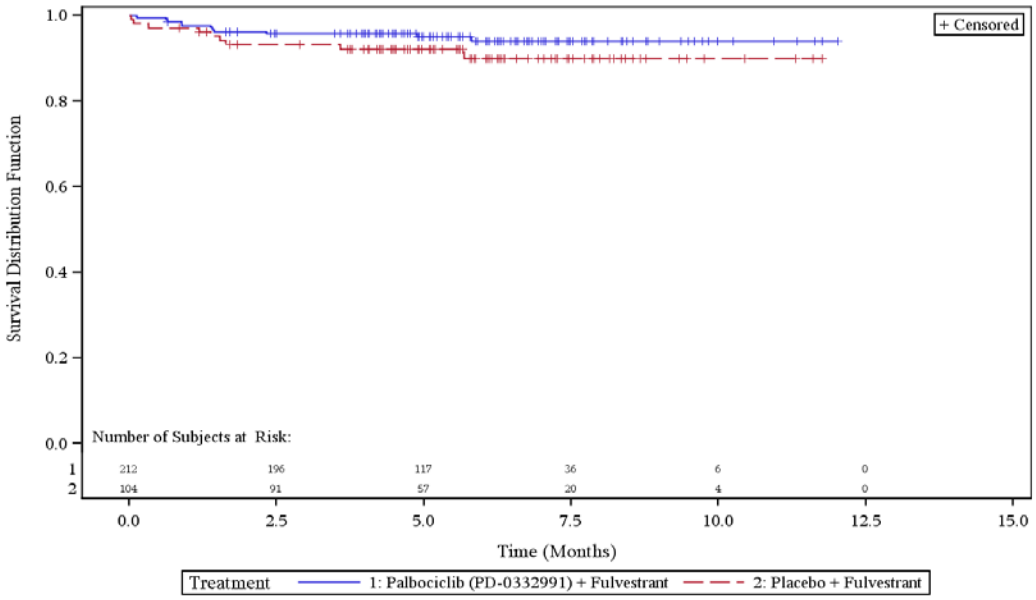

Abbildung 351: Kaplan-Meier-Plot für Schmerzen des Bewegungsapparates: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**)

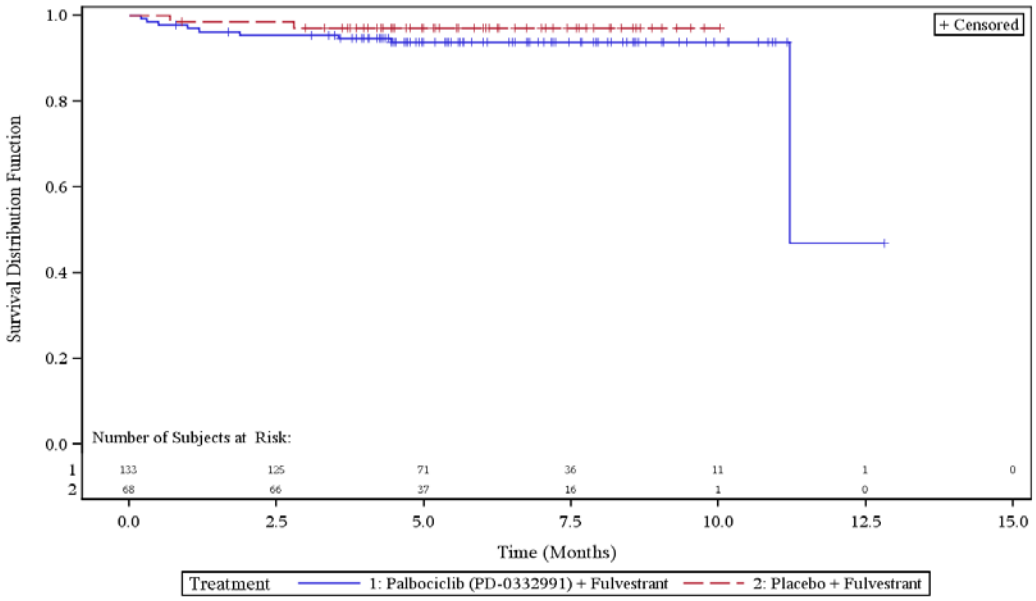

Abbildung 352: Kaplan-Meier-Plot für Schmerzen des Bewegungsapparates: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**)

Knochenschmerzen

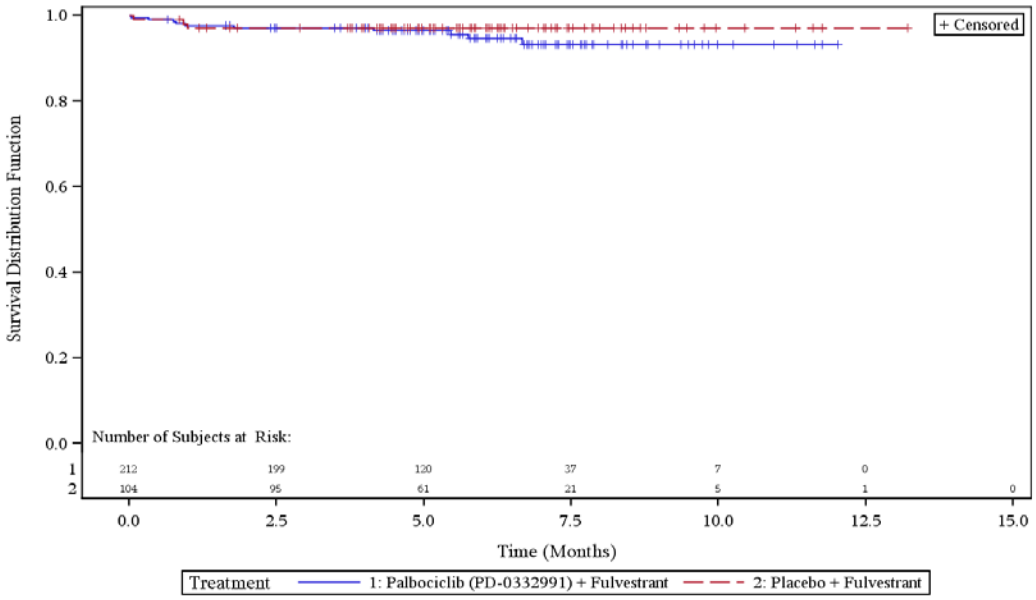

Abbildung 353: Kaplan-Meier-Plot für Knochenschmerzen: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**)

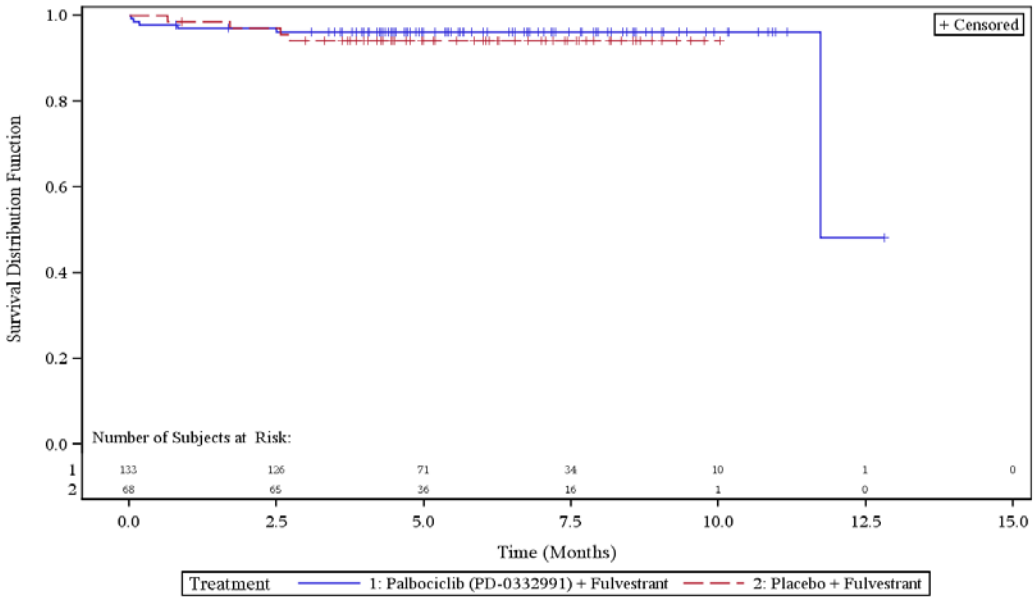

Abbildung 354: Kaplan-Meier-Plot für Knochenschmerzen: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:
Haarausfall

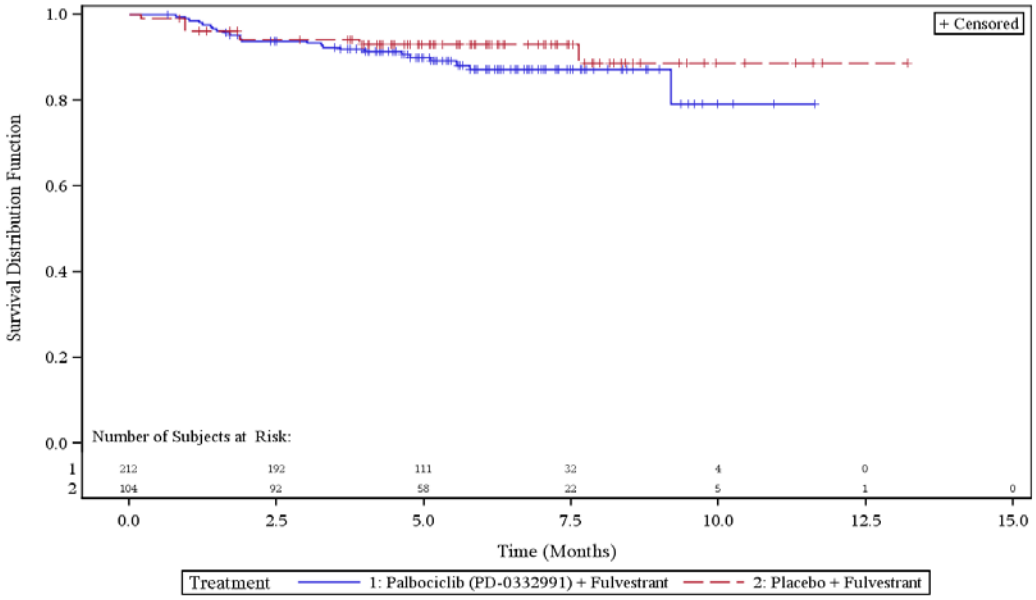

Abbildung 355: Kaplan-Meier-Plot für Haarausfall: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**)

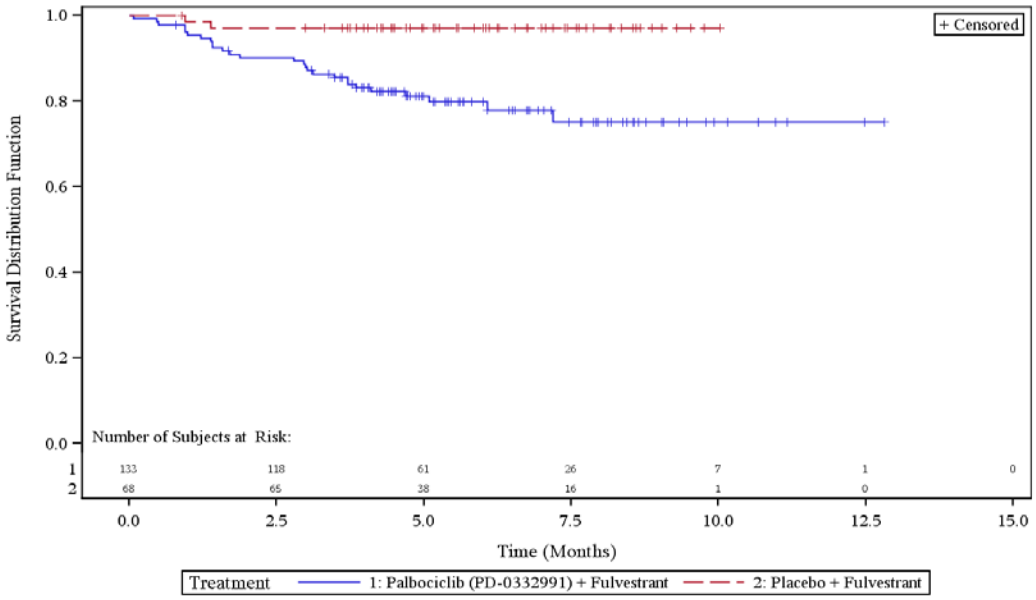

Abbildung 356: Kaplan-Meier-Plot für Haarausfall: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**)

Hautausschlag

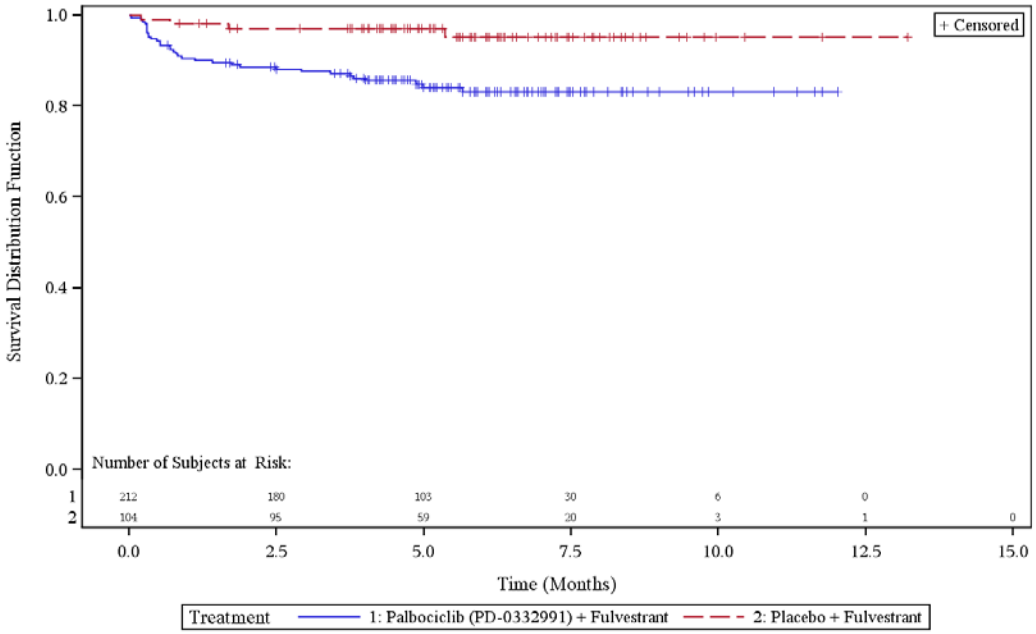

Abbildung 357: Kaplan-Meier-Plot für Hautausschlag: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**)

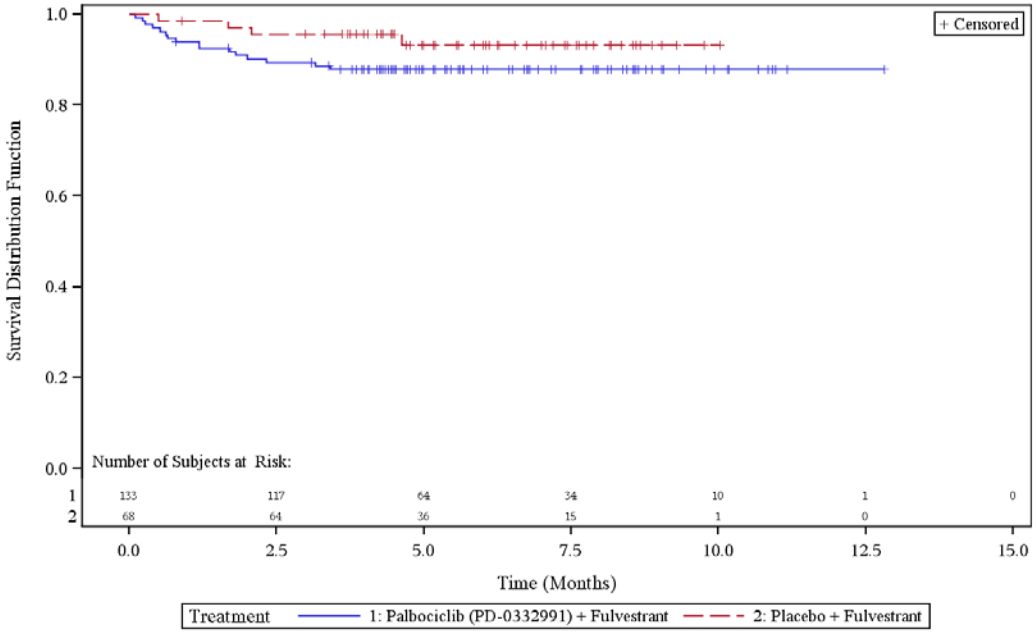

Abbildung 358: Kaplan-Meier-Plot für Hautausschlag: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:
Verminderter Appetit

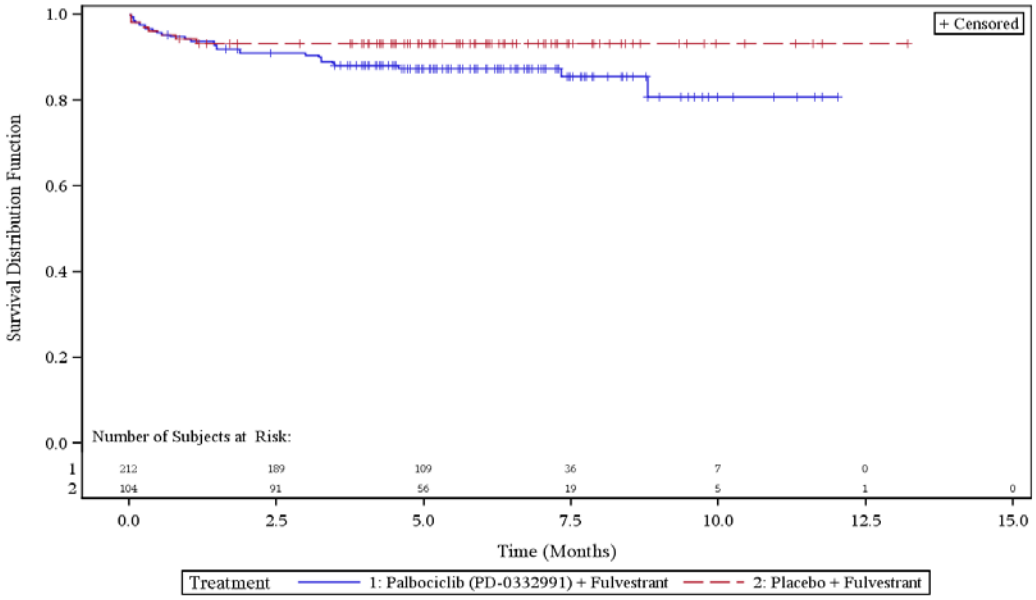

Abbildung 359: Kaplan-Meier-Plot für Verminderter Appetit: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**)

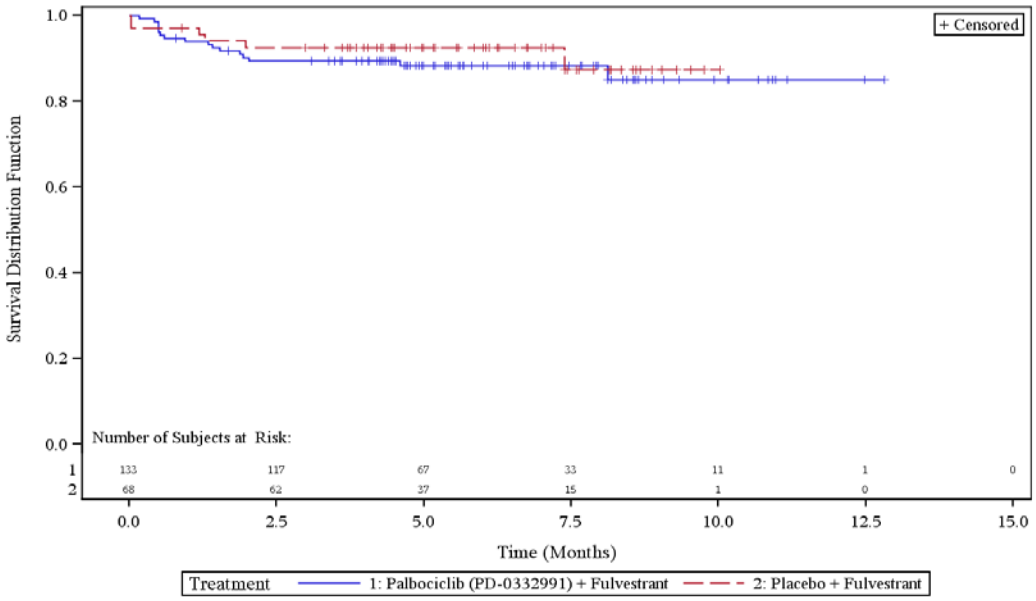

Abbildung 360: Kaplan-Meier-Plot für Verminderter Appetit: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen - nein (**Gesamtpopulation**)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Dyspnoe

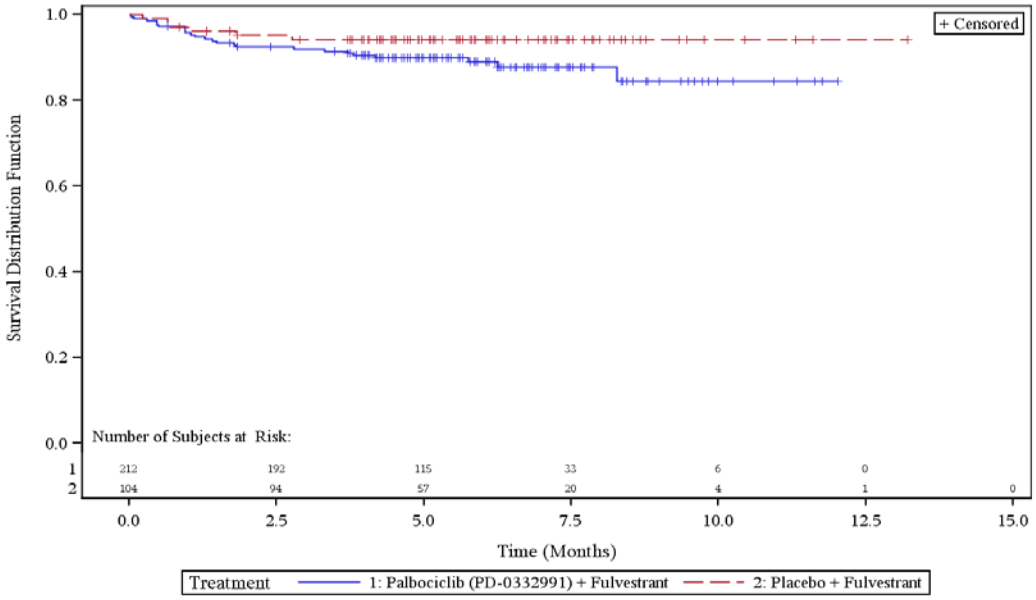

Abbildung 361: Kaplan-Meier-Plot für Dyspnoe: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**)

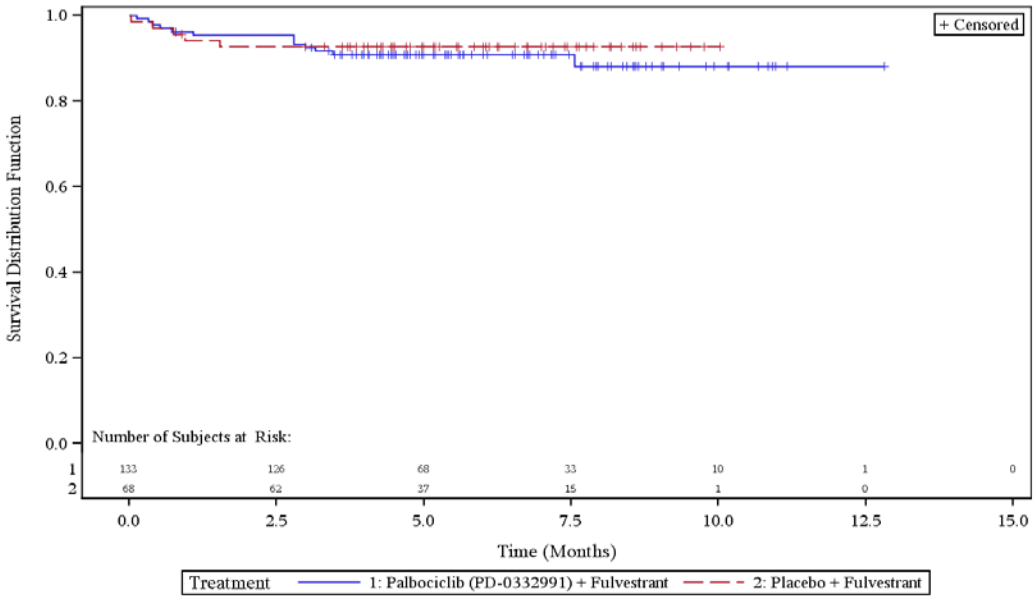

Abbildung 362: Kaplan-Meier-Plot für Dyspnoe: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**)

Lungenembolie

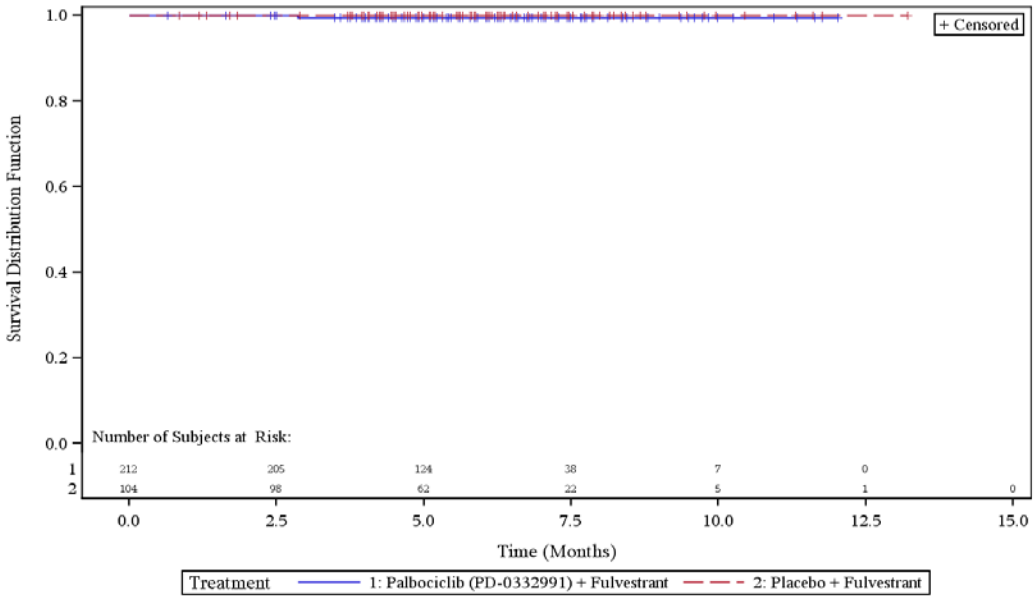

Abbildung 363: Kaplan-Meier-Plot für Lungenembolie: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**)

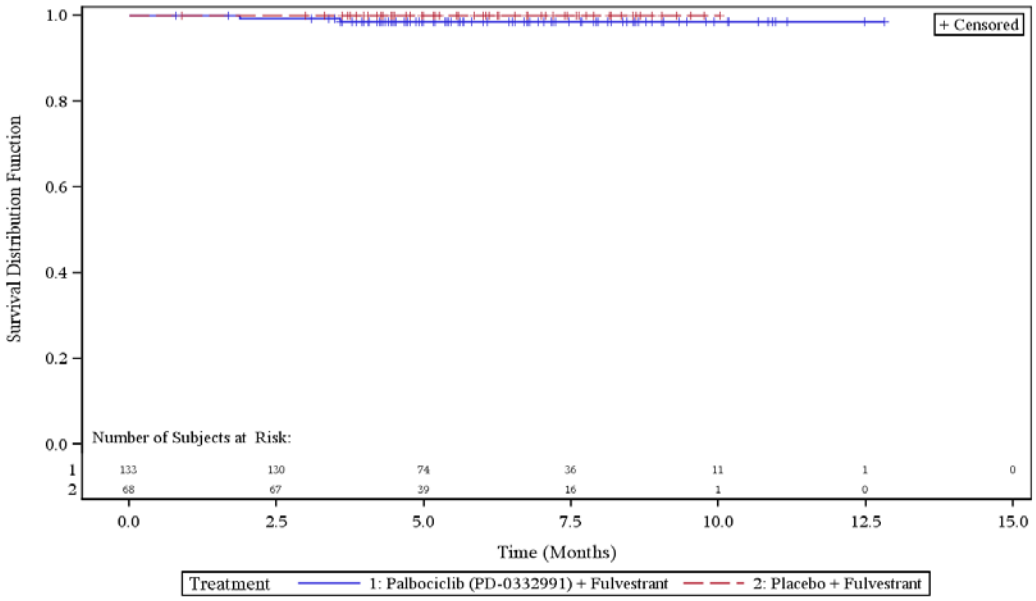

Abbildung 364: Kaplan-Meier-Plot für Lungenembolie: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen:
Infektionen

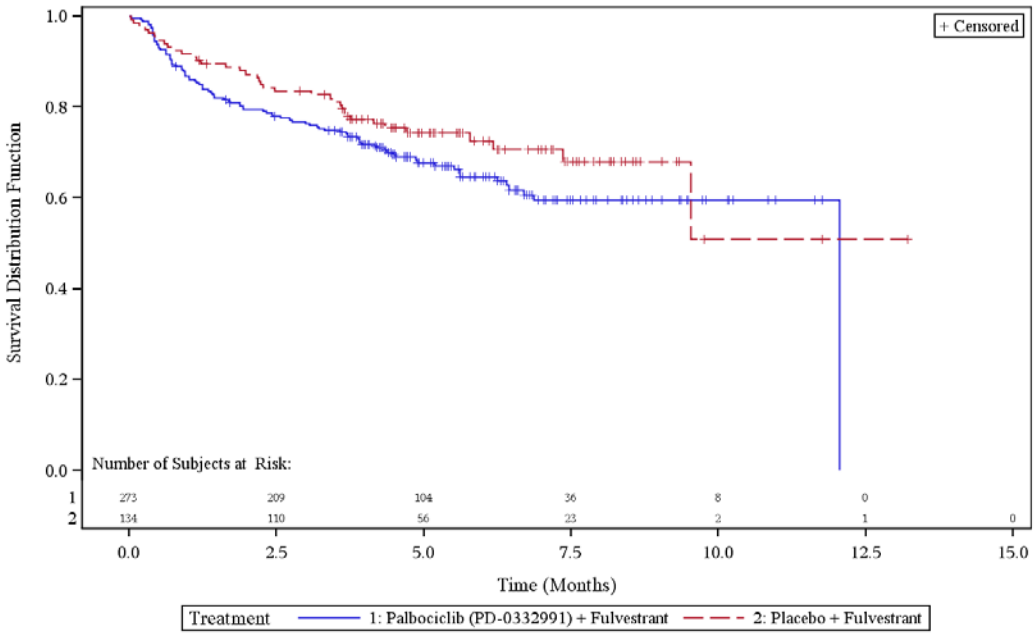

Abbildung 365: Kaplan-Meier-Plot für Infektionen: Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien – ja (**Gesamtpopulation**)

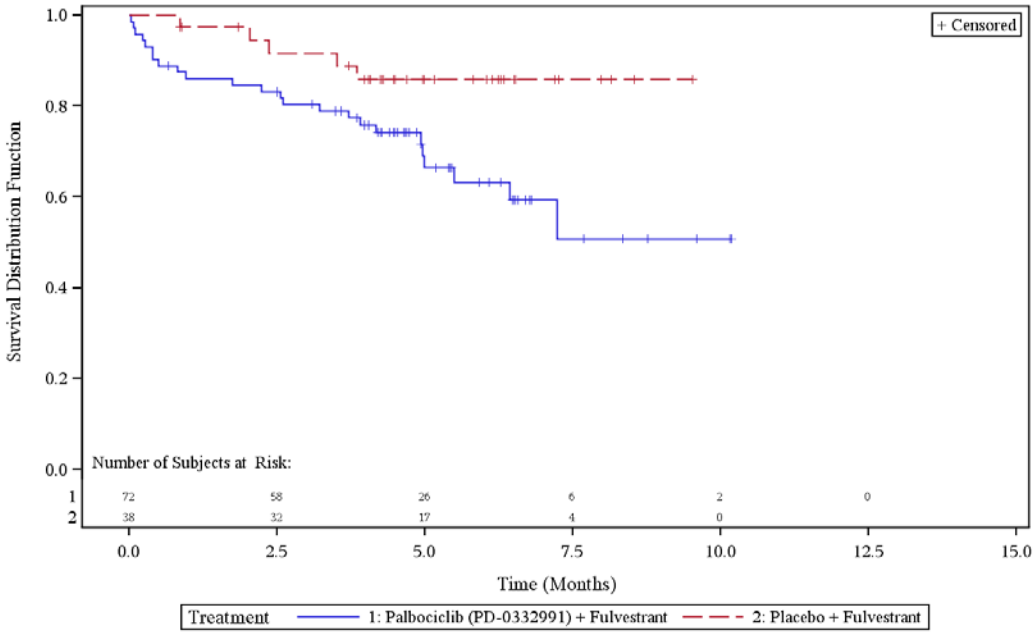

Abbildung 366: Kaplan-Meier-Plot für Infektionen: Dokumentierte Sensitivität bezüglich hormoneller Therapien – nein (**Gesamtpopulation**)

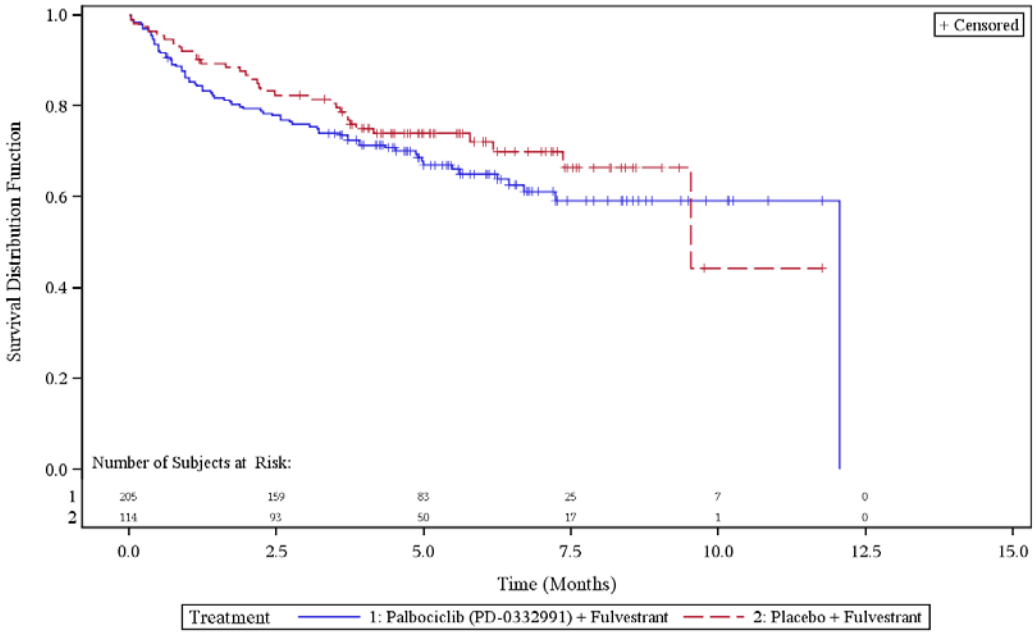

Abbildung 367: Kaplan-Meier-Plot für Infektionen: ECOG-PS – 0 (**Gesamtpopulation**)

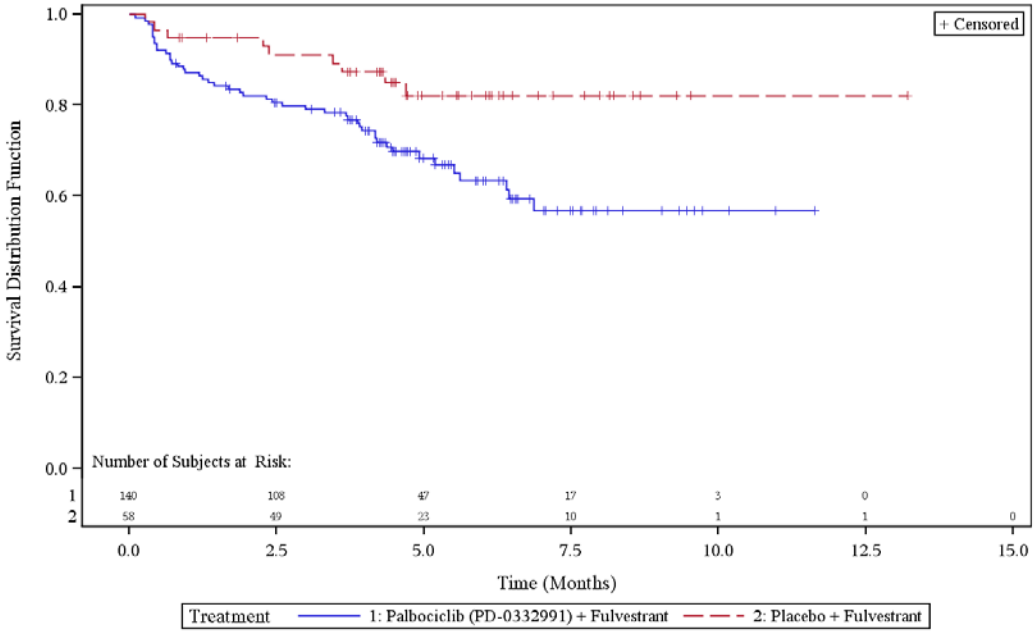

Abbildung 368: Kaplan-Meier-Plot für Infektionen: ECOG-PS – 1 (**Gesamtpopulation**)

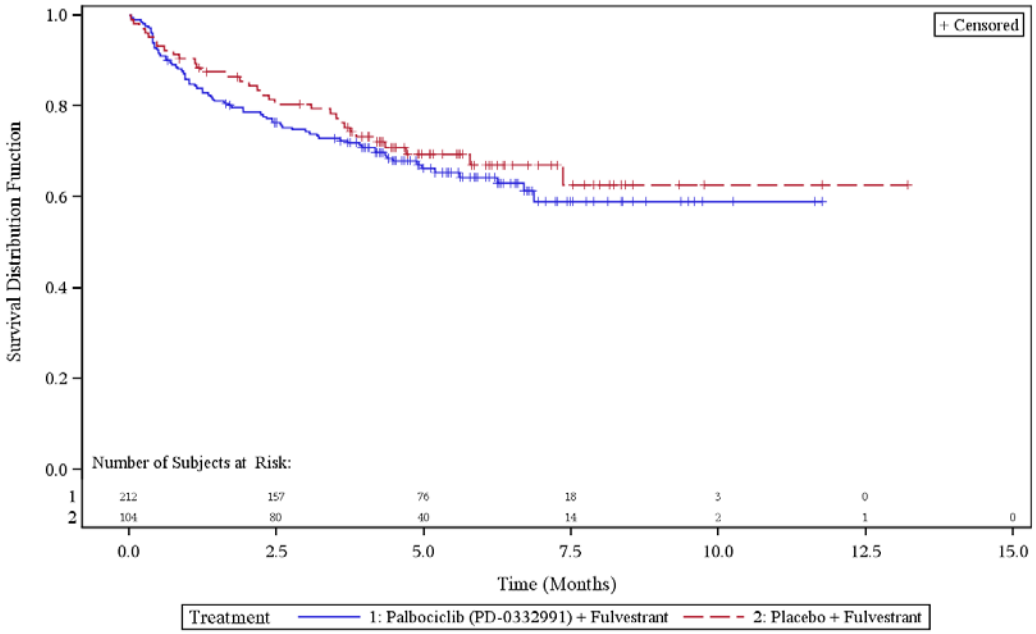

Abbildung 369: Kaplan-Meier-Plot für Infektionen: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**)

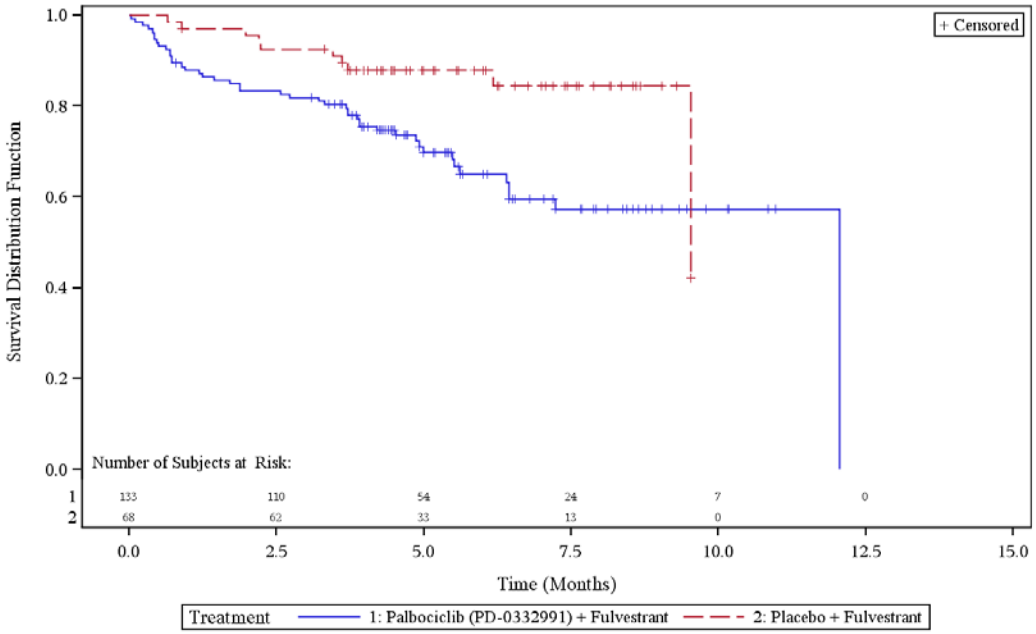

Abbildung 370: Kaplan-Meier-Plot für Infektionen: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**)

Infektionen der oberen Atemwege

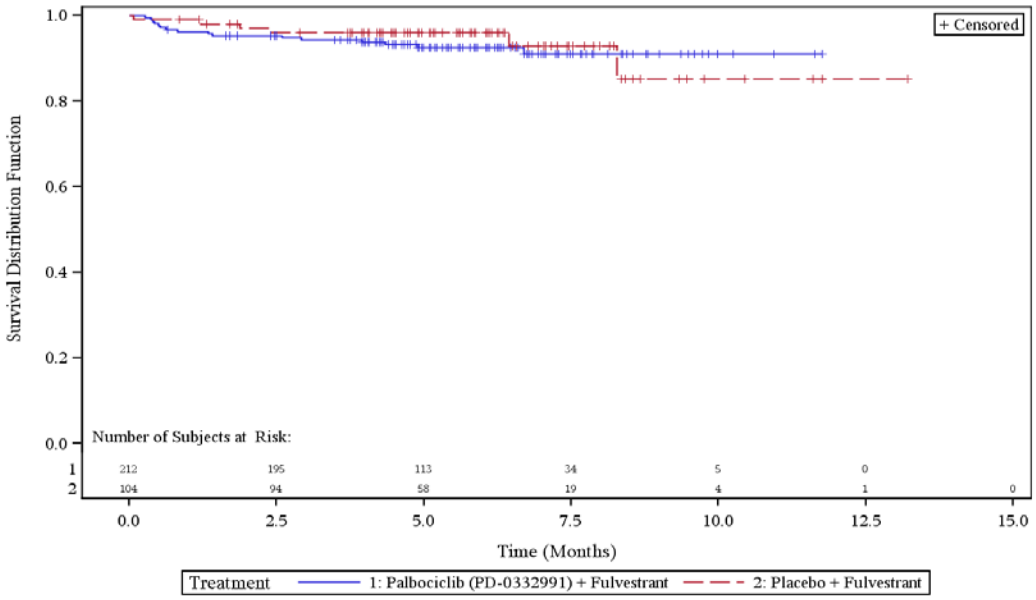

Abbildung 371: Kaplan-Meier-Plot für Infektionen der oberen Atemwege: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**)

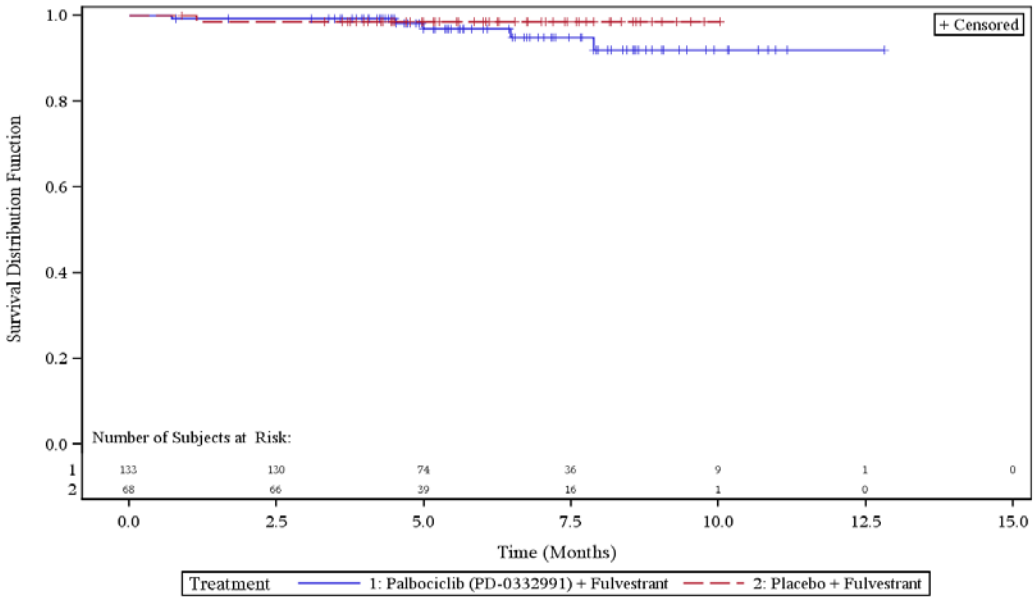

Abbildung 372: Kaplan-Meier-Plot für Infektionen der oberen Atemwege: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**)

Influenza

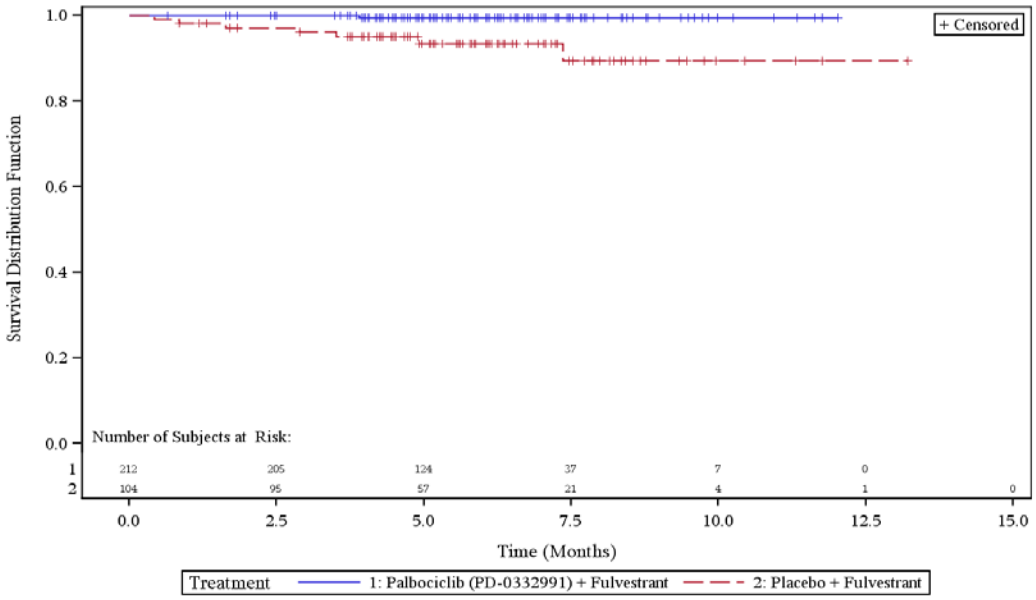

Abbildung 373: Kaplan-Meier-Plot für Influenza: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**Gesamtpopulation**)

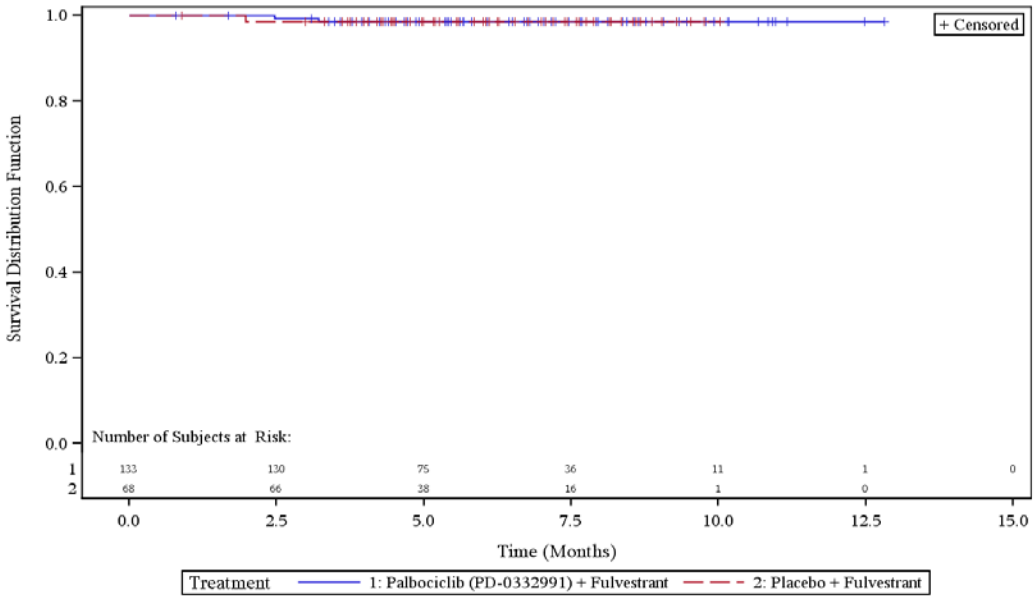

Abbildung 374: Kaplan-Meier-Plot für Influenza: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**Gesamtpopulation**)

Tabelle 4-90: Subgruppenergebnisse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, Safety-Analysis-Set, **postmenopausale Patientinnen**)

Endpunkt **Merkmal**	**Ausprägung**	**Palbociclib+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Palbociclib+Fulvestrant** **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]**
SUE				
Geografische Region	Asien-Pazifik	6/47 (12,8) NE [NE; NE]	5/24 (20,8) NE [NE; NE]	0,58 [0,18; 1,91]; 0,3657 0,61 [0,21; 1,80]; 0,3742 0,56 [0,15; 2,05]; 0,3783 -0,08 [-0,27; 0,11]; 0,4014
	Europa	10/97 (10,3) NE [NE; NE]	2/43 (4,7) NE [NE; NE]	2,30 [0,50; 10,49]; 0,2687 2,22 [0,51; 9,69]; 0,2903 2,36 [0,49; 11,25]; 0,2824 0,06 [-0,03; 0,14]; 0,2041
	Nordamerika	10/130 (7,7) NE [NE; NE]	11/69 (15,9) NE [10,5; NE]	0,43 [0,18; 1,02]; 0,0500 0,48 [0,22; 1,08]; 0,0760 0,44 [0,18; 1,09]; 0,0772 -0,08 [-0,18; 0,02]; 0,0982
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	12/132 (9,1) NE [NE; NE]	7/66 (10,6) NE [NE; NE]	0,86 [0,34; 2,17]; 0,7416 0,86 [0,35; 2,07]; 0,7325 0,84 [0,32; 2,25]; 0,7332 -0,02 [-0,10; 0,07]; 0,7387

Endpunkt **Merkmal**	**Ausprägung**	**Palbociclib+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Palbociclib+Fulvestrant** **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]**
	ja	14/142 (9,9) NE [NE; NE]	11/70 (15,7) NE [10,5; NE]	0,62 [0,28; 1,38]; 0,2415 0,63 [0,30; 1,31]; 0,2144 0,59 [0,25; 1,37]; 0,2176 -0,06 [-0,16; 0,04]; 0,2433
Therapieabbruch aufgrund UE				
Alter	<65 Jahre	7/188 (3,7) NE [NE; NE]	3/93 (3,2) NE [NE; NE]	1,17 [0,30; 4,51]; 0,8231 1,15 [0,31; 4,36]; 0,8325 1,16 [0,29; 4,59]; 0,8323 0,00 [-0,04; 0,05]; 0,8283
	≥65 Jahre	1/86 (1,2) NE [NE; NE]	4/43 (9,3) NE [NE; NE]	0,12 [0,01; 1,06]; 0,0222 0,13 [0,01; 1,08]; 0,0592 0,11 [0,01; 1,06]; 0,0563 -0,08 [-0,17; 0,01]; 0,0754
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	3/132 (2,3) NE [NE; NE]	2/66 (3,0) NE [NE; NE]	0,75 [0,13; 4,51]; 0,7557 0,75 [0,13; 4,38]; 0,7493 0,74 [0,12; 4,57]; 0,7496 -0,01 [-0,06; 0,04]; 0,7597
	ja	5/142 (3,5) NE [NE; NE]	5/70 (7,1) NE [NE; NE]	0,48 [0,14; 1,66]; 0,2348 0,49 [0,15; 1,65]; 0,2504 0,47 [0,13; 1,70]; 0,2515 -0,04 [-0,10; 0,03]; 0,2931

UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4				
Geografische Region	Asien-Pazifik	42/47 (89,4) 0,5 [0,5; 1,0]	5/24 (20,8) NE [NE; NE]	10,35 [4,02; 26,64]; <0,0001 4,29 [1,95; 9,41]; 0,0003 31,92 [8,25; 123,48]; <0,0001 0,69 [0,50; 0,87]; <0,0001
	Europa	63/97 (64,9) 1,4 [1,0; 2,8]	2/43 (4,7) NE [NE; NE]	22,80 [5,57; 93,37]; <0,0001 13,96 [3,58; 54,47]; 0,0001 37,99 [8,65; 166,75]; <0,0001 0,60 [0,49; 0,72]; <0,0001
	Nordamerika	80/130 (61,5) 1,0 [0,9; 1,8]	15/69 (21,7) NE [NE; NE]	4,04 [2,32; 7,02]; <0,0001 2,83 [1,77; 4,52]; <0,0001 5,76 [2,94; 11,28]; <0,0001 0,40 [0,27; 0,53]; <0,0001
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	84/132 (63,6) 1,0 [0,9; 1,5]	7/66 (10,6) NE [NE; NE]	8,86 [4,09; 19,19]; <0,0001 6,00 [2,94; 12,23]; <0,0001 14,75 [6,24; 34,86]; <0,0001 0,53 [0,42; 0,64]; <0,0001
	ja	101/142 (71,1) 1,0 [0,9; 1,4]	15/70 (21,4) NE [NE; NE]	5,54 [3,21; 9,56]; <0,0001 3,32 [2,09; 5,26]; <0,0001 9,03 [4,59; 17,77]; <0,0001 0,50 [0,38; 0,62]; <0,0001

Endpunkt **Merkmal**	**Ausprägung**	**Palbociclib+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Palbociclib+Fulvestrant** **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]**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Neutropenie				
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	82/132 (62,1) 1,4 [0,9; 1,9]	2/66 (3,0) NE [NE; NE]	30,71 [7,54; 125,03]; <0,0001 20,50 [5,20; 80,77]; <0,0001 52,48 [12,30; 223,88]; <0,0001 0,59 [0,50; 0,68]; <0,0001
	ja	84/142 (59,2) 1,4 [1,0; 2,8]	1/70 (1,4) NE [NE; NE]	62,50 [8,70; 449,21]; <0,0001 41,41 [5,89; 291,25]; 0,0002 99,93 [13,49; 740,08]; <0,0001 0,58 [0,49; 0,66]; <0,0001
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Anämie				
Viszerale Metastasen	nein	34/114 (29,8) NE [NE; NE]	4/54 (7,4) NE [NE; NE]	4,53 [1,61; 12,77]; 0,0017 4,03 [1,50; 10,77]; 0,0055 5,31 [1,78; 15,87]; 0,0028 0,22 [0,11; 0,33]; <0,0001
	ja	39/160 (24,4) NE [NE; NE]	11/82 (13,4) NE [NE; NE]	1,83 [0,94; 3,57]; 0,0727 1,82 [0,98; 3,36]; 0,0566 2,08 [1,00; 4,32]; 0,0493 0,11 [0,01; 0,21]; 0,0306

Endpunkt **Merkmal**	**Ausprägung**	**Palbociclib+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Palbociclib+Fulvestrant** **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]**
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	35/132 (26,5) NE [NE; NE]	9/66 (13,6) NE [NE; NE]	2,02 [0,97; 4,20]; 0,0545 1,94 [0,99; 3,80]; 0,0518 2,29 [1,02; 5,10]; 0,0435 0,13 [0,02; 0,24]; 0,0241
	ja	38/142 (26,8) NE [9,0; NE]	6/70 (8,6) NE [NE; NE]	3,42 [1,44; 8,08]; 0,0029 3,12 [1,39; 7,03]; 0,0060 3,90 [1,56; 9,74]; 0,0036 0,18 [0,08; 0,28]; 0,0003
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Leukopenie				
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	25/132 (18,9) NE [NE; NE]	1/66 (1,5) NE [NE; NE]	13,53 [1,83; 99,85]; 0,0008 12,50 [1,73; 90,25]; 0,0123 15,19 [2,01; 114,76]; 0,0084 0,17 [0,10; 0,25]; <0,0001
	ja	30/142 (21,1) NE [NE; NE]	1/70 (1,4) NE [NE; NE]	16,37 [2,23; 120,03]; 0,0002 14,79 [2,06; 106,23]; 0,0074 18,48 [2,46; 138,60]; 0,0045 0,20 [0,12; 0,27]; <0,0001
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Thrombozytopenie				
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	15/132 (11,4) NE [NE; NE]	0/66 (0,0) NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; 15,62 [0,95; 257,02]; 0,0544 17,54 [1,03; 297,95]; 0,0474 0,11 [0,06; 0,17]; 0,0001

Endpunkt **Merkmal**	**Ausprägung**	**Palbociclib+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Palbociclib+Fulvestrant** **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]**
	ja	16/142 (11,3) NE [NE; NE]	0/70 (0,0) NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; 16,38 [1,00; 269,19]; 0,0502 18,39 [1,09; 311,19]; 0,0436 0,11 [0,06; 0,17]; <0,0001
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Febrile Neutropenie				
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	2/132 (1,5) NE [NE; NE]	1/66 (1,5) NE [NE; NE]	1,01 [0,09; 11,11]; 0,9950 1,00 [0,09; 10,83]; 1,0000 1,00 [0,09; 11,23]; 1,0000 0,00 [-0,04; 0,04]; 1,0000
	ja	0/142 (0,0) NE [NE; NE]	0/70 (0,0) NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; n. b. n. b. 0,00 [-0,02; 0,02]; 1,0000
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Fatigue				
Alter	<65 Jahre	78/188 (41,5) NE [6,5; NE]	21/93 (22,6) NE [NE; NE]	1,96 [1,21; 3,18]; 0,0050 1,84 [1,22; 2,78]; 0,0039 2,43 [1,38; 4,28]; 0,0021 0,19 [0,08; 0,30]; 0,0008
	≥65 Jahre	30/86 (34,9) NE [6,3; NE]	14/43 (32,6) NE [NE; NE]	1,02 [0,54; 1,92]; 0,9508 1,07 [0,64; 1,80]; 0,7941 1,11 [0,51; 2,41]; 0,7929 0,02 [-0,15; 0,20]; 0,7916

Endpunkt **Merkmal**	**Ausprägung**	**Palbociclib+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Palbociclib+Fulvestrant** **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]**
Viszerale Metastasen	nein	49/114 (43,0) 8,5 [4,7; NE]	11/54 (20,4) NE [NE; NE]	2,38 [1,24; 4,58]; 0,0073 2,11 [1,20; 3,72]; 0,0100 2,95 [1,38; 6,29]; 0,0053 0,23 [0,09; 0,37]; 0,0016
	ja	59/160 (36,9) NE [6,5; NE]	24/82 (29,3) NE [NE; NE]	1,22 [0,76; 1,96]; 0,4091 1,26 [0,85; 1,87]; 0,2490 1,41 [0,80; 2,51]; 0,2390 0,08 [-0,05; 0,20]; 0,2279
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	50/132 (37,9) NE [6,5; NE]	16/66 (24,2) NE [NE; NE]	1,60 [0,91; 2,81]; 0,0957 1,56 [0,97; 2,52]; 0,0679 1,91 [0,98; 3,70]; 0,0569 0,14 [0,00; 0,27]; 0,0436
	ja	58/142 (40,8) NE [6,3; NE]	19/70 (27,1) NE [NE; NE]	1,55 [0,92; 2,60]; 0,0922 1,50 [0,98; 2,32]; 0,0636 1,85 [0,99; 3,46]; 0,0526 0,14 [0,01; 0,27]; 0,0417
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Asthenie				
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	13/132 (9,8) NE [NE; NE]	1/66 (1,5) NE [NE; NE]	6,70 [0,88; 51,22]; 0,0338 6,50 [0,87; 48,63]; 0,0683 7,10 [0,91; 55,51]; 0,0617 0,08 [0,02; 0,14]; 0,0054

Endpunkt **Merkmal**	**Ausprägung**	**Palbociclib+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Palbociclib+Fulvestrant** **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]**
	ja	8/142 (5,6) NE [NE; NE]	3/70 (4,3) NE [NE; NE]	1,29 [0,34; 4,88]; 0,7035 1,31 [0,36; 4,80]; 0,6791 1,33 [0,34; 5,19]; 0,6782 0,01 [-0,05; 0,07]; 0,6636
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Übelkeit				
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	34/132 (25,8) NE [NE; NE]	14/66 (21,2) NE [NE; NE]	1,26 [0,68; 2,36]; 0,4579 1,21 [0,70; 2,10]; 0,4873 1,29 [0,64; 2,61]; 0,4823 0,05 [-0,08; 0,17]; 0,4713
	ja	41/142 (28,9) NE [NE; NE]	19/70 (27,1) 10,8 [10,8; NE]	1,10 [0,64; 1,91]; 0,7235 1,06 [0,67; 1,69]; 0,7934 1,09 [0,57; 2,07]; 0,7926 0,02 [-0,11; 0,15]; 0,7912
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Diarrhö				
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	19/132 (14,4) NE [NE; NE]	14/66 (21,2) NE [NE; NE]	0,66 [0,33; 1,32]; 0,2364 0,68 [0,36; 1,27]; 0,2232 0,62 [0,29; 1,34]; 0,2275 -0,07 [-0,18; 0,05]; 0,2468
	ja	31/142 (21,8) NE [NE; NE]	10/70 (14,3) NE [8,6; NE]	1,57 [0,77; 3,21]; 0,2092 1,53 [0,80; 2,94]; 0,2029 1,68 [0,77; 3,65]; 0,1940 0,08 [-0,03; 0,18]; 0,1648

Endpunkt **Merkmal**	**Ausprägung**	**Palbociclib+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Palbociclib+Fulvestrant** **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]**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Erbrechen				
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	16/132 (12,1) NE [NE; NE]	3/66 (4,5) NE [NE; NE]	2,79 [0,81; 9,58]; 0,0885 2,67 [0,81; 8,83]; 0,1083 2,90 [0,81; 10,32]; 0,1009 0,08 [0,00; 0,15]; 0,0477
	ja	20/142 (14,1) NE [NE; NE]	11/70 (15,7) NE [NE; NE]	0,85 [0,41; 1,77]; 0,6592 0,90 [0,46; 1,77]; 0,7515 0,88 [0,40; 1,95]; 0,7522 -0,02 [-0,12; 0,09]; 0,7557
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Stomatitis				
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	15/132 (11,4) NE [NE; NE]	2/66 (3,0) NE [NE; NE]	3,99 [0,91; 17,46]; 0,0468 3,75 [0,88; 15,92]; 0,0731 4,10 [0,91; 18,51]; 0,0663 0,08 [0,02; 0,15]; 0,0165
	ja	13/142 (9,2) NE [8,9; NE]	1/70 (1,4) NE [NE; NE]	6,84 [0,89; 52,45]; 0,0321 6,41 [0,86; 48,01]; 0,0706 6,95 [0,89; 54,28]; 0,0644 0,08 [0,02; 0,13]; 0,0059

Endpunkt **Merkmal**	**Ausprägung**	**Palbociclib+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Palbociclib+Fulvestrant** **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]**
Erkrankungen des Nervensystems: Kopfschmerzen				
Viszerale Metastasen	nein	22/114 (19,3) NE [NE; NE]	5/54 (9,3) 12,4 [NE; NE]	2,75 [0,95; 7,97]; 0,0525 2,08 [0,83; 5,21]; 0,1159 2,34 [0,84; 6,57]; 0,1055 0,10 [-0,01; 0,21]; 0,0633
	ja	37/160 (23,1) NE [NE; NE]	16/82 (19,5) NE [NE; NE]	1,13 [0,63; 2,04]; 0,6721 1,19 [0,70; 2,00]; 0,5240 1,24 [0,64; 2,40]; 0,5205 0,04 [-0,07; 0,14]; 0,5114
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	28/132 (21,2) NE [NE; NE]	6/66 (9,1) NE [NE; NE]	2,45 [1,02; 5,93]; 0,0390 2,33 [1,02; 5,36]; 0,0456 2,69 [1,05; 6,87]; 0,0383 0,12 [0,02; 0,22]; 0,0157
	ja	31/142 (21,8) NE [NE; NE]	15/70 (21,4) 12,4 [NE; NE]	1,04 [0,55; 1,95]; 0,9016 1,02 [0,59; 1,76]; 0,9467 1,02 [0,51; 2,05]; 0,9467 0,00 [-0,11; 0,12]; 0,9466
Erkrankungen des Nervensystems: Schwindelgefühl				
Alter	<65 Jahre	24/188 (12,8) NE [NE; NE]	6/93 (6,5) NE [NE; NE]	1,99 [0,82; 4,88]; 0,1233 1,98 [0,84; 4,67]; 0,1196 2,12 [0,84; 5,39]; 0,1135 0,06 [-0,01; 0,13]; 0,0731

Endpunkt **Merkmal**	**Ausprägung**	**Palbociclib+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Palbociclib+Fulvestrant** **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]**
	≥65 Jahre	3/86 (3,5) NE [NE; NE]	4/43 (9,3) NE [NE; NE]	0,36 [0,08; 1,61]; 0,1639 0,38 [0,09; 1,60]; 0,1854 0,35 [0,08; 1,65]; 0,1857 -0,06 [-0,15; 0,04]; 0,2308
Viszerale Metastasen	nein	7/114 (6,1) NE [NE; NE]	5/54 (9,3) NE [NE; NE]	0,65 [0,20; 2,04]; 0,4562 0,66 [0,22; 1,99]; 0,4647 0,64 [0,19; 2,12]; 0,4665 -0,03 [-0,12; 0,06]; 0,4921
	ja	20/160 (12,5) NE [NE; NE]	5/82 (6,1) NE [NE; NE]	2,07 [0,78; 5,53]; 0,1362 2,05 [0,80; 5,26]; 0,1358 2,20 [0,79; 6,09]; 0,1293 0,06 [-0,01; 0,14]; 0,0850
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	10/132 (7,6) NE [NE; NE]	2/66 (3,0) NE [NE; NE]	2,53 [0,56; 11,56]; 0,2137 2,50 [0,56; 11,08]; 0,2278 2,62 [0,56; 12,33]; 0,2221 0,05 [-0,02; 0,11]; 0,1456
	ja	17/142 (12,0) NE [NE; NE]	8/70 (11,4) NE [NE; NE]	1,01 [0,44; 2,35]; 0,9770 1,05 [0,48; 2,31]; 0,9083 1,05 [0,43; 2,58]; 0,9082 0,01 [-0,09; 0,10]; 0,9075

Endpunkt **Merkmal**	**Ausprägung**	**Palbociclib+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Palbociclib+Fulvestrant** **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]**
Untersuchungen: Verminderte Leukozytenzahl				
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	34/132 (25,8) NE [NE; NE]	3/66 (4,5) NE [NE; NE]	6,53 [2,00; 21,25]; 0,0003 5,67 [1,81; 17,77]; 0,0029 7,29 [2,15; 24,73]; 0,0014 0,21 [0,12; 0,30]; <0,0001
	ja	35/142 (24,6) NE [NE; NE]	1/70 (1,4) NE [NE; NE]	19,48 [2,67; 142,17]; <0,0001 17,25 [2,41; 123,35]; 0,0045 22,57 [3,02; 168,56]; 0,0024 0,23 [0,16; 0,31]; <0,0001
Untersuchungen: Erhöhte Aspartat-Aminotransferase				
Viszerale Metastasen	nein	8/114 (7,0) NE [NE; NE]	1/54 (1,9) NE [NE; NE]	3,83 [0,48; 30,59]; 0,1727 3,79 [0,49; 29,54]; 0,2035 4,00 [0,49; 32,82]; 0,1967 0,05 [-0,01; 0,11]; 0,0866
	ja	7/160 (4,4) NE [NE; NE]	7/82 (8,5) NE [NE; NE]	0,49 [0,17; 1,39]; 0,1716 0,51 [0,19; 1,41]; 0,1960 0,49 [0,17; 1,45]; 0,1971 -0,04 [-0,11; 0,03]; 0,2323
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	7/132 (5,3) NE [NE; NE]	5/66 (7,6) NE [NE; NE]	0,67 [0,21; 2,12]; 0,4950 0,70 [0,23; 2,12]; 0,5284 0,68 [0,21; 2,24]; 0,5296 -0,02 [-0,10; 0,05]; 0,5494

Endpunkt **Merkmal**	**Ausprägung**	**Palbociclib+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Palbociclib+Fulvestrant** **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]**
	ja	8/142 (5,6) NE [NE; NE]	3/70 (4,3) NE [NE; NE]	1,31 [0,35; 4,95]; 0,6884 1,31 [0,36; 4,80]; 0,6791 1,33 [0,34; 5,19]; 0,6782 0,01 [-0,05; 0,07]; 0,6636
Untersuchungen: Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase				
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	1/132 (0,8) NE [NE; NE]	0/66 (0,0) NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; 1,51 [0,06; 36,60]; 0,7995 1,52 [0,06; 37,75]; 0,7994 0,01 [-0,02; 0,03]; 0,5869
	ja	0/142 (0,0) NE [NE; NE]	0/70 (0,0) NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; NA; NA; 0,00 [-0,02; 0,02]; 1,0000
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Arthralgie				
ECOG-PS	0	24/151 (15,9) NE [NE; NE]	12/85 (14,1) NE [NE; NE]	1,09 [0,54; 2,18]; 0,8118 1,13 [0,59; 2,14]; 0,7166 1,15 [0,54; 2,43]; 0,7157 0,02 [-0,08; 0,11]; 0,7118
	1	9/123 (7,3) NE [NE; NE]	10/51 (19,6) 11,1 [11,1; NE]	0,35 [0,14; 0,88]; 0,0201 0,37 [0,16; 0,86]; 0,0213 0,32 [0,12; 0,85]; 0,0225 -0,12 [-0,24; 0,00]; 0,0417

Endpunkt **Merkmal**	**Ausprägung**	**Palbociclib+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Palbociclib+Fulvestrant** **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]**
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	16/132 (12,1) NE [NE; NE]	7/66 (10,6) NE [NE; NE]	1,15 [0,47; 2,81]; 0,7526 1,14 [0,49; 2,64]; 0,7547 1,16 [0,45; 2,98]; 0,7539 0,02 [-0,08; 0,11]; 0,7491
	ja	17/142 (12,0) NE [NE; NE]	15/70 (21,4) NE [11,1; NE]	0,51 [0,25; 1,03]; 0,0558 0,56 [0,30; 1,05]; 0,0713 0,50 [0,23; 1,07]; 0,0740 -0,09 [-0,20; 0,02]; 0,0919
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Rückenschmerzen				
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	15/132 (11,4) NE [10,8; NE]	8/66 (12,1) NE [NE; NE]	0,84 [0,35; 2,01]; 0,6986 0,94 [0,42; 2,10]; 0,8752 0,93 [0,37; 2,32]; 0,8754 -0,01 [-0,10; 0,09]; 0,8765
	ja	12/142 (8,5) NE [NE; NE]	10/70 (14,3) NE [NE; NE]	0,54 [0,23; 1,25]; 0,1452 0,59 [0,27; 1,30]; 0,1921 0,55 [0,23; 1,35]; 0,1948 -0,06 [-0,15; 0,04]; 0,2231
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Schmerzen des Bewegungsapparates				
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	8/132 (6,1) 11,2 [11,2; NE]	2/66 (3,0) NE [NE; NE]	1,77 [0,37; 8,54]; 0,4690 2,00 [0,44; 9,15]; 0,3718 2,06 [0,43; 10,01]; 0,3681 0,03 [-0,03; 0,09]; 0,3061

Endpunkt **Merkmal**	**Ausprägung**	**Palbociclib+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Palbociclib+Fulvestrant** **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]**
	ja	8/142 (5,6) NE [NE; NE]	7/70 (10,0) NE [NE; NE]	0,54 [0,20; 1,49]; 0,2258 0,56 [0,21; 1,49]; 0,2478 0,54 [0,19; 1,55]; 0,2497 -0,04 [-0,12; 0,04]; 0,2839
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Knochenschmerzen				
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	5/132 (3,8) 11,7 [11,7; NE]	4/66 (6,1) NE [NE; NE]	0,50 [0,13; 2,02]; 0,3229 0,62 [0,17; 2,25]; 0,4721 0,61 [0,16; 2,35]; 0,4731 -0,02 [-0,09; 0,04]; 0,5006
	ja	7/142 (4,9) NE [NE; NE]	1/70 (1,4) NE [NE; NE]	3,45 [0,42; 28,07]; 0,2167 3,45 [0,43; 27,50]; 0,2422 3,58 [0,43; 29,67]; 0,2375 0,04 [-0,01; 0,08]; 0,1288
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Haarausfall				
Viszerale Metastasen	nein	26/114 (22,8) NE [NE; NE]	3/54 (5,6) NE [NE; NE]	4,64 [1,40; 15,34]; 0,0057 4,11 [1,30; 12,97]; 0,0161 5,02 [1,45; 17,42]; 0,0110 0,17 [0,07; 0,27]; 0,0006
	ja	16/160 (10,0) NE [NE; NE]	5/82 (6,1) NE [NE; NE]	1,60 [0,59; 4,36]; 0,3514 1,64 [0,62; 4,32]; 0,3166 1,71 [0,60; 4,85]; 0,3121 0,04 [-0,03; 0,11]; 0,2717

Endpunkt **Merkmal**	**Ausprägung**	**Palbociclib+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Palbociclib+Fulvestrant** **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]**
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	27/132 (20,5) NE [NE; NE]	2/66 (3,0) NE [NE; NE]	7,37 [1,75; 31,00]; 0,0014 6,75 [1,66; 27,53]; 0,0078 8,23 [1,89; 35,77]; 0,0049 0,17 [0,09; 0,25]; <0,0001
	ja	15/142 (10,6) NE [NE; NE]	6/70 (8,6) NE [NE; NE]	1,19 [0,46; 3,06]; 0,7168 1,23 [0,50; 3,04]; 0,6500 1,26 [0,47; 3,40]; 0,6485 0,02 [-0,06; 0,10]; 0,6373
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Hautausschlag				
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	16/132 (12,1) NE [NE; NE]	4/66 (6,1) NE [NE; NE]	2,08 [0,70; 6,23]; 0,1799 2,00 [0,70; 5,74]; 0,1979 2,14 [0,68; 6,67]; 0,1907 0,06 [-0,02; 0,14]; 0,1380
	ja	20/142 (14,1) NE [NE; NE]	4/70 (5,7) NE [NE; NE]	2,49 [0,85; 7,30]; 0,084 2,46 [0,88; 6,94]; 0,0875 2,70 [0,89; 8,24]; 0,0801 0,08 [0,00; 0,16]; 0,0377
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Verminderter Appetit				
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	16/132 (12,1) NE [NE; NE]	5/66 (7,6) NE [NE; NE]	1,63 [0,60; 4,44]; 0,3383 1,60 [0,61; 4,18]; 0,3371 1,68 [0,59; 4,81]; 0,3318 0,05 [-0,04; 0,13]; 0,2929

Endpunkt **Merkmal**	**Ausprägung**	**Palbociclib+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Palbociclib+Fulvestrant** **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]**
	ja	16/142 (11,3) NE [NE; NE]	4/70 (5,7) NE [NE; NE]	1,94 [0,65; 5,80]; 0,2283 1,97 [0,68; 5,68]; 0,2083 2,10 [0,67; 6,52]; 0,2017 0,06 [-0,02; 0,13]; 0,1480
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Dyspnoe				
Alter	<65 Jahre	17/188 (9,0) NE [NE; NE]	7/93 (7,5) NE [NE; NE]	1,18 [0,49; 2,85]; 0,7108 1,20 [0,52; 2,80]; 0,6702 1,22 [0,49; 3,06]; 0,6692 0,02 [-0,05; 0,08]; 0,6598
	≥65 Jahre	15/86 (17,4) NE [NE; NE]	2/43 (4,7) NE [NE; NE]	3,78 [0,86; 16,54]; 0,0571 3,75 [0,90; 15,66]; 0,0699 4,33 [0,94; 19,89]; 0,0595 0,13 [0,03; 0,23]; 0,0139
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	13/132 (9,8) NE [NE; NE]	4/66 (6,1) NE [NE; NE]	1,61 [0,52; 4,92]; 0,4032 1,62 [0,55; 4,79]; 0,3787 1,69 [0,53; 5,41]; 0,3743 0,04 [-0,04; 0,11]; 0,3337
	ja	19/142 (13,4) NE [NE; NE]	5/70 (7,1) NE [NE; NE]	1,87 [0,70; 5,02]; 0,2039 1,87 [0,73; 4,81]; 0,1919 2,01 [0,72; 5,62]; 0,1846 0,06 [-0,02; 0,14]; 0,1375

Endpunkt **Merkmal**	**Ausprägung**	**Palbociclib+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Palbociclib+Fulvestrant** **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]**
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Lungenembolie				
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	2/132 (1,5) NE [NE; NE]	0/66 (0,0) NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; 2,52 [0,12; 51,72]; 0,5491 2,55 [0,12; 53,84]; 0,5479 0,02 [-0,02; 0,05]; 0,3372
	ja	1/142 (0,7) NE [NE; NE]	0/70 (0,0) NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; 1,49 [0,06; 36,10]; 0,8065 1,49 [0,06; 37,16]; 0,8063 0,01 [-0,02; 0,03]; 0,5903
Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Infektionen der oberen Atemwege				
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	5/132 (3,8) NE [NE; NE]	1/66 (1,5) NE [NE; NE]	2,42 [0,28; 20,77]; 0,4040 2,50 [0,30; 20,97]; 0,3984 2,56 [0,29; 22,36]; 0,3956 0,02 [-0,02; 0,07]; 0,3105
	ja	10/142 (7,0) NE [NE; NE]	3/70 (4,3) NE [NE; NE]	1,63 [0,45; 5,92]; 0,4541 1,64 [0,47; 5,78]; 0,4391 1,69 [0,45; 6,35]; 0,4361 0,03 [-0,04; 0,09]; 0,3943

Endpunkt **Merkmal**	**Ausprägung**	**Palbociclib+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Palbociclib+Fulvestrant** **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]**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Infektionen				
ECOG-PS		50/151 (33,1)	24/85 (28,2)	1,20 [0,74; 1,95]; 0,4709
	0	12,1 [NE; NE]	9,5 [9,5; NE]	1,17 [0,78; 1,76]; 0,4437 1,26 [0,70; 2,25]; 0,4386 0,05 [-0,07; 0,17]; 0,4319
	1	38/123 (30,9)	8/51 (15,7)	2,11 [0,98; 4,52]; 0,0496
		NE [6,9; NE]	NE [NE; NE]	1,97 [0,99; 3,92]; 0,0538 2,40 [1,03; 5,60]; 0,0423 0,15 [0,02; 0,28]; 0,0208
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	45/132 (34,1)	10/66 (15,2)	2,46 [1,24; 4,89]; 0,008
		12,1 [6,4; 12,1]	9,5 [9,5; NE]	2,25 [1,21; 4,18]; 0,0101 2,90 [1,35; 6,21]; 0,0063 0,19 [0,07; 0,31]; 0,0017
	ja	43/142 (30,3)	22/70 (31,4)	0,97 [0,58; 1,62]; 0,8967
		NE [NE; NE]	NE [7,4; NE]	0,96 [0,63; 1,48]; 0,8644 0,95 [0,51; 1,76]; 0,8648 -0,01 [-0,14; 0,12]; 0,8652
Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Influenza				
Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen	nein	2/132 (1,5)	1/66 (1,5)	0,99 [0,09; 10,91]; 0,9932
		NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	1,00 [0,09; 10,83]; 1,0000 1,00 [0,09; 11,23]; 1,0000 0,00 [-0,04; 0,04]; 1,0000

Endpunkt **Merkmal**	**Ausprägung**	**Palbociclib+Fulvestrant n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Palbociclib+Fulvestrant 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]**
	ja	1/142 (0,7) NE [NE; NE]	3/70 (4,3) NE [NE; NE]	0,16 [0,02; 1,50]; 0,0639 0,16 [0,02; 1,55]; 0,1149 0,16 [0,02; 1,55]; 0,1135 -0,04 [-0,09; 0,01]; 0,1553

a: schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage
b: zweiseitiger p-Wert des unstratifizierten Log-Rank Tests
c: zweiseitiger p-Wert basierend auf dem CMH-Test
CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n. b.: Nicht berichtet; NE: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

SUE

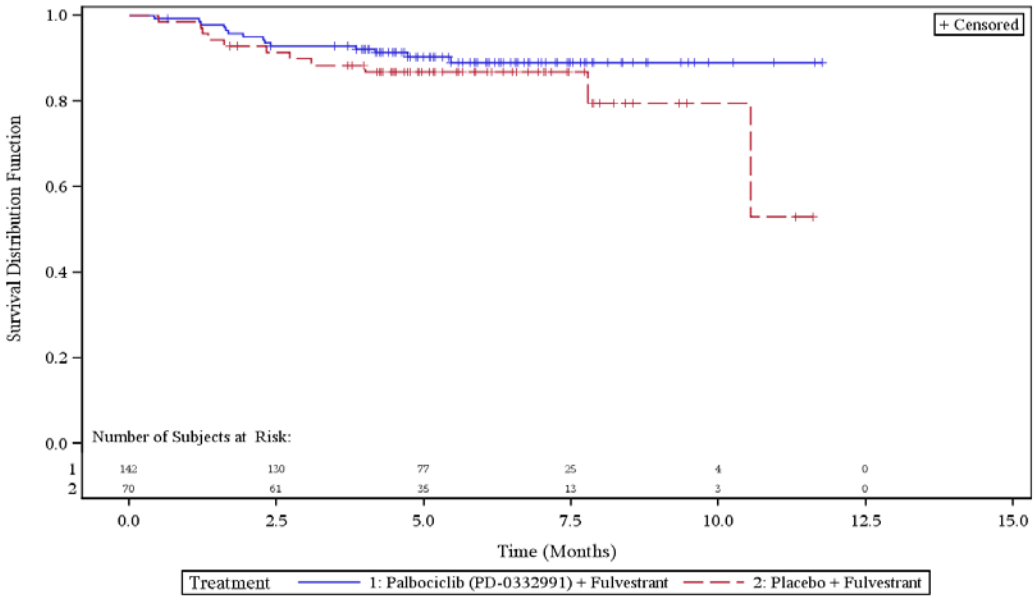

Abbildung 375: Kaplan-Meier-Plot für SUE: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**)

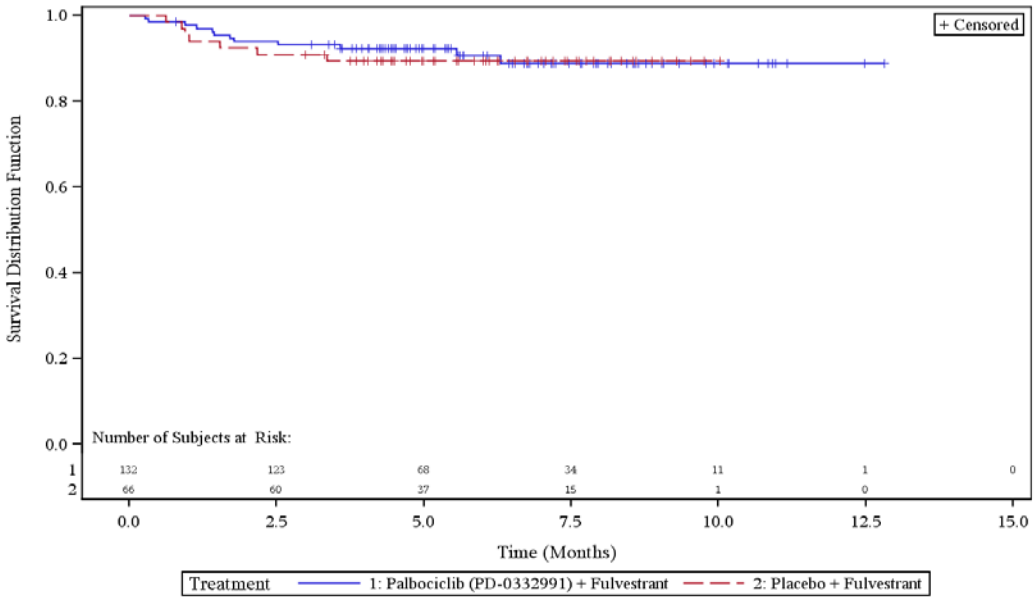

Abbildung 376: Kaplan-Meier-Plot für SUE: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**)

Therapieabbruch aufgrund UE

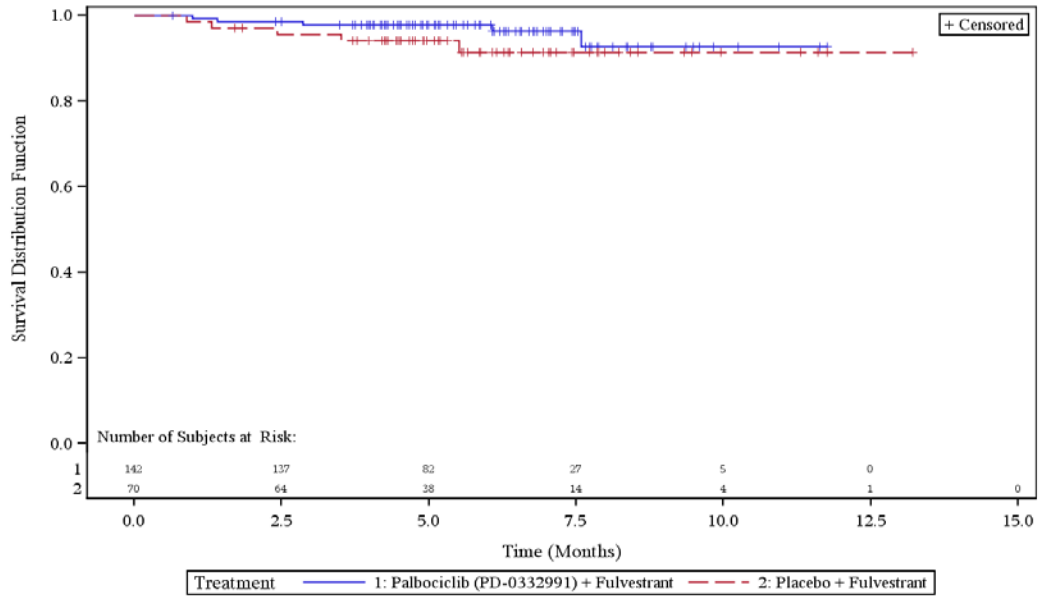

Abbildung 377: Kaplan-Meier-Plot für Therapieabbruch aufgrund UE: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**)

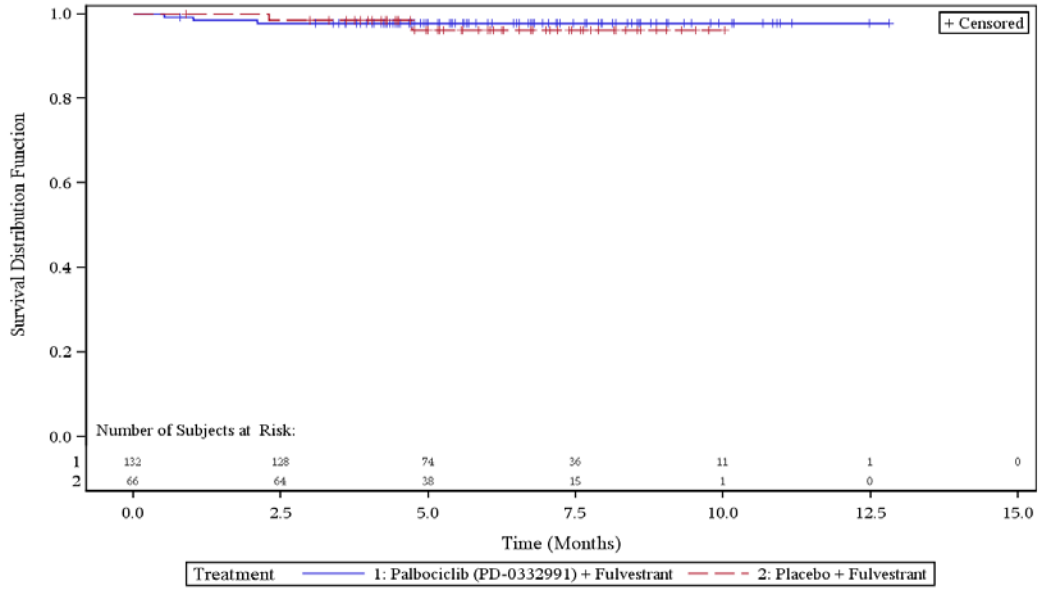

Abbildung 378: Kaplan-Meier-Plot für Therapieabbruch aufgrund UE: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**)

UE vom CTCAE-Grad 3 oder 4

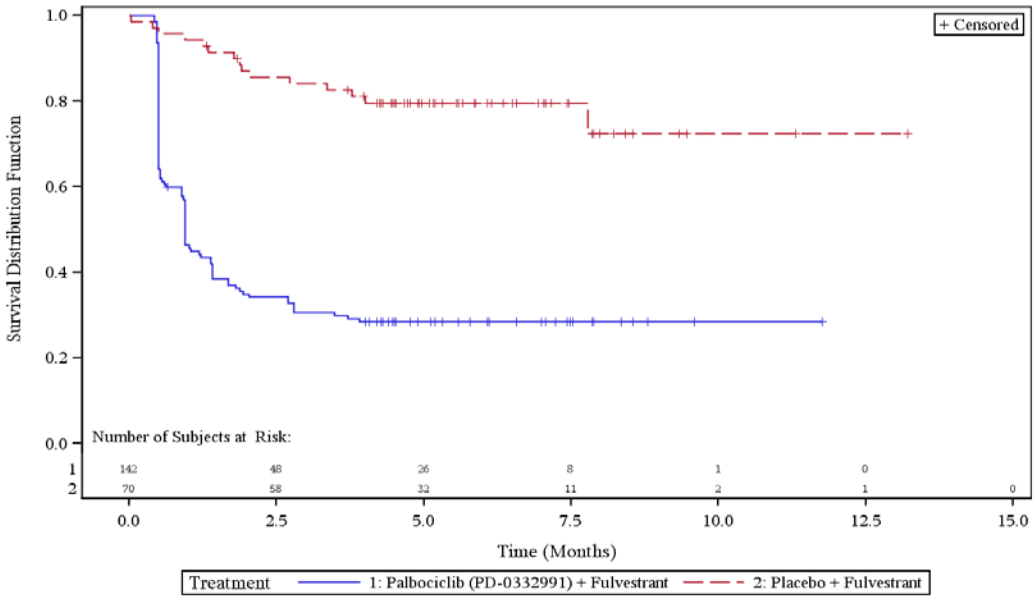

Abbildung 379: Kaplan-Meier-Plot für UE vom CTCAE-Grad 3 oder 4: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**)

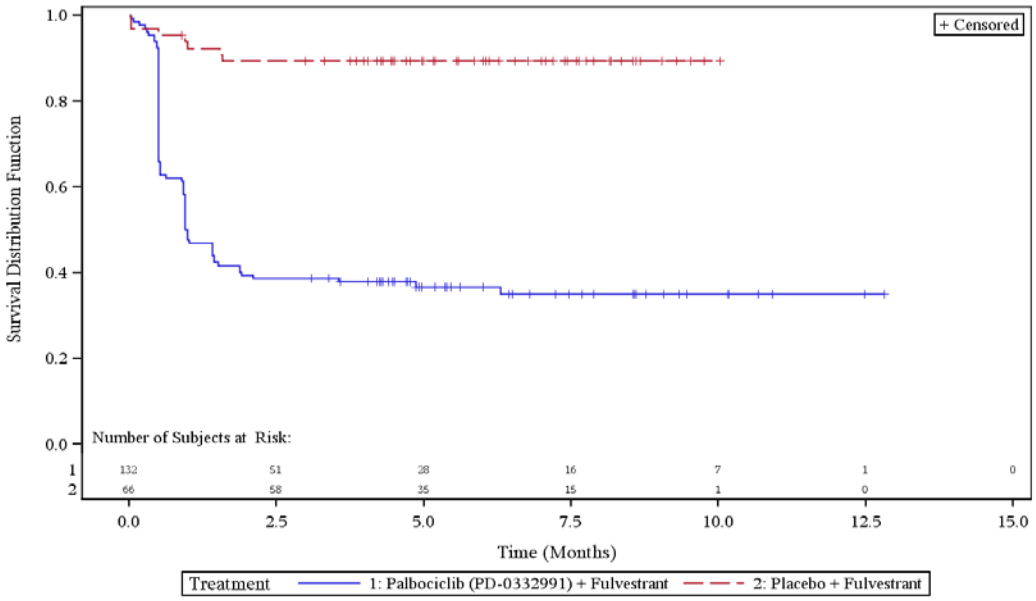

Abbildung 380: Kaplan-Meier-Plot für UE vom CTCAE-Grad 3 oder 4: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:
Neutropenie

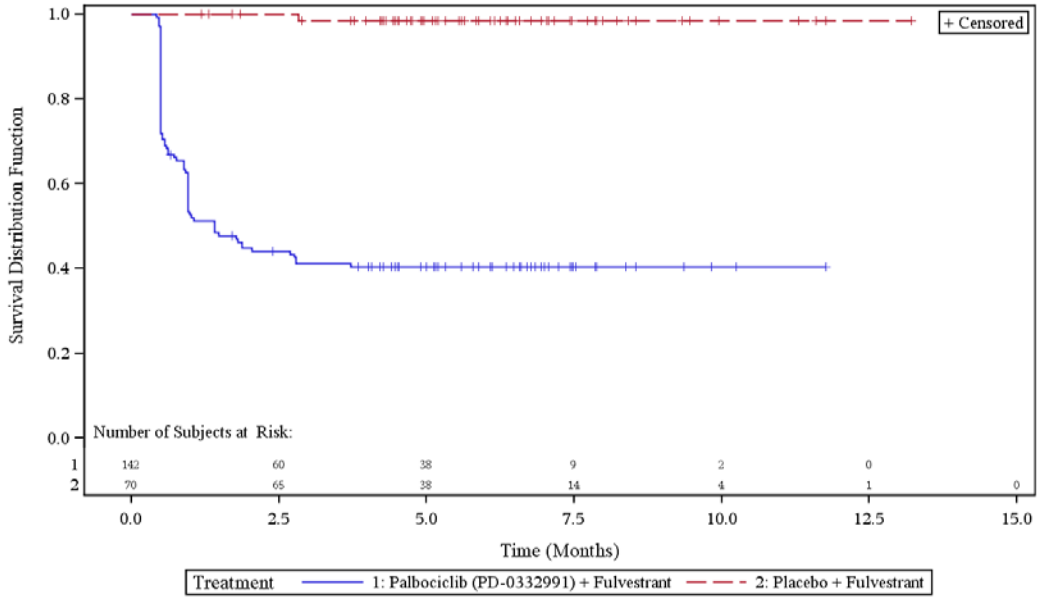

Abbildung 381: Kaplan-Meier-Plot für Neutropenie: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**)

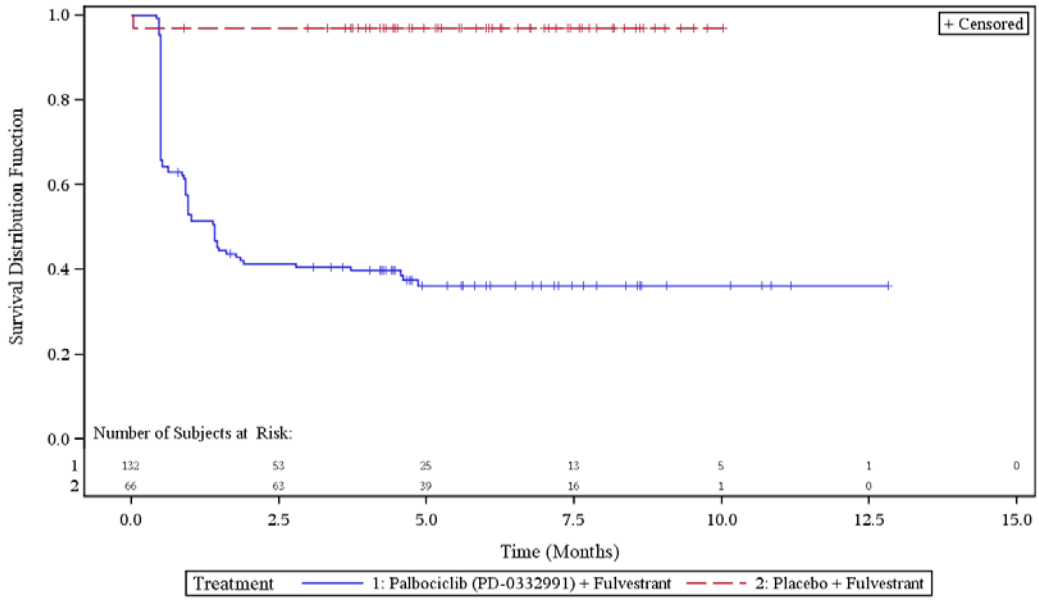

Abbildung 382: Kaplan-Meier-Plot für Neutropenie: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**)

Anämie

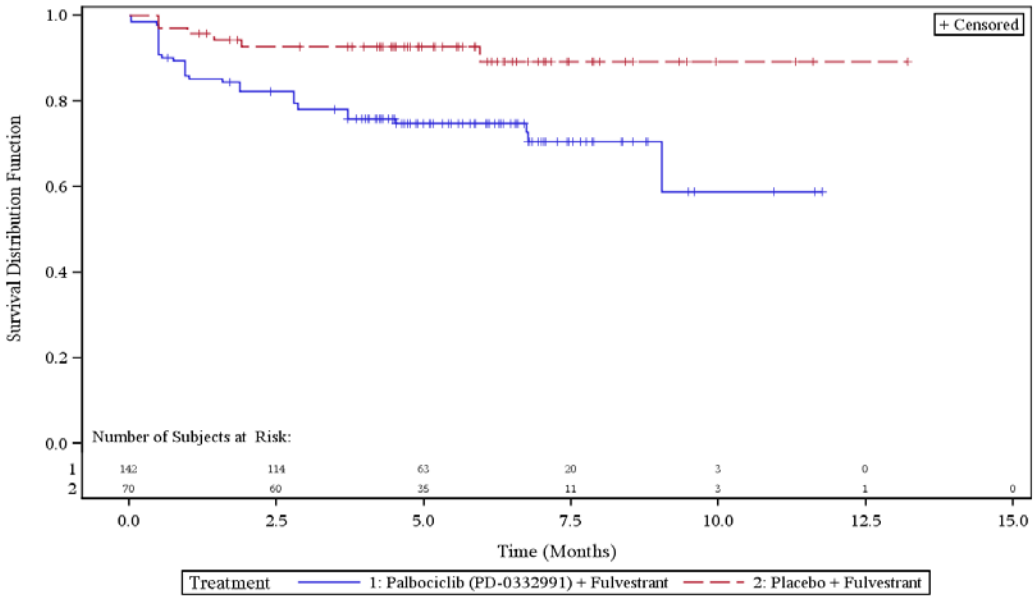

Abbildung 383: Kaplan-Meier-Plot für Anämie: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**)

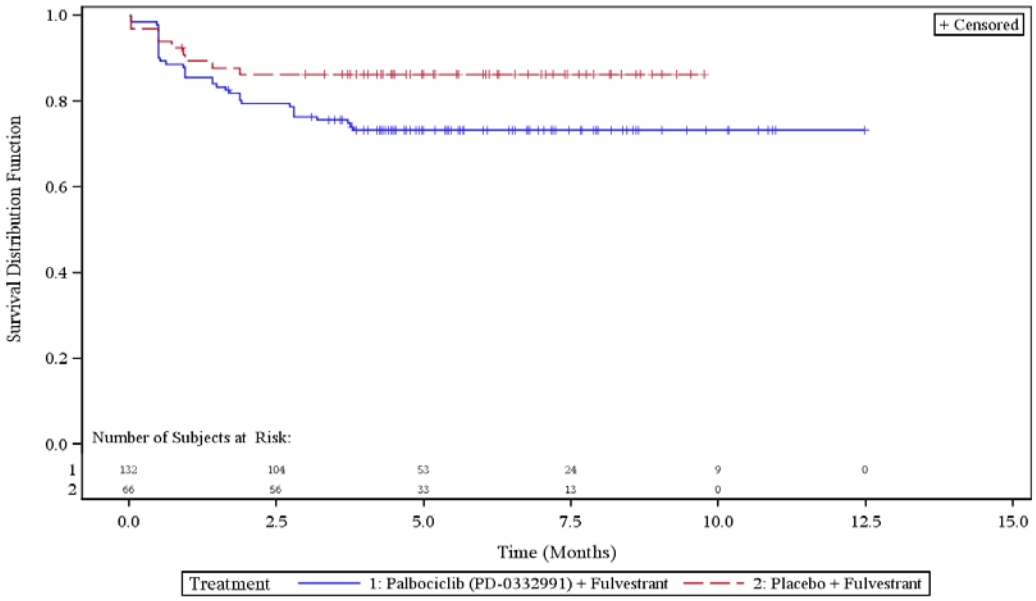

Abbildung 384: Kaplan-Meier-Plot für Anämie: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**)

Leukopenie

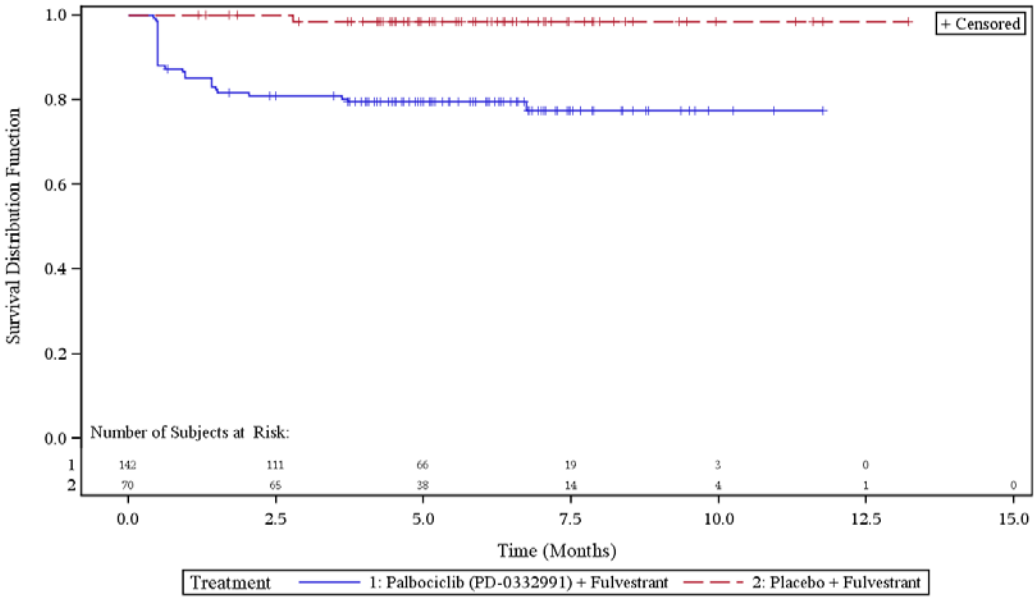

Abbildung 385: Kaplan-Meier-Plot für Leukopenie: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**)

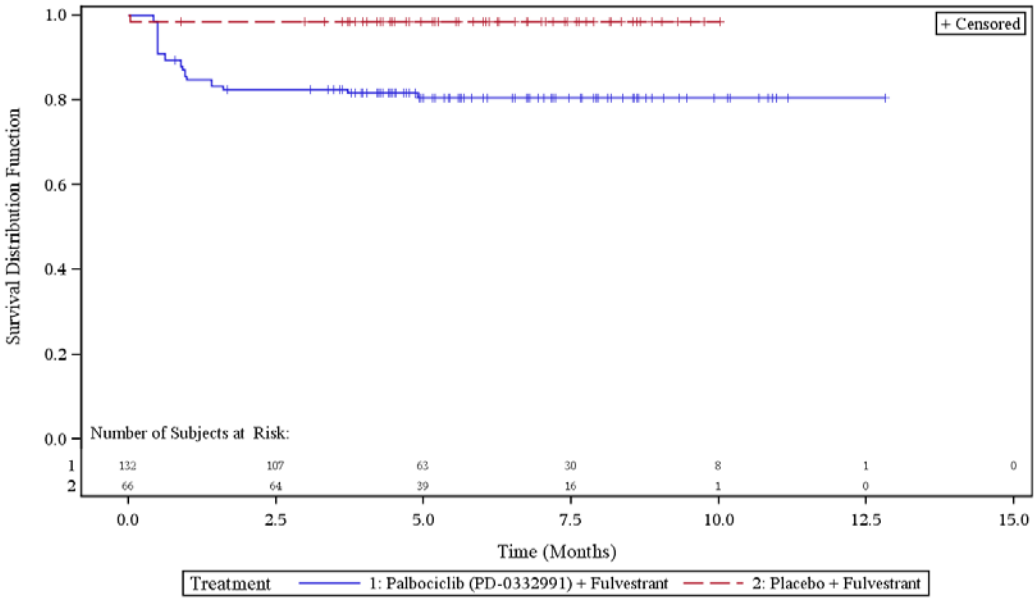

Abbildung 386: Kaplan-Meier-Plot für Leukopenie: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**)

Thrombozytopenie

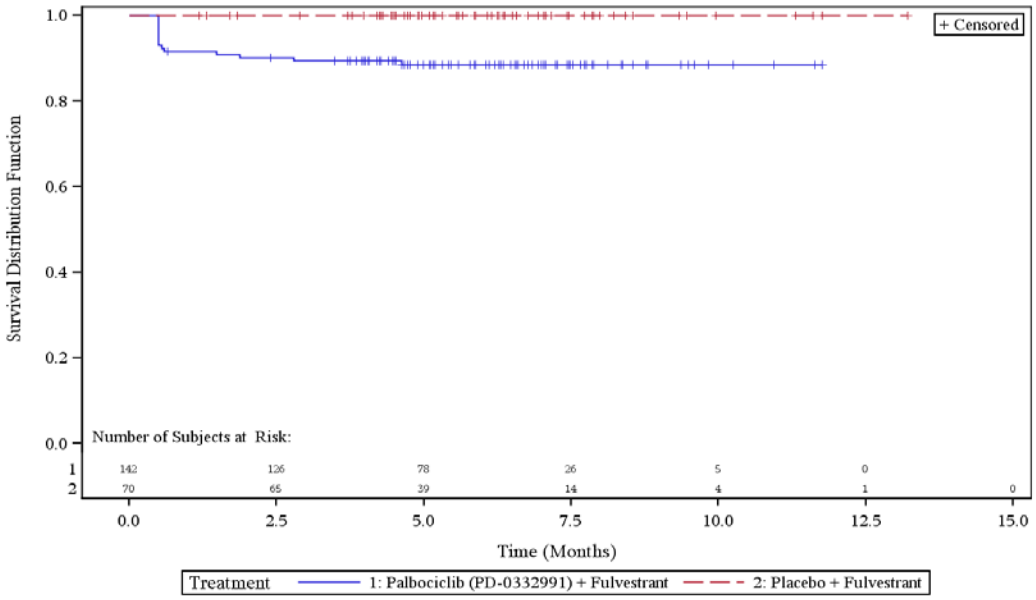

Abbildung 387: Kaplan-Meier-Plot für Thrombozytopenie: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**)

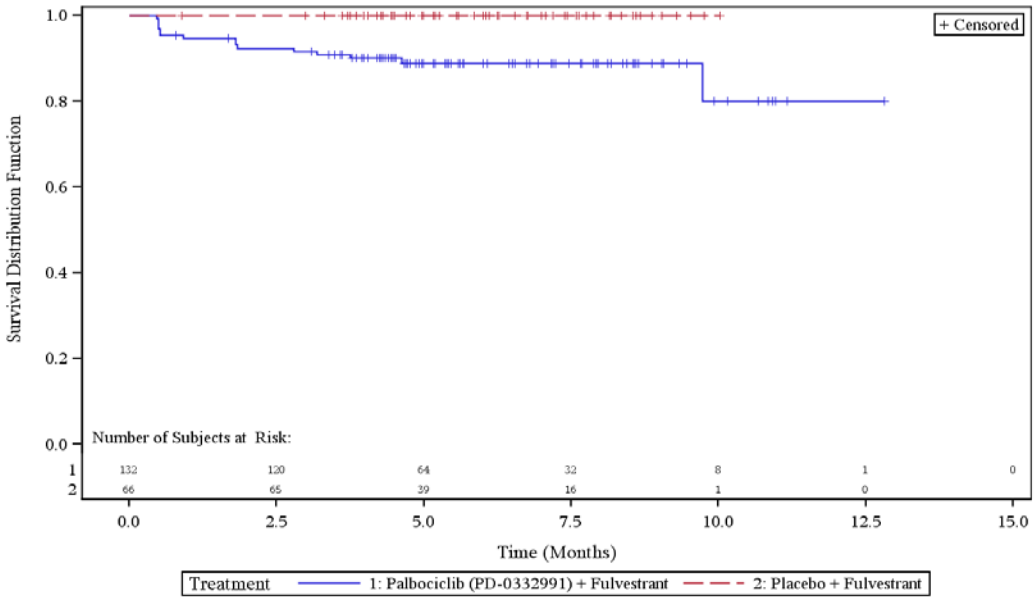

Abbildung 388: Kaplan-Meier-Plot für Thrombozytopenie: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**)

Febrile Neutropenie

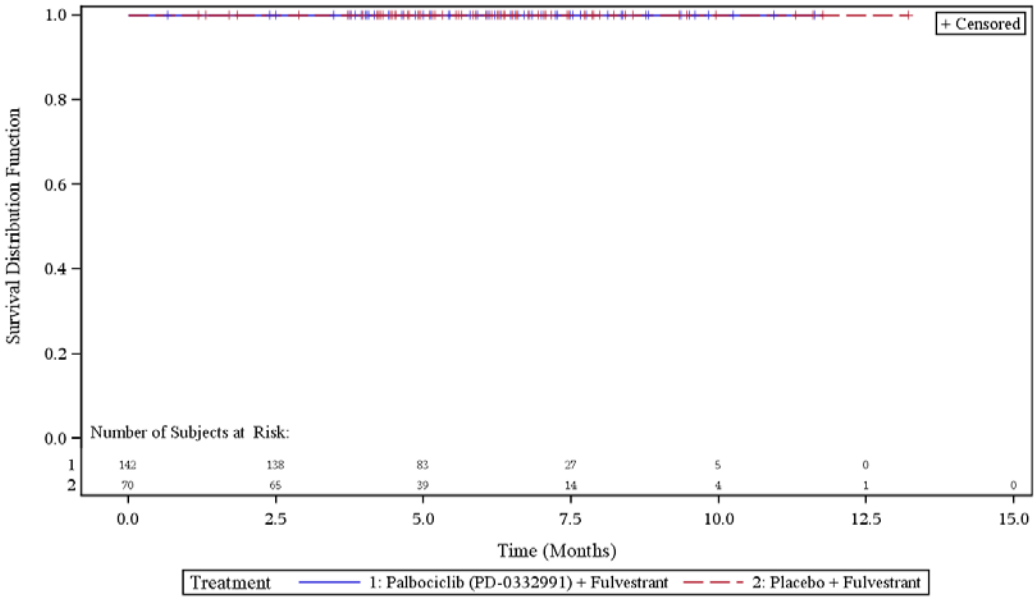

Abbildung 389: Kaplan-Meier-Plot für Febrile Neutropenie: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**)

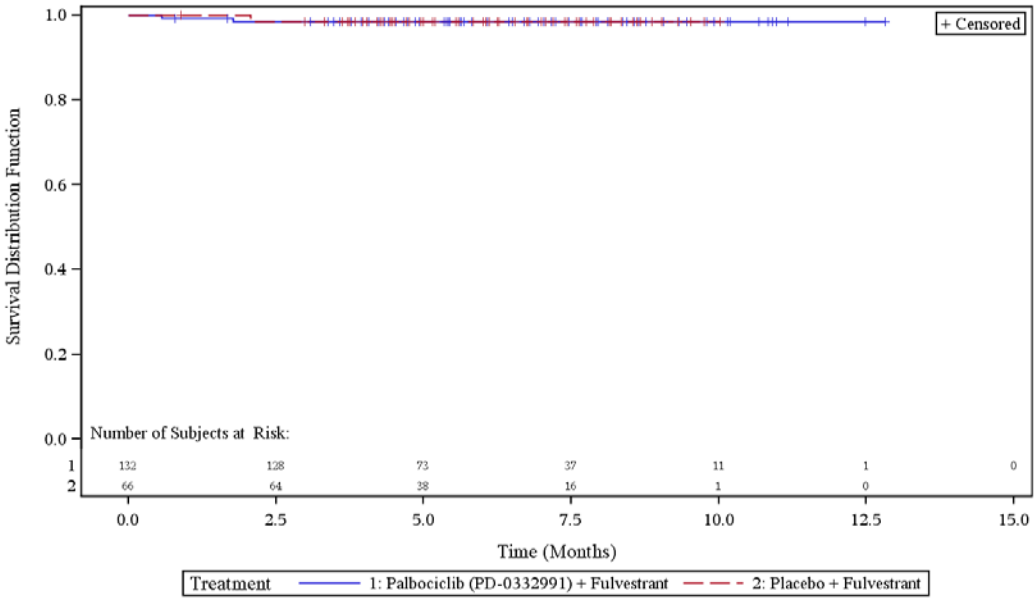

Abbildung 390: Kaplan-Meier-Plot für Febrile Neutropenie: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Fatigue

:

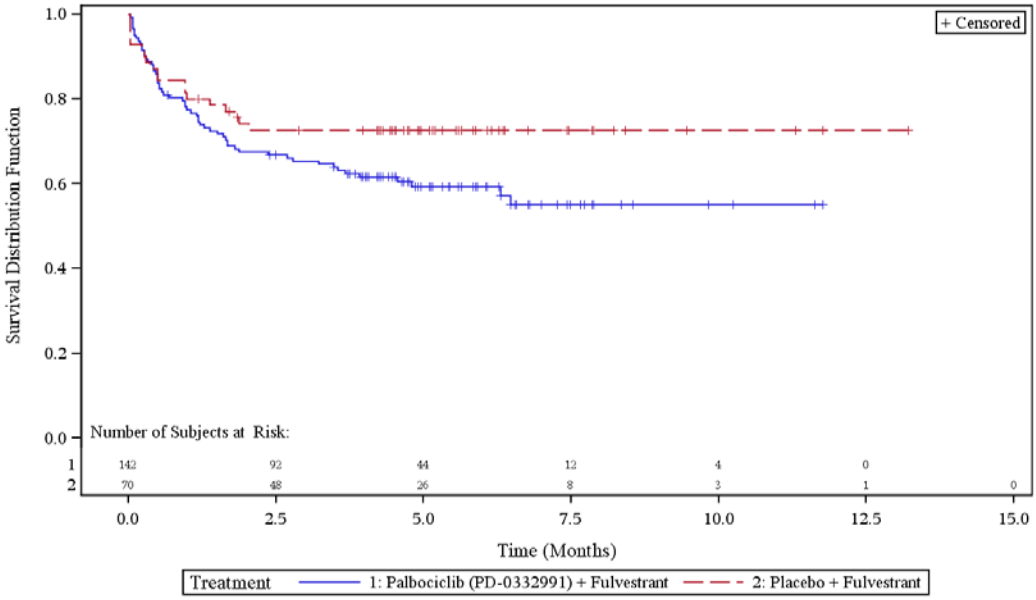

Abbildung 391: Kaplan-Meier-Plot für Fatigue: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**)

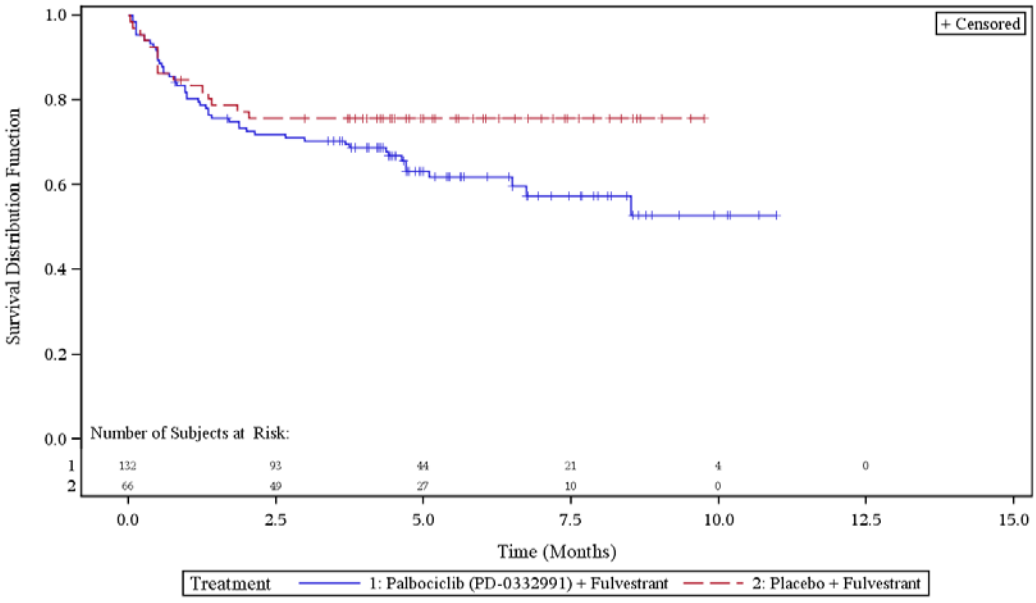

Abbildung 392: Kaplan-Meier-Plot für Fatigue: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**)

Asthenie

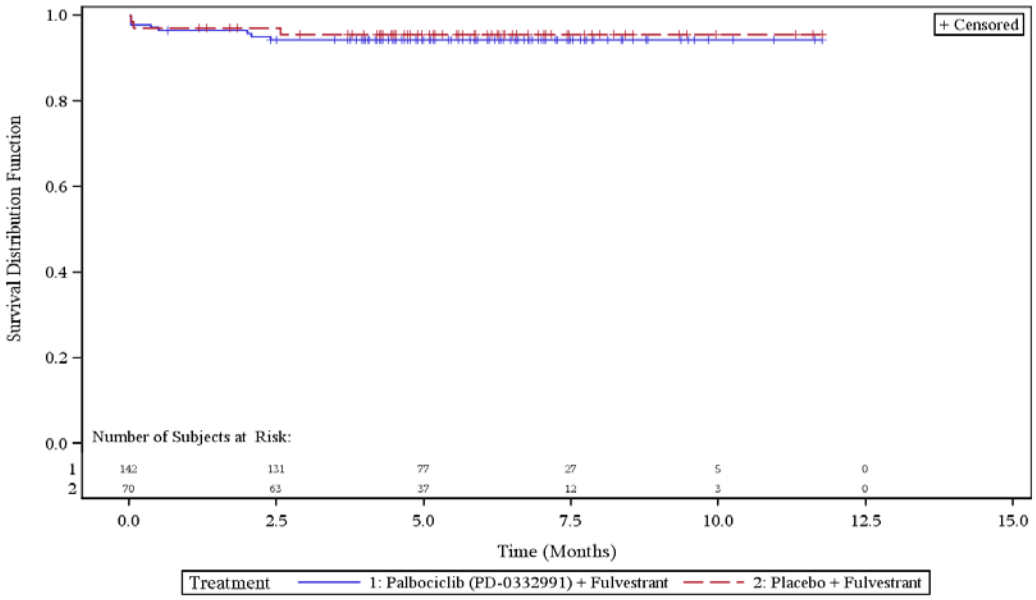

Abbildung 393: Kaplan-Meier-Plot für Asthenie: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**)

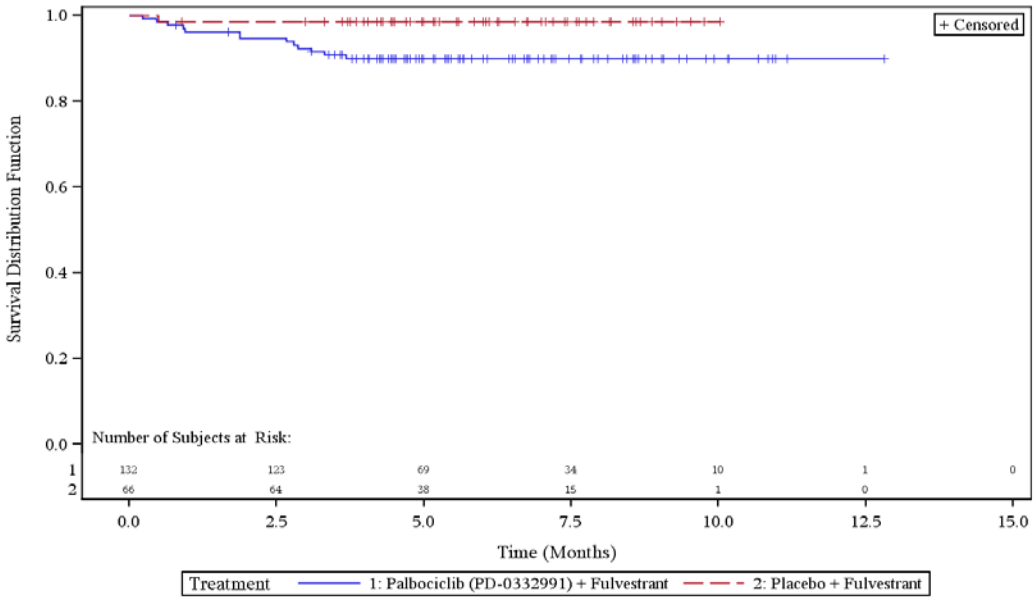

Abbildung 394: Kaplan-Meier-Plot für Asthenie: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:
Übelkeit

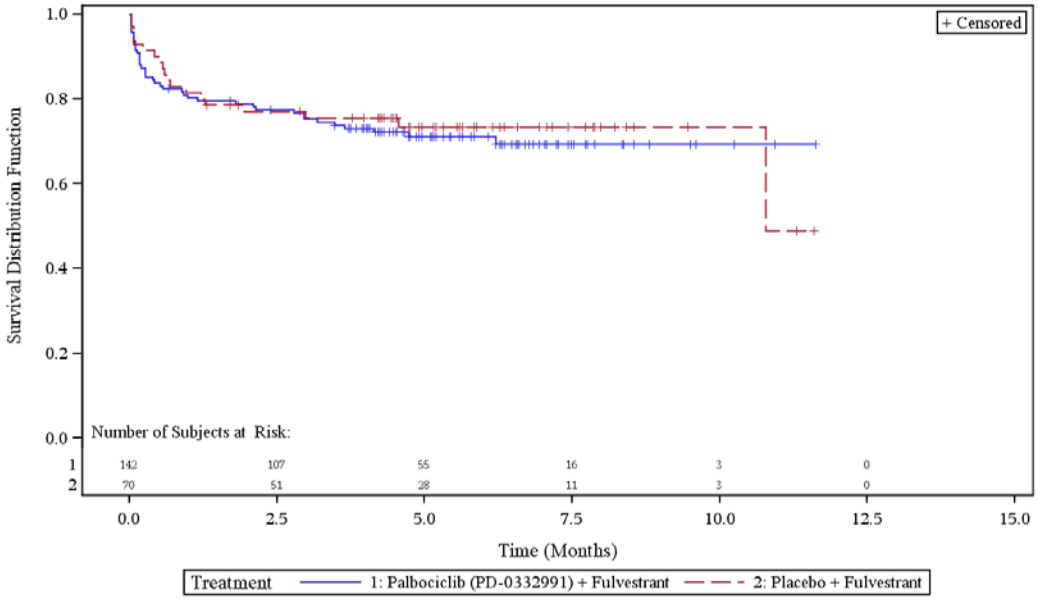

Abbildung 395: Kaplan-Meier-Plot für Übelkeit: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**)

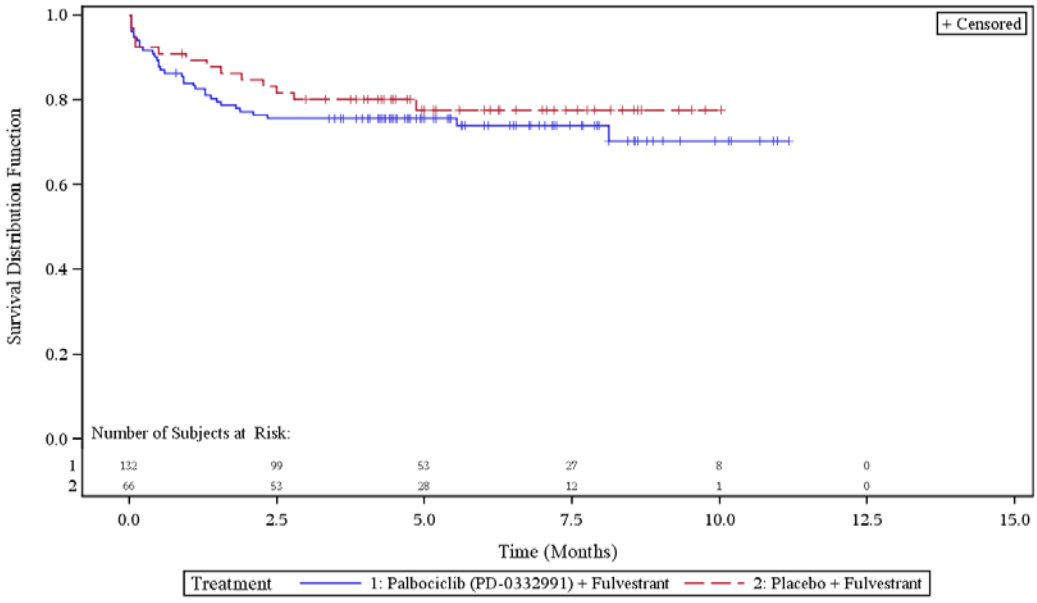

Abbildung 396: Kaplan-Meier-Plot für Übelkeit: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**)

Diarrhö

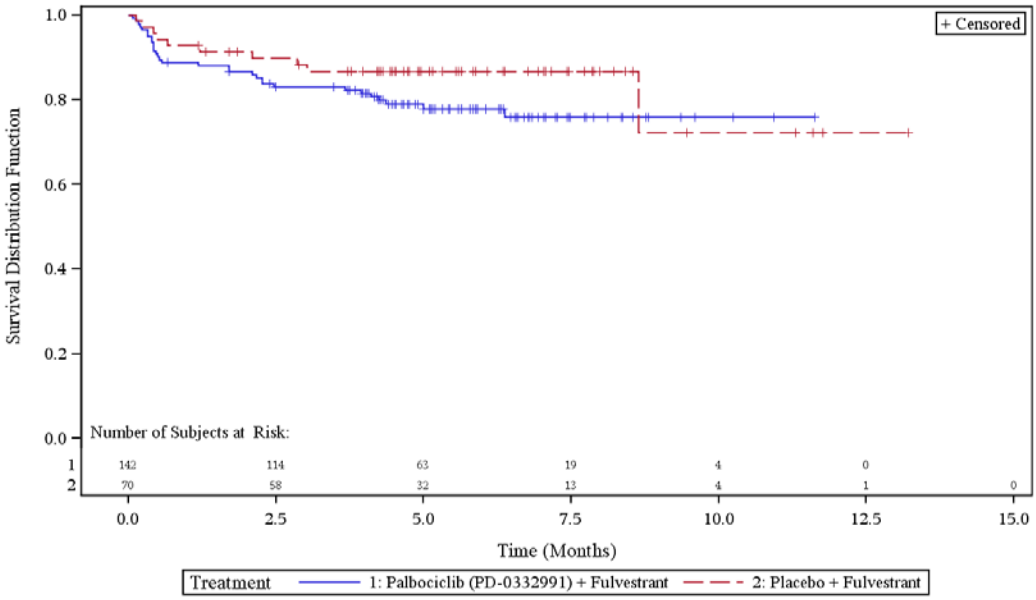

Abbildung 397: Kaplan-Meier-Plot für Diarrhö: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**)

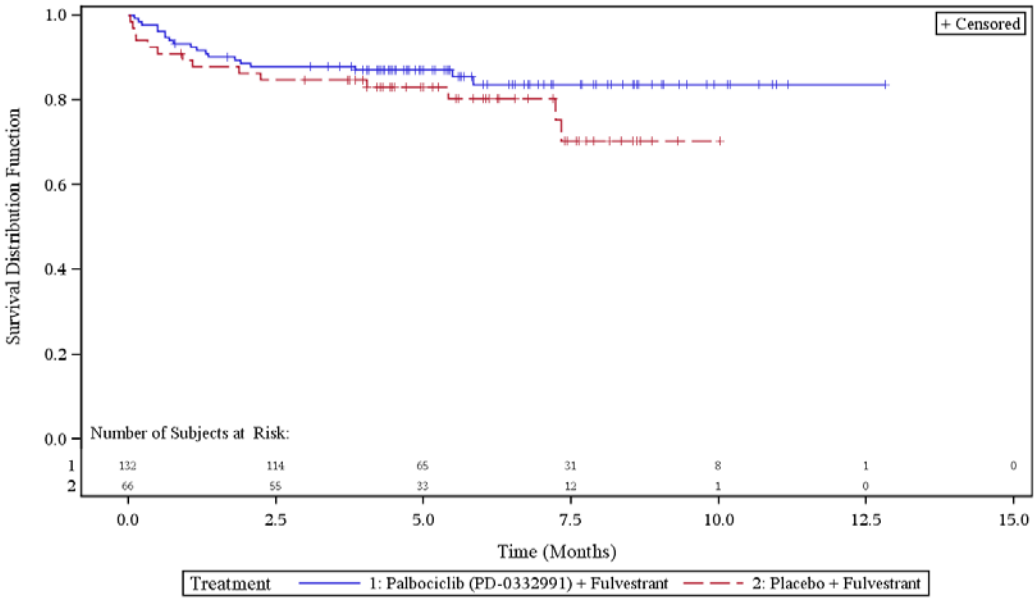

Abbildung 398: Kaplan-Meier-Plot für Diarrhö: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**)

Erbrechen

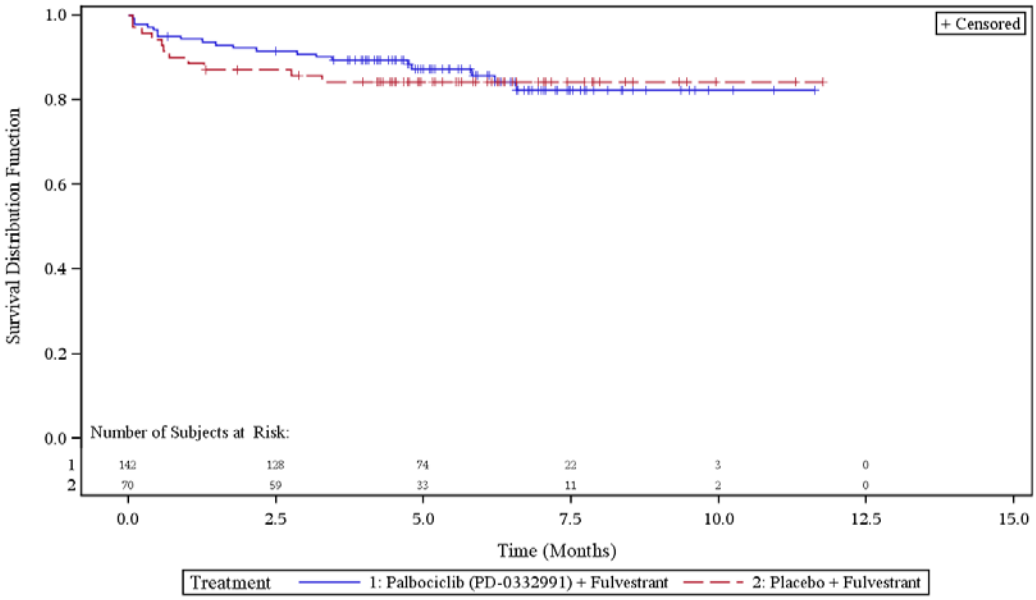

Abbildung 399: Kaplan-Meier-Plot für Erbrechen: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**)

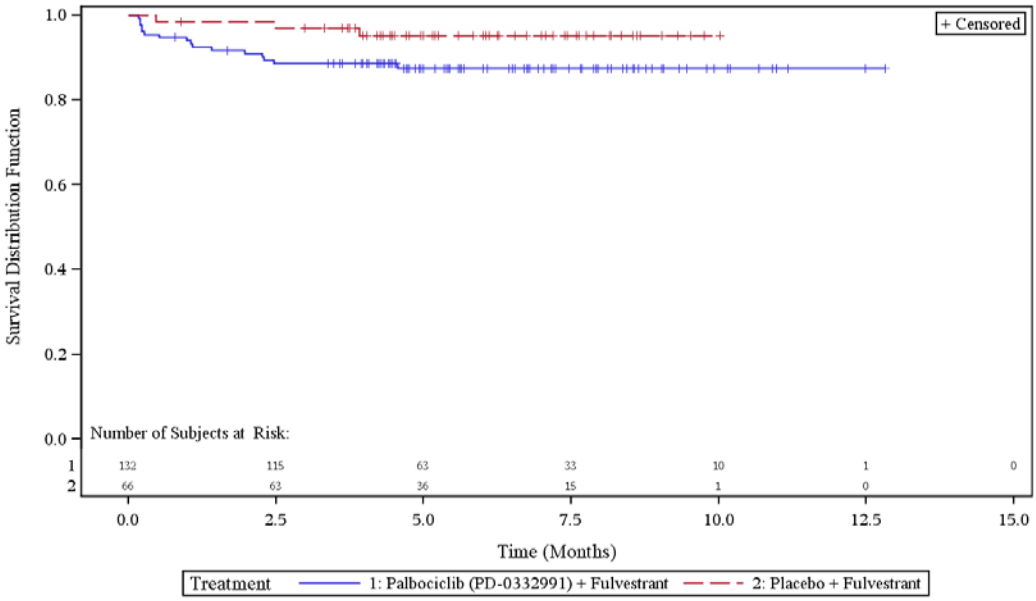

Abbildung 400: Kaplan-Meier-Plot für Erbrechen: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**)

Stomatitis

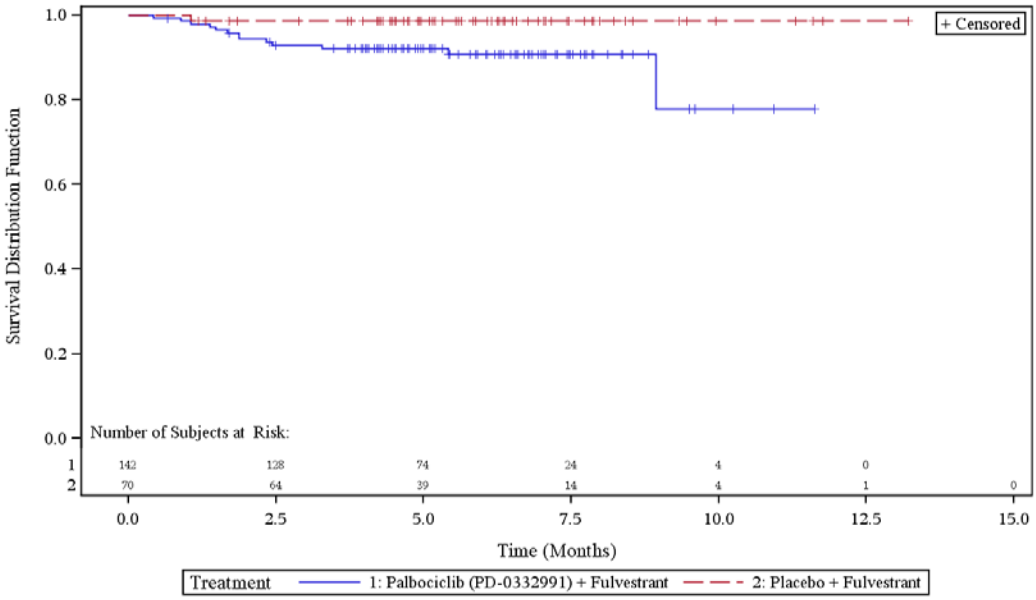

Abbildung 401: Kaplan-Meier-Plot für Stomatitis: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**)

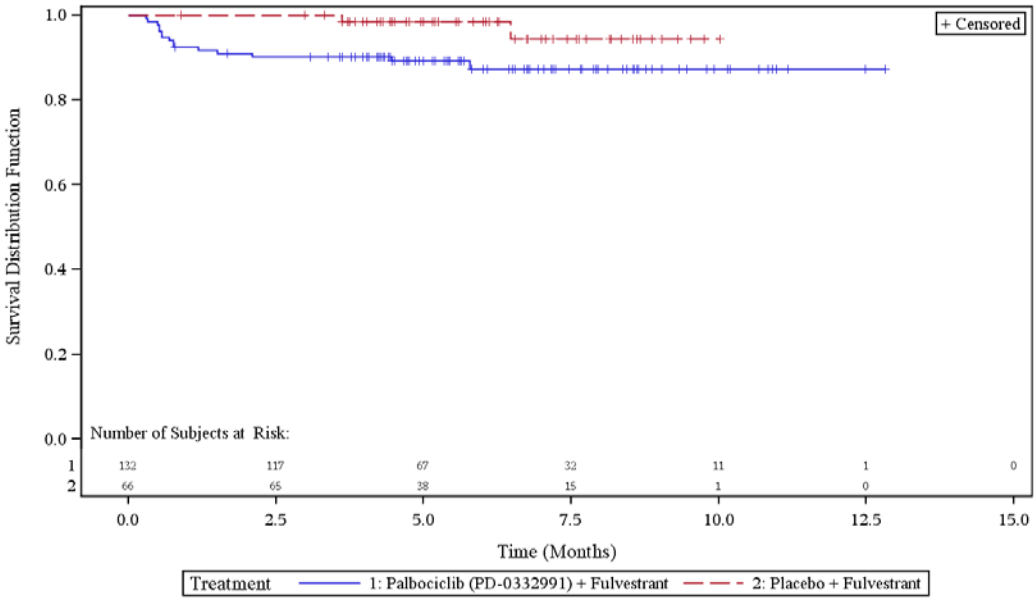

Abbildung 402: Kaplan-Meier-Plot für Stomatitis: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**)

Erkrankungen des Nervensystems:
Kopfschmerzen

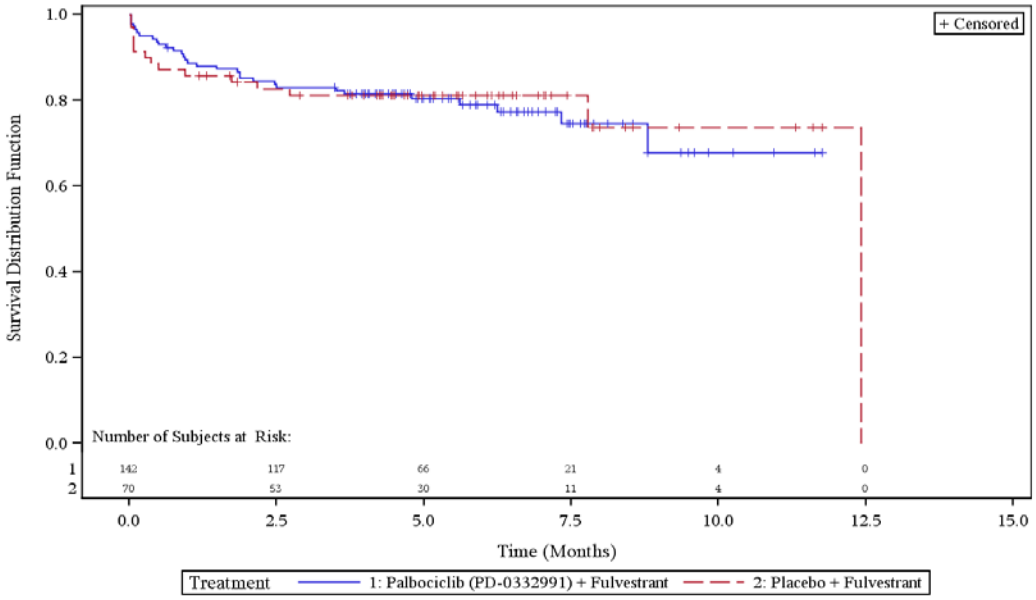

Abbildung 403: Kaplan-Meier-Plot für Kopfschmerzen: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**)

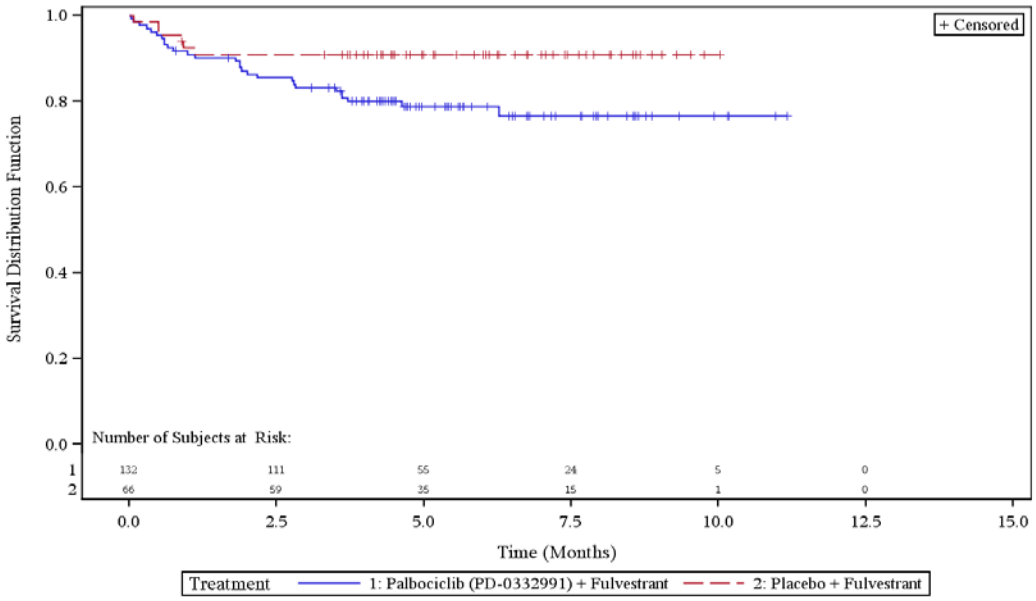

Abbildung 404: Kaplan-Meier-Plot für Kopfschmerzen: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**)

Schwindelgefühl

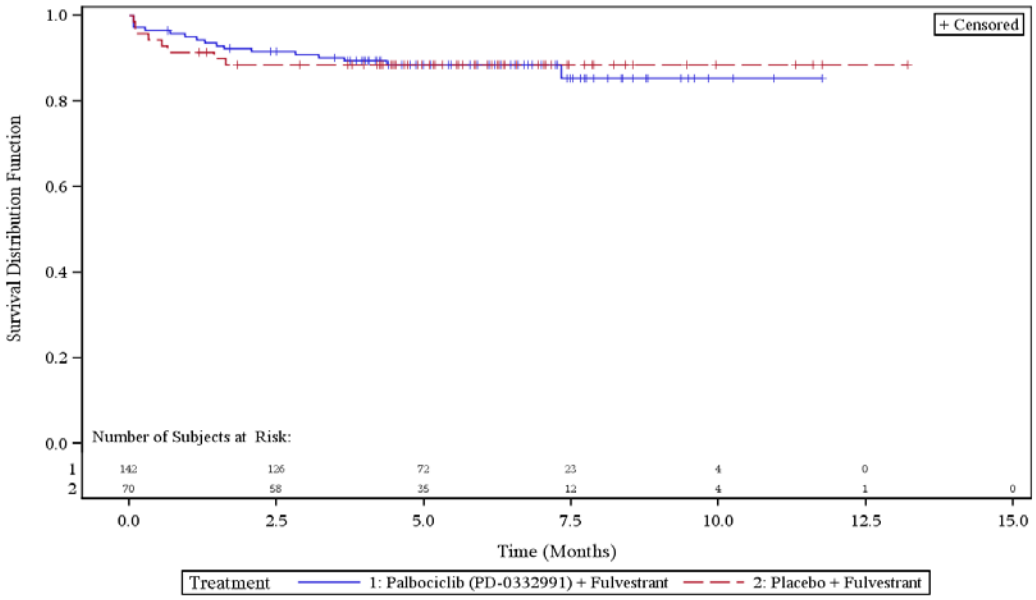

Abbildung 405: Kaplan-Meier-Plot für Schwindelgefühl: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**)

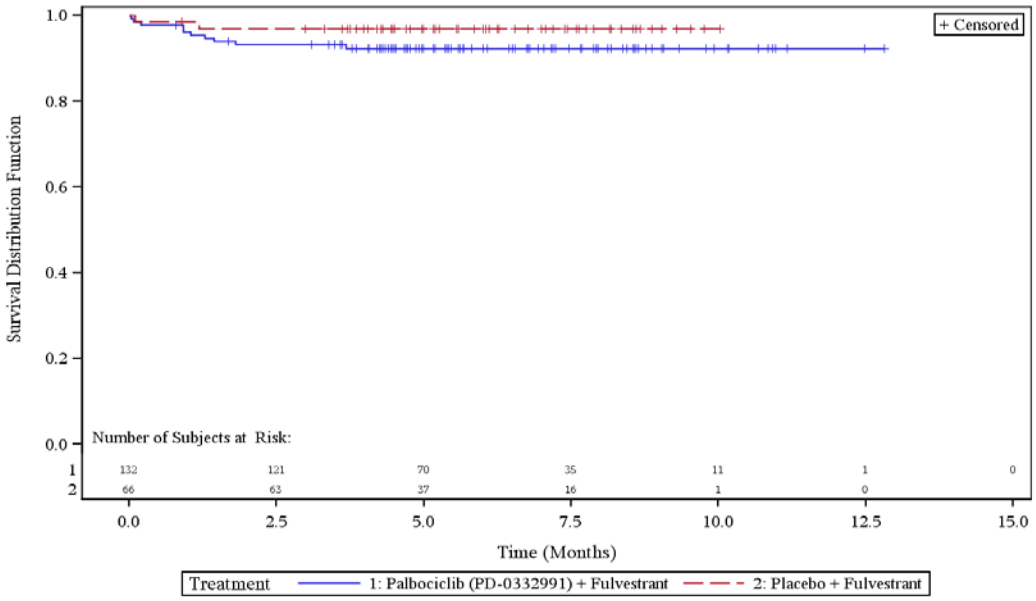

Abbildung 406: Kaplan-Meier-Plot für Schwindelgefühl: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**)

Untersuchungen:
Verminderte Leukozytenzahl

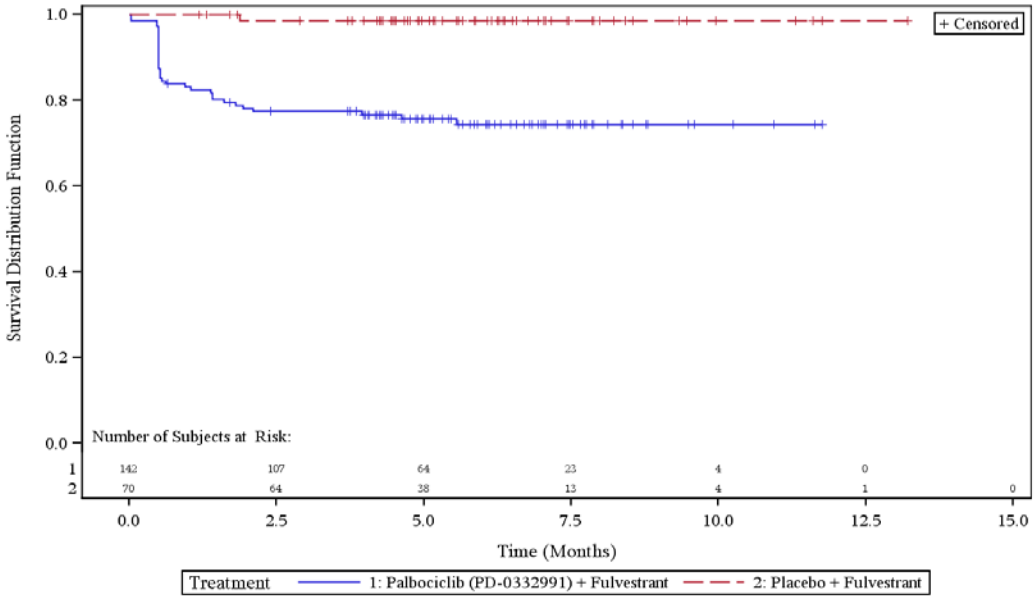

Abbildung 407: Kaplan-Meier-Plot für Verminderte Leukozytenzahl: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**)

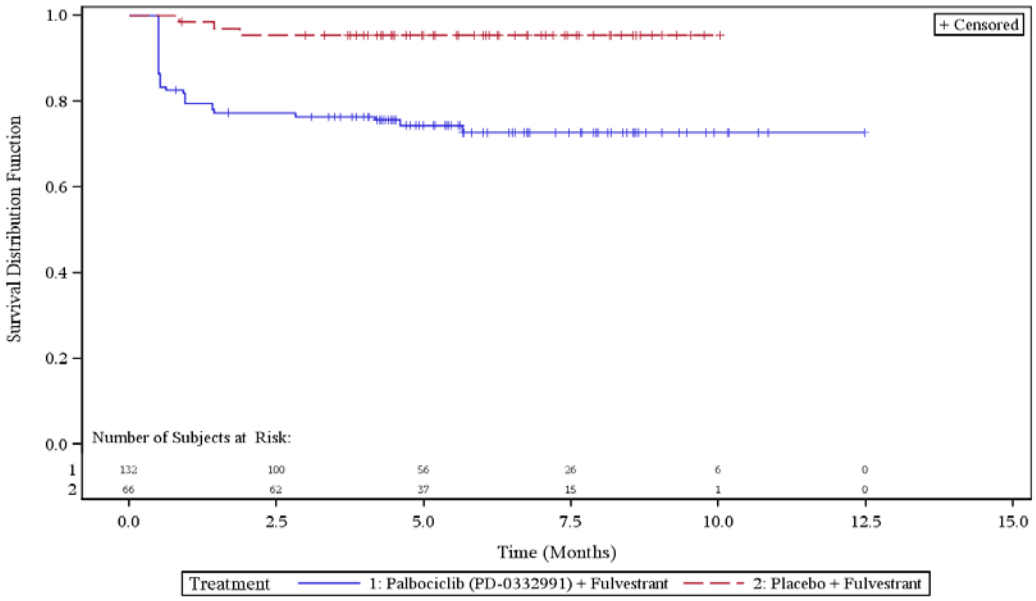

Abbildung 408: Kaplan-Meier-Plot für Verminderte Leukozytenzahl: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**)

Erhöhte Aspartat-Aminotransferase

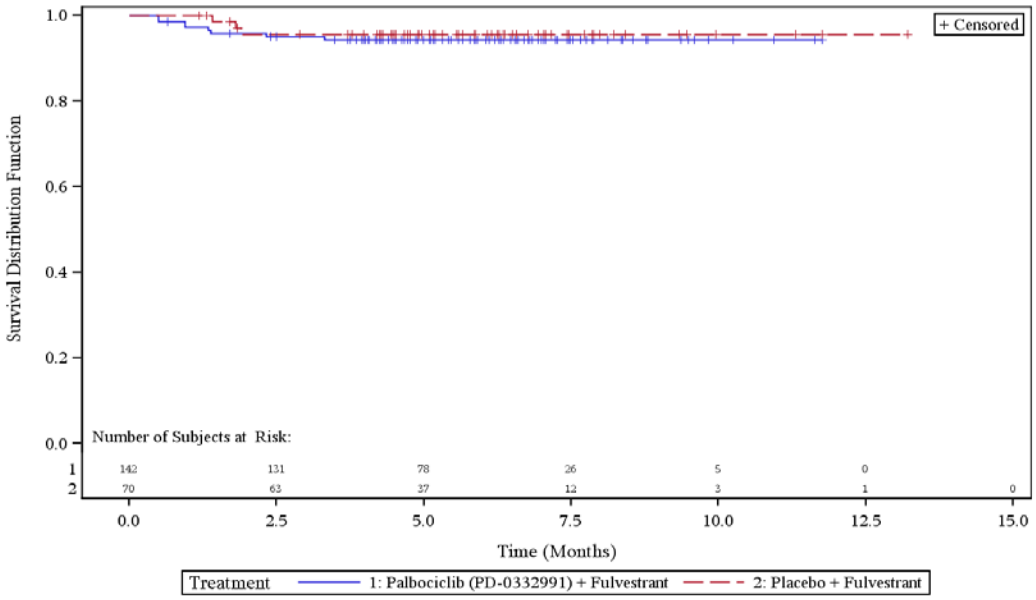

Abbildung 409: Kaplan-Meier-Plot für Erhöhte Aspartat-Aminotransferase: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**)

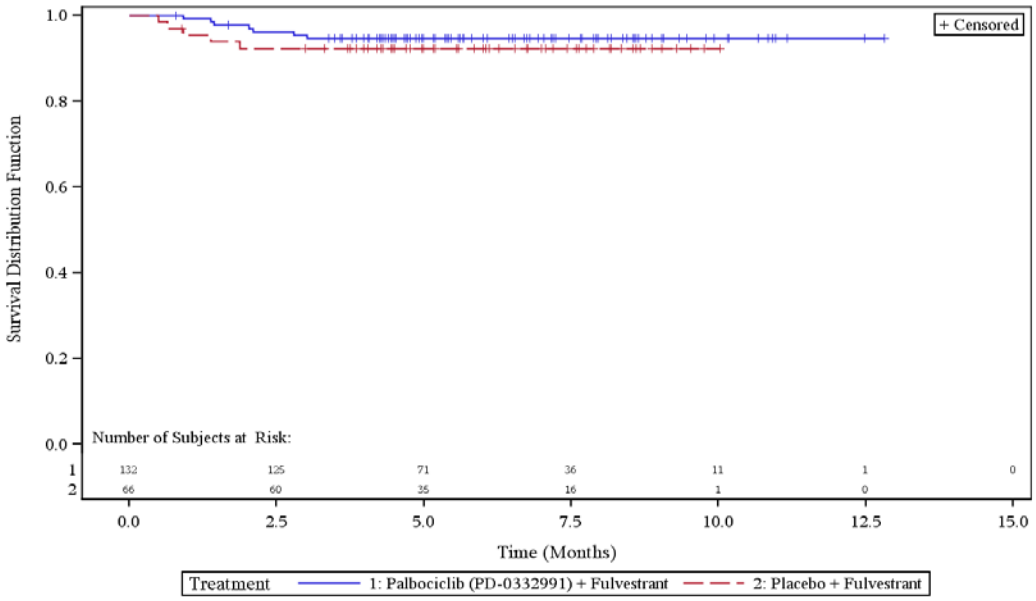

Abbildung 410: Kaplan-Meier-Plot für Erhöhte Aspartat-Aminotransferase: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**)

Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase

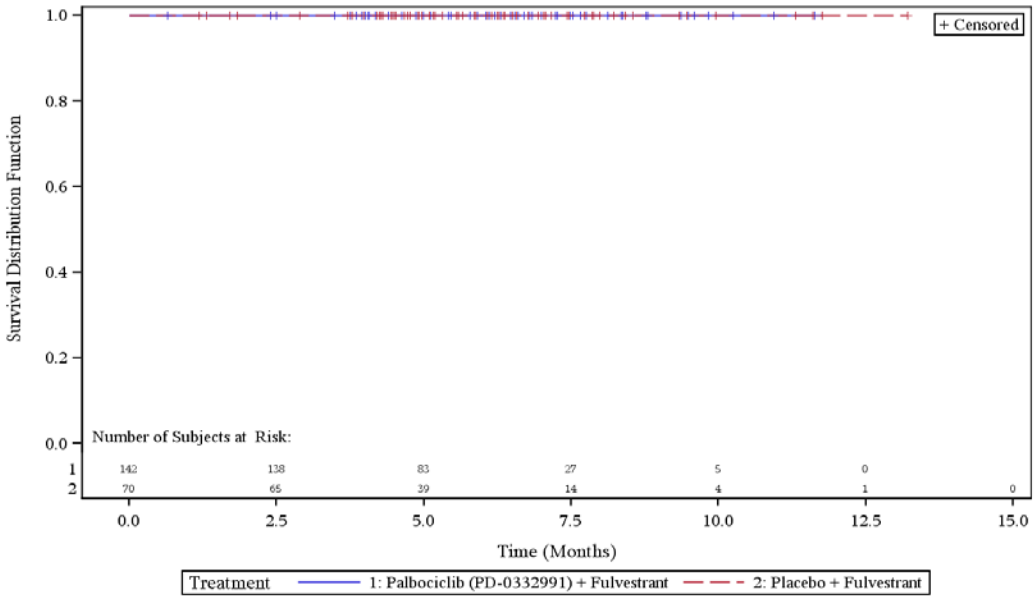

Abbildung 411: Kaplan-Meier-Plot für Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**)

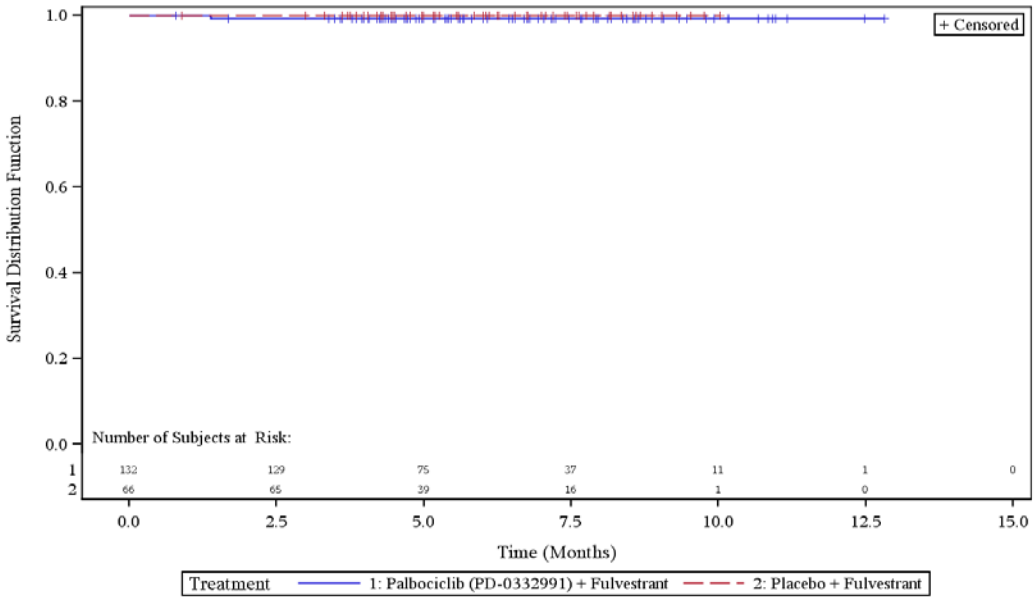

Abbildung 412: Kaplan-Meier-Plot für Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Arthralgie

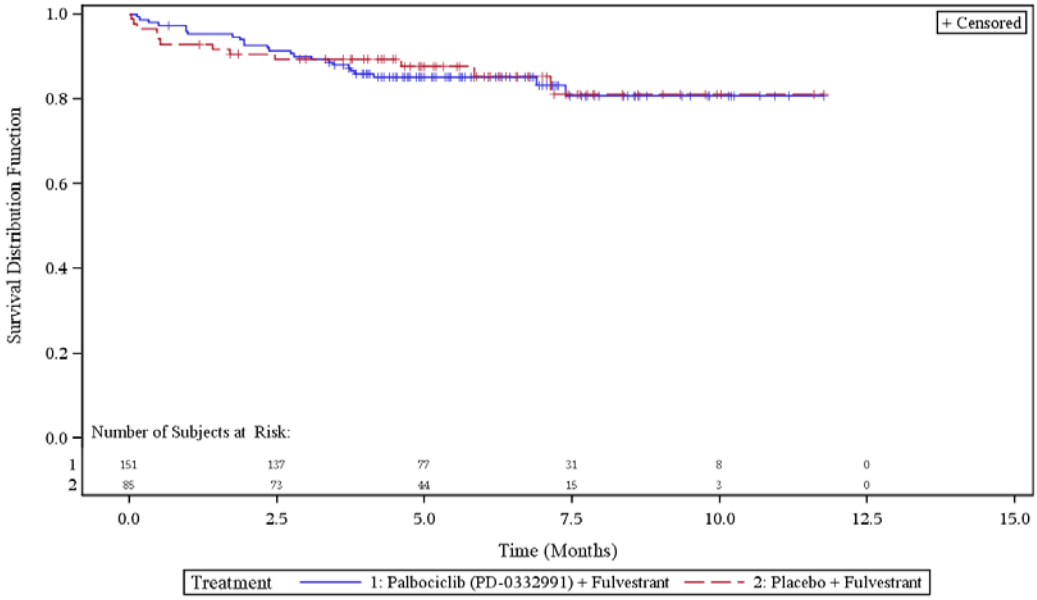

Abbildung 413: Kaplan-Meier-Plot für Arthralgie: ECOG-PS – 0 (**postmenopausale Patientinnen**)

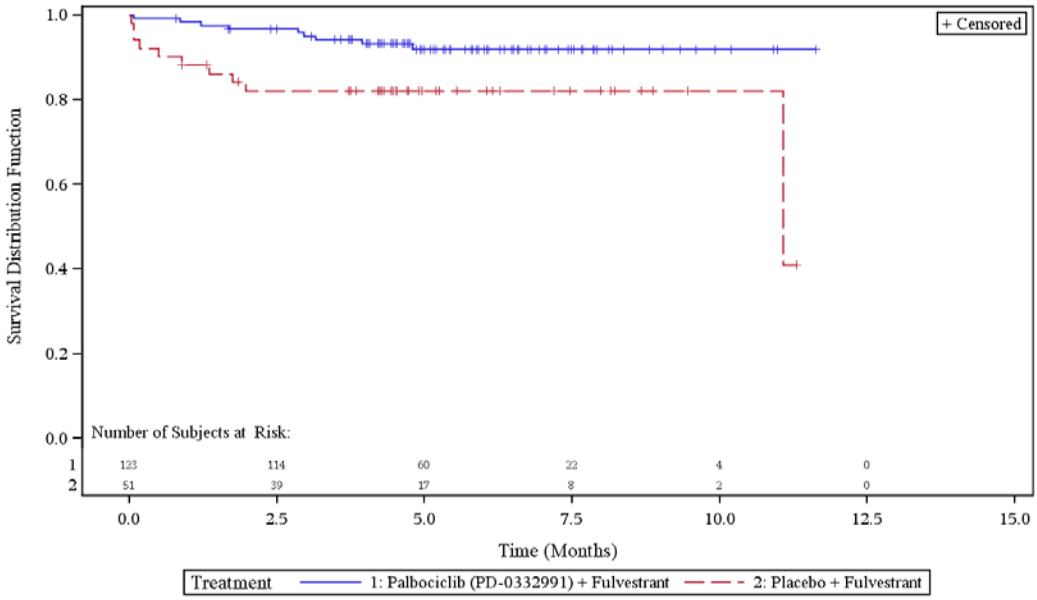

Abbildung 414: Kaplan-Meier-Plot für Arthralgie: ECOG-PS – 1 (**postmenopausale Patientinnen**)

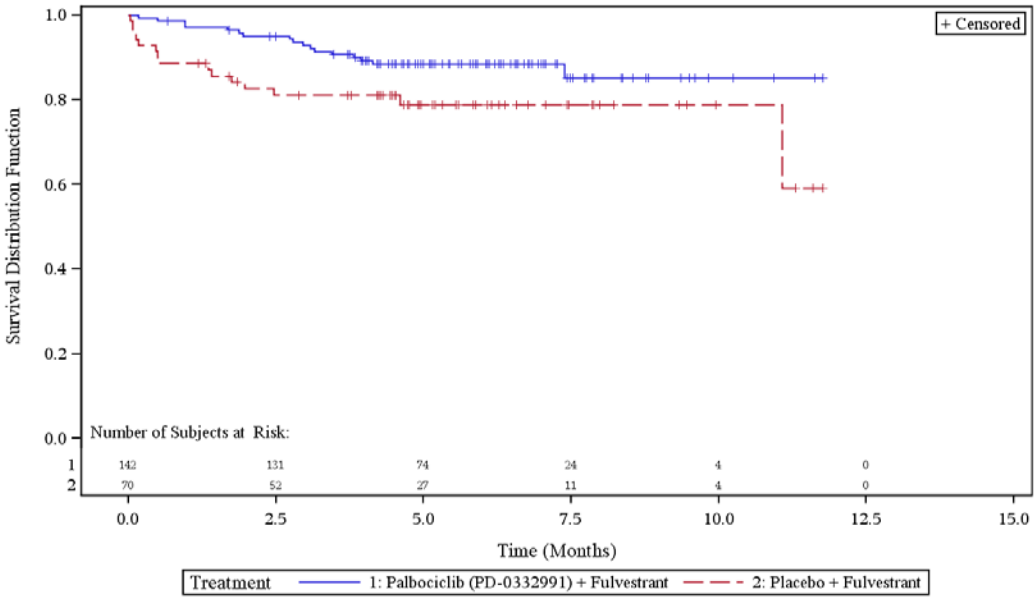

Abbildung 415: Kaplan-Meier-Plot für Arthralgie: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**)

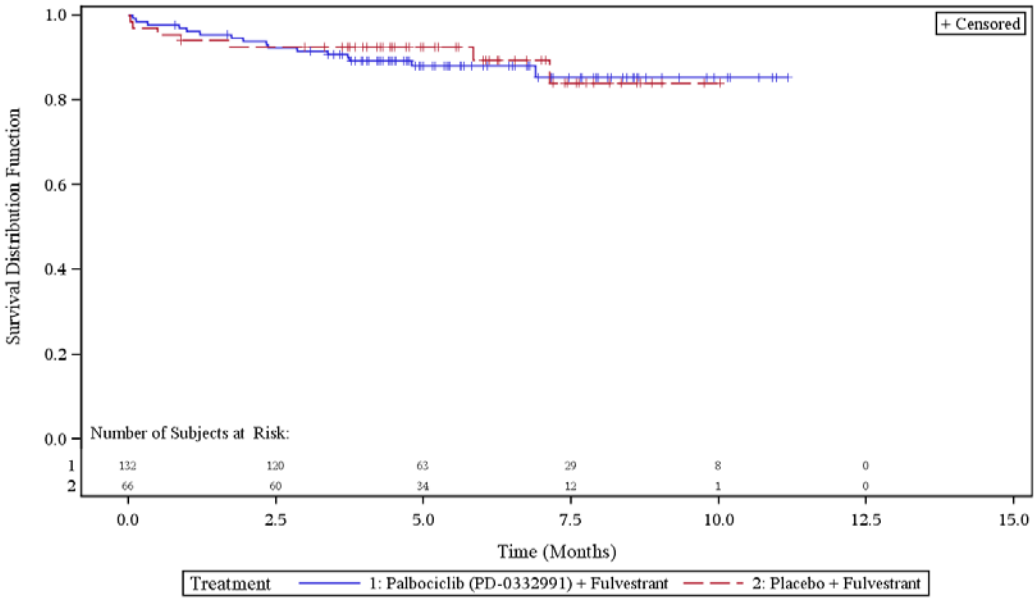

Abbildung 416: Kaplan-Meier-Plot für Arthralgie: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**)

Rückenschmerzen

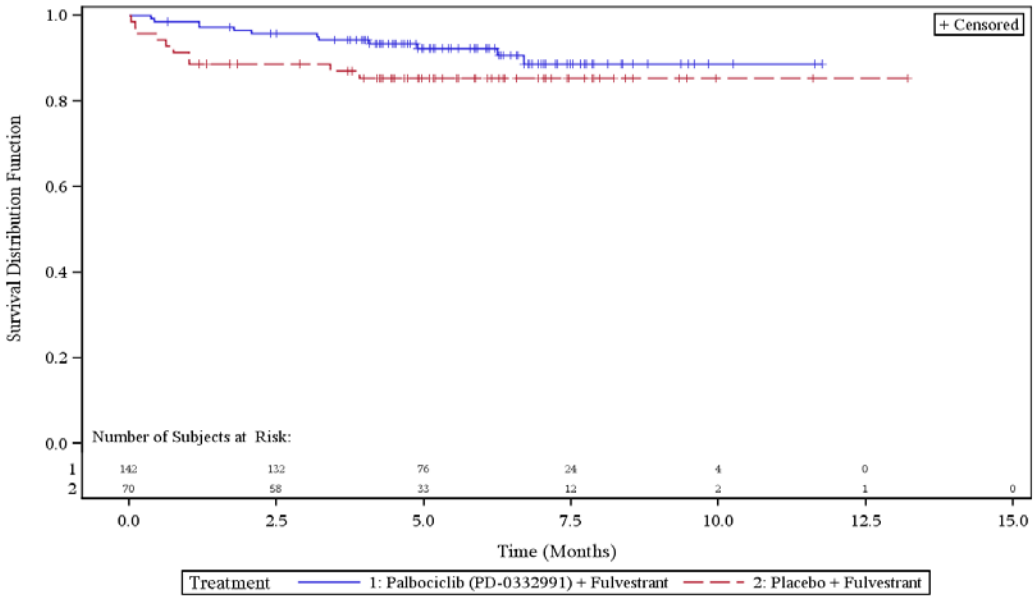

Abbildung 417: Kaplan-Meier-Plot für Rückenschmerzen: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**)

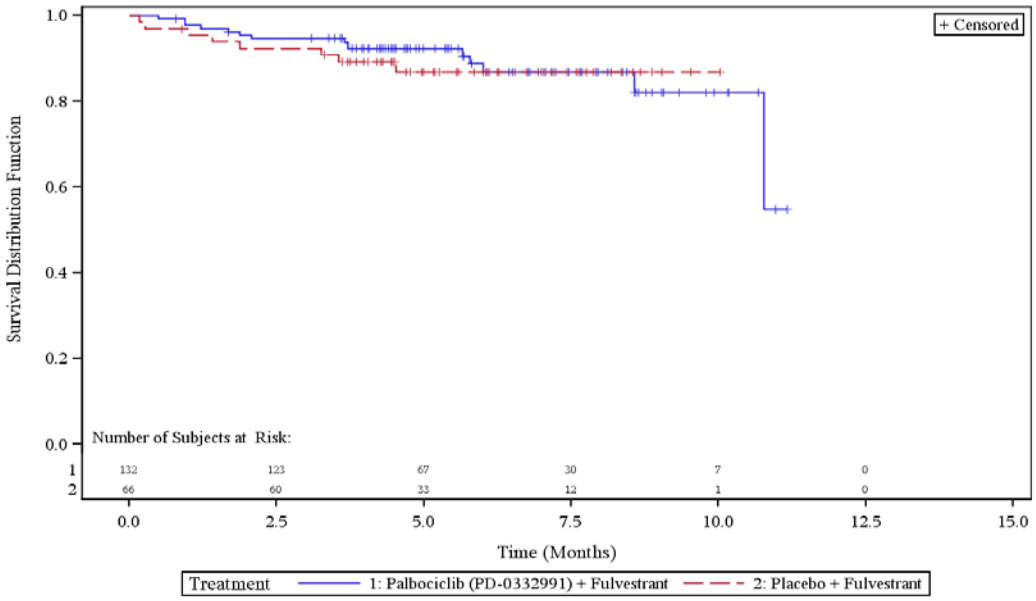

Abbildung 418: Kaplan-Meier-Plot für Rückenschmerzen: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**)

Schmerzen des Bewegungsapparates

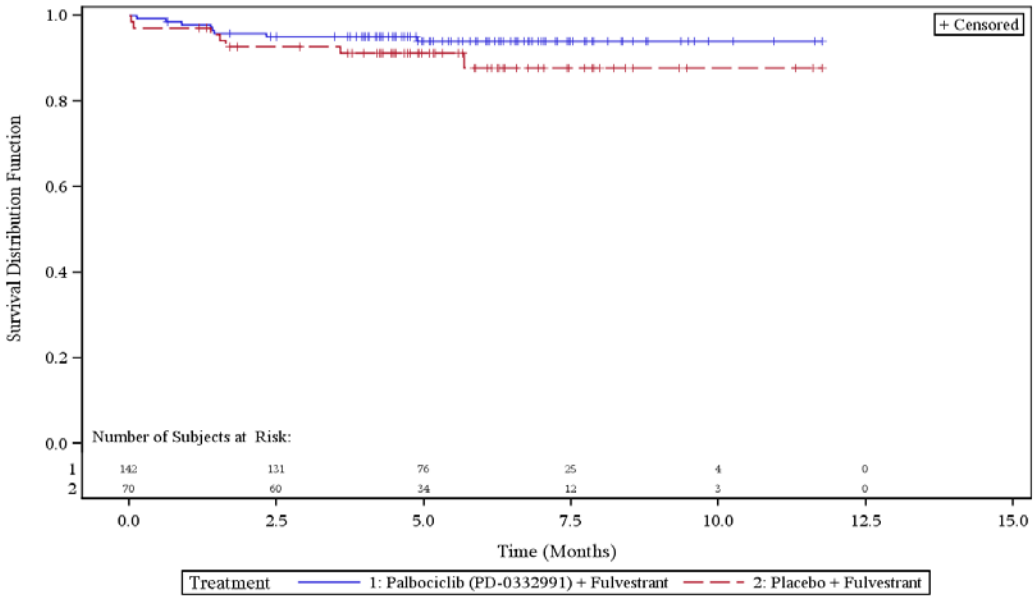

Abbildung 419: Kaplan-Meier-Plot für Schmerzen des Bewegungsapparates: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**)

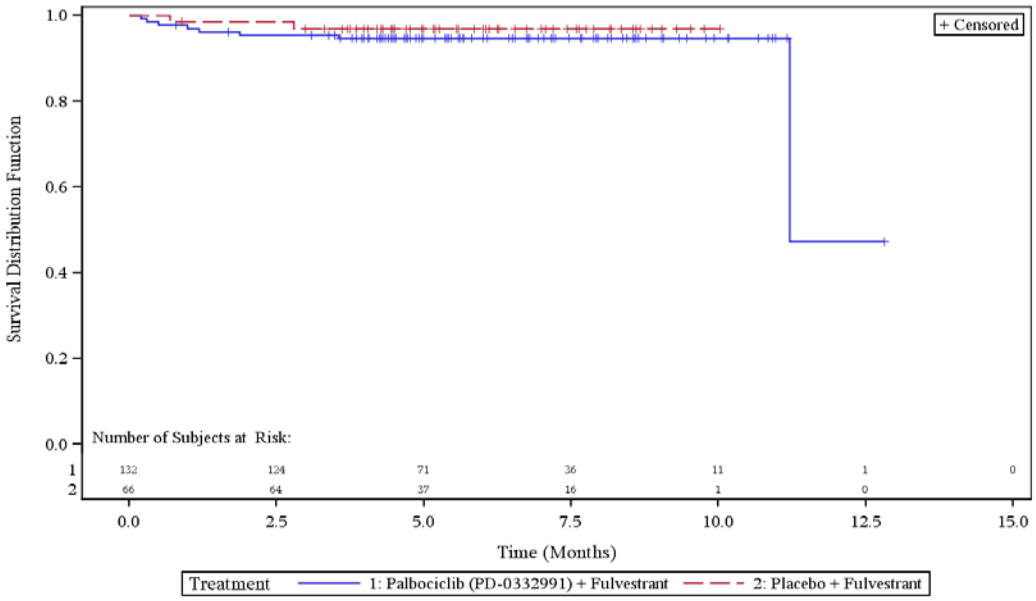

Abbildung 420: Kaplan-Meier-Plot für Schmerzen des Bewegungsapparates: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**)

Knochenschmerzen

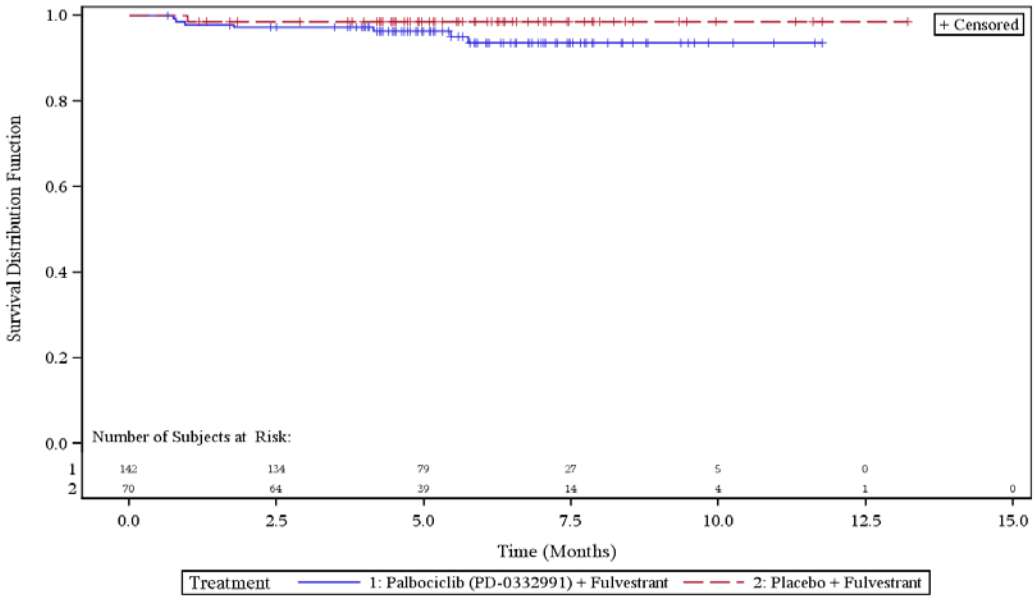

Abbildung 421: Kaplan-Meier-Plot für Knochenschmerzen: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**)

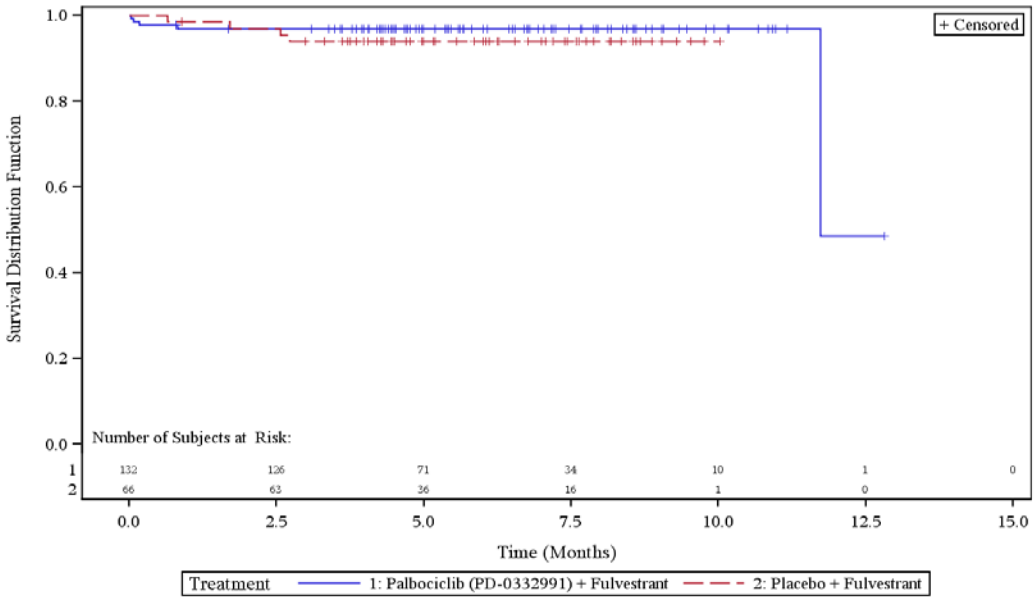

Abbildung 422: Kaplan-Meier-Plot für Knochenschmerzen: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:
Haarausfall

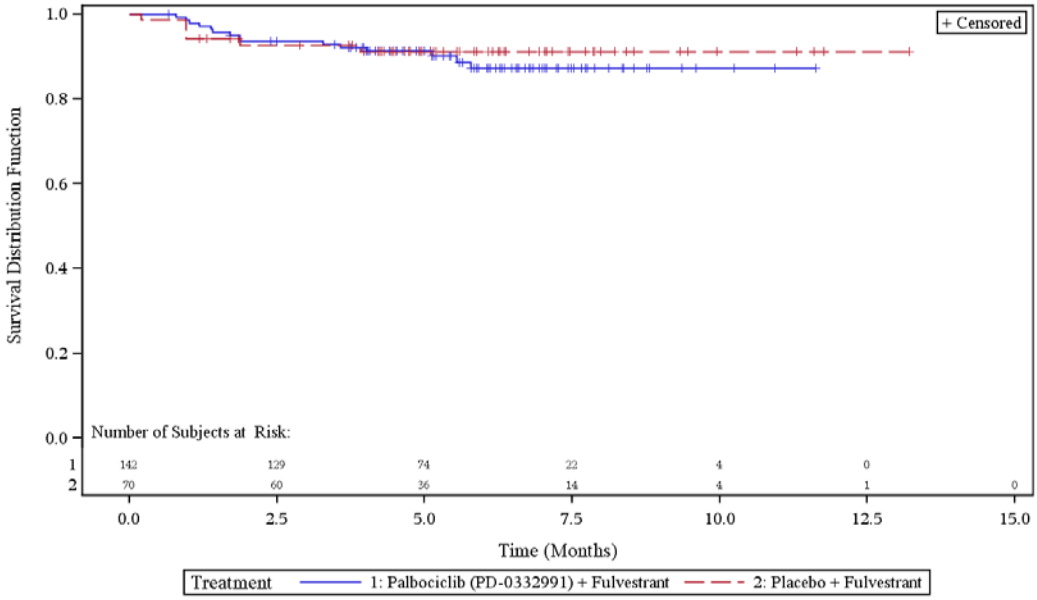

Abbildung 423: Kaplan-Meier-Plot für Haarausfall: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**)

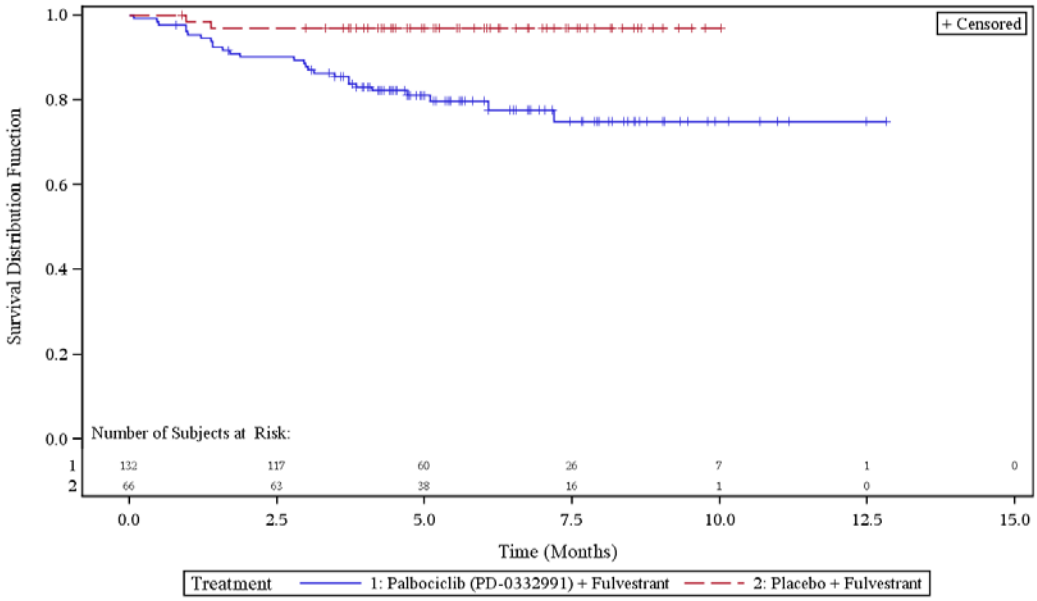

Abbildung 424: Kaplan-Meier-Plot für Haarausfall: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**)

Hautausschlag

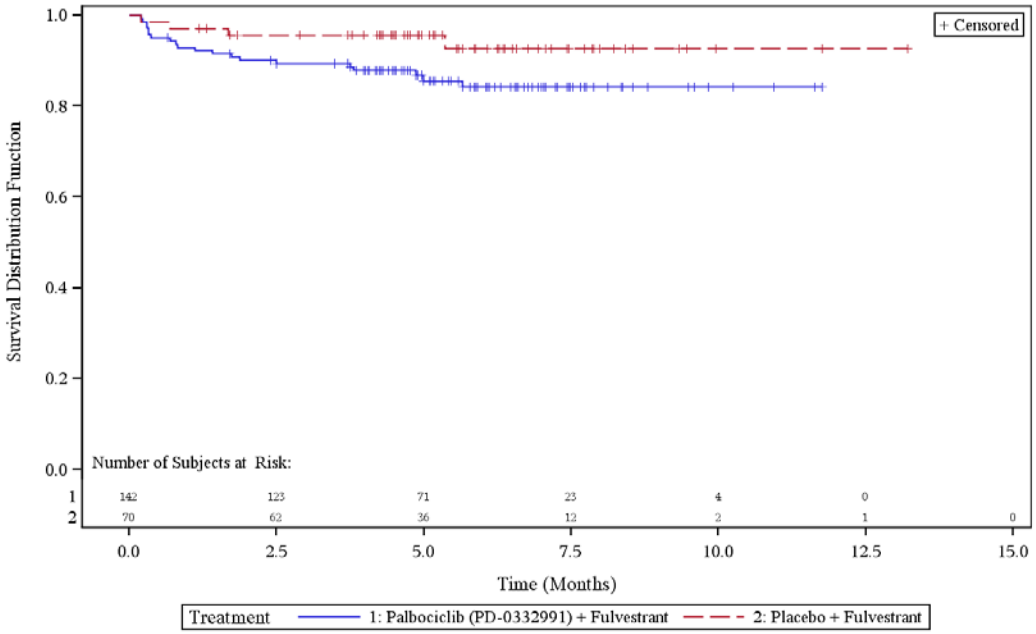

Abbildung 425: Kaplan-Meier-Plot für Hautausschlag: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**)

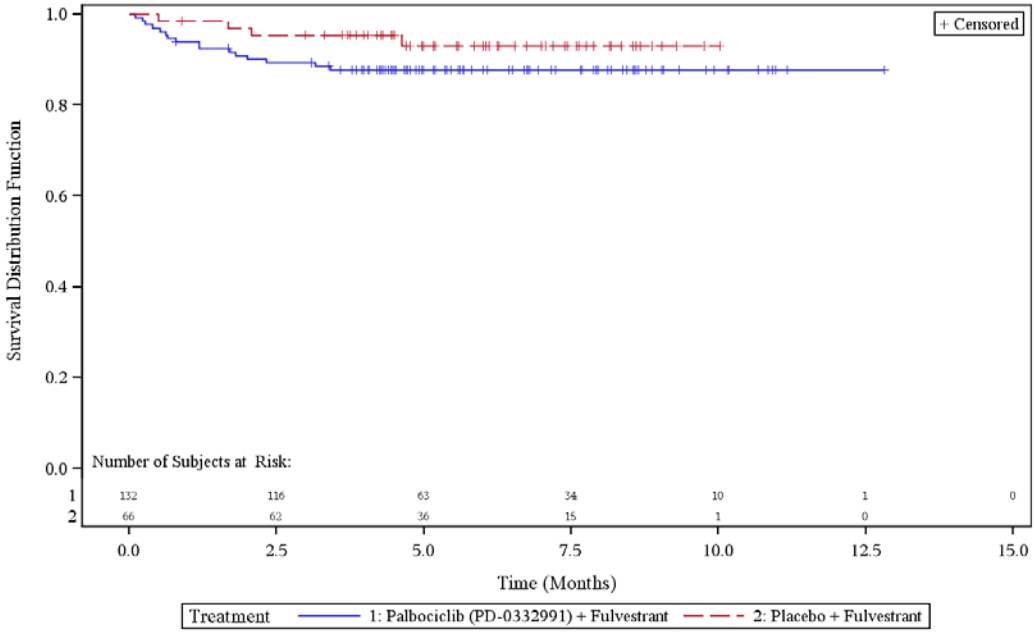

Abbildung 426: Kaplan-Meier-Plot für Hautausschlag: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:
Verminderter Appetit:

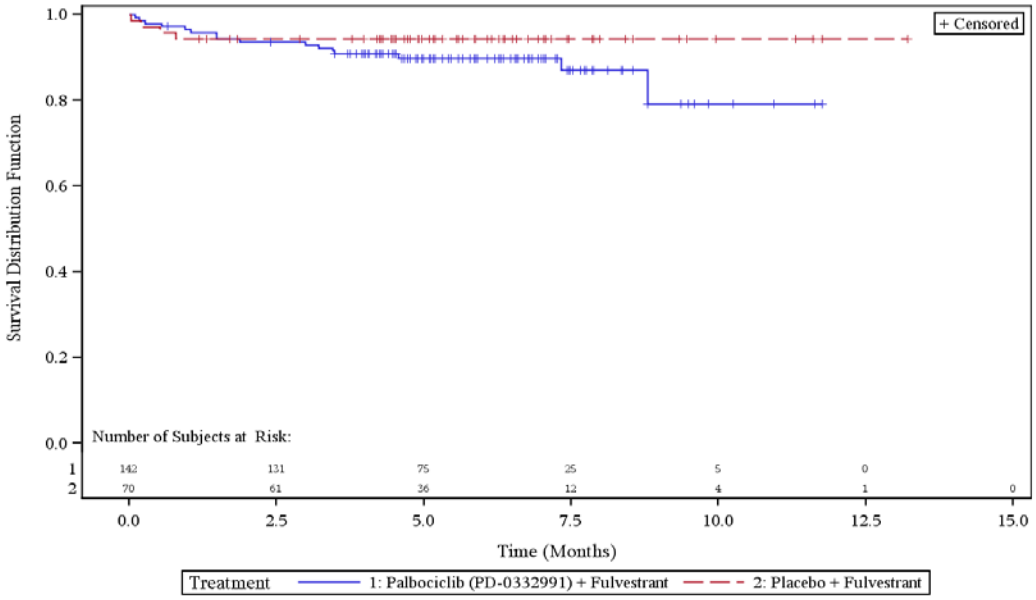

Abbildung 427: Kaplan-Meier-Plot für Verminderter Appetit: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**)

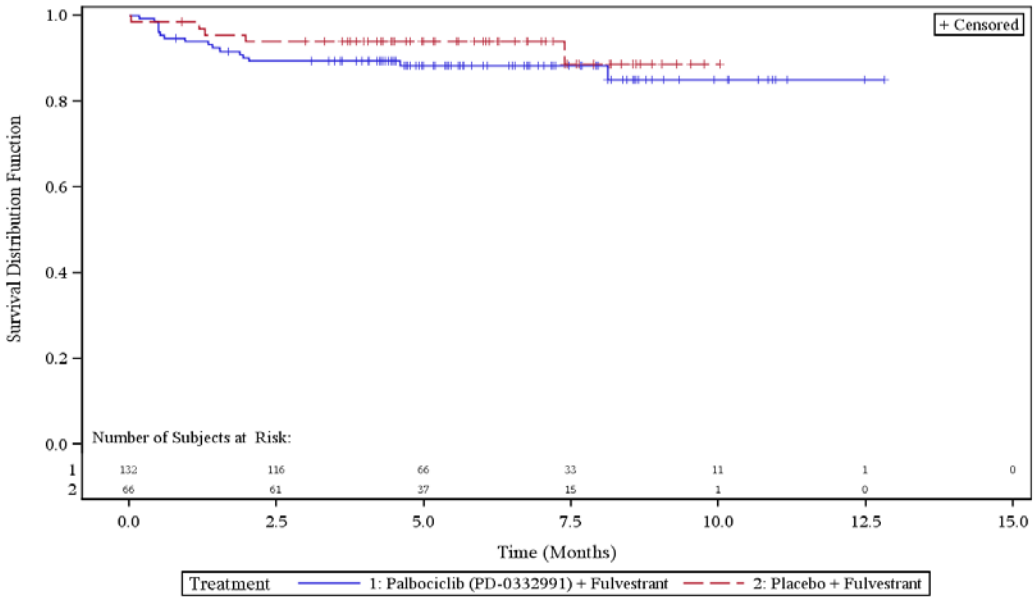

Abbildung 428: Kaplan-Meier-Plot für Verminderter Appetit: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**)

Dyspnoe

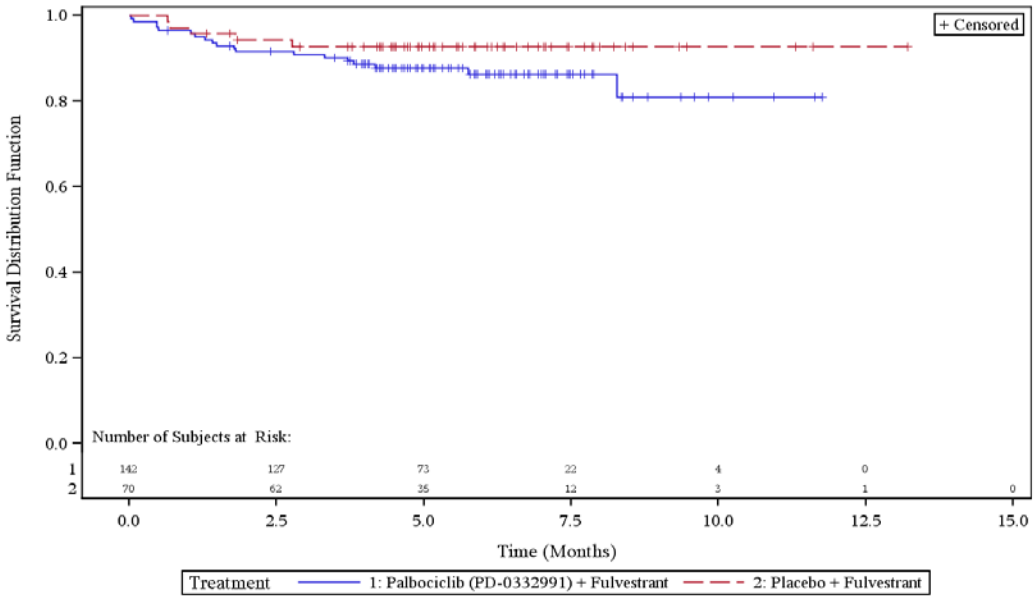

Abbildung 429: Kaplan-Meier-Plot für Dyspnoe: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**)

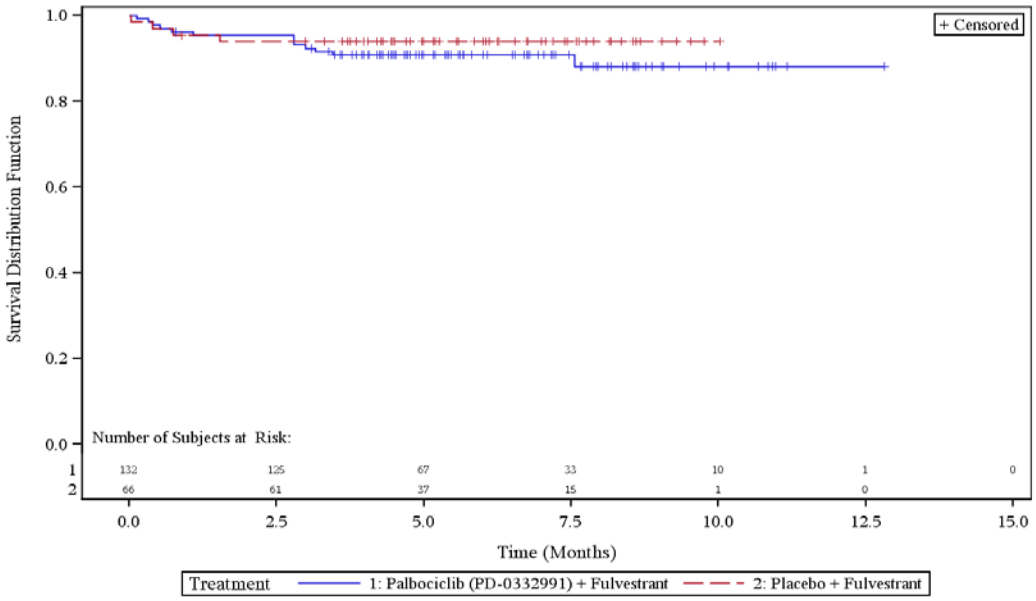

Abbildung 430: Kaplan-Meier-Plot für Dyspnoe: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**)

Lungenembolie

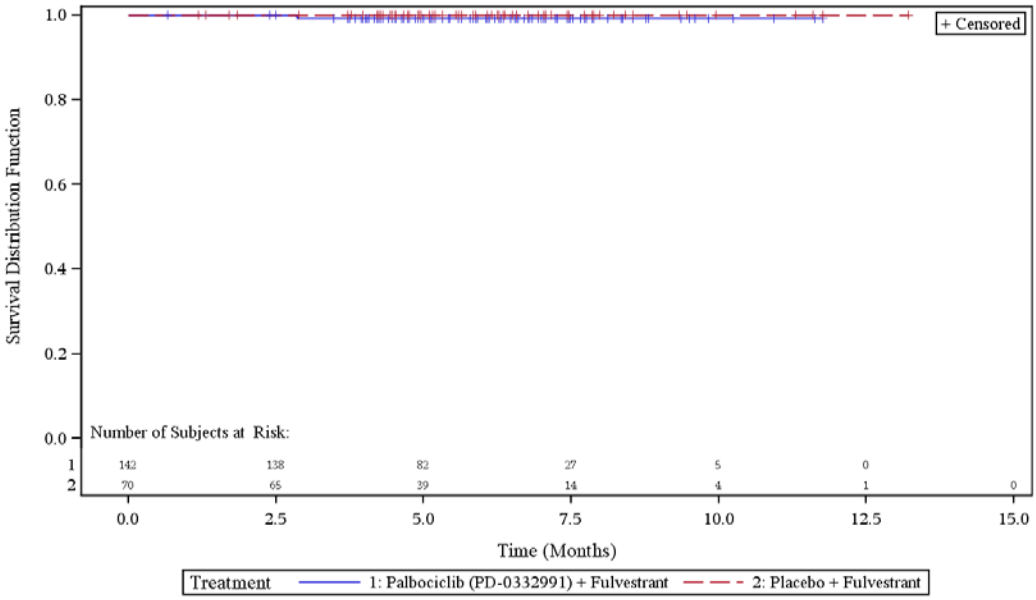

Abbildung 431: Kaplan-Meier-Plot für Lungenembolie: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**)

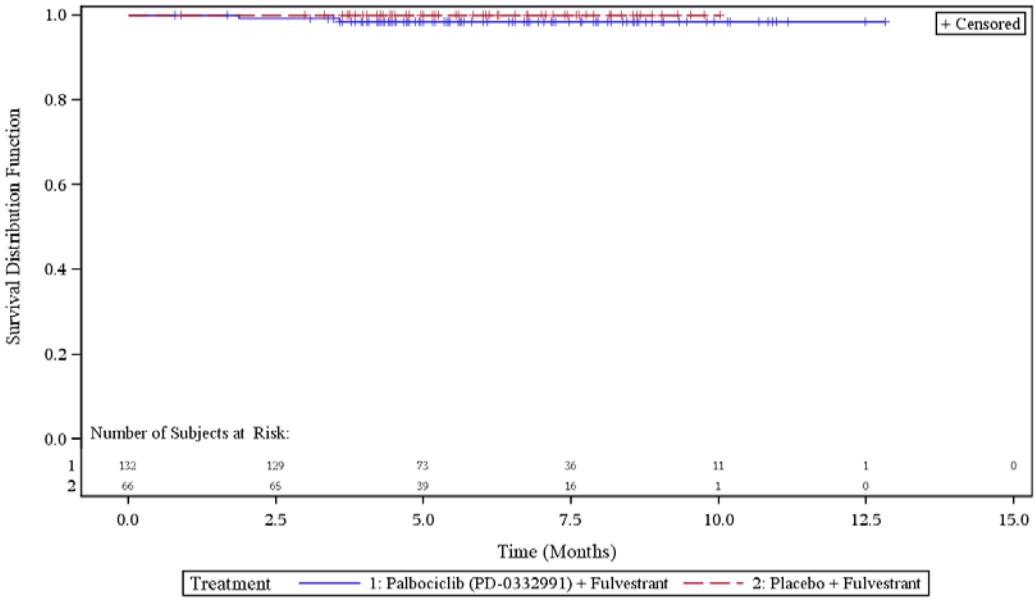

Abbildung 432: Kaplan-Meier-Plot für Lungenembolie: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen:
Infektionen allgemein

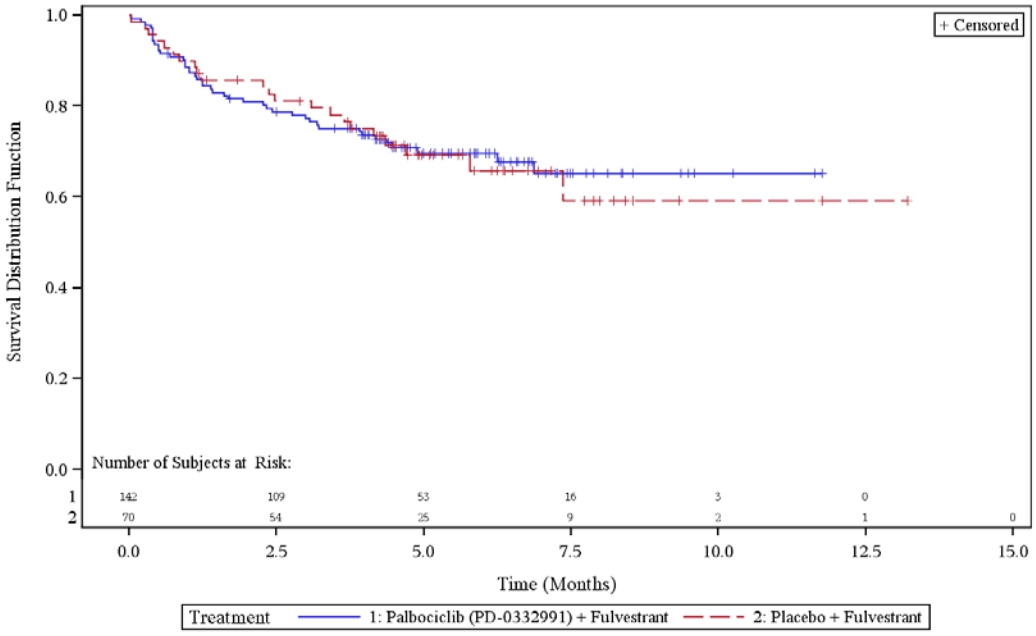

Abbildung 433: Kaplan-Meier-Plot für Infektionen: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**)

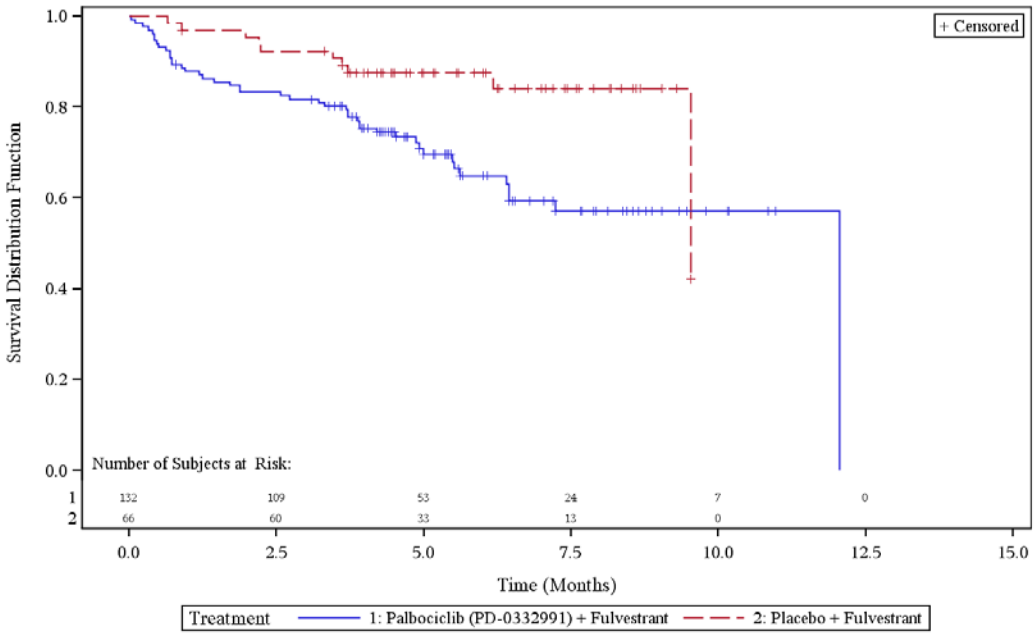

Abbildung 434: Kaplan-Meier-Plot für Infektionen: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**)

Infektionen der oberen Atemwege

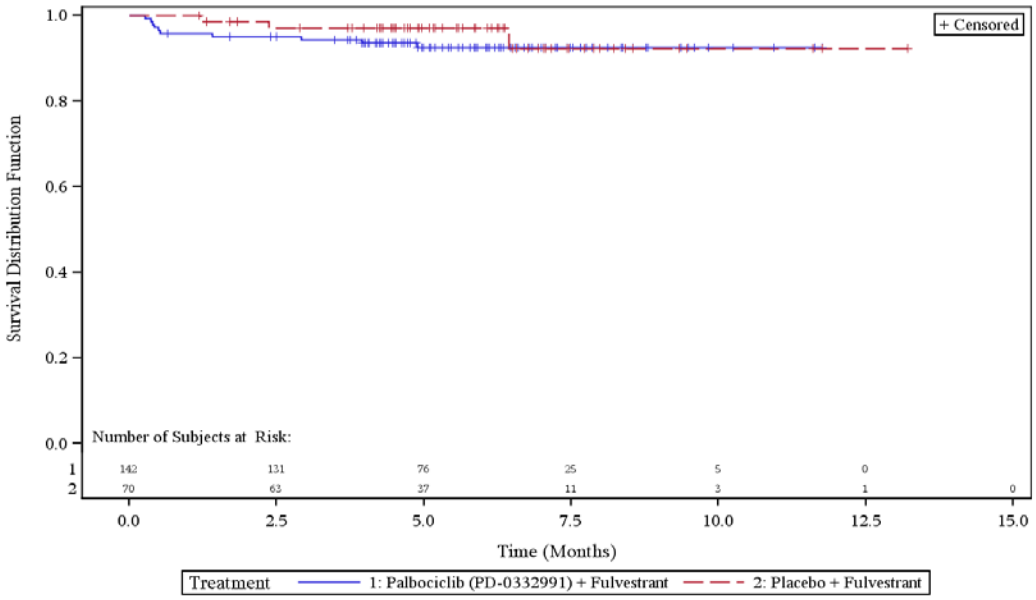

Abbildung 435: Kaplan-Meier-Plot für Infektionen der oberen Atemwege: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**)

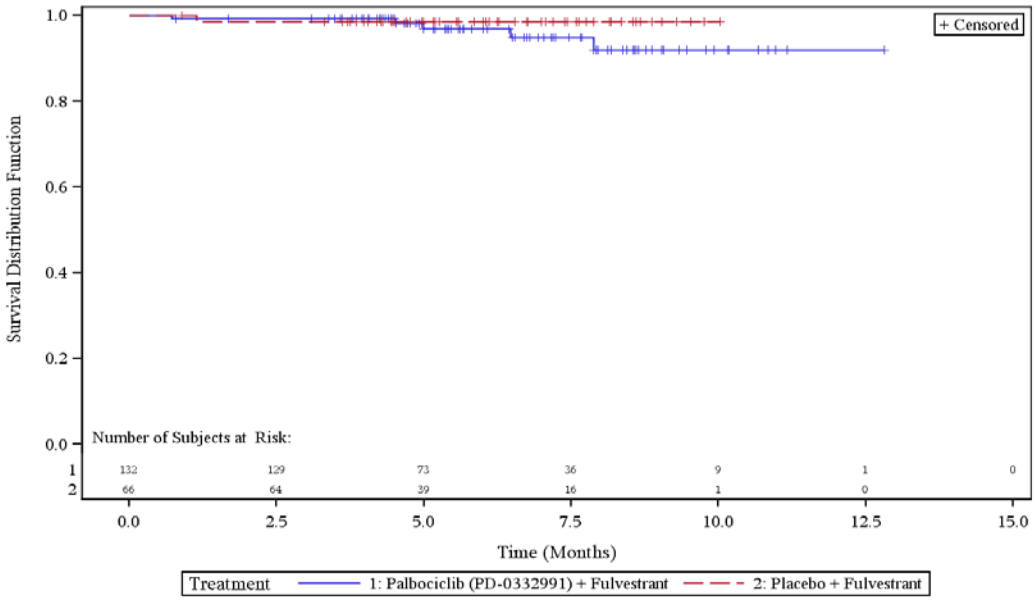

Abbildung 436: Kaplan-Meier-Plot für Infektionen der oberen Atemwege: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**)

Influenza

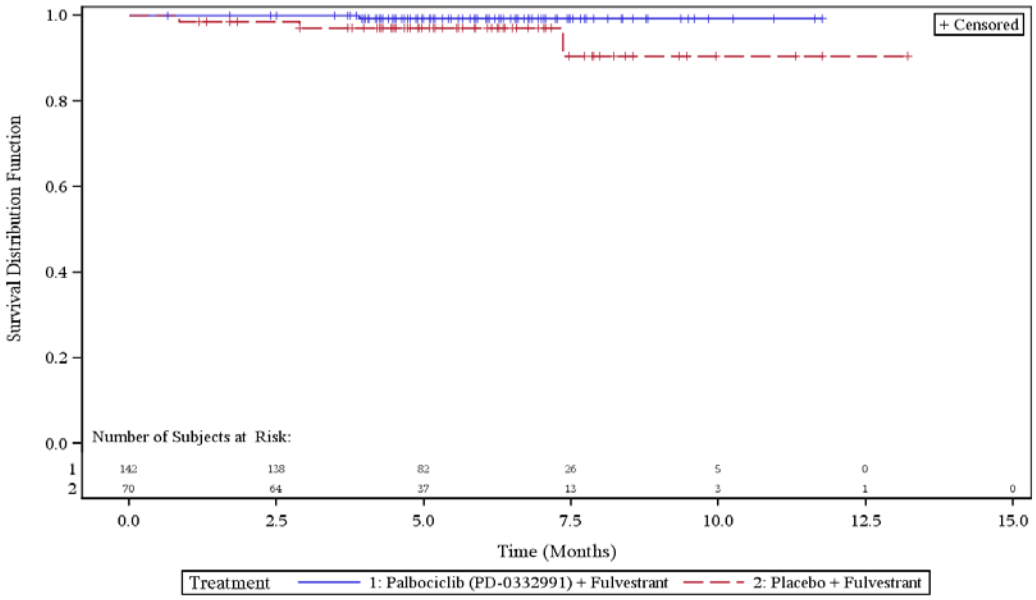

Abbildung 437: Kaplan-Meier-Plot für Influenza: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – ja (**postmenopausale Patientinnen**)

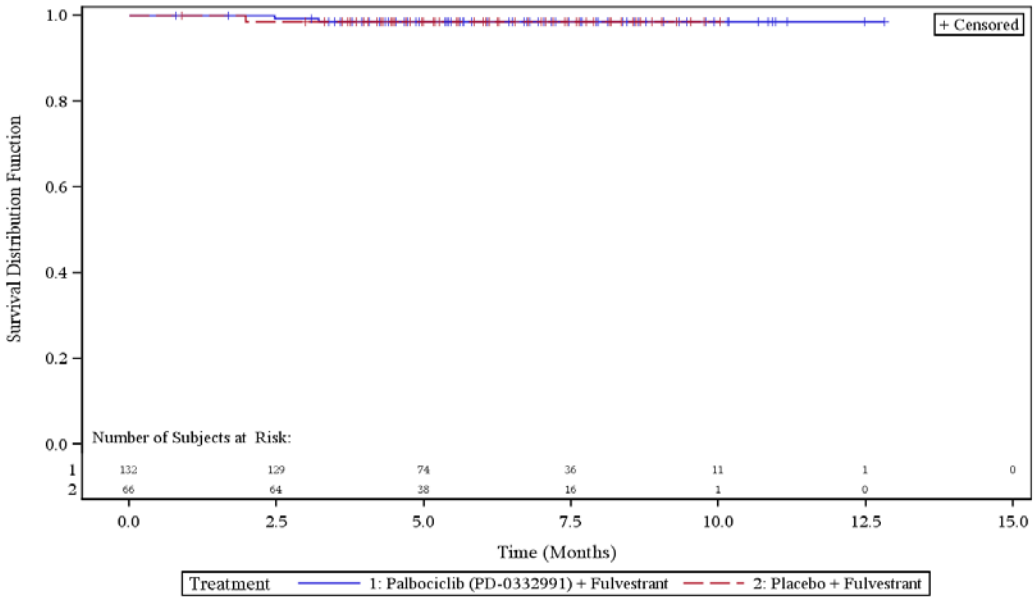

Abbildung 438: Kaplan-Meier-Plot für Influenza: Vorangehende Therapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation mit Tamoxifen oder Toremifen – nein (**postmenopausale Patientinnen**)

Tabelle 4-91: Subgruppenergebnisse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PALOMA-3, Safety-Analysis-Set, **prä-/perimenopausale Patientinnen**)

Endpunkt **Merkmal**	**Ausprägung**	**Palbociclib+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Placebo+Fulvestrant** **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]**
UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4				
Geografische Region	Asien-Pazifik	26/30 (86,7) 0,7 [0,5; 1,0]	1/12 (8,3) NE [NE; NE]	20,99 [2,82; 156,51]; <0,0001 10,40 [1,58; 68,28]; 0,0147 71,50 [7,15; 714,52]; 0,0003 0,78 [0,59; 0,98]; <0,0001
	Europa	9/14 (64,3) 0,7 [0,5; NE]	5/12 (41,7) 5,4 [1,1; NE]	2,18 [0,72; 6,58]; 0,1944 1,54 [0,71; 3,35]; 0,2728 2,52 [0,52; 12,30]; 0,2531 0,23 [-0,15; 0,60]; 0,2374
	Nordamerika	22/27 (81,5) 1,0 [0,5; 3,0]	3/12 (25,0) NE [0,9; NE]	5,40 [1,60; 18,26]; 0,0025 3,26 [1,20; 8,83]; 0,0201 13,20 [2,59; 67,23]; 0,0019 0,56 [0,28; 0,85]; 0,0001
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Fatigue				
Viszerale Metastasen	nein	9/26 (34,6) NE [2,8; NE]	2/13 (15,4) NE [NE; NE]	2,30 [0,50; 10,67]; 0,2723 2,25 [0,57; 8,94]; 0,2494 2,91 [0,53; 16,09]; 0,2205 0,19 [-0,08; 0,46]; 0,1598

Endpunkt **Merkmal**	**Ausprägung**	**Palbociclib+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Placebo+Fulvestrant** **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]**
	ja	14/45 (31,1) NE [NE; NE]	9/23 (39,1) NE [0,5; NE]	0,73 [0,32; 1,69]; 0,4658 0,80 [0,41; 1,55]; 0,5023 0,70 [0,25; 2,00]; 0,5093 -0,08 [-0,32; 0,16]; 0,5143
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Übelkeit				
Viszerale Metastasen	nein	13/26 (50,0) NE [0,4; NE]	2/13 (15,4) NE [NE; NE]	4,03 [0,91; 17,90]; 0,0459 3,25 [0,86; 12,31]; 0,0828 5,50 [1,01; 29,85]; 0,0482 0,35 [0,07; 0,62]; 0,0135
	ja	12/45 (26,7) NE [NE; NE]	10/23 (43,5) NE [0,5; NE]	0,53 [0,23; 1,23]; 0,1401 0,61 [0,31; 1,20]; 0,1541 0,47 [0,16; 1,36]; 0,1645 -0,17 [-0,41; 0,07]; 0,1703
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Erbrechen				
Viszerale Metastasen	nein	7/26 (26,9) NE [NE; NE]	1/13 (7,7) NE [NE; NE]	4,04 [0,50; 32,84]; 0,1579 3,50 [0,48; 25,52]; 0,2165 4,42 [0,48; 40,56]; 0,1887 0,19 [-0,03; 0,42]; 0,0920
	ja	7/45 (15,6) NE [NE; NE]	6/23 (26,1) NE [7,3; NE]	0,60 [0,20; 1,79]; 0,3548 0,60 [0,23; 1,57]; 0,2951 0,52 [0,15; 1,79]; 0,3007 -0,11 [-0,31; 0,10]; 0,3219

Endpunkt **Merkmal**	**Ausprägung**	**Palbociclib+Fulvestrant** **n/N (%)** **Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis (Monate)[a] [95%-KI]**	**Placebo+Fulvestrant** **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]**
ECOG-PS	0	9/54 (16,7) NE [NE; NE]	3/29 (10,3) NE [7,3; NE]	1,86 [0,50; 6,88]; 0,3483 1,61 [0,47; 5,49]; 0,4459 1,73 [0,43; 6,98]; 0,4390 0,06 [-0,09; 0,21]; 0,4053
	1	5/17 (29,4) NE [1,0; NE]	4/7 (57,1) 1,5 [0,4; NE]	0,36 [0,10; 1,37]; 0,1183 0,51 [0,19; 1,37]; 0,1826 0,31 [0,05; 1,94]; 0,2115 -0,28 [-0,70; 0,15]; 0,2018

a: schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4 Tage
b: zweiseitiger p-Wert des unstratifizierten Log-Rank Tests
c: zweiseitiger p-Wert basierend auf dem CMH-Test
CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:
Übelkeit

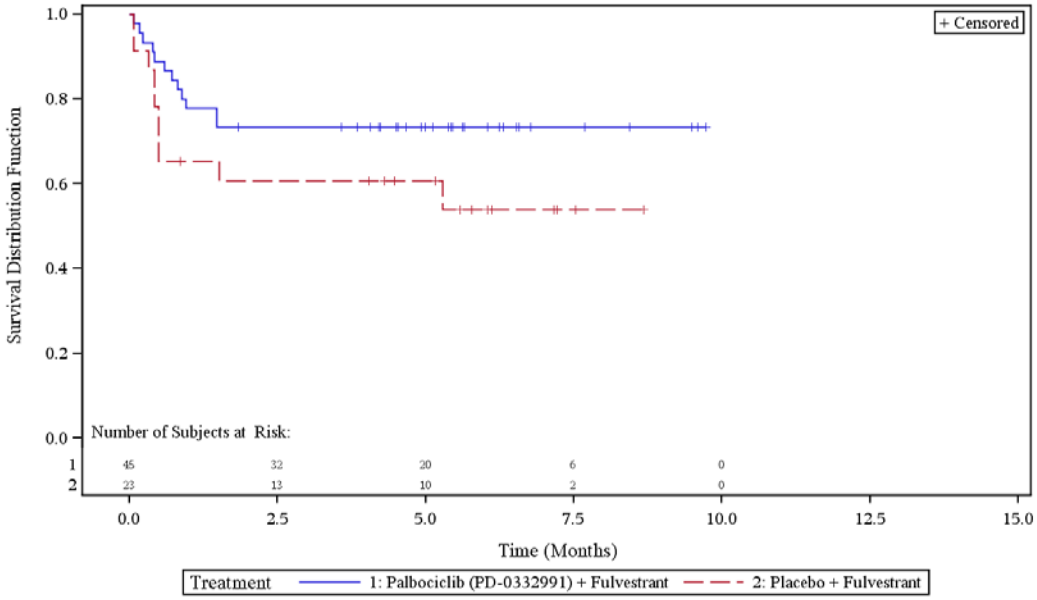

Abbildung 439: Kaplan-Meier-Plot für Übelkeit: Viszerale Metastasen – ja (**prä-/perimenopausale Patientinnen**)

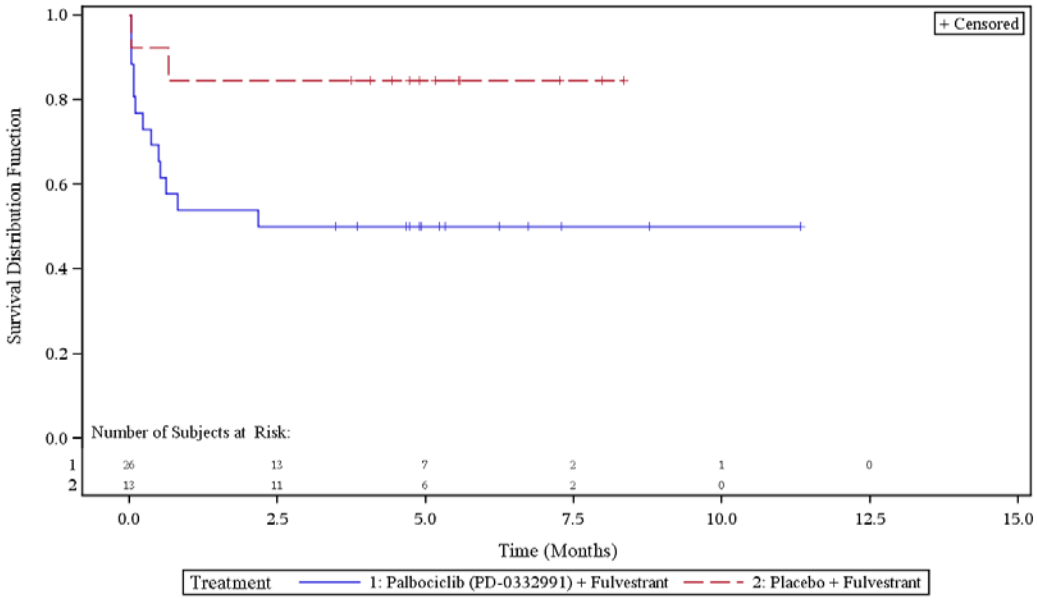

Abbildung 440: Kaplan-Meier-Plot für Übelkeit: Viszerale Metastasen – nein (**prä-/perimenopausale Patientinnen**)

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+Fulvestrant im Vergleich zu Placebo+Fulvestrant wurde eine direkt vergleichende RCT eingeschlossen. Im Rahmen der Studie PALOMA-3 wurden 521 Patientinnen mit Hormon-Rezeptor-positivem, HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs mit Progression nach vorausgegangener endokriner Therapie behandelt. PALOMA-3 ist eine multinationale, randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie. Die Patientinnen wurden im Verhältnis 2:1 in den Behandlungsarm mit Palbociclib+Fulvestrant bzw. Placebo+Fulvestrant randomisiert. Das Verzerrungspotenzial der Studie PALOMA-3 wird als niedrig eingestuft. Da die Dauer der Behandlung patientenindividuell ist, werden Ereignisanalysen für die Bewertung des Behandlungseffekts herangezogen.

Die Ergebnisse werden basierend auf dem Datenschnitt vom 05.12.2014 sowohl für die Gesamtpopulation als auch getrennt nach Menopausenstatus (postmenopausale, prä-/perimenopausale Patientinnen) berichtet.

Mortalität

Die Analyse des Gesamtüberlebens zeigt in keiner der drei Populationen statistisch signifikante Behandlungseffekte.

Morbidität

Die Analyse des PFS der Gesamtpopulation zeigt in der stratifizierten Analyse eine signifikante Verbesserung des PFS unter Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 0,42 [0,32; 0,56]; p<0,0001). Dies entspricht einer Reduktion des Risikos einer Progression oder des Versterbens um 58%. Das mit dem Kaplan-Meier-Schätzer geschätzte mediane PFS beträgt unter Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant 9,2 Monate, in der Vergleichsgruppe 3,8 Monate. Dies entspricht einer medianen Verlängerung des PFS um 5,4 Monate. Dieser Behandlungseffekt zeigt sich in den beiden betrachteten Subpopulationen (postmenopausale, prä-/perimenopausale Patientinnen) gleichermaßen (postmenopausale Patientinnen: HR [95%-KI]: 0,41 [0,30; 0,56]; p<0,0001; prä-/perimenopausalen Patientinnen: HR [95%-KI]: 0,44 [0,23; 0,85]; p=0,0123). Es zeigte sich über alle Populationen hinweg ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Palbociclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant.

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie zeigen die Ergebnisse der Studie PALOMA-3 einen statistisch signifikanten Vorteil für Palbociclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant – und zwar sowohl bei Berücksichtigung intravenös und oral verabreichter Chemotherapeutika (HR [95%-KI]=0,41 [0,28; 0,60]; p<0,0001) als auch bei Einschränkung auf ausschließlich intravenös applizierte chemotherapeutische Wirkstoffe (HR [95%-KI]=0,43 [0,25; 0,74]; p=0,0015).

Die Symptomatik der Patientinnen wurde mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 erhoben.

Die Analyse bezüglich der Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 weist bei Betrachtung des HR in der Gesamtpopulation für das Symptom Schmerz einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Palbociclib auf (HR [95%-KI]: 0,63[0,48; 0,84]; p=0.0016). Dieser Effekt zeigt sich ebenfalls bei postmenopausalen Patientinnen (HR [95%-KI]: 0,62 [0,46; 0,85]; p=0,0031), bei prä-/perimenopausalen Patientinnen liegt ein numerischer, jedoch aufgrund der geringen Fallzahl nicht statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Palbociclib vor (HR [95%-KI]: 0,63 [0,34; 1,19]; p=0,1866).

Die Analyse bezüglich der Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23 weist bei Betrachtung des HR in der Gesamtpopulation für das Symptom Belastung durch Haarausfall bei Patientinnen mit Haarausfall einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Palbociclib auf (HR [95%-KI]: 2,43 [1,17; 5,07]; p=0.0140). Dieser Effekt zeigt sich auch bei postmenopausalen Patientinnen (HR [95%-KI]: 2,19 [1,04; 4,6]; p=0,0342), bei prä-/perimenopausalen Patientinnen ist der Effektschätzer nicht berechenbar.

Zusammenfassend zeigt sich bei Betrachtung der Morbidität anhand des PFS ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Palbociclib über alle Populationen hinweg mit einer medianen Verlängerung des PFS um bis zu 5,4 Monate. Die Betrachtung der Morbidität anhand der verwendeten Fragebögen zeigt, dass die Analysen bzgl. des Items Schmerz statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Therapie mit Palbociclib liefern, bzgl. des Items Belastung durch Haarausfall bei Patientinnen, die auch einen Haarausfall erfuhren, statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten der Therapie mit Palbociclib.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen wurde mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 erhoben.

Die Analyse bezüglich der Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mit dem EORTC QLQ-C30 weist bei Betrachtung des HR in der Gesamtpopulation bei der Funktionsskala Emotionale Funktion einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Palbociclib auf (HR [95%-KI]: 0,66 [0,48; 0,91]; p=0.0107). Dieser Effekt zeigt sich auch bei postmenopausalen Patientinnen (HR [95%-KI]:

0,67 [0,47; 0,95]; p=0,0230), bei prä-/perimenopausalen Patientinnen besteht diesbezüglich kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt. In der Population der prä-/perimenopausalen Patientinnen besteht für das Item Kognitive Funktion ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Palbociclib auf (HR [95%-KI]: 0,53 [0,29; 0,97]; p=0,0358).

Die Analyse bezüglich der Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität des EORTC QLQ-BR23 weist bei Betrachtung des p-Wertes des Log-Rank Tests in der Gesamtpopulation beim Item Freude an Sex einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Palbociclib auf, das Konfidenzintervall des HR zeigt keinen statistisch signifikanten Effekt (HR [95%-KI]: 1,78 [0,99; 3,21]; p=0.0496). Betrachtet man die Population getrennt nach Menopausenstatus so zeigt sich in beiden Populationen kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt.

Zusammenfassend zeigt sich bei Betrachtung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der verwendeten Fragebögen, dass die Analysen bzgl. des Items Emotionale Funktion statistisch signifikante Vorteile zugunsten der Therapie mit Palbociclib liefern. Die Effektschätzer zeigen konsistente Ergebnisse über die drei betrachteten Populationen hinweg.

Unerwünschte Ereignisse

Bezüglich der SUE und der UE, die zum Therapieabbruch führen, bestehen in keiner der betrachteten Populationen statistisch signifikante Behandlungsunterschiede.

UE vom Grad 3 oder 4 traten bei 70% der Patientinnen der Gesamtpopulation im Palbociclib+Fulvestrant-Arm und bei 18% der Patientinnen im Placebo+Fulvestrant-Arm auf. Hier besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Palbociclib (HR [95%-KI]: 6,19 [4,25; 9,02], p-Wert: <0,0001). Dieser Effekt zeigt sich gleichermaßen in jeder der nach Menopausenstatus getrennten Population.

Folgende Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems treten in der Gesamtpopulation häufiger unter Behandlung mit Palbociclib auf: Neutropenie (HR [95%-KI]: 53,61 [17,14; 167,66], p-Wert <0,0001), Anämie (HR [95%-KI]: 2,73 [1,62; 4,59], p-Wert <0,0001), Leukopenie (HR [95%-KI]: 19,11 [4,69; 77,95], p-Wert <0,0001), Thrombozytopenie (HR nicht berechenbar, RR [95%-KI]: 40,50 [2,51; 654,71]; p=0,0091). Ähnliche Effekte zeigen sich in den beiden nach Menopausenstatus getrennten Populationen. In der Population der postmenopausalen Patientinnen tritt unter Behandlung mit Palbociclib Neutropenie, Anämie, Leukopenie und Thrombozytopenie statistisch signifikant häufiger auf, in der Population der prä-/perimenopausalen Patientinnen Neutropenie und Anämie.

Fatigue tritt in der Gesamtpopulation im Palbociclib+Fulvestrant-Arm statistisch signifikant häufiger auf als im Placebo+Fulvestrant-Arm, das HR liegt bei 1,44 (95%-KI: [1,03; 2,01]; p=0,0328). Dieser Effekt zeigt sich auch bei postmenopausalen Patientinnen (HR [95%]-KI: 1,58 [1,08; 2,31]; p=0,0169). Bei prä-/perimenopausalen Patientinnen besteht bezüglich Fatigue kein Behandlungsunterschied.

Stomatitis tritt in der Gesamtpopulation im Palbociclib+Fulvestrant-Arm statistisch signifikant häufiger auf als im Placebo+Fulvestrant-Arm (das HR liegt bei 5,18 (95%-KI: [1,85; 14,49]; p=0,0005). Dieser Effekt zeigt sich gleichermaßen in jeder der nach Menopausenstatus getrennten Populationen.

Verminderte Leukozytenzahl tritt in der Gesamtpopulation im Palbociclib+Fulvestrant-Arm statistisch signifikant häufiger auf als im Placebo+Fulvestrant-Arm (das HR liegt bei 10,8 (95%-KI: [4,39; 26,58]; p<0,0001). Dieser Effekt zeigt sich etwas weniger ausgeprägt bei postmenopausalen Patientinnen (HR [95%-KI]: 9,78 [3,57; 26,79]; p<0,0001) und etwas stärker ausgeprägt bei prä-/perimenopausalen Patientinnen (HR [95%-KI]:15,49 [2,07; 115,76]; p=0,0004).

Haarausfall tritt in der Gesamtpopulation im Palbociclib+Fulvestrant-Arm statistisch signifikant häufiger auf als im Placebo+Fulvestrant-Arm (das HR liegt bei 2,69 (95%-KI: [1,36; 5,30]; p=0,0030). Dieser Effekt zeigt sich in ähnlicher Weise in jeder der nach Menopausenstatus getrennten Populationen, jedoch ist der Unterschied in der Population der prä-/perimenopausalen Patientinnen nicht statistisch signifikant.

Hautausschlag tritt in der Gesamtpopulation im Palbociclib+Fulvestrant-Arm statistisch signifikant häufiger auf als im Placebo+Fulvestrant-Arm (das HR liegt bei 3,26 (95%-KI: [1,54; 6,88]; p=0,0010). Dieser Effekt zeigt sich in ähnlicher Weise in jeder der nach Menopausenstatus getrennten Populationen, jedoch ist der Unterschied in der Population der prä-/perimenopausalen Patientinnen nicht statistisch signifikant.

Infektionen treten in der Gesamtpopulation im Palbociclib+Fulvestrant-Arm statistisch signifikant häufiger auf als im Placebo+Fulvestrant-Arm (das HR liegt bei 1,48 (95%-KI: [1,04; 210]; p=0,0297). Dieser Effekt zeigt sich in ähnlicher Weise in jeder der nach Menopausenstatus getrennten Populationen, jedoch ist der Unterschied in der Population der postmenopausalen und der prä-/perimenopausalen Patientinnen nicht statistisch signifikant.

Influenza tritt in der Gesamtpopulation im Palbociclib+Fulvestrant-Arm statistisch signifikant seltener auf als im Placebo+Fulvestrant-Arm, das HR liegt bei 0,18 (95%-KI: [0,05; 0,69]; p=0,0049). Dieser Effekt zeigt sich in ähnlicher Weise in jeder der nach Menopausenstatus getrennten Populationen, jedoch ist in beiden Populationen der Unterschied nicht statistisch signifikant.

Zusammenfassend zeigen sich beim Endpunkt UE CTCAE-Grad 3 oder 4, bei einem Teil der Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems sowie bei den Endpunkten Fatigue, Stomatitis, Verminderte Leukozytenzahl und Haarausfall statistisch signifikante Ergebnisse zuungunsten der Therapie mit Palbociclib. In Hinblick auf das Auftreten von Influenza werden statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Palbociclib beobachtet.

Generell zeigten sich konsistente Ergebnisse bezüglich aller Endpunkte über die Populationen hinweg. Die Subgruppenanalysen hinsichtlich der Endpunkte Mortalität, Morbidität,

Gesundheitsbezogene Lebensqualität und UE zeigen über alle betrachteten Subgruppen hinweg keine fazitrelevanten 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 4-92: 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 4.3.1.3.6.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-93: 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 4-94: 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 4-95: 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 4-96: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.6)
<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 4-97: 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 4-98: 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 4-99: 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 4-100: 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+Fulvestrant gegenüber der zVT erfolgt ein direkter Vergleich anhand der RCT PALOMA-3. Die Studie PALOMA-3 ist nach § 5 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung des G-BA der Evidenzstufe Ib (randomisierte klinische Studie) zuzuordnen (109). Es erfolgt ein direkter Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Palbociclib und einem Placebo auf Seiten der zVT. In beiden Behandlungsgruppen wird zusätzlich Fulvestrant gegeben, bei prä-/perimenopausalen Patientinnen ergänzt durch Goserelin. Die Behandlungsdauer ist patientenindividuell. Die Behandlung erfolgt bis zur Krankheitsprogression, zur Verschlechterung der Symptome, zu einer inakzeptablen Toxizität, zum Tod und zu weiteren im Interesse oder Wohl der Patientinnen liegenden Gründe.

Die Studie PALOMA-3 ist auf Studienebene niedrig verzerrt. Durch das randomisierte und doppelblinde Design der Studie wird bei allen Endpunkten, auch bei den patientenberichteten Endpunkten Symptomatik und Gesundheitsbezogene Lebensqualität von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Den patientenindividuell unterschiedlichen Behandlungsdauern wird durch die Verwendung von Ereigniszeitanalysen Rechnung getragen.

Die Studienpopulation der PALOMA-3 ist 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.

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. Die Studie ist somit in vollem Umfang geeignet, um für alle Aussagen zum Zusatznutzen bei Resultaten, die die geforderten Ansprüche an die Effektmaße (KI-Grenzen, p-Werte; vgl. (45)) erfüllen, die Evidenzstufe eines **Hinweises** zu beanspruchen. 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 nachfolgenden Tabellen geben einen Überblick über die Ergebnisse zum Zusatznutzen von Palbociclib gegenüber der zVT auf Endpunktebene und separat nach (Teil-)Population. Im Anschluss an die Tabellen erfolgt eine Diskussion der Ergebnisse hinsichtlich der Ableitbarkeit eines Zusatznutzens, dessen eventuellen Ausmaßes sowie hinsichtlich der Aussagekraft.

Gesamtpopulation

Tabelle 4-101: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Gesamtpopulation)

Endpunkt	Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant HR [95%-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben	PALOMA-3[a]: 1,02 [0,46; 2,25]; 0,9700 STE-Analyse: Ableitung aus PFS über STE-Analyse Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen, Ausmaß nicht quantifizierbar
Morbidität		
PFS	0,42 [0,32; 0,56]; <0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen, Ausmaß erheblich
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie	0,41 [0,28; 0,60]; <0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen, Ausmaß erheblich
Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie	0,43 [0,25; 0,74]; 0,0015 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen, Ausmaß erheblich
EQ-5D VAS	0,8 (MWD) [-1,9; 3,5]; 0,5523	Zusatznutzen nicht belegt
EORTC QLQ-C30 (Symptomatik), TTD		
Fatigue	1,15 [0,89; 1,47]; 0,2082	Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	0,89 [0,67; 1,19]; 0,4640	Zusatznutzen nicht belegt
Schmerz	0,63 [0,48; 0,84]; 0,0016 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen, Ausmaß gering
Dyspnoe	0,74 [0,54; 1,01]; 0,061	Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	0,99 [0,72; 1,35]; 0,9710	Zusatznutzen nicht belegt
Appetitlosigkeit	0,97 [0,70; 1,34]; 0,8494	Zusatznutzen nicht belegt
Verstopfung	0,97 [0,72; 1,33]; 0,9278	Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	1,03 [0,73; 1,45]; 0,8635	Zusatznutzen nicht belegt
Finanzielle Schwierigkeiten	0,90 [0,59; 1,39]; 0,6546	Zusatznutzen nicht belegt
EORTC QLQ-BR23 (Symptomatik), TTD		
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	1,10 [0,80; 1,49]; 0,5376	Zusatznutzen nicht belegt
Symptome im Brustbereich	0,89 [0,59; 1,34]; 0,5772	Zusatznutzen nicht belegt
Symptome im Armbereich	0,79 [0,59; 1,04]; 0,0974	Zusatznutzen nicht belegt
Belastung durch Haarausfall	2,43 [1,17; 5,07]; 0,0140 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT

Endpunkt	**Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant HR [95%-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 (Lebensqualität), TTD		
Globaler Gesundheitsstatus	0,81 [0,61; 1,06]; 0,1358	Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	0,80 [0,61; 1,06]; 0,1271	Zusatznutzen nicht belegt
Körperliche Funktion	0,95 [0,67; 1,34]; 0,7875	Zusatznutzen nicht belegt
Emotionale Funktion	0,66 [0,48; 0,91]; 0,0107 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen, Ausmaß gering
Kognitive Funktion	0,89 [0,67; 1,17]; 0,3993	Zusatznutzen nicht belegt
Soziale Funktion	0,90 [0,67; 1,22]; 0,5384	Zusatznutzen nicht belegt
EORTC QLQ-BR23 (Lebensqualität), TTD		
Körperbild	0,97 [0,70; 1,35]; 0,8397	Zusatznutzen nicht belegt
Sexuelle Aktivität	1,12 [0,76; 1,63]; 0,5616	Zusatznutzen nicht belegt
Freude an Sex	1,78 [0,99; 3,21]; 0,0496	Zusatznutzen nicht belegt
Zukunftsperspektive	0,76[0,54; 1,07]; 0,1071	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse		
SUE	0,66 [0,39; 1,11]; 0,1163	Zusatznutzen nicht belegt
Therapieabbruch aufgrund UE	0,95 [0,38; 2,37]; 0,9039	Zusatznutzen nicht belegt
UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4	6,19 [4,25; 9,02]; <0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
UE von besonderem Interesse		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Neutropenie	53,61 [17,14; 167,66]; <0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
Anämie	2,73 [1,62; 4,59]; <0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
Leukopenie	19,11 [4,69; 77,95]; <0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
Thrombozytopenie	HR nicht berechenbar RR: 40,50 [2,51; 654,71]; 0,0091 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
Febrile Neutropenie	1,01 [0,09; 11,12]; 0,9946	Zusatznutzen nicht belegt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Fatigue	1,44 [1,03; 2,01]; 0,0328	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	**Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant HR [95%-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Asthenie	1,38 [0,62; 3,09]; 0,4279	Zusatznutzen nicht belegt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Übelkeit	1,12 [0,79; 1,60]; 0,5144	Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	1,07 [0,70; 1,65]; 0,7516	Zusatznutzen nicht belegt
Erbrechen	1,20 [0,72; 2,00]; 0,4825	Zusatznutzen nicht belegt
Stomatitis	5,18 [1,85; 14,49]; 0,0005 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
Erkrankungen des Nervensystems		
Kopfschmerzen	1,24 [0,80; 1,90]; 0,3284	Zusatznutzen nicht belegt
Schwindelgefühl	1,14 [0,63; 2,05]; 0,6622	Zusatznutzen nicht belegt
Untersuchungen		
Verminderte Leukozytenzahl	10,80 [4,39; 26,58]; <0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
Erhöhte Aspartat-Aminotransferase	1,17 [0,51; 2,67]; 0,7132	Zusatznutzen nicht belegt
Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase	HR nicht berechenbar RR: 1,50 [0,06; 36,63]; 0,8036	Zusatznutzen nicht belegt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Arthralgie	0,75 [0,47; 1,20]; 0,2328	Zusatznutzen nicht belegt
Rückenschmerzen	0,68 [0,42; 1,13]; 0,1361	Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen des Bewegungsapparates	0,84 [0,40; 1,77]; 0,6541	Zusatznutzen nicht belegt
Knochenschmerzen	1,12 [0,46; 2,73]; 0,7991	Zusatznutzen nicht belegt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
Haarausfall	2,69 [1,36; 5,30]; 0,0030 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
Hautausschlag	3,26 [1,54; 6,88]; 0,0010 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels geringer als Nutzen der zVT
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Verminderter Appetit	1,68 [0,90; 3,11]; 0,0982	Zusatznutzen nicht belegt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Dyspnoe	1,70 [0,87; 3,33]; 0,1193	Zusatznutzen nicht belegt
Lungenembolie	HR nicht berechenbar RR: 3,50 [0,18; 67,38]; 0,4064	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunkt	Palbociclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant HR [95%-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ausmaß des Zusatznutzens
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Infektionen	1,48 [1,04; 2,10]; 0,0297	Zusatznutzen nicht belegt
Infektionen der oberen Atemwege	1,47 [0,62; 3,46]; 0,3736	Zusatznutzen nicht belegt
Influenza	0,18 [0,05; 0,69]; 0,0049 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich

a: Die Daten zum OS sind als unreif zu betrachten.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; PFS: Progressionsfreies Überleben; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire Breast 23; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RR: Relatives Risiko; STE: Surrogate Threshold Effect; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; TTD: Zeit bis zur Verschlechterung; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala; 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“ (48, 49), 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 nach Beendigung der eigentlichen Behandlungsphase einer Studie ergeben, äußerst anfällig (48, 49, 53). 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 (110). 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) (111); wodurch ein Effekt auf das Überleben schwieriger zu erzielen ist (112). 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 (5).

In der hier ausgewerteten Studie PALOMA-3 konnte bezüglich des OS kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen festgestellt werden (HR [95%-KI]; p-Wert: 1,02 [0,46; 2,25]; 0,9700). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts, auf dem diese Interimsanalyse basiert (05.12.2014), waren allerdings erst 28 der 521 im ITT-Analysis-Set eingeschlossenen Patientinnen verstorben; dies entspricht einer Rate von 5,37%. Auf Grundlage dieser Daten können keine Aussagen getroffen werden; eine tragfähige statistische Aussage zum OS ist üblicherweise erst möglich, nachdem mindestens die Hälfte der analysierten Population ein Ereignis aufweist, d. h., verstorben ist. Ein direkt aus den Studiendaten zum OS ableitbarer Zusatznutzen von Palbociclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant oder umgekehrt ist somit zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht belegt.

Aus diesem Grund wurde für das vorliegende Anwendungsgebiet das von Burzykowski et al., 2005 (1) beschriebene Konzept des STE angewendet (zur Methodik siehe Abschnitt 4.5.4). Dieses vom IQWiG (2) 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 Studie PALOMA-3 abgestimmt wurden. Dabei wurde auch die zVT Fulvestrant 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 Generalisierung 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]: 0,50 [0,40; 0,62]; Datenschnitt vom 23.10.2015) der Studie PALOMA-3 ist dementsprechend möglich, da die Obergrenze des 95%-KI des HR_{PFS} (0,62) unterhalb des STE liegt. 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 eine längeres PFS bei postmenopausalen und prä-/perimenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die bezüglich ihrer fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung entweder noch keine Vorbehandlung erhalten haben

(Erstlinie) oder die bereits eine Vorbehandlung erhalten haben (Zweitlinie und spätere Linien) in einem Gewinn an Gesamtüberleben bemerkbar macht. Für die Studie PALOMA-3 ist basierend auf den Ergebnissen der STE-Analyse und den vorliegenden statistisch signifikanten Ergebnissen zum Endpunkt PFS somit ein signifikanter Effekt zugunsten Palbociclib+Fulvestrant auf den Endpunkt OS zu erwarten. Dieser erwartete – wenn auch nicht quantifizierbare – Vorteil für Palbociclib+Fulvestrant ist als eine gegenüber der zVT erzielte Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer Verlängerung der Lebensdauer der Patientinnen zu betrachten. Demzufolge wird für Palbociclib für den Endpunkt OS ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** gesehen.

Kategorie Morbidität, Endpunkt PFS:

Im Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) zeigten die Resultate der Studie PALOMA-3 einen erheblichen und statistisch signifikanten Vorteil für die Kombination aus Palbociclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant: das HR [95%-KI] lag bei 0,42 [0,32; 0,56], der p-Wert unter 0,0001. Das geschätzte mediane PFS betrug unter Palbociclib+Fulvestrant 9,2 Monate, unter Placebo+Fulvestrant 3,8 Monate. Dies entspricht einer medianen Verlängerung des PFS um 5,4 Monate – mehr als eine Verdopplung (142%).

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 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) (112) – 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 (z. B. Leberversagen durch deutlichen Progress von hepatischen Metastasen) (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, würde den aktuellen Leitlinien widersprechen, die regelmäßige Bildgebungen der Leitmetastasen empfehlen, um explizit dem Anspruch der Symptomfreiheit als Therapieziel gerecht zu werden (6). 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/Therapieumstellung eine tumorassoziierte Symptomatik zu verhindern (5, 6). 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 (7). 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 (8). 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 (62). 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 Faktoren wie (Tumor-) Symptomatik und Lebensqualität wird durch die Ergebnisse zu den genannten Endpunkten in der Studie PALOMA-3 bekräftigt: so ergab sich bei der Symptomskala Schmerz ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für Palbociclib+Fulvestrant sowie nur knapp nicht signifikante numerische Überlegenheit in den Skalen Dyspnoe und Symptome im Armbereich; bei Auswertung der Lebensqualitätsskalen der eingesetzten patientenberichteten Fragebögen ergab sich sogar fast durchgehend ein zumindest numerisches, zum Teil aber auch statistisch signifikantes Überlegenheitsprofil von Palbociclib+Fulvestrant (siehe nachfolgend die Diskussion zu den genannten Endpunktkategorien).

Vor diesem Hintergrund ist der demonstrierte Vorteil für Palbociclib+Fulvestrant 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**. In Anbetracht dessen, dass es sich bei der betrachteten Therapie um eine Kombinationstherapie handelt, ist dies als ein bemerkenswerter Erfolg zu bewerten, der sich für die Patientin auch direkt subjektiv bemerkbar macht.

Kategorie Morbidität, Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie

Die Ergebnisse der Studie PALOMA-3 zeigten für diesen Endpunkt einen statistisch signifikanten Vorteil für Palbociclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant – und zwar sowohl bei Berücksichtigung intravenös und oral verabreichter Chemotherapeutika (HR [95%-KI]=0,41 [0,28; 0,60]; p<0,0001) als auch bei Einschränkung auf ausschließlich intravenös applizierte chemotherapeutische Wirkstoffe (HR [95%-KI]=0,43 [0,25; 0,74]; p=0,0015). 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 (9), 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 (10-12). Die Furcht vor einer möglichen Chemotherapie ist die häufigste und auch schwerwiegendste Sorge, die Brustkrebspatientinnen Umfragen zufolge belastet (13). 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 (14). 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 (15).

Eine Reduktion des Risikos, eine Folgetherapie beginnen zu müssen, um fast 60% 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 (82).

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 große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, bestehend in einer erheblichen Verlängerung

der Freiheit von schwerwiegenden Symptomen (bedingt durch die bekanntermaßen relevanten Nebenwirkungen von Chemotherapien) zu betrachten. Daraus ergibt sich ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

Kategorie Morbidität, Endpunkt Symptomatik anhand PRO:

Die patientenberichtete Symptomatik in der Studie PALOMA-3 wurde zusätzlich zu erkrankungsspezifischen Instrumenten auch mittels des generischen Fragebogens EQ-5D erhoben. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde hier eine Auswertung der zugehörigen visuellen Analogskala (VAS) vorgenommen. Dabei konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden.

Die Auswertung des patientenberichteten Fragebogens EORTC QLQ-C30 zeigte in der Symptomskala Schmerz in der TTD-Analyse einen statistisch signifikanten Vorteil für die Kombination aus Palbociclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant. Das HR [95%-KI] lag bei 0,63 [0,48; 0,84], der p-Wert bei 0,0016. Die geschätzte mediane Zeit bis zur Verschlechterung betrug im Palbociclib+Fulvestrant-Arm 8,0 Monate gegenüber 2,8 Monaten im Fulvestrant-Arm – eine Verlängerung um 5,2 Monate (186%). In der Skala Dyspnoe zeigen die berichteten Zahlen ebenfalls einen numerischen Vorteil für die Kombination aus Palbociclib+Fulvestrant, der jedoch nicht statistisch signifikant ist. In allen weiteren Skalen des EORTC QLQ-C30 lässt sich kein Vorteil für einen der beiden Behandlungsarme erkennen (vgl. Tabelle 4-101).

Der Fokus bei der Therapie der Patientin mit einem fortgeschrittenen/metastasierten Mammakarzinom verschiebt sich bei einem Progress gegenüber der Erstbehandlung weg von einer (nicht mehr oder nur in den wenigsten Fällen noch möglichen) Heilung hin zu einer so lange wie möglich aufrecht zu erhaltenden Krankheitskontrolle bei gleichzeitiger Palliation der begleitenden Symptome, welche die Patientinnen physisch und psychisch in ihrer Funktion und Lebensqualität beeinträchtigen (16). Insbesondere die An-/Abwesenheit bzw. das Ausmaß von Schmerzen hat einen erheblichen Einfluss auf das physische sowie das mentale Wohlergehen der Patienten und zählt gleichzeitig zu den häufigsten Symptomen (16, 17). Schmerz lässt sich in die Kategorien „nozizeptiv“ (verursacht durch Gewebeschädigungen) und „neuropathisch“ (verursacht durch eine beeinträchtigte/gestörte Funktion des Nervensystems) einordnen. Die individuelle Wahrnehmung des Schmerzes durch den Patienten hinsichtlich Lokalisierung und Art (scharf, stechend, dumpf, etc.) ist bei der Behandlung ebenso wichtig wie hinsichtlich Dauer, auslösenden Faktoren, Beeinträchtigung von Aktivitäten und welche Maßnahmen welche Art von Erleichterung bringen können. Die Prävalenz chronischer Schmerzen bei Patienten mit fortgeschrittenem Krebs wird auf 70-90% geschätzt (16). Knochenmetastasen sind eine häufige Ursache für chronische Schmerzen; hier resultiert der Schmerz direkt aus den sich ausbreitenden Läsionen, pathologischen Brüchen oder Schädigungen an angrenzenden Geweben. Krebsschmerzen können auch auf einen onkologischen Notfall hinweisen, wie z. B. pathologisch bedingte Knochenbrüche, Hirn- oder Epiduralmetastasen,

Leptomeningealmetastasen, Infektionen oder durch Metastasen blockierte oder perforierte innere Organe. Eine Rückenmarkskompression tritt Autopsieuntersuchungen zufolge bei 5%-20% der Krebspatienten auf und stellt einen medizinischen Notfall dar, der sofortige Evaluierung und Behandlung erforderlich macht. Bei Brustkrebspatientinnen ist gelegentlich (2-6%) die sogenannte weiche Hirnhaut (Leptomeninges) betroffen; die Diagnose erfolgt durch den Befund maligner Zellen bei einer Lumbarpunktion. Schwäche in den Beinen, abnormale multifokale Beschwerden auf mehr als einer Ebene des Nervensystems (Rückenmark, Hirnnerven, Zerebrum), Kopfschmerzen und Bewusstseinsveränderungen sind häufig mit diesem Krankheitsbild verbunden (16). Es gibt viele Ansätze, die subjektive und individuelle Wahrnehmung von Schmerz in objektiver Form zu beschreiben und zu kategorisieren. Schmerz wird definiert als „eine unangenehme sensorische und emotionale Erfahrung im Zusammenhang mit tatsächlicher oder potenzieller Schädigung des Gewebes“ oder mit der Nomenklatur solcher Schädigungen beschrieben (17). Eine Schmerzerfahrung ist immer von sowohl bewusster als auch unbewusster Bedeutung für die Patienten selbst, aber auch für Angehörige und behandelnde/betreuende Personen. Die offensichtlichste Interpretation betrifft ein Fortschreiten der Erkrankung und die damit verbundene vielschichtige Bedeutung für Patient und Angehörige im Sinne von Trauer, Verlustgefühl und schwindender Kontrolle (17). In einer Studie wurden 1.721 onkologische Patientinnen und Patienten befragt, welches die häufigsten psychologischen Belastungen in ihrer Situation sind (18). Die Furcht vor Schmerzen gehörte zu den zehn häufigst genannten Belastungen.

Zudem kann die Schmerzsymptomatik im Fall des fortgeschrittenen Brustkrebses zumindest in individuellen Fällen als schwerwiegend eingestuft werden; allerdings wäre eine Verallgemeinerung dieser Einschätzung auf die gesamte Zielpopulation zu pauschal. Eine Betrachtung des Schmerzmittelgebrauchs innerhalb der Studie PALOMA-3 zeigt, dass das Ergebnis zur Schmerzsymptomatik nicht durch erhöhte Schmerzmittelgabe in einem der beiden Studienarme beeinflusst wurde. Die Auswertung des Opiatgebrauchs (WHO-Grade II und III)(Tabelle 4-102) zeigt sich vielmehr mit 53,1% (davon 31,3% Grad II und 21,8% Grad III) der Patientinnen im Palbociclib+Fulvestrant-Arm gegenüber 68,7% (34,2% Grad II und 34,5% Grad III) im Placebo+Fulvestrant-Arm konsistent mit dem ermittelten Vorteil für Palbociclib+Fulvestrant. Für den Faktor Schmerz lässt sich aus den berichteten Resultaten somit ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Palbociclib gegenüber der zVT ableiten.

Tabelle 4-102: Opiatgebrauch (WHO-Grade II und III) in der Studie PALOMA-3

	Palbociclib+Fulvestrant		**Placebo+Fulvestrant**	
	n	%	n	%
BUPRENORPHINE	2	0,6	1	0,6
FENTANYL	16	4,6	9	5,2
FENTANYL CITRATE	1	0,3	1	0,6
HYDROCODONE	4	1,2	2	1,2
HYDROCODONE BITARTRATE	0	0	1	0,6
HYDROMORPHONE	6	1,7	3	1,7

	Palbociclib+Fulvestrant		**Placebo+Fulvestrant**	
HYDROMORPHONE HYDROCHLORIDE	15	4,3	6	3,5
LENOLTEC WITH CODEINE NO 1	2	0,6	0	0
MERSYNDOL /00327201	1	0,3	0	0
MERSYNDOL /01137701	1	0,3	0	0
MORPHINE	10	2,9	5	2,9
MORPHINE HYDROCHLORIDE	0	0	2	1,2
MORPHINE SULFATE	10	2,9	10	5,8
MORPHINE SULFATE PENTAHYDRATE	0	0	2	1,2
MYPRODOL	1	0,3	1	0,6
NALOXONE W/OXYCODONE	2	0,6	0	0
OXYCOCET	10	2,9	9	5,2
OXYCODONE	11	3,2	11	6,4
OXYCODONE HYDROCHLORIDE	23	6,7	9	5,2
PANADEINE CO	11	3,2	4	2,3
PETHIDINE	0	0	1	0,6
PETHIDINE HYDROCHLORIDE	1	0,3	0	0
PROCET /01554201	3	0,9	8	4,7
TAPENTADOL HYDROCHLORIDE	2	0,6	1	0,6
TARGIN	5	1,4	2	1,2
TRAMADOL	12	3,5	8	4,7
TRAMADOL HYDROCHLORIDE	5	1,4	4	2,3
ULTRACET	8	2,3	4	2,3
VICODIN	21	6,1	14	8,1
Gesamt	**183**	**53,1**	**118**	**68,7**
Stufe III	75	21,8	59	34,5
Stufe II	108	31,3	59	34,2

Quelle: Studienbericht der Studie PALOMA-3; Table 14.4.2.4 (S. 1820) (22)

Die Analyse der Symptomskalen des speziell für Brustkrebs konzipierten Zusatzfragebogens EORTC QLQ-BR23 zeigten, ebenfalls in der TTD-Auswertung, im Punkt Belastung durch Haarausfall einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten der Behandlung mit Palbociclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 2,43 [1,17; 5,07]; p=0,0140); ein Unterschied in der medianen Zeit bis zur Verschlechterung ließ sich aufgrund der insgesamt geringen Rate an zugehörigen Ereignissen nicht schätzen. Im Punkt Symptome im Armbereich ergibt sich ein leichter numerischer Vorteil für Palbociclib+Fulvestrant, der jedoch nicht statistisch signifikant ist. In den übrigen Punkten des EORTC QLQ-BR23 kann kein Vor- oder Nachteil für einen der beiden Behandlungsarme abgeleitet werden.

Bei Belastung durch Haarausfall handelt es sich um ein nicht schwerwiegendes Symptom, welches nur bei einer Minderheit der Patientinnen auftritt – es wurden lediglich Patientinnen befragt, die tatsächlich ein entsprechendes UE (Haarausfall) gezeigt hatten. Somit kam es zum Zeitpunkt des ausgewerteten Datenschnitts (05.12.2014) nur bei insgesamt 47 von insgesamt

521 Patientinnen zu einem Verschlechterungsereignis in diesem Punkt. 92% der dem zugrunde liegenden UE Haarausfall wurden zudem als Grad 1 eingestuft (siehe weiter unten beim Endpunkt Unerwünschte Ereignisse).

Zum Endpunkt Symptomatik anhand PRO ergibt sich somit zusammenfassend ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen in der Symptomatik Schmerz und auf einen geringeren Nutzen in der Symptomatik Belastung durch Haarausfall. Hinzu kommen weitere, numerische aber statistisch nicht signifikante, Vorteile für Palbociclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant in zwei Symptomskalen (Dyspnoe/QLQ-C30 und Symptome im Armbereich/QLQ-BR23); alle weiteren Punkte zeigen für keinen der beiden Behandlungsarme einen Vor- oder Nachteil. In der Gesamtschau scheint der Vorteil für Palbociclib+Fulvestrant hinsichtlich des Faktors Schmerz schwerer zu wiegen. Eine Relativierung durch den anhand insgesamt sehr weniger Ereignisse dokumentierten statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Palbociclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant im Punkt Belastung durch Haarausfall ist nicht zu rechtfertigen. Für den Endpunkt Symptomatik anhand PRO kann somit gemäß AM-NutzenV eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, bestehend in einer Verringerung nicht schwerwiegender Symptome festgestellt werden. Dies entspricht einem **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

Kategorie Lebensqualität, Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PRO:

Die Auswertung des patientenberichteten Fragebogens EORTC QLQ-C30 zeigte im Item Emotionale Funktion einen statistisch signifikanten Vorteil für die Patientinnen im Palbociclib+Fulvestrant-Arm (HR [95%-KI]: 0,66 [0,48; 0,91]; p-Wert: 0,0107). In allen weiteren Items des Fragebogens (Globaler Gesundheitsstatus, Rollenfunktion, Körperliche Funktion, Kognitive Funktion und Soziale Funktion) gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen; bis auf den Faktor Körperliche Funktion zeigen allerdings alle einen mehr oder weniger deutlichen numerischen Vorteil für Palbociclib+Fulvestrant.

Die Resultate des brustkrebsspezifischen Fragenmoduls EORTC QLQ-BR23 ergaben in keinem zugehörigen Item (Körperbild, Sexuelle Aktivität, Freude an Sex, Zukunftsperspektive) einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In zwei Aspekten gab es jeweils einen numerischen Vorteil – bei Freude an Sex zugunsten des Vergleichsarm mit Placebo+Fulvestrant und bei Zukunftsperspektive zugunsten von Palbociclib+Fulvestrant.

Die möglichst lange Erhaltung einer möglichst hohen Lebensqualität zählt auch beim HER2-negativen fortgeschrittenen/metastasierten Brustkrebs zu den Haupttherapiezielen (vgl. Abschnitt 4.2.5.2). In den beiden Fragebögen, die in der doppelblinden Studie PALOMA-3 verwendet wurden, gab es insgesamt einen statistisch signifikanten Effekt – einen Vorteil von Palbociclib+Fulvestrant im Item Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30. Die

überwiegende Mehrheit der Resultate in den weiteren Items der krankheitsspezifischen Instrumente fiel ebenfalls numerisch zugunsten von Palbociclib+Fulvestrant aus, wenn auch nicht statistisch signifikant. Dies erscheint insofern bemerkenswert, als dass dies nicht dem gängigen Bild entspricht, das hinsichtlich des Einflusses einer systemischen Kombinationstherapie (vgl. auch die Diskussion zu den Nutzen-/Schadensaspekten im Endpunkt Unerwünschte Ereignisse) auf die Lebensqualität der Behandelten erwartet werden könnte. Aus dem Studienreport der PALOMA-3 ergibt sich, dass dieses positive Gesamtbild nicht durch einen erhöhten Einsatz von Begleitmedikation (z. B. Schmerzmittel [vgl. auch Tabelle 4-102] oder Psychopharmaka) im Palbociclib+Fulvestrant-Arm verzerrt wird. Dieser signifikante Vorteil bei der Emotionalen Funktion (und die numerischen Vorteile bei der Rollenfunktion und der Zukunftsperspektive) ergibt sich zusätzlich zu einem belegten Vorteil bei der Verlängerung des PFS und der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie. In Anbetracht des postulierten Zusammenhangs zwischen der Feststellung eines Progresses (PFS) und der emotionalen Belastung der Patientinnen (8, 19, 20) (vgl. auch die Argumentation zur Patientenrelevanz eines Progresses im Abschnitt 4.2.5.2) erscheinen diese Resultate von bemerkenswerter Konsistenz. Das Ausmaß des bei der Lebensqualität ermittelten Zusatznutzens bildet das Ausmaß des Zusatznutzens in den Morbiditätsendpunkten zwar nicht 1:1 ab; dies wäre für einen patientenberichteten Endpunkt im Vergleich mit einem mittels objektiver Messmethoden erhobenen allerdings auch kaum zu erwarten. Der im Zusammenhang mit Unerwünschten Ereignissen in einigen Punkten beobachtete statistisch signifikante Unterschied zuungunsten von Palbociclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant (siehe den folgenden Abschnitt) schlägt sich hingegen offensichtlich nicht in einer signifikanten Verringerung der Lebensqualität der Patientinnen nieder.

Die Resultate zur Lebensqualität anhand der patientenberichteten Fragebögen stellen somit im Gesamtbild eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, bestehend in einem verlängerten Erhalt der Lebensqualität, dar. Daraus leitet sich auch für diese Endpunktkategorie ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** ab.

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

Die Auswertung der Resultate zum Endpunkt SUE zeigte, dass zum Zeitpunkt des ausgewerteten Datenschnitts (05.12.2014) in der Studie PALOMA-3 nur wenige SUE aufgetreten waren. Im Vergleich lässt sich sogar ein leichter Vorteil für Palbociclib+Fulvestrant (9,6% SUE) gegenüber Placebo+Fulvestrant (14,0% SUE) feststellen; dieser liegt jedoch nur auf numerischer Ebene und erreicht keine statistische Signifikanz. Hinsichtlich dieses Endpunkts ist somit in beiden Behandlungsarmen ein Zusatznutzen nicht belegt.

Kategorie Unerwünschte Ereignisse, Endpunkt Therapieabbruch aufgrund UE:

In der Studie PALOMA-3 hatten zum Zeitpunkt des ausgewerteten Datenschnitts (05.12.2014) lediglich 20 von 517 Patientinnen des Safety-Analysis-Sets einen Therapieabbruch aufgrund eines UE zu verzeichnen (3,9%). Es ergab sich kein statistisch signifikanter oder numerischer Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Ein Zusatznutzen ist hinsichtlich dieses Endpunkts somit nicht belegt. Dieses Resultat ist vor dem Hintergrund der Ergebnisse in den Endpunkten UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 und UE von besonderem Interesse.

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

Bei der Auswertung der Studiendaten zu UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Palbociclib+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 6,19 [4,25; 9,02]; p-Wert<0,0001). Für diesen Endpunkt ergibt sich somit gemäß AM-NutzenV ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Palbociclib+Fulvestrant im Vergleich zur zVT. Sämtliche für dieses Ergebnis verantwortliche Faktoren finden sich aufgeschlüsselt im Detail noch einmal im nachfolgend dargestellten Endpunkt UE von besonderem Interesse, da dieser auch alle UE mit umfasst, die besonders häufig (bei ≥10% der Patientinnen in einem der Behandlungsarme) auftraten. Dies ist für die Einordnung des Ergebnisses im Gesamtkontext aller beobachteten UE von Bedeutung.

In einer nachgeschalteten 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, um eine für die Patientinnen relevantere Aussage zu erhalten (113). In dieser Analyse zeigt sich ein in beiden Behandlungsgruppen vergleichbares Bild: In der Gesamtpopulation kam es bei 62/345 Patientinnen (18,0%) im Palbociclib+Fulvestrant-Arm und bei 29/172 (16,9%) im Placebo+Fulvestrant-Arm zu einem möglicherweise spürbaren UE vom Grad 3 oder 4. Das HR [95%-KI] der Gesamtpopulation ist 1,04 [0,67; 1,62], der zugehörige p-Wert des Log-Rank Tests 0,8413. Betrachtet man die Populationen der post- bzw. prä-/perimenopausalen Patientinnen separat, zeigen sich ebenfalls keine signifikanten Effekte.

Kategorie Unerwünschte Ereignisse, Endpunkt UE von besonderem Interesse:

Dieser Endpunkt erfordert bei der Auswertung und Interpretation der Resultate einen differenzierten Blick, da er aufgrund der Operationalisierung (die alle UE mit einem Auftreten bei ≥10% der Patientinnen in einem der Behandlungsarme mit einschließt) auch Zielgrößen enthält, die nicht per se patientenrelevant sind. In der Mehrzahl der in diesem Rahmen separat betrachteten UE von besonderem Interesse gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Ausnahmen waren bei den unmittelbar durch die Patientin selbst wahrnehmbaren UE die Ergebnisse zum Auftreten einer Influenza – mit einem Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Palbociclib+Fulvestrant gegenüber

Placebo+Fulvestrant – sowie Anämie, Stomatitis, Haarausfall und Hautausschlag; jeweils mit einem Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Palbociclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant. Alle weiteren statistisch signifikanten Resultate betreffen für die Patientin nicht unmittelbar wahrnehmbare Laborparameter/Messgrößen der Kategorie Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Neutropenie, Leukopenie und verminderte Leukozytenzahl, jeweils mit einem Hinweis, sowie Thrombozytopenie mit einem Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Palbociclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant im jeweiligen Parameter. Die Resultate zu Fatigue sowie zu den Infektionen sind zwar ebenfalls statistisch signifikant, die Konfidenzintervallgrenzen liegen jedoch so nahe am Wert 1, dass ein Zusatznutzen oder Schaden in diesen nicht als schwerwiegend einzuordnenden Endpunkten nicht abgeleitet werden kann (45). In der reinen statistischen Gesamtschau ergibt sich für den Endpunkt UE von besonderem Interesse gemäß AM-NutzenV ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen.

Im Gesamtbild zeigt die Mehrzahl der UE von besonderem Interesse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die meisten der UE von besonderem Interesse *mit* statistisch signifikantem Ergebnis zeigt einen geringeren Nutzen von Palbociclib+Fulvestrant gegenüber der zVT. Davon betreffen jedoch wiederum die meisten nicht unmittelbar für die Patientin wahrnehmbare Laborparameter (Blutwerte) der Kategorie Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems. Veränderungen von Laborparametern werden in der Regel für den Patienten erst dann relevant, wenn sie durch den Arzt als behandlungsbedürftig eingestuft werden. So ist eine Neutropenie in der Regel erst für den Patienten relevant, wenn sie sich zur febrilen Neutropenie entwickelt und Maßnahmen, wie eine Hospitalisierung erforderlich werden. Als Ursache für die beobachteten Ergebnisse bei den Blutwerten ist eine bekannte, durch den Wirkmechanismus von Palbociclib verursachte Knochenmarkssuppression zu vermuten. Es konnte allerdings bereits gezeigt werden, dass diese im Gegensatz zu dem bei Behandlungen mit chemotherapeutischen Zytostatika beobachteten ähnlichen Effekt nicht mit einer Alterung von Knochenmarkszellen einhergeht und sich diese vielmehr nach Absetzen bzw. Unterbrechen der Palbociclib-Gabe rasch regenerieren (21). Entsprechend ließen sich die während der Studie PALOMA-3 im Zusammenhang mit der Behandlung mit Palbociclib aufgetretenen Bluttoxizitäten (in der großen Mehrzahl Neutropenien) überwiegend durch Dosisverzögerungen/-unterbrechungen oder –anpassungen schnell auflösen; eine zusätzliche Gabe von Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor (G-CSF) wurde von den behandelnden Ärzten in 11% der Fälle verordnet (88). Auffällig ist in diesem Zusammenhang auch, dass, trotz der äußerst hohen Vorkommnis von Neutropenien (bei 60,6% der Patientinnen im Palbociclib+Fulvestrant-Arm gegenüber nur 1,7% bei den Patientinnen unter Placebo+Fulvestrant), eine *febrile* Neutropenie nahezu nicht auftrat (in 2 von 345 bzw. 1 von 172 Fällen). Eine klinische Relevanz der bei den Blutwerten beobachteten Unterschiede zwischen den Palbociclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant im Sinne der vorliegenden Nutzenbewertung ist somit nicht ersichtlich. Direkt für die Patientin spürbar waren aus der Gruppe der UE von besonderem Interesse mit einem statistisch signifikanten Resultat zuungunsten von Palbociclib+Fulvestrant nur Anämie, Stomatitis, Haarausfall und Hautausschlag, also im Rahmen einer Krebstherapie bekannte häufig auftretende

Nebenwirkungen, die sich in der überwiegenden Zahl der Fälle gut durch den behandelnden Arzt kontrollieren lassen. Stomatitis ist ein nicht nur von Chemotherapien bekanntes häufiges UE; auch bei zielgerichteten Therapien wird es häufig beobachtet. So war Stomatitis in der Zulassungsstudie BOLERO-2 zum Wirkstoff Everolimus, in der postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem/HER2-negativem fortgeschrittenem Brustkrebs behandelt wurden, das am häufigsten auftretende UE. Auch schwere Stomatitiden vom Grad 3 und 4 traten hier gegenüber dem Vergleichsarm gehäuft auf (8% vs. 1%) (114). In der PALOMA-3 gab es lediglich zwei Fälle einer Stomatitis mit einem höheren Grad als 2, beide vom Grad 3 (0,4%); alle anderen Ereignisse wurden als mild eingestuft. Auch bei Anämie (90% der Fälle mit Grad 1 oder 2), Haarausfall (93,4% der Fälle mit Grad 1; also eher einer Ausdünnung der Haare als einem Totalverlust entsprechend) und Hautausschlag (91% Grad 1) traten schwerwiegendere Fälle im Vergleich zur Größe der Gesamtstudie äußerst selten auf (22).

Zusammenfassende Bewertung der Resultate in der Kategorie Unerwünschte Ereignisse:

In den wichtigen Endpunkten SUE und Therapieabbruch aufgrund UE gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Palbociclib+Fulvestrant und Placebo+Fulvestrant. Das statistisch signifikante Resultat zuungunsten von Palbociclib+Fulvestrant im Endpunkt UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 ist, wie den Resultaten der UE von besonderem Interesse zu entnehmen ist, zu sehr hohem Anteil auf die durch die Patientin nicht wahrnehmbaren Labor-/Blutwerte zurückzuführen. Tatsächlich beschränkten sich *nicht-hämatologische* UE mit CTCAE-Grad 3 auf nicht mehr als 2% aller derartigen Ereignisse; bei den UE mit CTCAE-Grad 4 lag ihr Anteil sogar nicht höher als 1% (vgl. Abschnitt 12.2.2.3.1 bzw. Tabelle 14.3.1.1.3 des Studienberichts (22)). In der Gesamtschau ergibt sich bei Betrachtung aller Endpunkte der Kategorie Unerwünschte Ereignisse somit ein Bild, welches dem vieler in der Onkologie eingesetzter Wirkstoffe ähnelt – im Vergleich mit diesen allerdings positiv hervorsticht: trotz der nachgewiesenen negativen Effekte gab es im Palbociclib+Fulvestrant-Arm keine erhöhten Zahlen an Therapieabbrüchen aufgrund von UE gegenüber dem Vergleichsarm; numerisch gab es hinsichtlich SUE unter Palbociclib+Fulvestrant sogar weniger Ereignisse als unter Placebo+Fulvestrant. Ein negativer Effekt auf die patientenberichtete Lebensqualität der Patientinnen wurde ebenfalls nicht beobachtet; im Gegenteil lässt sich im genannten Punkt sogar ein Vorteil für die Therapie mit Palbociclib+Fulvestrant ableiten.

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

Die Resultate der Studie PALOMA-3 für die ursprünglich für die vorliegende Nutzenbewertung definierten Teilpopulationen postmenopausale Patientinnen (bzw.

postmenopausale Patientinnen, welche zuvor eine endokrine Behandlung mit Tamoxifen oder Toremifen erhalten hatten) und prä-/perimenopausale Patientinnen werden im Ergebnisteil des vorliegenden Dossiers ausführlich dargestellt. Da die jeweiligen Resultate denjenigen der Gesamtpopulation weitgehend entsprechen und lediglich einige Effekte aufgrund der geringeren Fallzahlen an Signifikanz verlieren, werden diese Resultate zur Unterstützung der in der Gesamtpopulation beobachteten Ergebnisse herangezogen und nicht separat bewertet. Auch eine tabellarische Darstellung entfällt.

Die nachfolgende Tabelle 4-103 fasst alle Endpunkte, in denen statistisch signifikante Effekte beobachtet werden konnten, noch einmal in einer Übersicht zusammen.

Tabelle 4-103: Übersicht über den Zusatznutzen auf Endpunktebene

Zusatznutzen-Dimension	**Endpunkt**	**Zusatznutzen für Palbociclib+Fulvestrant**
Mortalität	Gesamtüberleben	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Morbidität	PFS	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
	Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
	Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
	Symptomatik (TTD): Schmerz	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
	Symptomatik (TTD): Belastung durch Haarausfall	Hinweis auf einen gegenüber der zVT geringeren Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Emotionale Funktion (TTD)	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Schwerwiegende bzw. schwere Symptome (Nebenwirkungen)	UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4	Hinweis auf einen gegenüber der zVT geringeren Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels
Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Symptome (Nebenwirkungen)	Neutropenie	Hinweis auf einen gegenüber der zVT geringeren Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels
	Anämie	Hinweis auf einen gegenüber der zVT geringeren Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels

Zusatznutzen-Dimension	Endpunkt	Zusatznutzen für Palbociclib+Fulvestrant
	Leukopenie	Hinweis auf einen gegenüber der zVT geringeren Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels
	Stomatitis	Hinweis auf einen gegenüber der zVT geringeren Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels
	Verminderte Leukozytenzahl	Hinweis auf einen gegenüber der zVT geringeren Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels
	Haarausfall	Hinweis auf einen gegenüber der zVT geringeren Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels
	Hautausschlag	Hinweis auf einen gegenüber der zVT geringeren Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels
	Influenza	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PFS: Progressionsfreies Überleben; TTD: Zeit bis zur Verschlechterung; UE: Unerwünschtes Ereignis; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie		

Zusatznutzen in der Gesamtschau:

Es ergibt sich in der Gesamtschau ein konsistentes Bild, das in den Teilpopulationen (und hier besonders in der der prä-/perimenopausalen Patientinnen) bedingt durch die geringere Zahl der betrachteten Patientinnen lediglich etwas an Schärfe einbüßt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.8). Letzterer Umstand bekräftigt die Hypothese, dass die Begleitmedikation mit GnRH-Analoga die prä- und perimenopausalen Patientinnen in eine induzierte Post-Menopause überführt; sie also funktionell und klinisch als postmenopausal anzusehen sind. Auch die Subgruppenanalyse, bei der speziell die Patientinnen betrachtet wurden, die als Vortherapie in der adjuvanten bzw. metastasierten Situation eine Antiöstrogentherapie mit Tamoxifen oder Toremifen (vgl. hierzu auch Modul 3 B, Abschnitt 3.1.2) erhalten hatten, ergab keine relevante Effektmodifikation gegenüber der Gesamtpopulation. Dies rechtfertigt die Vorgehensweise, den Zusatznutzen im vorliegenden Anwendungsgebiet B anhand der Gesamtpopulation abzuleiten und die durch den G-BA vorgegebene Differenzierung in Teilpopulationen nicht vorzunehmen.

Das erhaltene Gesamtbild zeigt in den patientenrelevanten Morbiditätsendpunkten PFS und Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie einen deutlichen, statistisch signifikanten Vorteil der Kombination Palbociclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant; dieser Aspekt wird durch die Resultate zur Lebensqualität (insbesondere in den psychologischen Funktionsskalen), die auch für diesen Endpunkt alleine die Ableitung eines (geringen) Zusatznutzens rechtfertigen, unterstützt. Darüber hinaus lässt sich aus dem Resultat zum PFS aufgrund der Resultate der STE-Analyse (vgl. Abschnitt 4.5.4) auch ein Zusatznutzen für Palbociclib+Fulvestrant in der Endpunktkategorie Mortalität (Gesamtüberleben) ableiten. Hinzu kommt ein statistisch signifikanter Vorteil für Palbociclib+Fulvestrant hinsichtlich des patientenberichteten Morbiditätskriteriums Schmerz. Dem gegenüber stehen statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Palbociclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant bei den UE; diese betreffen jedoch zum großen Teil nicht direkt durch

die Patientin spürbare Blutwerte (v. a. Neutropenie, Leukopenie, Thrombozytopenie) – ohne dass, bei entsprechender Dosismodifikation, dadurch das Immunsystem der betroffenen Patientinnen nachweislich beeinträchtigt wurde, und Faktoren wie Anämie, Stomatitis, Haarausfall und Hautausschlag, also im Rahmen einer Krebstherapie bekannte häufig auftretende Nebenwirkungen, die sich in der überwiegenden Zahl der Fälle (über 90% der aufgetretenen Fälle waren Grad 1 oder 2) gut durch den behandelnden Arzt kontrollieren lassen. Bemerkenswert erscheinen die Resultate zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität: hier lässt sich für die meisten Parameter ein Vorteil für Palbociclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant ableiten. Dies ist ein deutlicher Hinweis darauf, dass Vorteile in den Morbiditätsparametern in der Studie einen deutlich größeren Einfluss auf das Wohlbefinden der Patientinnen hatten als die statistisch signifikanten Unterschiede zuungunsten von Palbociclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant bei Unerwünschten Ereignissen.

In der Gesamtschau ergibt sich somit für Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant bei allen (initial prä- und postmenopausalen) Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten, eine signifikante und klinisch relevante erhebliche Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, der Zeit bis zum Beginn einer nachfolgenden Chemotherapie und Vorteile in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Dies trägt somit dem hohen innovativen Stellenwert von Palbociclib insbesondere vor dem Hintergrund des therapeutischen Bedarfs Rechnung. Bereits die Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Vorteile in der Schmerzsymptomatik begründen für sich allein die Ableitung eines **geringen Zusatznutzens** von Palbociclib+Fulvestrant 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+Fulvestrant waren. Darüber hinaus resultiert die statistisch signifikante und klinisch relevant verlängerte Zeit bis zum Beginn einer nachfolgenden Chemotherapie in einem erheblichen Zusatznutzen von Palbcociclib+Fulvestrant. 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+Fulvestrant 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 4-104: 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, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten, in Kombination mit Fulvestrant.	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 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)

[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.*

– 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 in diesem Anwendungsgebiet vorliegenden Studie PALOMA-3 wurde der Endpunkt OS als sekundärer Endpunkt erhoben (4.3.1.3), zu diesem die Stichprobengröße der Studie grundsätzlich einen Vergleich der Behandlungsarme erlaubte. Eine Interimsanalyse zum Zeitpunkt des Datenschnitts (05.12.2014) ergab, dass 28 der 521 im ITT-Analysis-Set eingeschlossenen Patientinnen verstorben waren; dies entspricht einer Rate von 5,37%. Eine statistisch signifikante Aussage wird jedoch erst bei 198 erreichten Todesfällen möglich. Auf Grundlage der bisherigen Resultate (HR [95%-KI]: 1,02 [0,46; 2,25]; p=0,9700) können daher keine validen Aussagen bezüglich des 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, durch korrelationsbasierte Methodik den Endpunkt PFS als Surrogat im vorliegenden Indikationsgebiet für OS zu validieren. In Abhängigkeit der Resultate soll in einem zweiten Schritt überprüft werden, ob anhand des STE-Ansatzes eine Schlussfolgerung auf einen Effekt bezüglich des patientenrelevanten Endpunkts OS aus den Ergebnissen des Endpunkts PFS der Studie des zu bewertenden Arzneimittels möglich ist. Zur Beantwortung dieser Frage wird eine umfassende systematische Literaturrecherche durchgeführt, in der nach RCT gesucht wird, die postmenopausale und prä-/perimenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs behandeln.

4.5.4.1.2 Kriterien für den Einschluss von Studien

Die Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet PALOMA-3 wurde an postmenopausalen und prä-/perimenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs durchgeführt, unabhängig davon, ob diese bezüglich ihrer lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung bereits eine Vorbehandlung erhalten haben (Zweitlinie und spätere Linien) oder nicht (Erstlinie). Die in die Studie eingeschlossenen Patientinnen wurden in die beiden Behandlungsarme Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant oder Fulvestrant und Placebo randomisiert. Prä-/perimenopausale Patientinnen erhielten in der Studie zusätzlich verpflichtend das

GnRH-Analogon Goserelin. Für ihre metastasierte Erkrankung wurden etwa 25% der Patientinnen in der Erstlinie, 40% in der Zweitlinie und 35% in einer späteren Linie behandelt. Für die Suche nach Studien zur Validierung werden die folgenden Kriterien angewendet:

Tabelle 4-105: 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
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

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A1
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 (115). 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-negativ: Hormonrezeptor-negativ; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SE: Standardfehler; TTP: Time To Progression				

Patientenpopulation

Generell werden Studien, in denen mindestens 80% der Patientenpopulation den gesuchten Charakteristika entsprechen, eingeschlossen (45).

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.

Dabei ist es nicht ausschlaggebend, ob die Patientinnen bezüglich ihrer lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung bereits eine Vorbehandlung erhalten haben (Zweitlinie und spätere Linien) oder nicht (Erstlinie).

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 Hormonrezeptor-negativen (HR-negativen) Populationen werden ebenfalls ausgeschlossen.

Ist der Hormonrezeptor-Status einer Studie nicht zu entnehmen, wird als unterschätzte Annäherung der Östrogenrezeptor (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 (116). Ebenfalls im Jahr 1998 erfolgte die Zulassung von Herceptest™ (116), 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% (112, 117, 118). Bei HR-positiven Patientinnen liegt der Anteil von

HER2-negativen Rezeptorstatus bei 81,9% (119). 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 (119).

Intervention und Komparator

Als primäre „Intervention“ (diese können auf Seite der Intervention als auch auf Seite des Komparators auftreten) wird die endokrine Therapie Fulvestrant der Studie PALOMA-3 berücksichtigt. Des Weiteren werden zusätzlich die versorgungsrelevanten und bezüglich der Wirksamkeit vergleichbaren endokrinen Therapien Letrozol, Tamoxifen, Anastrozol und Exemestan mit berücksichtigt (6). Diese vier endokrinen Therapien werden aufgrund des Versorgungskontextes als alternative therapeutische Option für den in der Studie PALOMA-3 verwendeten Komparator Fulvestrant 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 anderen nicht-medikamentösen 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 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 (46).

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 4-105 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 (2). 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 (1) 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 KI für das HR_{OS} gerade noch unterhalb von 1 liegt. Die Implementierung erfolgt anhand der Statistik-Software `R` (120) mithilfe der Funktion `rma.uni` aus dem `metafor`-Paket (121). 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 (122).

Die in Tabelle 4-105 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 4-106).

Wie bereits in 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 (110, 118). 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 4-106: 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: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-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 potientiell relevante Volltexte identifiziert werden (Abbildung 441, Tabelle 4-107).

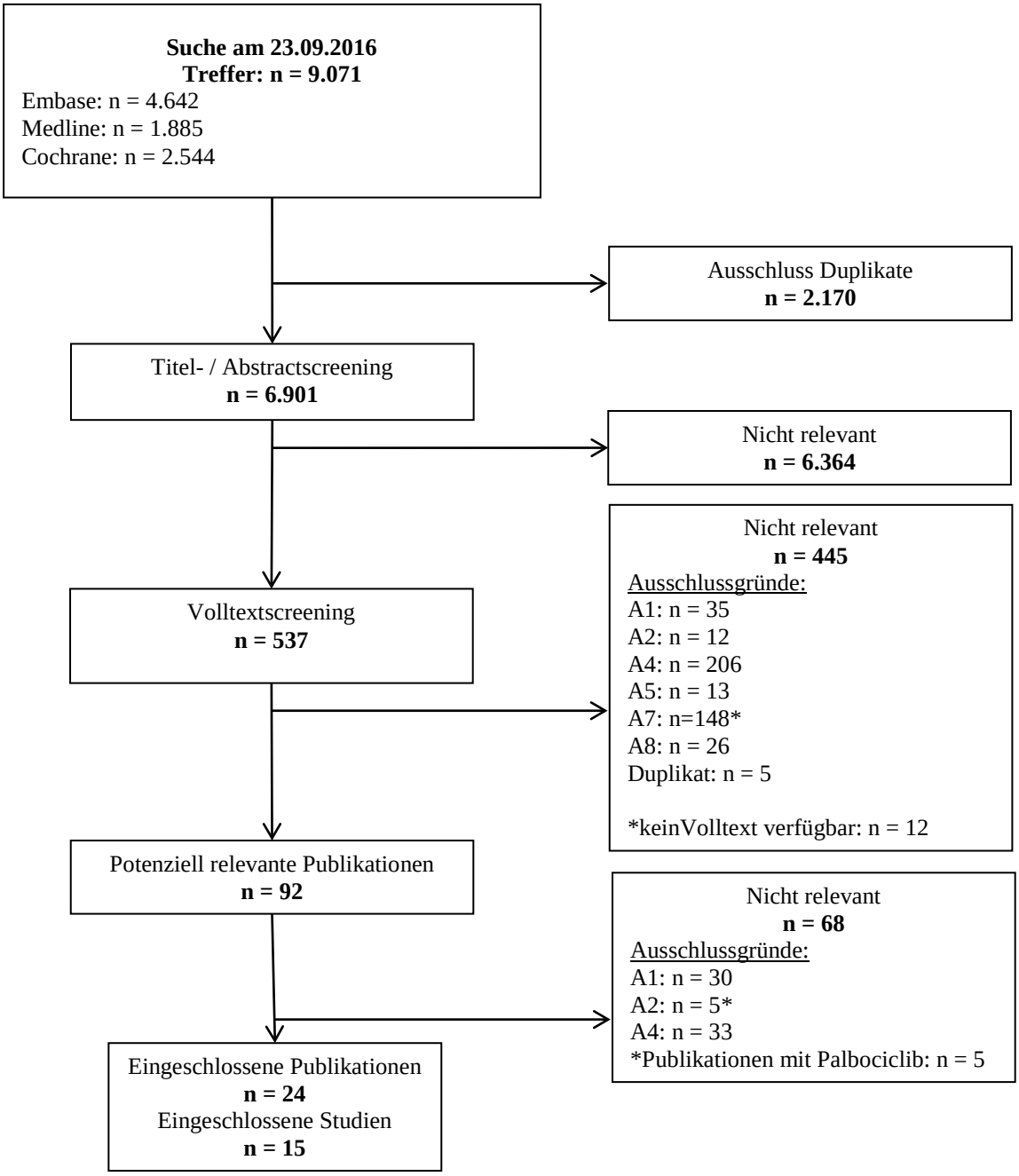

Abbildung 441: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT für die Analyse zur Verwendung von Surrogatendpunkten

Diese 92 Volltexte wurden anhand der Angaben in den Publikationen einzelnen Studien zugeordnet (Tabelle 4-107). 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 (115). Mit der Einführung der RECIST-Kriterien wurde ein objektiver Standard zur klinischen Erhebung der Tumorbelastung bezüglich der Bewertung von Krebstherapien geschaffen (59). 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 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)

(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 versus 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 4-108). Dieser Studienpool wurde anhand von in der Recherche identifizierten Meta-Analysen oder systematischen Reviews auf Vollständigkeit hin überprüft (123-134). Es wurden keine weiteren Studien identifiziert.

Tabelle 4-107: 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-Sets 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 (115). Mit der Einführung der RECIST-Kriterien wurde ein objektiver Standard zur klinischen Erhebung der Tumorbelastung bezüglich der Bewertung von Krebstherapien geschaffen (59). 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; WHO: Weltgesundheitsorganisation

Tabelle 4-108: Studienpool – RCT für die Analyse zur Verwendung von Surrogatendpunkten

#	Publikation(en)	Studienkurzname	Referenzen
(1)	Bachelot et al., 2012	-	(135)[a]
(2)	Bergh et al., 2012	FACT	(136)[a]
(3)	Burstein et al., 2014	CALGB 40302	(137)[a]
(4)	Clemons et al. 2014	ZAMBONEY	(138)[a] (139)
(5)	Di Leo et al., 2010/ Di Leo et al., 2014[b]	CONFIRM	(100)[a] (140)[a]
(6)	Dickler et al., 2016	CALGB 40503	(141)[a]
(7)	Iwata et al., 2013	-	(142)[a]
(8)	Johnston et al., 2013	SoFEA	(143)[a]
(9)	Llombart-Cussac et al., 2012	-	(144)[a]
(10)	Martin et al., 2015	LEA	(145)[a]
(11)	Mehta et al., 2012	-	(146)[a]
(12)	Piccart et al., 2014	BOLERO-2	(147)[a] (114) (148) (149) (150) (151) (152) (153)
(13)	Robertson et al., 2013	-	(154)[a]
(14)	Yamamoto et al., 2013	-	(155)[a]
(15)	Yardley et al., 2013	-	(156)[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 4-109 zeigt zu dem in Tabelle 4-108 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 (136) einen geringen Anteil (2,9%) prämenopausaler Frauen (die ein GnRH-Analogon bekommen haben) enthielt. In die von Dickler et al. publizierte Studie (141) waren Frauen eingeschlossen, die ein 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 (119). 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 4-110 zeigt eine Übersicht der Studienergebnisse zu den Endpunkten OS und PFS bzw. TTP.

Tabelle 4-109: 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	<u>Endpunkt TTP:</u> 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-Agonisten 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	<u>Endpunkt TTP:</u> 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 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)	<u>Endpunkt PFS :</u> 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)		<u>Endpunkt PFS:</u> 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. Anastrazol (n=145) Analysepopulation: Full-Analysis-Set (von 298 randomisierten Patientinnen wurden 6 Patientinnen nicht in dieses Set eingeschlossen)	Nein	Endpunkt TTP: 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. offen 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	<u>Endpunkt PFS:</u> 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 Crossover, 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)	<u>Endpunkt TTP:</u> 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	<u>Endpunkt PFS:</u> 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.)	<u>Endpunkt PFS:</u> 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 Crossover, 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.)	<u>Endpunkt PFS:</u> 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	<u>Endpunkt PFS :</u> 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 (119). 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 (119). 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; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; TTP: Time To Progression; US: United States					

Tabelle 4-110: 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 Studie PALOMA-3 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 (119). 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 (119).

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 4-111 zeigt eine Übersicht über die Bewertung des Verzerrungspotenzials der in die Analyse zur Verwendung von Surrogatendpunkten eingeschlossenen Studien.

Tabelle 4-111: 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 4-109). 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 4-112: 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; 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 Obergrenze des 95%-KI des HR_{PFS} der Studie PALOMA-3 (0,62) unterhalb dieses Schwellenwertes liegt ist es möglich, aus den Ergebnissen des Endpunkts PFS die Schlussfolgerung eines statistisch signifikanten Effekts des patientenrelevanten Endpunkts OS zugunsten von Palbociclib+Fulvestrant zu ziehen. Dies bedeutet, dass sich eine längeres PFS bei postmenopausalen und prä-/perimenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die bezüglich ihrer fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung entweder noch keine Vorbehandlung erhalten haben (Erstlinie) oder die bereits eine Vorbehandlung erhalten haben (Zweitlinie und spätere Linien) 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).

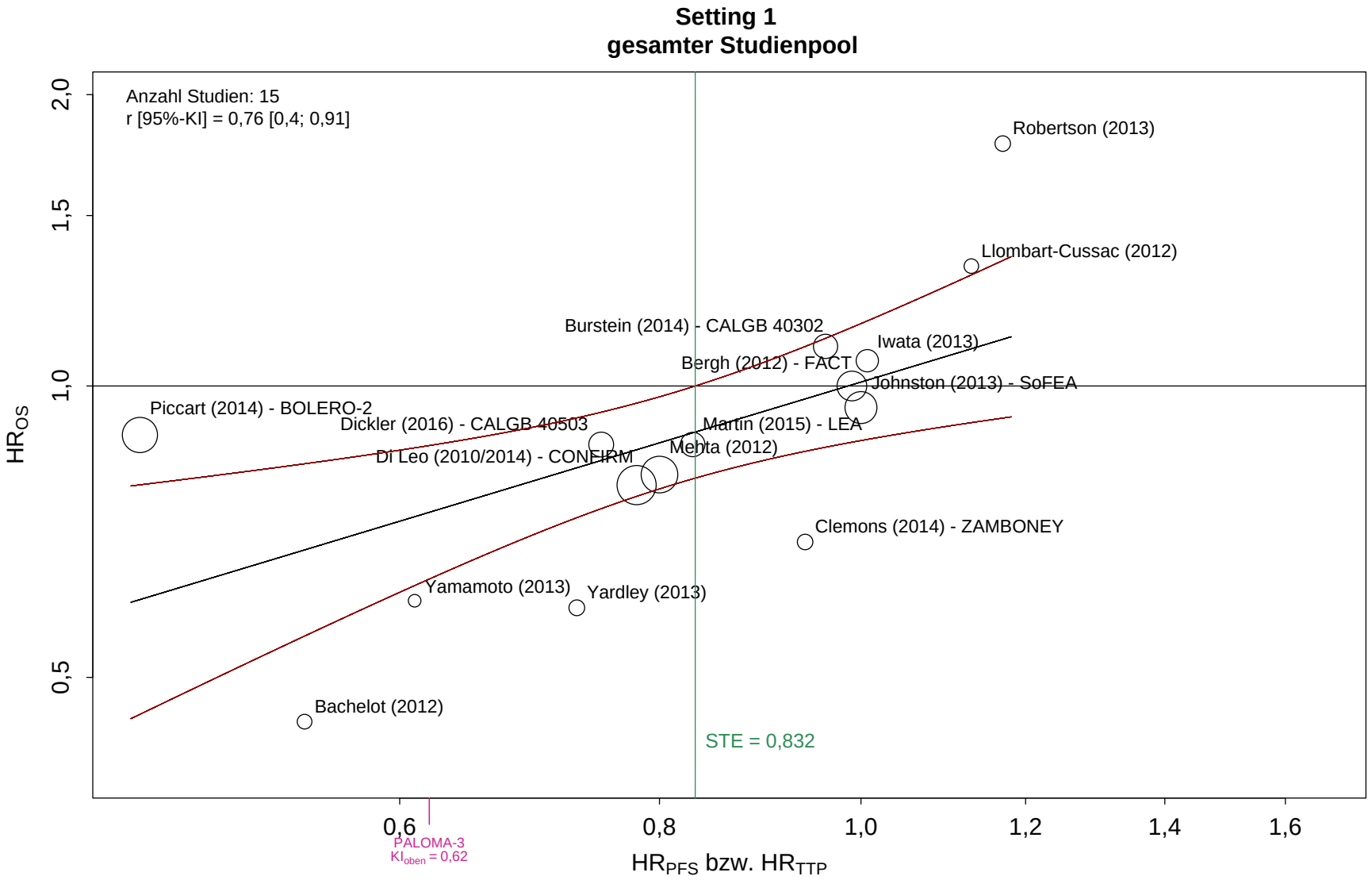

Abbildung 442: Gesamter Studienpool

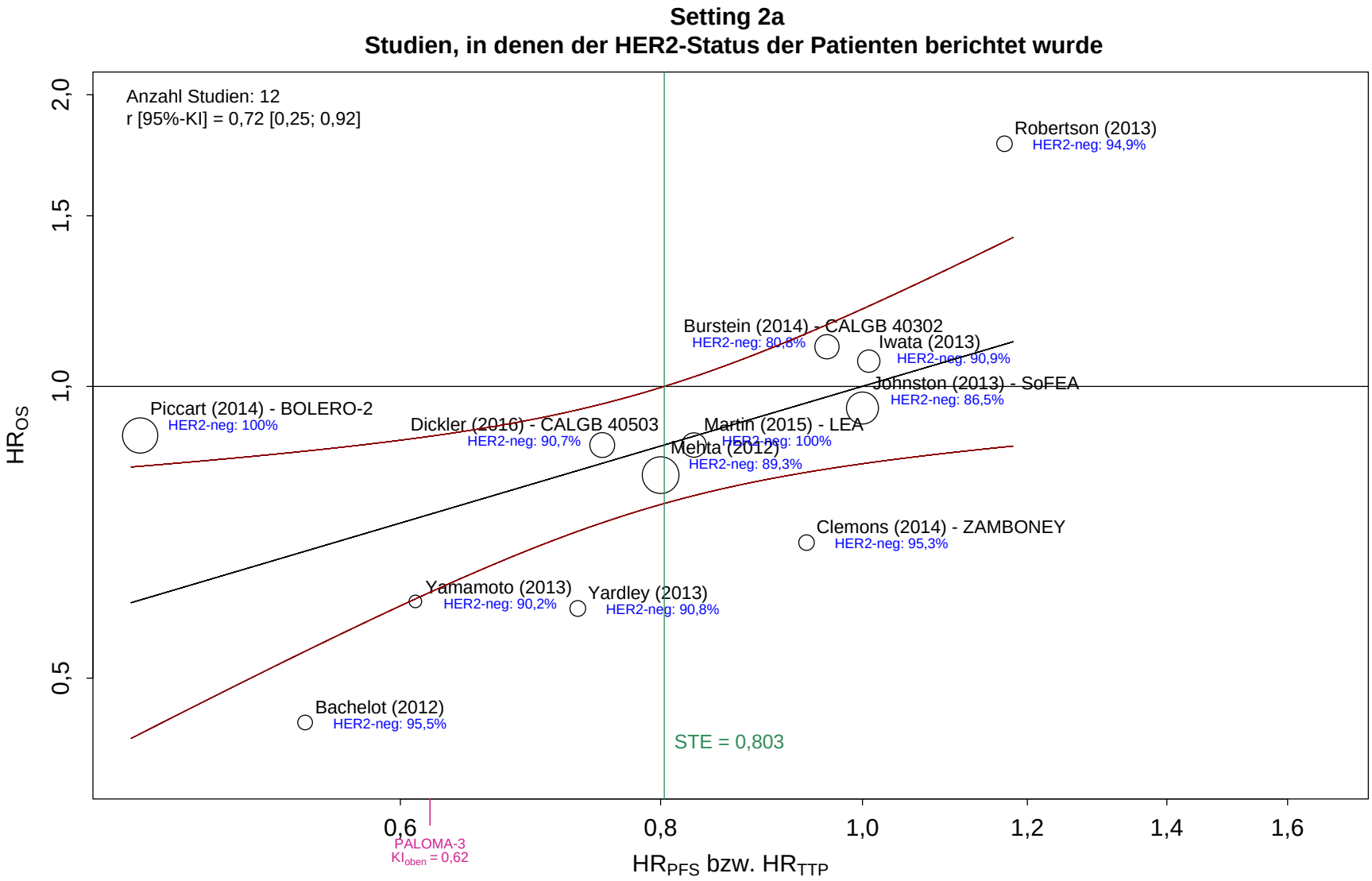

Abbildung 443: Studien, in denen der HER2-Status der Patientinnen berichtet wurde

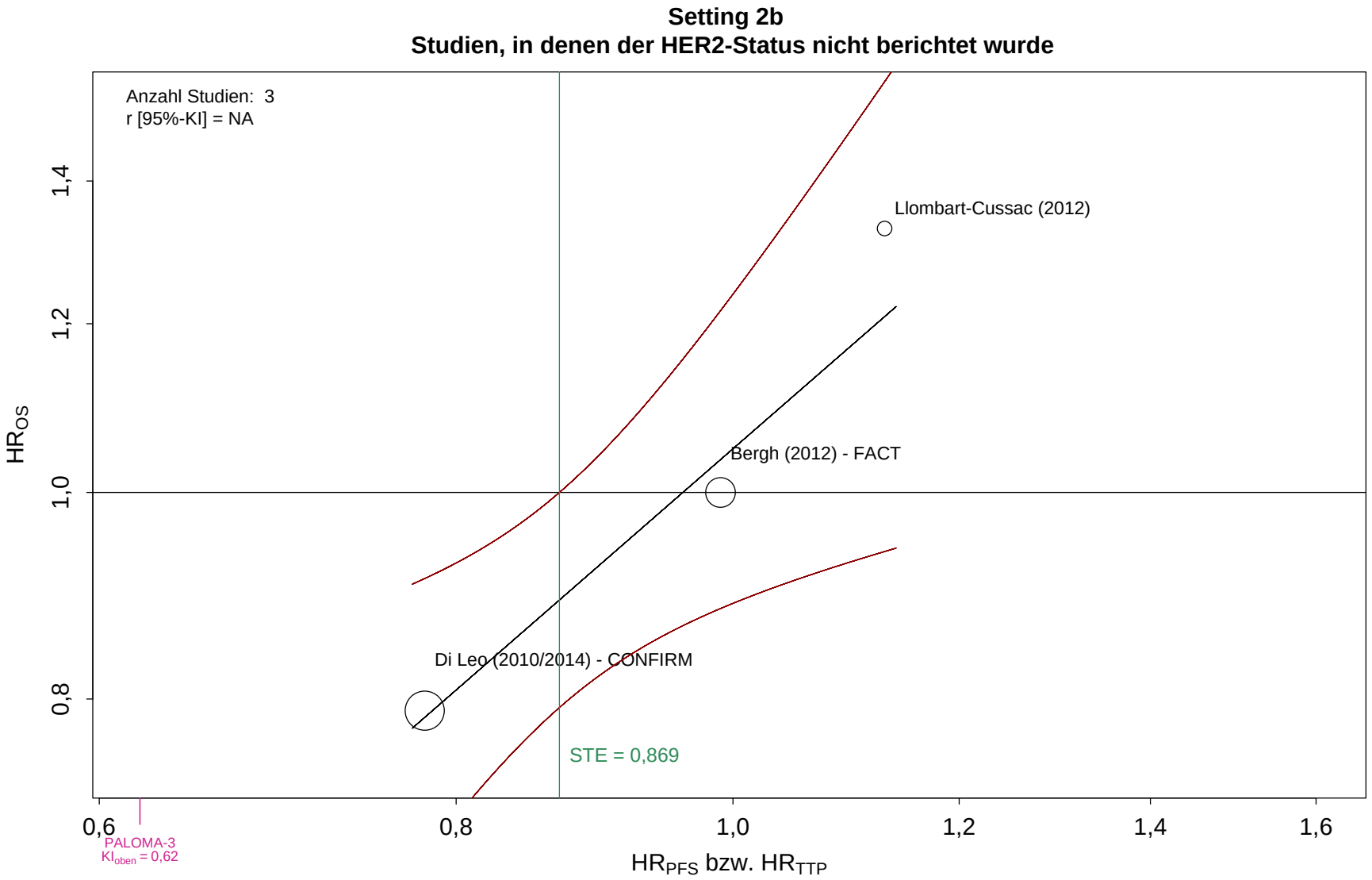

Abbildung 444: Studien, in denen der HER2-Status nicht berichtet wurde

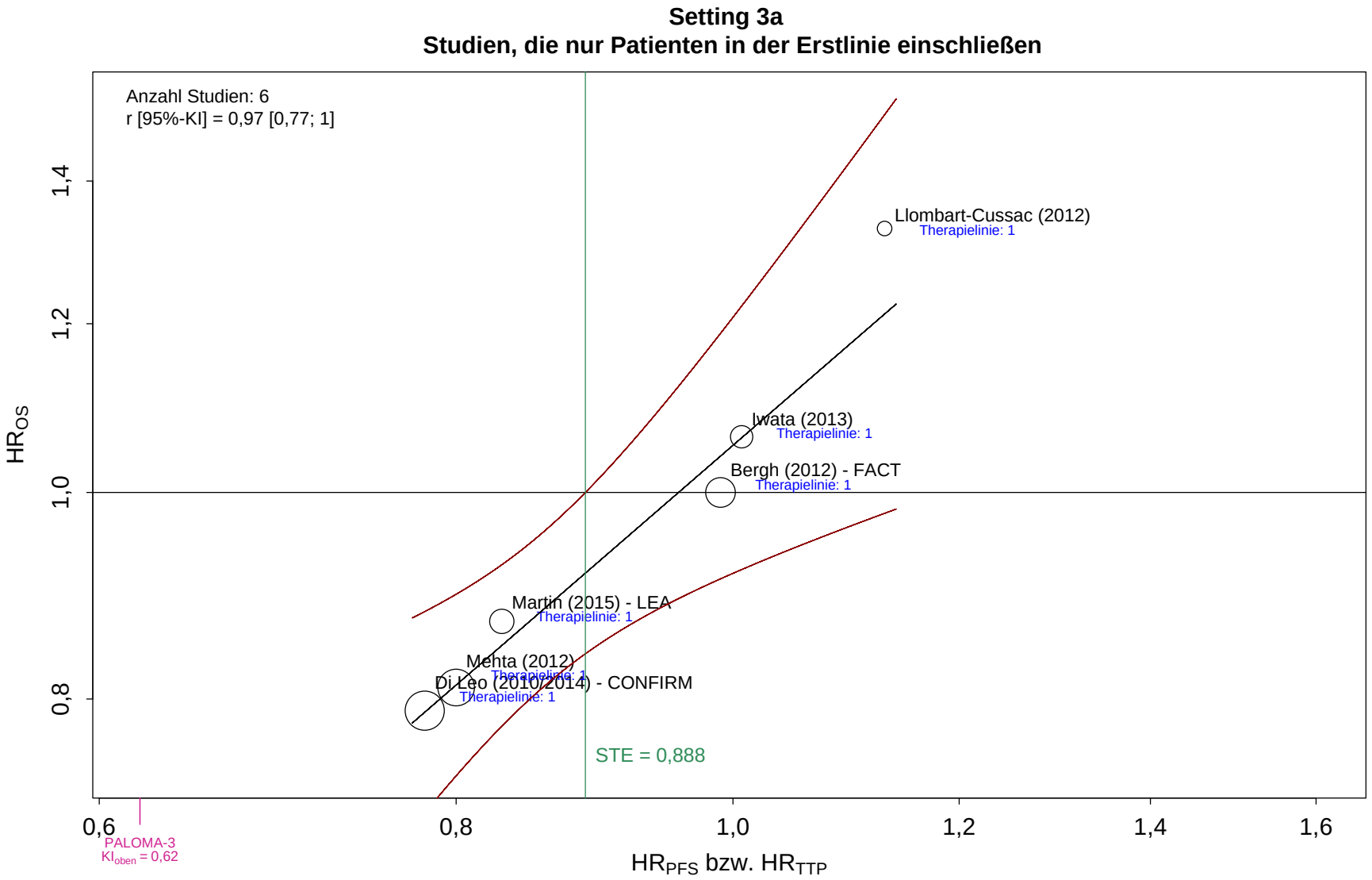

Abbildung 445: Studien, die nur Patientinnen in der Erstlinie einschließen

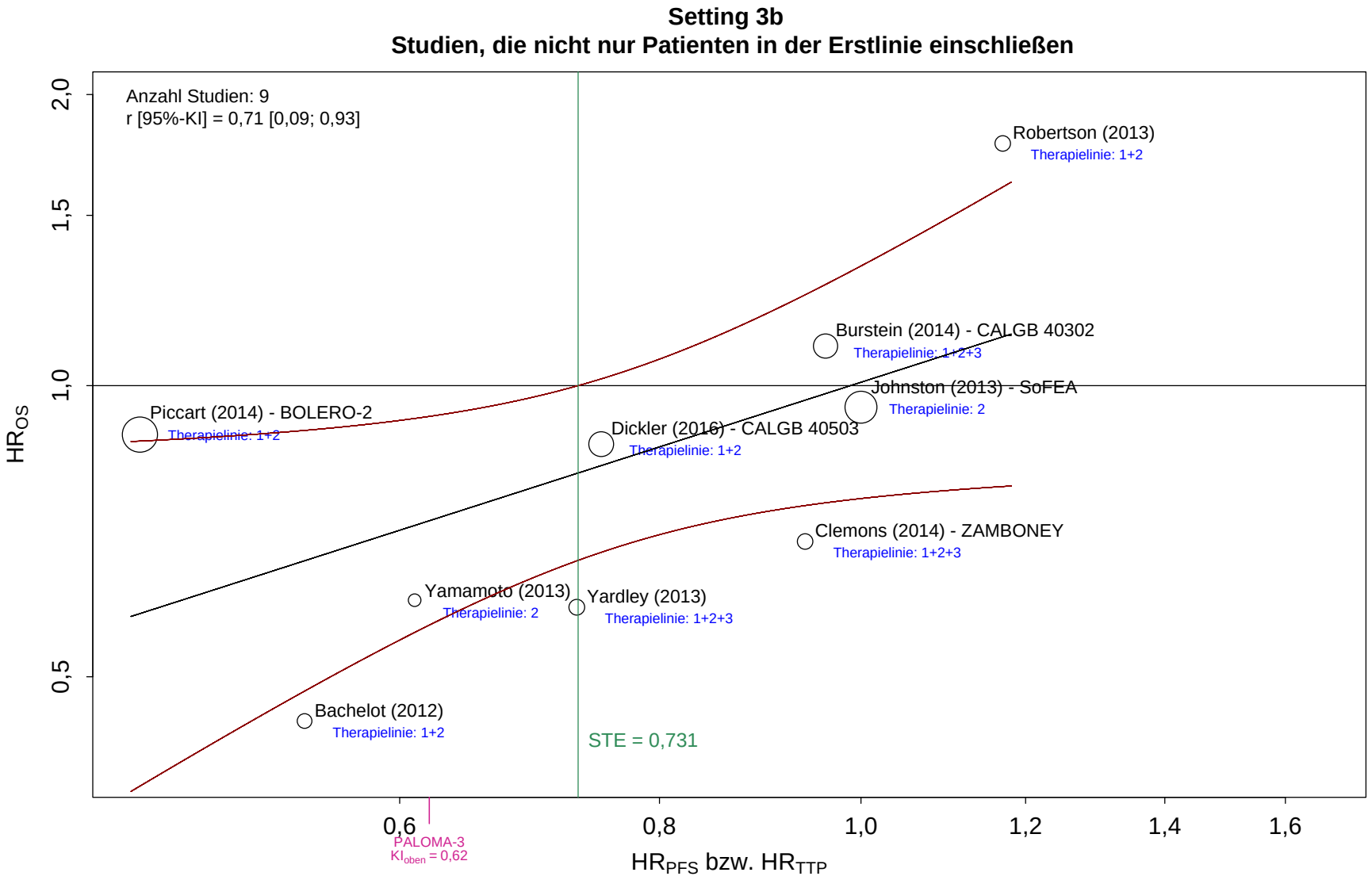

Abbildung 446: Studien, die nicht nur Patientinnen in der Erstlinie einschließen

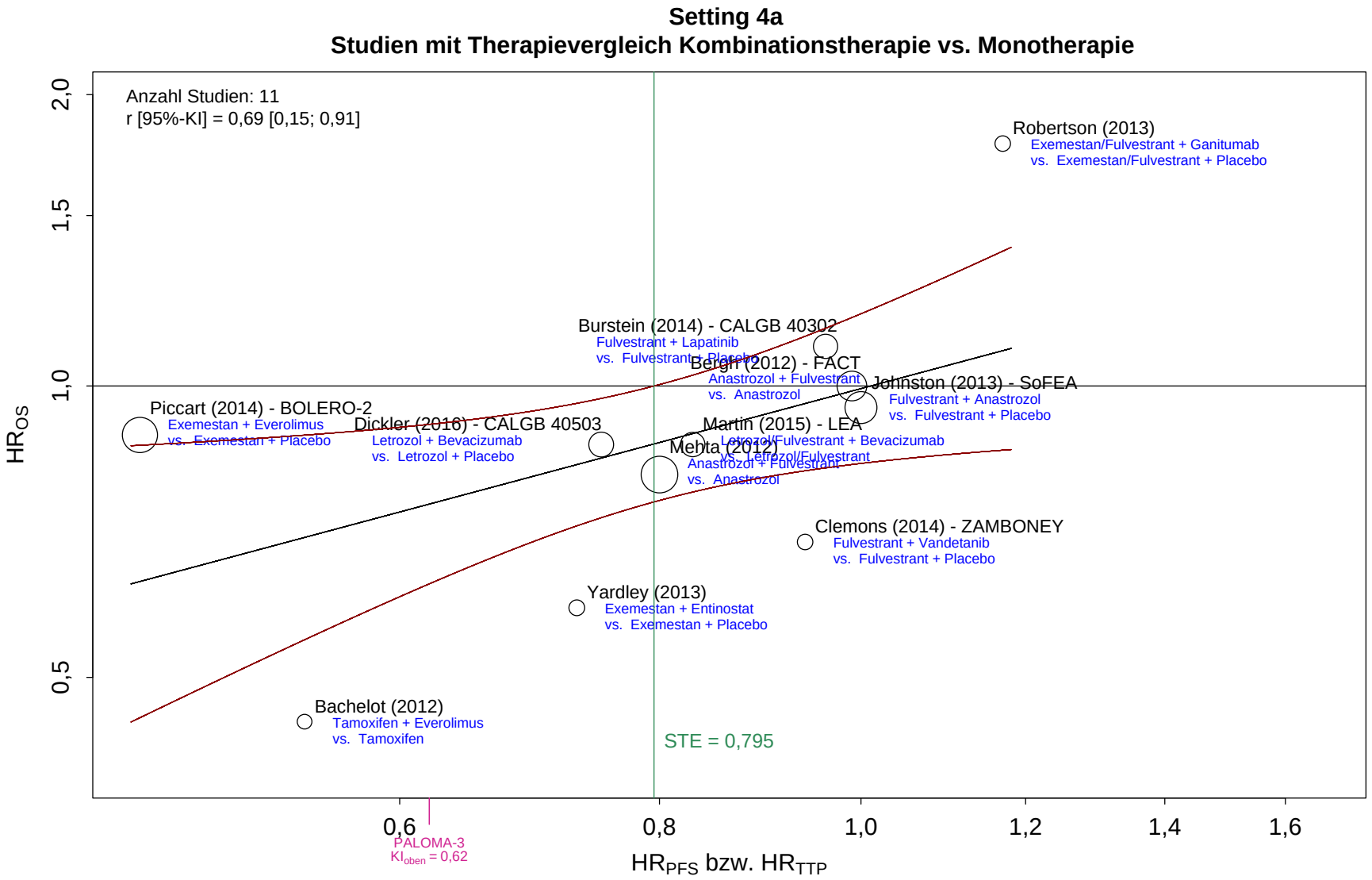

Abbildung 447: Studien mit Therapievergleich Kombinationstherapie vs. Monotherapie

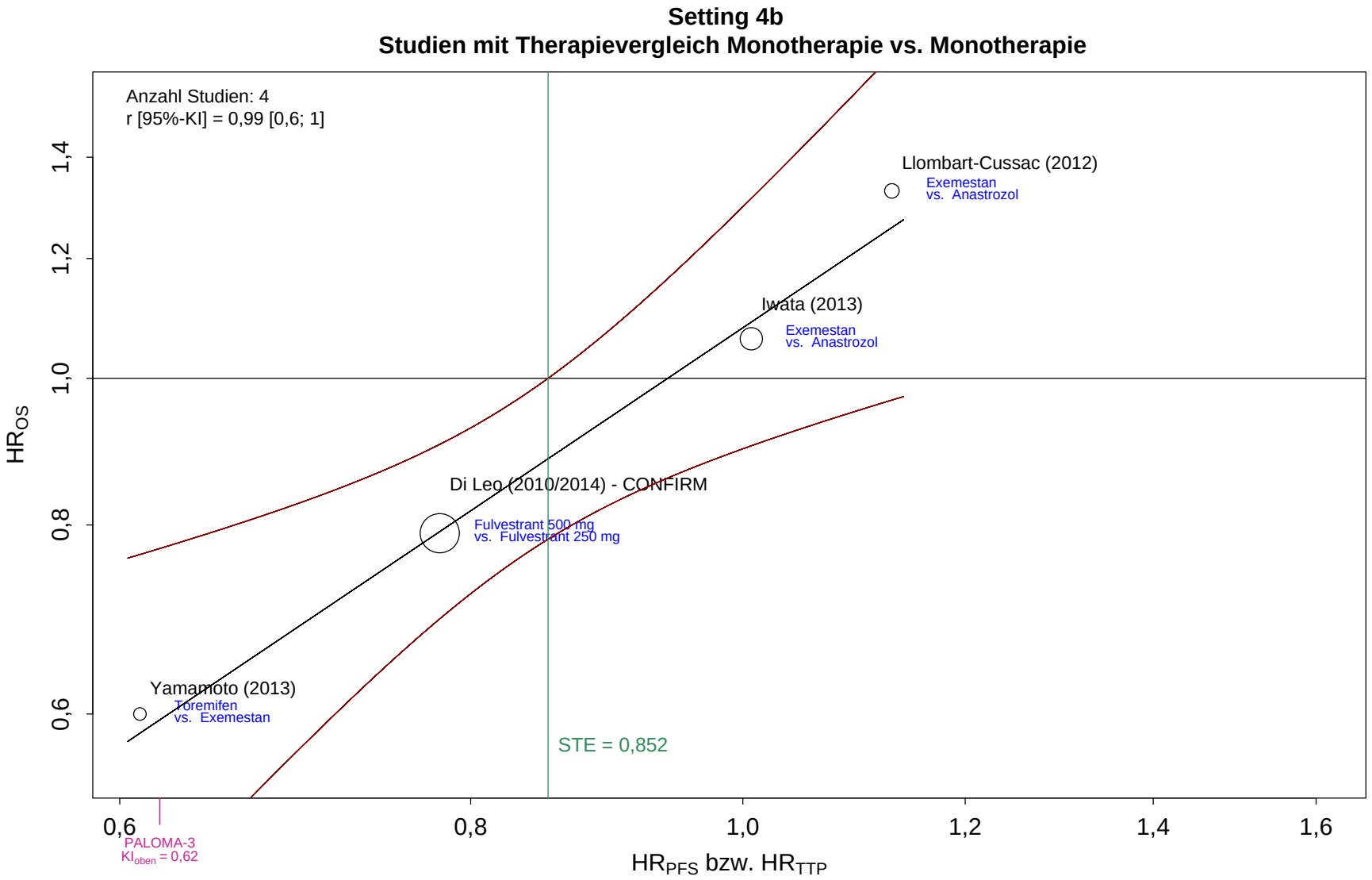

Abbildung 448: Studien mit Therapievergleich Monotherapie vs. Monotherapie

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 und prä-/perimenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, unabhängig davon, ob diese bezüglich ihrer lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung bereits eine Vorbehandlung erhalten haben (Zweitlinie und spätere Linien) oder nicht (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. (136) publizierte Studie einen Anteil prämenopausaler Frauen (die ein GnRH-Analogon bekamen) enthielt und die von Dickler et al. (141) 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 (119). 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 der Studie PALOMA-3 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 (2). Aufgrund der mittleren Korrelation wurde das von Burzykowski und Kollegen (1) 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 Studie PALOMA-3 betrachtet werden. Da die Obergrenze des 95%-KI des HR_{PFS} der Studie PALOMA-3 (0,62) unterhalb dieses Schwellenwertes liegt, ist es möglich, aus den Ergebnissen des Endpunkts PFS die Schlussfolgerung eines statistisch signifikanten Effekts des patientenrelevanten Endpunkts OS zugunsten von Palbociclib+Fulvestrant ziehen. Für die Studie PALOMA-3 ist basierend auf dem statistisch signifikanten Ergebnis zum therapie- und patientenrelevanten Endpunkt PFS somit ein signifikanter Effekt zugunsten Palbociclib+Fulvestrant auf den patientenrelevanten Endpunkt OS zu erwarten. Dies bedeutet, dass sich ein längeres PFS unter Palbociclib+Fulvestrant 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).

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde eine Studie, PALOMA-3 (A5481023, NCT01942135), herangezogen. Es wurden folgende zugehörigen Quellen verwendet:

- Studienbericht (22) und zusätzliche Analysen (113)
- Investigator’s Brochure (104)
- Publikationen (88, 89, 94-99)

- US-Fachinformation zu IBRANCE® (87)
- Registereinträge (90-93)

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) Burzykowski T, Molenberghs G, Buyse M. The Evaluation of Surrogate Endpoints: Springer; 2005.
(2) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte Nr. 80 - Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. Rapid Report. 2011.
(3) Robert Koch-Institut (RKI) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). Krebs in Deutschland 2011/2012. 2015;10. Ausgabe.
(4) 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.
(5) Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer - Version 1. 2016.
(6) 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.
(7) 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.
(8) 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.
(9) 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.
(10) Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome - Nebenwirkungen der Therapie (Version 2016.1D). 2016.
(11) Janssen-Cilag International. Fachinformation Caelyx® (Doxorubicin) 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: April 2015.

(12) 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.
(13) 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.
(14) 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.
(15) 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.
(16) Irvin W, Jr., Muss HB, Mayer DK. Symptom management in metastatic breast cancer. The oncologist. 2011;16(9):1203-14. Epub 2011/09/02.
(17) Loscalzo M. Psychological approaches to the management of pain in patients with advanced cancer. Hematology/oncology clinics of North America. 1996;10(1):139-55. Epub 1996/02/01.
(18) Herschbach P, Keller M, Knight L, Brandl T, Huber B, Henrich G, et al. Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire. Br J Cancer. 2004;91(3):504-11. Epub 2004/07/09.
(19) Herschbach P, Dinkel A. Fear of progression. Recent Results in Cancer Research. 2014;197:11-29. Epub 2013/12/07.
(20) 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.
(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) Pfizer Inc. Clinical Study Report A5481023 (PALOMA-3): 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 2015.
(23) 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.
(24) Cardoso F, Bischoff J, Brain E, Zotano AG, Luck HJ, Tjan-Heijnen VC, et al. A review of the treatment of endocrine responsive metastatic breast cancer in postmenopausal women. Cancer Treat Rev. 2013;39(5):457-65. Epub 2012/07/31.
(25) Mauri D, Pavlidis N, Polyzos NP, Ioannidis JP. Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis. Journal of the National Cancer Institute. 2006;98(18):1285-91. Epub 2006/09/21.
(26) Buzdar AU, Robertson JF. Fulvestrant: pharmacologic profile versus existing endocrine agents for the treatment of breast cancer. The Annals of pharmacotherapy. 2006;40(9):1572-83. Epub 2006/08/17.

(27) Anderson WF, Chatterjee N, Ershler WB, Brawley OW. Estrogen receptor breast cancer phenotypes in the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. Breast cancer research and treatment. 2002;76(1):27-36. Epub 2002/11/01.
(28) Suzuki T, Miki Y, Nakamura Y, Moriya T, Ito K, Ohuchi N, et al. Sex steroid-producing enzymes in human breast cancer. Endocrine-related cancer. 2005;12(4):701-20. Epub 2005/12/03.
(29) Wakeling AE, Bowler J. Steroidal pure antioestrogens. The Journal of endocrinology. 1987;112(3):R7-10. Epub 1987/03/01.
(30) Wakeling AE, Dukes M, Bowler J. A potent specific pure antiestrogen with clinical potential. Cancer research. 1991;51(15):3867-73. Epub 1991/08/01.
(31) Dauvois S, White R, Parker MG. The antiestrogen ICI 182780 disrupts estrogen receptor nucleocytoplasmic shuttling. Journal of cell science. 1993;106 (Pt 4):1377-88. Epub 1993/12/01.
(32) Fawell SE, White R, Hoare S, Sydenham M, Page M, Parker MG. Inhibition of estrogen receptor-DNA binding by the "pure" antiestrogen ICI 164,384 appears to be mediated by impaired receptor dimerization. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1990;87(17):6883-7. Epub 1990/09/01.
(33) Robertson JF, Nicholson RI, Bundred NJ, Anderson E, Rayter Z, Dowsett M, et al. Comparison of the short-term biological effects of 7alpha-[9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentylsulfinyl)-nonyl]estra-1,3,5, (10)-triene-3,17beta-diol (Faslodex) versus tamoxifen in postmenopausal women with primary breast cancer. Cancer research. 2001;61(18):6739-46. Epub 2001/09/18.
(34) Osborne CK, Wakeling A, Nicholson RI. Fulvestrant: an oestrogen receptor antagonist with a novel mechanism of action. Br J Cancer. 2004;90 Suppl 1:S2-6. Epub 2004/04/20.
(35) Coradini D, Biffi A, Cappelletti V, Di Fronzo G. Activity of tamoxifen and new antiestrogens on estrogen receptor positive and negative breast cancer cells. Anticancer research. 1994;14(3A):1059-64. Epub 1994/05/01.
(36) de Cupis A, Noonan D, Pirani P, Ferrera A, Clerico L, Favoni RE. Comparison between novel steroid-like and conventional nonsteroidal antioestrogens in inhibiting oestradiol- and IGF-I-induced proliferation of human breast cancer-derived cells. British journal of pharmacology. 1995;116(5):2391-400. Epub 1995/11/01.
(37) DeFriend DJ, Anderson E, Bell J, Wilks DP, West CM, Mansel RE, et al. Effects of 4-hydroxytamoxifen and a novel pure antioestrogen (ICI 182780) on the clonogenic growth of human breast cancer cells in vitro. Br J Cancer. 1994;70(2):204-11. Epub 1994/08/01.
(38) Lykkesfeldt AE, Madsen MW, Briand P. Altered expression of estrogen-regulated genes in a tamoxifen-resistant and ICI 164,384 and ICI 182,780 sensitive human breast cancer cell line, MCF-7/TAMR-1. Cancer research. 1994;54(6):1587-95. Epub 1994/03/15.
(39) Osborne CK, Coronado-Heinsohn EB, Hilsenbeck SG, McCue BL, Wakeling AE, McClelland RA, et al. Comparison of the effects of a pure steroidal antiestrogen with those of tamoxifen in a model of human breast cancer. Journal of the National Cancer Institute. 1995;87(10):746-50. Epub 1995/05/17.
(40) Hu XF, Veroni M, De Luise M, Wakeling A, Sutherland R, Watts CK, et al. Circumvention of tamoxifen resistance by the pure anti-estrogen ICI 182,780. International journal of cancer. 1993;55(5):873-6. Epub 1993/11/11.

(41) Astra Zeneca GmbH. Fachinformation Faslodex® (Fulvestrant) 250 mg Injektionslösung. Stand: Juli 2016.
(42) Croxtall JD, McKeage K. Fulvestrant: a review of its use in the management of hormone receptor-positive metastatic breast cancer in postmenopausal women. Drugs. 2011;71(3):363-80. Epub 2011/02/16.
(43) Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Menzel S, Ruth P. Chemotherapie maligner Tumoren. In: Arzneimittelwirkungen Pharmakologie - Klinische Pharmakologie - Toxikologie. 10. Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart; 2013.
(44) 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/.
(45) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 4.2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2015.
(46) 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.
(47) Higgins JPT, Green Se. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Chichester, West Sussex , England: The Cochrane Collaboration and John Wiley & Sons Ltd.; 2008.
(48) 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.
(49) Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. The oncologist. 2008;13 Suppl 2:19-21. Epub 2008/06/17.
(50) 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.
(51) Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 2012 (EMA/CHMP/205/95).
(52) 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).
(53) 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.
(54) 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.
(55) 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).

(56) 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.
(57) 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.
(58) 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.
(59) 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.
(60) 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.
(61) 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.
(62) 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.
(63) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Brustkrebs mit Metastasen: Wie Frauen auch mit einer schweren Erkrankung leben können. IQWiG Pressemitteilungen 2012.
(64) 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.
(65) 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
(66) 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.
(67) 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.
(68) 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.
(69) Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). Breast cancer in women: diagnosis, treatment and follow-up. KCE report 143 - 3rd Edition. 2013.

(70) 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.
(71) 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.
(72) Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). Nationaal Borstkanker Overleg Nederland (NABON); Breast cancer - Dutch Guideline, version 2.0. 2012.
(73) National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer (Version 2.2016). 2016.
(74) National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Update: Advanced breast cancer (update). Diagnosis and treatment. NICE clinical guideline. 2014.
(75) European network for health technology assessment (EUnetHTA). Guideline: Endpoints used in relative effectiveness assessment of pharmaceuticals - Surrogate Endpoints 2013.
(76) 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.
(77) 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.
(78) 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.
(79) 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.
(80) 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.
(81) 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.
(82) 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.
(83) EuroQoL Group. EQ-5D-5L User Guide - Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument. 2015. Verfügbar unter: www.euroqol.org.

(84) 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.
(85) 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.
(86) Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1998;16(1):139-44. Epub 1998/01/24.
(87) Pfizer Labs. US Full Prescribing Information IBRANCE. 2016.
(88) Verma S, Bartlett CH, Schnell P, DeMichele AM, Loi S, Ro J, et al. 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). The oncologist. 2016. Epub 2016/07/03.
(89) Verma S, DeMichele AM, Loi S, Ro J, Colleoni M, Iwata H, et al. Updated Safety From a Double-Blind Phase 3 Trial (PALOMA-3) of Fulvestrant With Placebo or With Palbociclib in Pre- and Postmenopausal Women With Hormone Receptor–Positive, HER2-Negative Metastatic Breast Cancer That Progressed on Prior Endocrine Therapy. 38th San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS); San Antonio, Texas, USA. 2015.
(90) clinicaltrials.gov. Palbociclib (PD-0332991) Combined With Fulvestrant In Hormone Receptor+ HER2-Negative Metastatic Breast Cancer After Endocrine Failure (PALOMA-3). 2015 [Zugriffsdatum: 17.11.2015]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01942135?view=record.
(91) EU CTR. 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 (NCT01942135; PALOMA-3; eudract_number: 2013-002580-26). 2015 [Zugriffsdatum: 17.11.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002580-26.
(92) ICTRP. Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Trial Of Fulvestrant (Faslodex (Registered)). 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 (NCT01942135; PALOMA-3). 2015 [Zugriffsdatum: 17.11.2015]; 2015. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01942135.
(93) PharmNet.Bund. 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; (NCT01942135; PALOMA-3; EudraCT number: 2013-002580-26). 2015 [Zugriffsdatum: 17.11.2015]. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html.
(94) Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im S-A, Masuda N, et al. 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. 2016;17(4):425-39.

(95) Harbeck N, Iyer S, Turner N, Cristofanilli M, Ro J, Andre F, et al. 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. 2016;27(6):1047-54.

(96) Loibl S, Turner NC, Ro J, Cristofanilli M, Iwata H, Im SA, et al. Palbociclib (PAL) in combination with fulvestrant (F) in pre-/peri-menopausal (PreM) women with metastatic breast cancer (MBC) and prior progression on endocrine therapy-results from Paloma-3. Journal of Clinical Oncology Conference. 2016;34(no pagination).

(97) Ro J, Im SA, Masuda N, Im YH, Inoue K, Rai Y, et al. PR Efficacy and safety of palbociclib plus fulvestrant in Asian women with hormone receptor-positive (HR+)/human epidermal growth factor-2 negative (HER2-)metastatic breast cancer (MBC) that progressed on prior endocrine therapy (ET). Annals of Oncology. 2015;26:ix16.

(98) Turner NC, Ro J, Andre F, Loi S, Verma S, Iwata H, et al. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. The New England journal of medicine. 2015;373(3):209-19. Epub 2015/06/02.

(99) Verma S, DeMichele AM, Loi S, Ro J, Colleoni M, Iwata H, et al. Updated safety from a double-blind phase 3 trial (PALOMA-3) of fulvestrant with placebo or with palbociclib in pre- and postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on prior endocrine therapy. Conference: 38th Annual CTRC AACR San Antonio Breast Cancer Symposium San Antonio, TX United States. Conference Start. Cancer research. 2016;76(4 SUPPL. 1).

(100) 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.

(101) Pfizer Inc. Statistical Analysis Plan A5481023 (PALOMA-3): 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. Version 2.0. 2014.

(102) 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.

(103) Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, et al. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). 2001 [Zugriffsdatum: 11.06.2015].

(104) Pfizer Inc. Investigator's Brochure. Palbociclib (PD-0332991). 2015.

(105) Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Adequacy of Guidance on the Elderly Regarding Medicinal Products for Human Use. 2006 (EMEA/498920/2006).

(106) 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.
(107) 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.
(108) 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.
(109) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Stand: 17. Oktober 2016. 2016.
(110) 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.
(111) 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.
(112) Wörmann B, Aebi S, Decker T, Fehm T, Greil R, Harbeck N, et al. Mammakarzinom der Frau. 2016.
(113) Pfizer. A5481023 (PALOMA-3): Zusatzanalysen. 2016.
(114) 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.
(115) 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.
(116) Kumar GL, Badve SS. Milestones in the Discovery of HER2 Proto-Oncogene and Trastuzumab (Herceptin™). Connection. 2008:9-14.
(117) 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.
(118) 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.
(119) Tumorregister München. Spezielle Auswertungen Mammkarzinom (C50): Metastasierte Patientinnen. 2015.
(120) R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2014.
(121) Viechtbauer W. Conducting Meta-Analyses in R with the metafor Package. Journal of Statistical Software. 2010;36(3):1-48.
(122) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Dabrafenib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte Nr. 203. 2013.
(123) 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.

(124) 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.
(125) 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.
(126) 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.
(127) 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.
(128) 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.
(129) 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.
(130) 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.
(131) 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.
(132) 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.
(133) 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.
(134) 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.
(135) 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.
(136) 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.

(137) 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.

(138) 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.

(139) 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.

(140) 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.

(141) 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.

(142) 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.

(143) 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.

(144) 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.

(145) 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.
(146) 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.
(147) 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.
(148) 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.
(149) 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.
(150) 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.
(151) 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.
(152) 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.
(153) 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.
(154) 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.
(155) 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.
(156) 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.

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

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 bibliografischen Literaturrecherche“ dokumentiert.

[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.

Tabelle 4-113 (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 4-114 (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 (46)

#	**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 4-115 (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 (46)

#	**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 4-116 (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 4-117 (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 (46)

#	**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 4-118 (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 (46)	
#	**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 4-119 (Anhang): Liste der in der bibliografischen Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen zum zu bewertenden Arzneimittel im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle Tabelle 4-2)
(1)	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. PALOMA3: A double-blind, phase III trial of fulvestrant with or without palbociclib in pre-and post-menopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on prior endocrine therapy. Journal of Clinical Oncology, 1)	A7 Publikationstyp
(2)	Cristofanilli, M., Bondarenko, I., Ro, J., et al. 2016. PALOMA3: Phase 3 trial of fulvestrant with or without palbociclib in pre- and postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on prior endocrine therapy confirmed efficacy and safety. Cancer Research. Conference: 38th Annual CTRC AACR San Antonio Breast Cancer Symposium San Antonio, TX United States. Conference Start, 76.	A7 Publikationstyp
(3)	Fribbens, C., O'Leary, B., Kilburn, L., et al. 2016. Plasma ESR1 Mutations and the Treatment of Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. Journal of Clinical Oncology, 34, 2961-8.	A4 Keine patientenrelevante Endpunkte
(4)	Harbeck, N., Cristofanilli, M., Ro, J., et al. 2015. A double blind phase 3 trial of fulvestrant with placebo or palbociclib in pre-and post-menopausal women with hormone receptor-positive (HR+ve), HER2-negative (HER2-ve) metastatic breast cancer (MBC) that progressed on prior endocrine therapy (PALOMA 3): Detailed analysis of patient-reported outcomes. European Journal of Cancer, 51, S270-S271.	A7 Publikationstyp
(5)	Turner, N. C., Jiang, Y., O'Leary, B., et al. 2016. Efficacy of palbociclib plus fulvestrant (P+F) in patients (pts) with metastatic breast cancer (MBC) and ESR1 mutations (Mus) in circulating tumor DNA (ctDNA). Journal of Clinical Oncology. Conference, 34.	A4 Keine patientenrelevante Endpunkte

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 4-120 (Anhang): Liste der in der bibliografischen Literaturrecherche nach RCT für die Analyse des STE im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-105)
(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

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-105)
(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
(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

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-105)
(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
(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

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-105)
(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
(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

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-105)
(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
(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

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-105)
(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
(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

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-105)
(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
(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

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-105)
(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]
(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

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-105)
(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
(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

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-105)
(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
(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

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-105)
(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
(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

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-105)
(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

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-105)
(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

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-105)
(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

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-105)
(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

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-105)
(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

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-105)
(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

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-105)
(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

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-105)
(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

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-105)
(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

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-105)
(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

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-105)
(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

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-105)
(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

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-105)
(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

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-105)
(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

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-105)
(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

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-105)
(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

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-105)
(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

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-105)
(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

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-105)
(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

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-105)
(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

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-105)
(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

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-105)
(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

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-105)
(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

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-105)
(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

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-105)
(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

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-105)
(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

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-105)
(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

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-105)
(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

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-105)
(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

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-105)
(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

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-105)
(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

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-105)
(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

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-105)
(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

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-105)
(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

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-105)
(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

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-105)
(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 4-121 (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 des ITT-Analysis-Sets 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.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
(1)	NCT00721409	Study Of Letrozole With Or Without Palbociclib (PD-0332991) For The First-Line Treatment Of Hormone-Receptor Positive Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00721409	A2: Intervention
(2)	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
(3)	NCT01320592	PD0332991/Paclitaxel in Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01320592	A2: Intervention
(4)	NCT01602887	Relative Bioavailability Study. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01602887	A1: Patientenpopulation
(5)	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	A2: Intervention
(6)	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	A2: Intervention
(7)	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	A2: Intervention
(8)	NCT01740427	A Study of Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole vs. Letrozole For 1st Line Treatment Of Postmenopausal Women With ER+/HER2- Advanced Breast Cancer (PALOMA-2). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01740427	A2: Intervention

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-2)
(9)	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	A5: Studientyp
(10)	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
(11)	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
(12)	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
(13)	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
(14)	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
(15)	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	A2: Intervention
(16)	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

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-2)
(17)	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	A2: Intervention
(18)	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	A1: Patientenpopulation
(19)	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
(20)	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
(21)	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	A2: Intervention
(22)	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
(23)	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
(24)	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
(25)	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

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-2)
(26)	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
(27)	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	A7: Publikationstyp
(28)	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	A2: Intervention
(29)	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
(30)	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	A2: Intervention
(31)	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
(32)	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	A2: Intervention
(33)	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
(34)	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	A2: Intervention
(35)	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

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-2)
(36)	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
(37)	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	A2: Intervention
(38)	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
(39)	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
(40)	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
(41)	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	A1: Patientenpopulation
(42)	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
(43)	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
(44)	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

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-2)
(45)	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
(46)	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
(47)	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
(48)	NCT02806050	Palbociclib and FES PET. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02806050	A5: Studientyp
(49)	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			
(50)	2008-002392-27	PHASE ½, 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 TREATMEN.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002392-27	A1: Patientenpopulation
(51)	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
(52)	2012-004601-27	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.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004601-27	A1: Patientenpopulation

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-2)
(53)	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
(54)	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
(55)	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
(56)	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
(57)	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	A2: Intervention
(58)	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
(59)	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

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-2)
(60)	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
(61)	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
(62)	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
(63)	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
(64)	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	A7: Publikationstyp
(65)	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
(66)	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	A3 Vergleichstherapie

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-2)
(67)	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			
(68)	EUCTR2008-002392-27-DE	STUDY OF THE SAFETY, EFFICACY OF LETROZOLE PLUS PD 0332991 FOR THE TREATMENT OF ADVANCED BREAST CANCER IN POSTMENOPAUSAL WOMEN. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-002392-27-DE	A1: Patientenpopulation
(69)	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
(70)	EUCTR2012-004601-27-BE	A study of PD-0332991 + letrozole vs. letrozole for treatment of posmenopausal women with ER+/HER2- advanced breast cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004601-27-BE	A1: Patientenpopulation
(71)	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
(72)	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
(73)	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

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-2)
(74)	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
(75)	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
(76)	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
(77)	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
(78)	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
(79)	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
(80)	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

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-2)
(81)	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
(82)	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
(83)	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
(84)	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
(85)	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	A7: Publikationstyp
(86)	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

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-2)
(87)	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
(88)	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	A3: Vergleichstherapie
(89)	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
(90)	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
(91)	NCT00721409	Study Of Letrozole With Or Without Palbociclib (PD-0332991) For The First-Line Treatment Of Hormone-Receptor Positive Advanced Breast Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00721409	A2: Intervention
(92)	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
(93)	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

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-2)
(94)	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	A2: Intervention
(95)	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	A2: Intervention
(96)	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	A2: Intervention
(97)	NCT01740427	A Study of Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole vs. Letrozole For 1st Line Treatment Of Postmenopausal Women With ER+/HER2- Advanced Breast Cancer (PALOMA-2). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01740427	A2: Intervention
(98)	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	A5: Studientyp
(99)	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
(100)	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
(101)	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

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-2)
(102)	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
(103)	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
(104)	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	A2: Intervention
(105)	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
(106)	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	A2: Intervention
(107)	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	A1: Patientenpopulation
(108)	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
(109)	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

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-2)
(110)	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	A2: Intervention
(111)	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
(112)	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
(113)	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
(114)	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
(115)	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	A7: Publikationstyp
(116)	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	A2: Intervention
(117)	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
(118)	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	A2: Intervention

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-2)
(119)	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
(120)	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
(121)	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
(122)	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	A2: Intervention
(123)	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
(124)	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
(125)	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	A2: Intervention
(126)	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

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-2)
(127)	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
(128)	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
(129)	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	A1: Patientenpopulation
(130)	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
(131)	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
(132)	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
(133)	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
(134)	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

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-2)
(135)	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
(136)	NCT02806050	Palbociclib and FES PET. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02806050	A5: Studientyp
(137)	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
PharmNet.Bund			
(138)	2008-002392-27	PHASE ½, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY OF THE SAFETY, EFFICACY,AND PHARMACOKINETICS OF LETROZOLE PLUS PD 0332991 (ORAL CDK 4/6INHIBITOR) AND LETROZOLE SINGLE AGENT FOR THE FIRST-LINETREATMENT OF ER POSITIVE, HER2 NEGATIVE ADVANCED BREASTCANCER IN POSTMENOPAUSAL WOMEN. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1: Patientenpopulation
(139)	2012-004601-27	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. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 08.09.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1: Patientenpopulation
(140)	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: 08.09.2016]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1: Patientenpopulation

Nr.	NCT Nummer	Titel	Ausschlussgrund (vgl. Tabelle 4-2)
(141)	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 4-122 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 4-122 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-122 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PALOMA-3

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 Fulvestrant (Faslodex®) über Fulvestrant plus Placebo bezüglich der Verlängerung des PFS bei Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem metastatischem Brustkrebs (unabhängig von ihrem Menopausenstatus), deren Krankheit nach vorheriger endokriner Therapie fortgeschritten ist. Die Sicherheit der beiden Therapiearme wurde ebenfalls verglichen. Prä- und perimenopausale Frauen erhielten eine Therapie mit dem GnRH Agonisten Goserelin (Zoladex® oder ein Generikum). Hypothese: Das PFS verlängert sich durch die Behandlung mit Palbociclib.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, parallel durchgeführte Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 2:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine relevanten Änderungen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> • Frauen ≥18 Jahre Menopausenstatus: Postmenopausal, definiert als ≥60 Jahre, <60 Jahre und Ende der regulären Menstruation seit mindestens zwölf aufeinander folgenden Monaten ohne alternative pathologische oder physiologische Gründe; und einem Serum-Östradiol und FSH Level innerhalb des Referenzbereichs postmenopausaler Frauen, dokumentierte bilaterale Oophorektomie oder medizinisch bestätigte Eierstockinsuffizienz *oder* Prä-/perimenopausale Frauen, die sich mindestens vier Wochen vor der Randomisierung mit Goserelin oder einem alternativen Generikum behandeln ließen; wenn allerdings die Patientinnen vor Studienbeginn einen alternativen GnRH Agonisten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		erhielten, wurde dieser zu Goserelin gewechselt für die Dauer der Studie • Histologisch oder zytologisch bewiesene Diagnose von Brustkrebs mit Nachweis auf metastatische oder lokal fortgeschrittene Krankheit, die nicht Bestrahlungstherapie oder durch Resektion behandelt werden kann • Nachweis eines ER-positiven und/oder PR-positiven Tumors (≥1% positive Zellen), basierend auf möglichst aktueller Tumorbiopsie (ausgenommen Krankheit, die nur die Knochen betrifft), die lokalen Standards entspricht • Nachweis eines HER2-negativen Tumors anhand von lokalen Prüfverfahren und möglichst aktueller Tumorbiopsie, definiert durch ein immunohistochemisches Ergebnis 0/1+ oder negativ durch In-situ-Hybridisierung definiert als HER2/CEP17-Verhältnis <2 oder für die Untersuchung einer Einzelprobe eine HER2-Vervielfältigungszahl <4 • Frühere Therapie betreffend: Krankheitsprogression oder innerhalb von zwölf Monaten nach Beendigung der unterstützenden Therapie (Aromatase-Inhibitor bei postmenopausalen, Tamoxifen bei prä-/perimenopausalen Frauen) *oder* Krankheitsprogression während oder innerhalb eines Monats nach Beendigung der vorherigen Therapie mit Aromatase-Inhibitor für fortschreitenden/metastatischen Brustkrebs bei postmenopausalen Frauen oder vorheriger endokriner Therapie bei prä-/perimenopausalen Frauen; ein vorangegangener Zyklus an Chemotherapie zur endokrinen Therapie war erlaubt) • Wenn nicht durch örtliche Regelungen verboten, mussten alle Patientinnen eine formalinfixierte und paraffin-eingebettete Gewebeprobe (FFPE) zur Verfügung stellen, die zum Zeitpunkt wiederkehrender oder metastatischer Krankheit gemacht wurde. Wenn keine solche archivierte Probe vorhanden war, wurde eine neue Biopsie durchgeführt. Einzige

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Ausnahme waren Patientinnen mit Krankheit, die nur die Knochen betrifft, für die eine Regelung mit früheren Gewebeproben akzeptabel war. Patientinnen, die einen Eingriff innerhalb der letzten drei Jahre hatten (allerdings ohne vorherige neoadjuvante Chemotherapie) und einen Rückfall erlitten, während sie adjuvante Therapie erhielten, konnten eventuell eine Tumorprobe des Eingriffs bereitstellen. • Messbare Krankheit, definiert durch RECIST (Version 1.1) oder Krankheit, die nur die Knochen betrifft. Letztere mussten eine lytische oder gemischt lytisch-blastische Läsion haben, die durch Computertomografie (CT) oder Magnetresonanztomografie (MRI) genau bestimmt werden konnten. Patientinnen mit Krankheit, die nur die Knochen betrifft und nur blastischen Metastasen waren nicht geeignet. Tumorläsionen, die bestrahlt wurden oder anderer lokoregionaler Therapie ausgesetzt waren, wurden nur als messbar erachtet, wenn der Fortschritt in der behandelten Region nach Beenden der Therapie klar dokumentiert worden war. • ECOG-Performance Status 0-1 • 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 Therapie oder chirurgischer Verfahren nach NCI-CTCAE-Grad ≤1 (ausgenommen Alopezie)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Nachweis einer persönlich signierten und datierten Einwilligungserklärung, die zeigt, dass die Patientin (oder ein Bevollmächtigter) über alle relevanten Aspekte der Studie informiert wurde • Patientinnen, die bereit und fähig sind, die geplanten Visiten, den Behandlungsplan, Labortests und andere Studienprozeduren zu absolvieren. <u>Ausschlusskriterien:</u> • Vorherige Therapie mit jeglichem CDK-Inihibitor, Fulvestrant, Everolimus oder anderen Medikamenten, die durch den Mechanismus, den PI3K-mTOR-Signalweg zu hemmen, wirken • Patientinnen, mit fortgeschrittenem/ metastasierten oder viszeraler Verbreitung, die in kurzer Zeit ein Risiko lebensbedrohlicher Komplikationen darstellt (einschließlich Patientinnen mit massiven unkontrollierten Effusionen, Lungenlymphangitis 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 • Laufende Aufnahme von Lebensmitteln oder Medikamenten, die als CYP3A4-Inhibitoren–induktoren bekannt sind oder die das QT-Intervall verlängern • Größere Eingriffe, Chemotherapie, Bestrahlungstherapie oder andere Anti-Krebs-Therapie innerhalb zwei Wochen vor der Randomisierung; Patientinnen, die vorherige

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Bestrahlung ≥25% des Knochenmarks erhielten, wurden 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 >480 ms (basierend auf dem Mittelwert des dreifachen EKG, familiäre oder persönliche Geschichte mit Langzeit- oder Kurzzeit-QT-Syndrom, Brugada-Syndrom, bekannte Krankheitsgeschichte mit QTc-Verlängerung oder Torsade de Pointes • Innerhalb der sechs Monate vor der Randomisierung: myokardialer Infarkt, schwere/instabile Angina, anhaltende kardiale Disrhythmie des NCI-CTCAE-Grads ≥2, Vorhofflimmern, koronare/peripherale Bypassoperation, symptomatischer kongestiver Herzfehler, zerebrovaskuläre Vorfälle einschließlich vorübergehender Durchblutungsstörung und Lungenembolie • Beeinträchtigung der Gastrointestinalen (GI) Funktion oder GI Erkrankung, die eventuell die Aufnahme von Palbociclib erheblich beeinträchtigt, sowie GI Eingriff in der Krankheitsgeschichte, der eventuell in intestinales blind-loop-Syndrom mündete und Patientinnen mit klinisch signifikanter Gastroparese, Kurzdarmsyndrom, nicht klinisch abgeklärter Übelkeit, Erbrechen, entzündlichen Darmerkrankungen oder Diarrhö des CTCAE-Grads >1 • Vorherige hämatopoetische Stammzellen- oder Knochenmarkstransplantation • Bekannte Auffälligkeiten in der Durchblutung wie Blutungsneigung oder Behandlung mit Antikoagulanzien, die eine intramuskuläre Injektion von

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Fulvestrant oder Goserelin ausschließen • Bekannte oder mögliche Hypersensitivität auf einen der verwendeten Wirkstoffe • Bekannte HIV-Infektion • Andere schwere akute oder chronische medizinische oder psychische Bedingungen, einschließlich Suizidgedanken oder andere Auffälligkeiten, die eventuell ein Risiko kombiniert mit der Studienteilnahme vergrößern, die Interpretation der Studienergebnisse beeinträchtigen und -laut Prüfarzt- die Patientin ungeeignet für die 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 I-IV) innerhalb von vier Wochen vor der Randomisierung für diese Studie
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde an 144 Zentren in 17 Ländern durchgeführt (Australien, Belgien, Kanada, Deutschland, Irland, Italien, Japan, Niederlande, Portugal, Rumänien, Russland, Südkorea, Taiwan, Türkei, Ukraine, UK und USA).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Es wurden täglich 125 mg Palbociclib bzw. entsprechendes Placebo verabreicht an Tag 1-21, gefolgt von 7 Tagen ohne Behandlung (28-tägiger Zyklus/3:1-Behandlungsplan). Die Dosis konnte auf 100 mg oder 75 mg täglich reduziert und in einem 3:1 Behandlungsplan verabreicht werden oder 75 mg zwei Wochen lang, dann zwei Wochen ohne Behandlung (2:2 Behandlungsplan). In Zyklus 1, wurden 500 mg/5 mL Fulvestrant intramuskulär an Tag 1 und 15 alle 28 ±7 Tage verabreicht, nachdem an Tag 1 in Zyklus 1 begonnen wurde. Der Beginn des nächsten Zyklus wurde verzögert, wenn Bedenken bezüglich der Sicherheit bestanden. Prä- und postmenopausale Frauen begannen mindestens vier Wochen vor Beginn der Studienbehandlung Goserelin oder einen alternativen GnRH-Agonisten einzunehmen. Während der aktiven Studienphase begleitende Einnahme von Goserelin alle 28

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Tage zur Reduzierung der ovarialen Funktion. Für jede Patientin dauerte die Behandlungsphase an bis die Kriterien für das Beenden erfüllt waren. Die Patientinnen erhielten die vorgesehene Behandlung bis zum Krankheitsfortschritt, symptomatischer Verschlechterung, unzumutbare Toxizität, Tod oder Zurückziehen der Einverständniserklärung.
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	Primäres Zielkriterium: • Demonstration der Überlegenheit von Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant (mit oder ohne Goserelin) über Fulvestrant allein (mit oder ohne Goserelin) bezüglich der Verlängerung des PFS bei Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem metastatischem Brustkrebs, deren Krankheit nach vorheriger endokriner Therapie fortgeschritten ist Sekundäre Zielkriterien: • Vergleich von Maßen zur Tumorkontrolle (einschließlich PFS, ORR, DR, CBR und OS) zwischen den Behandlungsarmen • Vergleich der Sicherheit und Verträglichkeit zwischen den Behandlungsarmen • Evaluierung der Palbociclib-Konzentration bei der Verabreichung in Kombination mit Fulvestrant oder Fulvestrant plus Goserelin im Vergleich mit bisherigen Palbociclib-Daten • Vergleich der Fulvestrant/Goserelin-Konzentration bei Verabreichung in Kombination mit Palbociclib zu denen, bei denen Palbociclib nicht verabreicht wird • Untersuchung der Korrelationen zwischen der Exposition zu Palbociclib und Wirksamkeits-/ Sicherheitsergebnissen in der Patientenpopulation • Vergleich der PRO-Ergebnisse zwischen den Behandlungsarmen • Charakterisierung von Veränderungen der Gene, Proteine und RNA, die relevant für den Zellzyklus, das Wirkstoffziel und die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Tumorsensitivität, bzw. die Tumorresistenz sind • Durchführung von Subgruppenanalysen in stratifizierten Gruppen für primäre und sekundäre Endpunkte
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht berichtet
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Stichprobengröße wurde basierend auf den Ergebnissen einer Phase-II-Studie bestimmt, die Fulvestrant mit oder ohne Dasatinib bei postmenopausalen Patientinnen mit HR-positivem metastatischem Brustkrebs untersuchte, die vorher mit einem Aromatase-Inhibitor behandelt worden waren. Das mediane PFS für Fulvestrant mono waren 5,3 Monate und für den Kombinationsarm 6,0 Monate. Darauf beruhend wurden für diese Studie 6,0 Monate medianes PFS für den Vergleichsarm angenommen. Für den Behandlungsarm wurde eine Steigerung um 56% zu einem medianen PFS von 9,38 Monaten für sinnvoll erachtet (entspricht einem HR von 0,64). Eine Gesamtzahl von 238 PFS-Ereignissen war nötig, um mit 90% Power ein HR von 0,64 bei einem einseitigen Signifikanzlevel von α=0,025 bestätigen zu können. Eine Gesamtstichprobengröße von etwa 417 Patientinnen (278 im Palbociclib+Fulvestrant-Arm und 139 im Placebo+Fulvestrant-Arm) war nötig, um die geplanten 238 PFS-Ereignisse zu erreichen. Dies erlaubte auch eine geplante Interimsanalyse des PFS, durchgeführt mit der vorgeplanten Haybittle-Peto-Wirksamkeitsgrenze ($z \geq 3$, p=0,00135). Die Stichprobengröße erlaubte auch einen Vergleich des sekundären Endpunkts OS. Das mediane OS für Frauen mit wiederkehrendem fortgeschrittenem oder metastatischem Brustkrebs, die mit Aromatase-Inhibitor und Fulvestrant Monotherapie behandelt wurden, wurde auf 24 Monate angenommen. Mit einem gesamten einseitigen α von 0,025 und einer Interimsanalyse des OS (mit etwa 97 Todesfällen zum Zeitpunkt der geplanten finalen PFS Analyse) hätte die Studie etwa 80% Power, um ein HR von 0,65 (das 54% Zunahme des medianen OS von 24 auf 37 Monate repräsentiert) zu erkennen, wenn 198 Todesfälle eingetreten sind.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von	Die Studie wurde mit einer Interimsanalyse

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	des primären Wirksamkeitsendpunkts geplant. Diese wurde durchgeführt, um ein vorzeitiges Beenden der Studie aufgrund zu geringer Wirksamkeit zu ermöglichen oder um die Stichprobengröße neu zu schätzen. Diese Interimsanalyse des PFS sollte durchgeführt werden, nachdem bei etwa143 Patientinnen ein Fortschreiten der Erkankung dokumentiert wurde oder der Todesfall eintrat (etwa 60% der erwarteten Gesamtzahl). Der Informationsanteil für die Interimsanalyse konnte bei Bedarf angepasst werden. Das OS wurde zum Zeitpunkt der PFS-Analyse hierarchisch auf Signifikanz getestet, wenn der primäre PFS-Endpunkt statistisch signifikant war zum Zeitpunkt der Interims- oder finalen Analyse. Das Hauptziel des hierarchischen Testens war, die PFS (primäre) und OS (sekundäre) Hypothese mit einer Gesamtfehlerrate, streng kontrolliert zum 0,025 Level. Die Sicherheit wurde ebenfalls bei der Interimsanalyse betrachtet.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Zuteilung wurde mit Hilfe einer interactive randomization technology (IRT) vorgenommen, die den Patientinnen eine Identifikationsnummer zuteilte und zur Zuteilung in die Behandlungsgruppen verwendet wurde.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde stratifiziert nach dokumentierter Sensitivität auf frühere hormonale Therapie (ja vs. nein), nach Menopausenstatus zu Studienbeginn (prä/perimenopausal vs. postmenopausal) und nach Vorhandensein von viszeralen Metastasen (ja vs. nein) (einbezogen Lunge, Leber, Hirn, pleurale oder peritonale Metastasen).
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. Die Geheimhaltung der Behandlungsfolge wurde hierdurch gewährleistet.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
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 Prä-Randomisierung 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 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.
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>Analysepopulationen:</u> Das ITT-Analysis-Set (Full-Analysis-Set) wurde für die Wirksamkeitsendpunkte Patientencharakteristika verwendet und schließt alle Patientinnen ein, die randomisiert und einer Studienmedikation zugeteilt wurden, unabhängig davon ob sie diese auch erhalten hatten. Die AT-Population/das Sicherheits-Analyse-Set schließt alle Patientinnen ein, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Dies wurde verwendet, um die Behandlungsanwendung, Compliance und Sicherheit zu messen. Wirksamkeits-endpunkte und Endpunkte zu klinischen Nutzen wurden ebenfalls an dieser Population untersucht. Das PRO-Analysis-Set bestand aus ITT-Patientinnen, die eine Baseline-Messung und mindestens eine Post-Baseline-Messung vor Studienende vollzogen hatten. Weitere Analyse-Sets waren pharmako-kinetische Analyse Sets und ein Biomarker Analyse Set.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Für Wirksamkeitsanalysen wurden Messungen der Radiologen und Prüfärzte als primäre Datenquelle verwendet. Zusätzlich führte eine unabhängige Gruppe verblindete Zweitanalysen der PFS-Daten durch. Hierdurch sollte ein eventueller Bias durch die Kenntnis von Nebenwirkungen und die damit verbundene vermutete Gruppenzuteilung erkannt werden. Diese Zweitanalyse wurde bei einer zufällig ausgewählten Gruppe von etwa 40% der Patientinnen durchgeführt (BICR-Population). <u>Statistische Analysen:</u> Für den primären Endpunkt PFS und den sekundären Endpunkt OS wurden Time-to-event-Analysen mit COX-Proportional-Hazard-Modellen (CPH-Modellen) zum Vergleich der beiden Behandlungsarme durchgeführt. Es wird jeweils ein einseitiger stratifizierter Log-Rank Test verwendet, (stratifiziert nach Vorhandensein von viszeralen Metastasen und Sensitivität auf vorherige Hormontherapie) und/oder mit einem unstratifizierten Log-Rank Test mit α=0,025 Gesamtsignifikanzlevel. HR und zweiseitige 95%-KI (gemäß der vielfältigen Anpassung an die finale Analyse für PFS und OS) wurde mit Hilfe der CPH-Modelle geschätzt. CPH-Modelle wurden benutzt, um die potenziellen Einflüsse der Stratifizierungsfaktoren zu evaluieren. Weiter wurden Einflüsse von Patientencharakteristika wie Alter, Rasse, Ethnie, ECOG-PS, geografische Region und ausgewählte Biomarker mittels einer Rückwärtsselektion in einem CPH-Modell mit der Behandlungsgruppe als feste Einflussgröße im Modell auf Ihre Relevanz hin untersucht. Interaktionen zwischen Behandlung und Faktoren wurden nur für die Faktoren durchgeführt, die in das finale Modell eingeschlossen wurden. Das geschätzte HR und ein zweiseitiges 95%-KI wurden dargestellt. Für jeden Behandlungsarm wurde die mediane Ereigniszeit und ein zweiseitiges 95%-KI für jedes Level der Stratifizierungsfaktoren und Baseline-Charakteristika dargestellt. Für Time-to-event-Endpunkte werden Kaplan-Meier Kurven dargestellt. Mediane Ereigniszeit und zweiseitiges 95%-KI werden für jeden Median dargestellt. Die Überlebenszeit wurde ebenfalls mit Kaplan-Meier-Kurven geschätzt und ein zweiseitiges log-transformiertes 95%-KI

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		berechnet. Für binäre Endpunkte wurden Punktschätzer der Raten jeder Behandlung berechnet und die korrespondierenden exakten zweiseitigen 95%-KI nach Clopper-Pearson berechnet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es wurden für PFS, OS und ORR Subgruppenanalysen nach Alter, geografischer Region, Rasse, Performance Status, Therapielinie, Biomarker und anderen als angemessenen erachteten Faktoren durchgeführt.
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 wurden	a) 521 Patienten Palbociclib+Fulvestrant: 347 Patienten Placebo+Fulvestrant: 174 Patienten b) 517 Patienten Palbociclib+Fulvestrant: 345 Patienten Placebo+Fulvestrant:172 Patienten c) 521 Patienten Palbociclib+Fulvestrant: 347 Patienten Placebo+Fulvestrant: 174 Patienten
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Zwischen 26.09.2013 und 26.08.2014 wurden 521 Frauen randomisiert. In der Nachuntersuchung wurden weiter alle drei Monate Informationen zum Überleben und zur Antikrebstherapie gesammelt. Erst alle drei Monate für die ersten neun Monate, dann alle sechs Monate ab der letzten Dosis der Studienmedikation. Datenschnitt war der 05.12.2014.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Ein externes Data Monitoring Committee (E-DMC) war verantwortlich für die permanente Überwachung der Wirksamkeit der Studienmedikation und Sicherheit der Patientinnen. Am 07.04.2015 traf sich das E-DMC und überprüfte die Ergebnisse der festgelegten Interimsanalyse. Da die Wirksamkeit bereits die festgelegte Grenze erreicht hatte schlug das E-DMC vor, die Studie vorzeitig zu beenden. Pfizer akzeptierte dies.
a: nach CONSORT 2010.		

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; AT: As treated; BICR: Blinded Independent Central Review; CBR: Clinical Benefit Response; CDK: Cyclin-abhängige Kinase; CEP17: Centromeric Probe for Chromosome 17; CPH: COX-Proportional Hazard; CT: Computertomografie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CYP: Cytochrom P450; DR: Ansprechdauer, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group; E-DMC: Externes Data Monitoring Committee; EKG: Elektrokardiogramm; ER: Östrogenrezeptor; FFPE: Formalin-Fixed Paraffin Embedded; FSH: Follikelstimulierendes Hormon; GI: Gastrointestinal; GnRH: Gonadotropin Releasing Hormon; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Randomization Technology; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; mTOR: mechanistic target of rapamycin; MRI: Magnetresonanztomografie; NCI: National Cancer Institute; ORR: Objektives Ansprechen; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PR: Progesteronrezeptor; PI3K: Phosphoinositid-3-Kinase; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; QT: Q-Welle und T-Welle (elektrokardiografischer Messwert); QTc: Frequenzkorrigierte QT-Zeit; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; RNA: Ribonukleinsäure; ULN: Oberer Grenzwert; USA: Vereinigte Staaten von Amerika; ZNS: Zentrales Nervensystem		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

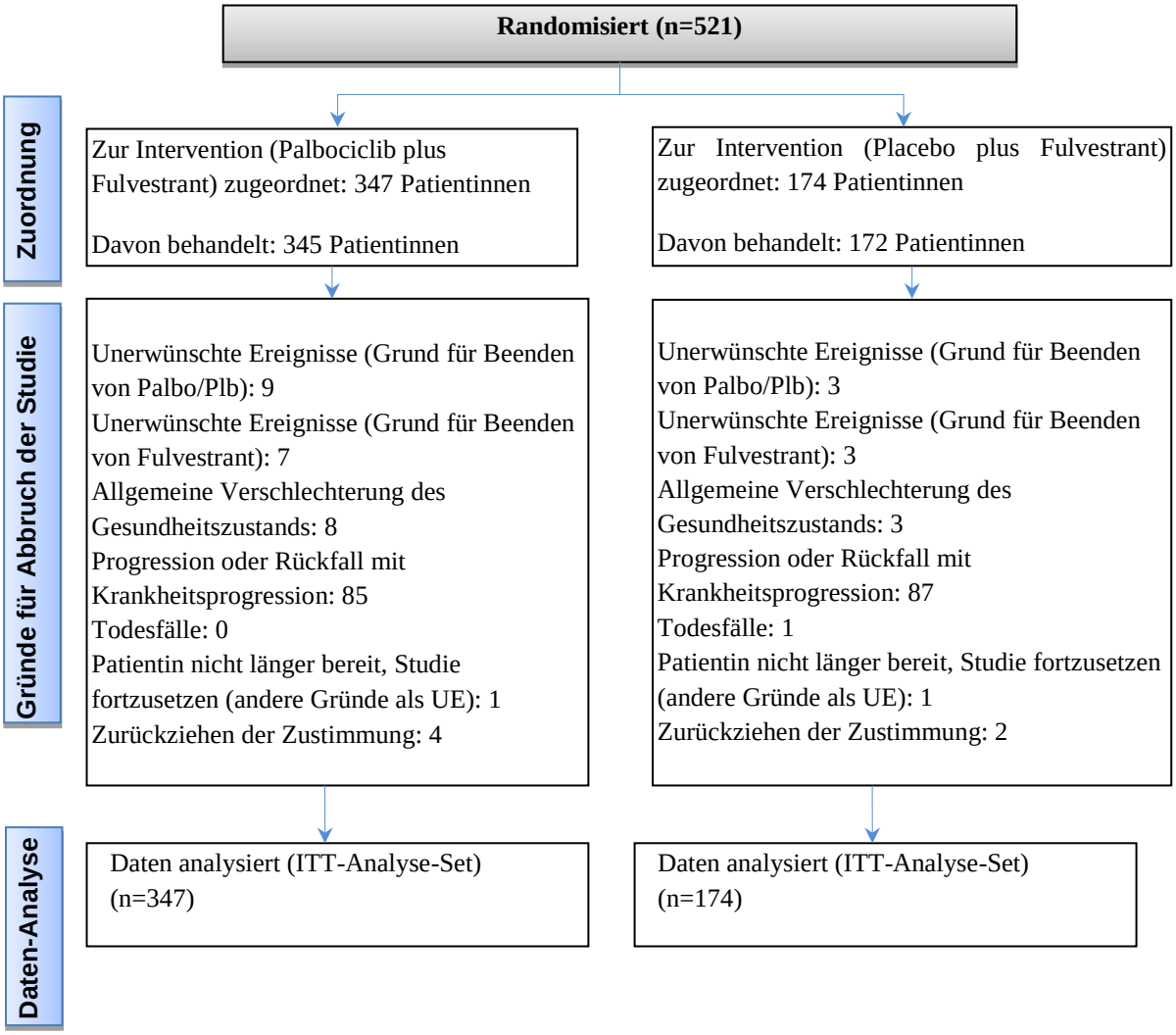

Abbildung 449: Patientenfluss in der Studie PALOMA-3

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 4-123 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PALOMA-3

Studie: PALOMA-3

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report - A5481023 (PALOMA-3) 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. 14.09.2015	CSR
Statistical Analysis Plan	SAP

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:

Bei der Studie PALOMA-3 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte 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 einer interaktiven Randomisierungstechnologie (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.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Zentrale Randomisierung über ein 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 PALOMA-3 handelt sich um eine randomisierte, verblindete Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat mittels einer 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: _Gesamtüberleben (OS)_____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

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 und die Patientinnen waren 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. 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 OS als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: _Progressionsfreies Überleben (PFS) _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

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 in die Behandlungsgruppe eingeteilt wurden, in die sie randomisiert wurden. 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 PFS als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: _ Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

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 in die Behandlungsgruppe eingeteilt wurden, in die sie randomisiert wurden. 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 Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: _Unerwünschte Ereignisse (UE)_____

In der Studie PALOMA-3 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 UEs.

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

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. Um den unterschiedlich langen Beobachtungsdauern Rechnung zu tragen, wurden Ereigniszeitanalysen durchgeführt. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie in Hinblick auf den Endpunkt UE als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität / Symptomatik: EORTC QLQ-C30

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

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 bei Behandlungsende den Anforderungen von ≥70% über die 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 / Symptomatik (EORTC QLQ-C30) als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität / Symptomatik: QLQ-BR23

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

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 bei Behandlungsende den Anforderungen von ≥70% über die 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 / Symptomatik (EORTC QLQ-BR23) als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Symptomatik: EQ-5D

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

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. 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.

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: