

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Ribociclib (Kisqali®)*

Novartis Pharma GmbH

### **Modul 4 A**

*Kombinationstherapie mit einem Aromatasehemmer zur  
Behandlung postmenopausaler Frauen mit HR-  
positivem und HER2-negativem lokal fortgeschrittenen  
oder metastasierten Brustkrebs als initiale endokrin-  
basierte Therapie*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>8</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>12</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>16</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	17
4.2 Methodik.....	32
4.2.1 Fragestellung.....	32
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	33
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	36
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	36
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	37
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	38
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	39
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	39
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	41
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	41
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	41
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	56
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	57
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	58
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	63
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	65
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	65
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	66
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	69
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	71
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	79
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	80
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	83
4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben (OS) – RCT.....	83
4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben (PFS) – RCT.....	90
4.3.1.3.1.3 Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie – RCT.....	97
4.3.1.3.1.4 Tumoransprechen – RCT.....	104
4.3.1.3.1.5 Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) – RCT.....	114

4.3.1.3.1.6	Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23) – RCT .....	124
4.3.1.3.1.7	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – RCT .....	132
4.3.1.3.1.8	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) – RCT .....	137
4.3.1.3.1.9	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23) – RCT .....	146
4.3.1.3.1.10	Verträglichkeit – RCT .....	153
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	169
4.3.1.3.2.1	Subgruppenanalysen zum Gesamtüberleben – RCT.....	170
4.3.1.3.2.2	Subgruppenanalysen zum Progressionsfreien Überleben – RCT ...	171
4.3.1.3.2.3	Subgruppenanalysen zur „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ – RCT .....	173
4.3.1.3.2.4	Subgruppenanalysen zum Tumoransprechen – RCT .....	173
4.3.1.3.2.5	Subgruppenanalysen zur Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ- C30) – RCT .....	175
4.3.1.3.2.6	Subgruppenanalysen zur Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ- BR23) – RCT .....	175
4.3.1.3.2.7	Subgruppenanalysen zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – RCT .....	176
4.3.1.3.2.8	Subgruppenanalysen zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) – RCT .....	176
4.3.1.3.2.9	Subgruppenanalysen zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23) – RCT .....	177
4.3.1.3.2.10	Subgruppenanalysen zur Verträglichkeit – RCT .....	177
4.3.1.3.2.11	Zusammenfassung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen – RCT .....	179
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	183
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	187
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	187
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	187
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	187
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	188
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	188
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	191
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	191
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	191
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	192
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	192
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	192
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	194
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	194
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	194
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	195
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	195

4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	195
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	196
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen .....	196
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	197
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	197
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	199
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	209
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	210
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	210
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	210
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	210
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	210
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	215
4.7	Referenzliste.....	215
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>226</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....</b>		<b>230</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>		<b>233</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....</b>		<b>234</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>		<b>261</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>		<b>277</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien für die Bewertung ..	18
Tabelle 4-2: Ausmaß des Zusatznutzens: Ribociclib + Letrozol vs. Letrozol .....	25
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien für die Bewertung ..	36
Tabelle 4-4: Akute Toxizitäten der „Chemotherapie“ (Auswahl* aus [54]) .....	49
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	66
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	66
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	69
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	70
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	72
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	73
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	74
Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	80
Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	81
Tabelle 4-14: Operationalisierung von „Gesamtüberleben“ .....	84
Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesamtüberleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	84
Tabelle 4-16: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	85
Tabelle 4-17: Operationalisierung von „Progressionsfreies Überleben“ .....	91
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Progressionsfreies Überleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	91
Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	92
Tabelle 4-20: Operationalisierung von „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ ..	98
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	98
Tabelle 4-22: Folgetherapien in der MONALEESA-2-Studie .....	99
Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	101

Tabelle 4-24: Operationalisierung von „Tumoransprechen“ .....	105
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Tumoransprechen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	106
Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt „Tumoransprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	107
Tabelle 4-27: Operationalisierung von „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“.....	115
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	116
Tabelle 4-29: Ergebnisse für „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung.....	117
Tabelle 4-30: Operationalisierung von „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23)“...	125
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	126
Tabelle 4-32: Ergebnisse für „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	127
Tabelle 4-33: Operationalisierung von „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ .....	133
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	134
Tabelle 4-35: Ergebnisse für „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	135
Tabelle 4-36: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“.....	138
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	139
Tabelle 4-38: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	140
Tabelle 4-39: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23)“ .....	147
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	148
Tabelle 4-41: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	149
Tabelle 4-42: Operationalisierung von „Verträglichkeit“ .....	154
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Verträglichkeit“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	155
Tabelle 4-44: Ergebnisse für „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Allgemeine unerwünschte Ereignisse .....	156
Tabelle 4-45: Ergebnisse für „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – spezifische unerwünschte Ereignisse .....	160
Tabelle 4-46: Erniedrigte Neutrophilenzahl, CTCAE-Klassifizierung.....	165

Tabelle 4-47: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus der Studie MONALEESA-2 .....	170
Tabelle 4-48: Subgruppen-Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	170
Tabelle 4-49: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Progressionsfreien Überleben“ aus der Studie MONALEESA-2.....	171
Tabelle 4-50: Subgruppen-Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“, Geographische Region und p16 über H-Score .....	172
Tabelle 4-51: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ aus der Studie MONALEESA-2 .....	173
Tabelle 4-52: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Tumoransprechen“ aus der Studie MONALEESA-2 .....	173
Tabelle 4-53: Subgruppen-Ergebnisse für den Endpunkt „Tumoransprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	173
Tabelle 4-54: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ aus der Studie MONALEESA-2 .....	175
Tabelle 4-55: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23)“ aus der Studie MONALEESA-2 .....	175
Tabelle 4-56: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ aus der Studie MONALEESA-2 .....	176
Tabelle 4-57: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ aus der Studie MONALEESA-2 .....	176
Tabelle 4-58: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23)“ aus der Studie MONALEESA-2 .....	177
Tabelle 4-59: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Verträglichkeit“ aus der Studie MONALEESA-2, Überkategorien .....	177
Tabelle 4-60: Subgruppen-Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“, Oberkategorien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	178
Tabelle 4-61: Subgruppenanalysen zur „Verträglichkeit“ aus der Studie MONALEESA-2, spezifische unerwünschte Ereignisse .....	179
Tabelle 4-62: Subgruppen mit Hinweis auf eine Interaktion .....	180
Tabelle 4-63: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	188
Tabelle 4-64: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	188
Tabelle 4-65: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	189
Tabelle 4-66: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	189
Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	190
Tabelle 4-68: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	190

Tabelle 4-69: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	192
Tabelle 4-70: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	193
Tabelle 4-71: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	193
Tabelle 4-72: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	195
Tabelle 4-73: Ausmaß des Zusatznutzens Ribociclib + Letrozol vs. Letrozol .....	203
Tabelle 4-74: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	209
Tabelle 4-75: Progressionsfreies(PFS <sub>REG</sub> ) und Gesamtüberleben .....	214
Tabelle 4-76: Für die Nutzenbewertung berücksichtigte Studien und Untersuchungen.....	215
Tabelle 4-77: Suchstrategie in MEDLINE (RCT mit Ribociclib bei Brustkrebs) .....	227
Tabelle 4-78: Suchstrategie in EMBASE (RCT mit Ribociclib bei Brustkrebs).....	228
Tabelle 4-79: Suchstrategie im COCHRANE Central Register of Controlled Trials (RCT mit Ribociclib bei Brustkrebs) .....	229
Tabelle 4-80: Studienregisterrecherche – Ausgeschlossene Studien mit Ausschlussgrund ..	234
Tabelle 4-81 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MONALEESA-2 .....	261
Tabelle 4-82 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MONALEESA-2.....	278

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	68
Abbildung 4-2: Design der Phase-III-Studie MONALEESA-2.....	77
Abbildung 4-3: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 29. Januar 2016 (Kaplan-Meier-Kurve) .....	87
Abbildung 4-4: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 02. Januar 2017 (Kaplan-Meier-Kurve) .....	88
Abbildung 4-5: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 29. Januar 2016 (Kaplan-Meier-Kurve).....	94
Abbildung 4-6: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 02. Januar 2017 (Kaplan-Meier-Kurve).....	95
Abbildung 4-7: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten nachfolgenden Chemotherapie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Kaplan-Meier-Kurve) ...	102
Abbildung 4-8: Ergebnisse für den Endpunkt „Tumoransprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 29. Januar 2016: Zeit bis zum ersten Ansprechen (Kaplan-Meier-Kurve) .....	110
Abbildung 4-9: Ergebnisse für den Endpunkt „Tumoransprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 29. Januar 2016: Dauer des Ansprechens (Kaplan-Meier-Kurve) .....	111
Abbildung 4-10: Ergebnisse für den Endpunkt „Tumoransprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 02. Januar 2017: Zeit bis zum ersten Ansprechen (Kaplan-Meier-Kurve) .....	112
Abbildung 4-11: Ergebnisse für den Endpunkt „Tumoransprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 02. Januar 2017: Dauer des Ansprechens (Kaplan-Meier-Kurve) .....	112
Abbildung 4-12: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Fatigue (Kaplan-Meier-Kurven).....	119
Abbildung 4-13: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Dyspnoe (Kaplan-Meier-Kurven).....	119
Abbildung 4-14: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schmerzen (Kaplan-Meier-Kurven).....	120
Abbildung 4-15: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schlaflosigkeit (Kaplan-Meier-Kurven).....	120

Abbildung 4-16: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Appetitverlust (Kaplan-Meier-Kurven).....	121
Abbildung 4-17: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Übelkeit/Erbrechen (Kaplan-Meier-Kurven) .....	121
Abbildung 4-18: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Obstipation (Kaplan-Meier-Kurven).....	122
Abbildung 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Diarrhö (Kaplan-Meier-Kurven).....	122
Abbildung 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Nebenwirkungen der systemischen Therapie (Kaplan-Meier-Kurven) .....	128
Abbildung 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Brustsymptome (Kaplan-Meier-Kurven).....	128
Abbildung 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Armsymptome (Kaplan-Meier-Kurven).....	129
Abbildung 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Belastung durch Haarausfall (Kaplan-Meier-Kurven) .....	129
Abbildung 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Kaplan-Meier-Kurven).....	135
Abbildung 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität (Kaplan-Meier-Kurven).....	141
Abbildung 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Körperliche Funktion (Kaplan-Meier-Kurven) .....	142
Abbildung 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Rollenfunktion (Kaplan-Meier-Kurven) .....	142
Abbildung 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Emotionale Funktion (Kaplan-Meier-Kurven) .....	143
Abbildung 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Kognitive Funktion (Kaplan-Meier-Kurven) .....	143

Abbildung 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Soziale Funktion (Kaplan-Meier-Kurven) .....	144
Abbildung 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Körperbild (Kaplan-Meier-Kurven) .....	150
Abbildung 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Sexuelle Funktion (Kaplan-Meier-Kurven) .....	150
Abbildung 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Sexueller Genuss (Kaplan-Meier-Kurven) .....	151
Abbildung 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Zukunftsperspektive (Kaplan-Meier-Kurven).....	151
Abbildung 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Kaplan-Meier-Kurven) .....	157
Abbildung 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Kaplan-Meier-Kurven).....	158
Abbildung 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Kaplan-Meier-Kurven) .....	158
Abbildung 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Kaplan-Meier-Kurven).....	159
Abbildung 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt „SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Kaplan-Meier-Kurven) .....	162
Abbildung 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt „SOC Herzerkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Kaplan-Meier-Kurven) .....	162
Abbildung 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt „Erkrankungen der Leber und Gallenblase“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Kaplan-Meier-Kurven) .....	163
Abbildung 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt „SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Kaplan-Meier-Kurven) ...	163
Abbildung 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt „SOC Untersuchungen (CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Kaplan-Meier-Kurven).....	164
Abbildung 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt „SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Kaplan-Meier-Kurven).....	164
Abbildung 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt „SOC Gefäßerkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Kaplan-Meier-Kurven) .....	165
Abbildung 4-46: Flow-Chart der Studie MONALEESA-2 (1. Datenschnitt 29. Januar 2016, geplante Interimsanalyse).....	275

Abbildung 4-47: Flow-Chart der Studie MONALEESA-2 (Datenschnitt 02. Januar 2017) . 276

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AE	Adverse event (unerwünschtes Ereignis (s. UE))
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V.
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AST	Aspartat-Aminotransferase
BCRP	Breast cancer resistance protein
BIRC	Blinded independent review committee (verblindetes unabhängiges Review-Komitee)
BSEP	Bile salt export pump
CBR	Clinical benefit rate (klinische Nutzenrate)
CDK	Cyclin dependent kinase (Cyclin-abhängige Kinase )
CDKi	CDK-Inhibitor
CISH	Chromosome in situ hybridization
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Complete response (vollständiges Ansprechen)
CSR	Clinical Study Report (Studienbericht)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom P450
DFS	Disease-free survival (krankheitsfreies Überleben)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e. V.
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
ECHO	Echokardiogramm
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group (Europäische Organisation für Krebsforschung und -behandlung)
eCRF	electronic Case Report Form
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer (Europäische Organisation für Krebsforschung und -behandlung )

EOT	End of treatment (Behandlungsende)
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	EuroQol 5 Dimensionen Questionnaire
ER	Estrogen receptor (Östrogenrezeptor)
ER+	östrogenrezeptorpositiv
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FACT	Functional Assessment of Cancer Therapy
FAS	Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Administration
FISH	Fluorescent in situ hybridization
FSH	Follikel stimulierendes Hormon
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor (Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor)
GIT	Gastrointestinaltrakt
HER	Human Epidermal Growth Factor Receptor (humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HR	Hormonrezeptor
HR	Hazard Ratio
HR+	hormonrezeptorpositiv
HRQoL	Health related quality of life (Gesundheitsbezogene Lebensqualität )
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
IHC	Immunohistochemie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IHC	Immunhistochemie
IRT	Interactive Response Technology (beinhaltet „Interactive Voice Response System“ und „Interactive Web Response System“)
ITT	Intention to treat
IVRS	Interactive Voice Response System
KI	Konfidenzintervall
LH-RH	Luteinizing hormone-releasing hormone

LH-RHa	Luteinizing hormone-releasing hormone agonist
LLN	Lower limit of normal (untere Grenze des Normwertes)
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction (linksventrikuläre Auswurfraction)
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities
MCID	Minimal clinically important difference
mRNA	messenger Ribonukleinsäure
MTC	Mixed Treatment Comparison
MUGA	Multiple Gated Acquisition
NCCN	National Cancer Center Network
NCI	National Cancer Institut
NSAI	Nonsteroidal Aromatase Inhibitors = nicht-steroidale Aromatasehemmer
n. e.	nicht erreicht
OCT	Organic cation transporter
OR	Odds Ratio
ORR	Overall response rate (Gesamtansprechrage)
OS	Overall survival (Gesamtüberleben)
PD	Progressive disease (fortschreitende Erkrankung)
PFS	Progression-free survival (Progressionsfreies Überleben)
PP	Per protocol
PPS	Per-protocol set
PR <sup>1</sup>	Partial response (partiellles Ansprechen)
PR	Progesteronrezeptor
PRO	Patient reported outcome (Patientenberichteter Endpunkt )
PS	Performance status
PT	Preferred Term
qd	quaqua die (einmal täglich)
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire-Core 30

<sup>1</sup> Die Abkürzung PR ist im Rahmen dieses Dossiers doppelt vergeben. Die Begriffe („partiellles Ansprechen“ und „Progesteron-Rezeptor“) sind jedoch so unterschiedlich, dass im jeweiligen Kontext eine Verwechslung ausgeschlossen ist.

QLQ-BR23	Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23
QoL	Quality of Life (Lebensqualität )
QTcF	QT-Intervall korrigiert nach der Methode von Fridericia
Rb	Retinoblastom
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RD	Risikodifferenz
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RR	Risk Ratio
SAE	Serious adverse event (schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (s. SUE))
SD	Stable disease (Stabile Erkrankung)
StD	Standard deviation (Standardabweichung )
SGB	Sozialgesetzbuch
SISH	Silver-enhanced in situ hybridization
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE(s)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
TMK	Tumorregister Mammakarzinom
TNM	Tumor-Node-Metastasis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTP	Time to progression (Zeit bis zur Progression)
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper limit of normal (Obere Grenze des Normwertes)
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem

#### 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 4.1)

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 es, das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens von Ribociclib (Kisqali®) in Kombination mit einem Aromatasehemmer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als initiale endokrinbasierte Therapie bei der Behandlung von postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor(HR)-positivem, humanen epidermalen Wachstumsfaktor Rezeptor 2(HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs auf Grundlage der besten verfügbaren Evidenz zu ermitteln.

Gemäß der Festlegung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) wird die zweckmäßige Vergleichstherapie dabei wie folgt definiert:

- Anastrozol oder Letrozol oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind

Die Bewertung soll hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte *Mortalität* (Gesamtüberleben), *Morbidität* (progressionsfreies Überleben, Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie, Tumoransprechen, Krankheitssymptomatik, Gesundheitszustand), *gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Verträglichkeit* erfolgen.

##### Datenquellen

Die Bewertung wurde auf Grundlage randomisierter kontrollierter klinischer Studien vorgenommen. Hierzu wurden alle Studien zu Ribociclib im vorliegenden Anwendungsgebiet gelistet, die an die Zulassungsbehörden übermittelt wurden bzw. an denen Novartis finanziell beteiligt ist oder war. Um einen möglichst vollständigen Studienpool für die Nutzenbewertung zu generieren, wurde außerdem eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane Library durchgeführt. Zusätzlich wurde in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR) und Klinische Prüfungen Pharmnet.Bund sowie über das International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal nach laufenden, abgeschlossenen und abgebrochenen Studien mit Ribociclib im Indikationsgebiet Brustkrebs gesucht. Die Auswahl der relevanten Studien wurde anhand von prädefinierten Selektionskriterien durch zwei Reviewer unabhängig voneinander vorgenommen.

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien für die Bewertung

<b>Einschlusskriterien</b>		
E1	Patientenpopulation	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, Brustkrebs, die noch keine systemische Therapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben
E2	Intervention	Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer
E3	Vergleichstherapie	Anastrozol oder Letrozol oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind
E4	Endpunkte	Mindestens einer der folgenden Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben</li> <li>• Progressionsfreies Überleben</li> <li>• Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie</li> <li>• Tumoransprechen</li> <li>• Krankheitssymptomatik</li> <li>• Gesundheitszustand</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Verträglichkeit</li> </ul>
E5	Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)
<b>Ausschlusskriterien</b>		
A1	Studientyp	Tierexperimentelle Studien, In-vitro-Untersuchungen, gesundheitsökonomische oder andere biomathematische Modellrechnungen
A2	Dokumentationstyp	Studien, für die weder eine Volltextpublikation noch ein Studienbericht oder ein ausführlicher Ergebnisbericht in einem Studienregister verfügbar sind oder für die noch keine Ergebnisse vorliegen, sowie Sekundärpublikation ohne neue Daten, Review, Comment, Konferenzabstract, Survey, Note, Editorial, Letter, Erratum, News
Abkürzungen: HER, Human Epidermal Growth Factor Receptor; HR, Hormonrezeptor; RCT, randomized controlled trial		

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

Da sie die höchste Ergebnissicherheit aufweisen, wurden ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen (Evidenzstufe 1b). Zur Bewertung der Aussagekraft der vorgelegten Nachweise wurde zudem das Verzerrungspotenzial der relevanten Studien beurteilt. Gemäß den Vorgaben der AM-NutzenV wurden dabei sowohl endpunktübergreifende als auch endpunktspezifische Aspekte berücksichtigt. Da nur eine Studie eingeschlossen wurde, war die Durchführung von Meta-Analysen nicht möglich.

### **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Die Bewertung beruht auf der randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie MONALEESA-2, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Ribociclib in Kombination mit Letrozol bei der Erstlinienbehandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenem, HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs untersucht wurden. In Übereinstimmung mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie erhielten Patientinnen im Kontrollarm den Aromatasehemmer Letrozol.

Für die patientenrelevanten Endpunkte lassen sich die Ergebnisse<sup>2</sup> wie folgt zusammenfassen (Tabelle 4-2):

#### Gesamtüberleben

In Bezug auf das Gesamtüberleben zeigte sich bislang kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen, allerdings zeichnete sich ein deutlicher Trend zu einem verlängerten Gesamtüberleben unter Ribociclib in Kombination mit Letrozol ab (HR = 0,75 [0,52; 1,08]; p = 0,059). Für das Gesamtüberleben zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Stratifizierungsmerkmal „Leber- und/oder Lungenmetastasen“. In der Subgruppe der Patientinnen ohne Leber- und/oder Lungenmetastasen war der Vorteil der Ribociclib + Letrozol-Therapie statistisch signifikant (HR = 0,53 [0,29; 0,998]; p = 0,046). In der Studie MONALEESA-2 umfasste diese Subgruppe 44,2 % der Studienpopulation. Für Patientinnen mit Leber- und/oder Lungenmetastasen ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR = 0,91 [0,57; 1,43]; p = 0,672).

Hinsichtlich der Aussagekraft der Subgruppen-Ergebnisse ist mit hinreichend hoher Sicherheit von unterschiedlichen Therapieeffekten in der Subgruppe der Patientinnen mit Leber- und/oder Lungenmetastasen bzw. jener ohne Leber- und/oder Lungenmetastasen auszugehen, da

- für das Subgruppenmerkmal „Leber- und/oder Lungenmetastasen“ bei mehreren Endpunkten ein positiver Interaktionstest mit gleichgerichteten Effekten in den einzelnen Subgruppen auftrat,
- das Merkmal ein bekannter krankheitsspezifischer Effektmodifikator ist und somit eine biologische Rationale für einen unterschiedlichen Effekt in den jeweiligen Subgruppen vorliegt,
- es sich bei dem Merkmal um einen Stratifizierungsfaktor der Randomisierung handelt.

---

<sup>2</sup> Signifikanztests:

- Analysen der Gesamtpopulation für die Endpunkte OS, PFS und Tumoransprechen: einseitiger p-Wert basierend auf einem Logrank-Test bzw. Cochran-Mantel-Haenzel Chi-Quadrat Test entsprechend der Planung im Studienprotokoll (Signifikanzniveau 0,025).
- Analyse der Gesamtpopulation für alle weiteren Endpunkte und aller Subgruppen: zweiseitiger p-Wert zum Signifikanzniveau 0,05.

### Progressionsfreies Überleben

Für den primären Studienendpunkt, das progressionsfreie Überleben, ergab sich ein deutlicher Vorteil für die Therapie mit Ribociclib in Kombination mit Letrozol. So verlängerte sich das mediane progressionsfreie Überleben von 16,0 Monaten im Letrozol-Arm auf 25,3 Monate im Ribociclib plus Letrozol-Arm, was einer statistisch signifikanten Senkung des Risikos für Progression oder Tod um 43% entspricht (HR = 0,57 [0,46; 0,70];  $p < 0,001$ ).

### Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie

Wie die Analyse der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie ergab, war die Einleitung einer Chemotherapie im Ribociclib + Letrozol-Arm signifikant später erforderlich als im Kontrollarm der Studie (HR = 0,65 [0,50; 0,85];  $p = 0,001$ ).

### Tumoransprechen

Sowohl die Gesamtansprechraten als auch die klinische Nutzenraten waren mit 42,5% (vs. 28,7%) und 79,9% (vs. 73,1%) in der Ribociclib + Letrozol-Gruppe statistisch signifikant höher als in der Vergleichsgruppe ( $p < 0,001$  bzw.  $p = 0,018$ ) und bestätigen damit die Überlegenheit der Therapie mit Ribociclib. Für die Gesamtansprechraten ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Stratifizierungsmerkmal „Leber- und/oder Lungenmetastasen“. Die Gesamtansprechraten für Patientinnen ohne Leber- und/oder Lungenmetastasen war im Ribociclib + Letrozol-Arm statistisch signifikant höher als im Letrozol-Arm (RR = 2,1 [1,4; 3,2];  $p < 0,001$ ). Für Patientinnen mit Leber- und/oder Lungenmetastasen lag dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied vor. Das bessere Ansprechen der Patientinnen ohne Leber- und/oder Lungenmetastasen ist eine mögliche Erklärung für den signifikanten Vorteil beim Gesamtüberleben dieser Subpopulation.

### Krankheitssymptomatik

Die krankheitsbedingten Symptome wurden in der Studie MONALEESA-2 mittels der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 sowie über das indikationsspezifische Ergänzungsmodul EORTC QLQ-BR23 erfasst. Aufgrund der variablen Beobachtungszeiten in den Studienarmen erfolgte die Auswertung für alle patientenberichteten Endpunkte auf Basis von Überlebenszeitanalysen. Signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen wurden für die Krankheitssymptomatik nicht beobachtet.

### Gesundheitszustand

Die Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemessen mit der visuellen Analogskala des EQ-5D ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mittels der Lebensqualitätsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 sowie des krankheitsspezifischen Ergänzungsmoduls EORTC BR-23 erhoben. Auf Basis der Zeit bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

### Verträglichkeit

Für nahezu alle Patientinnen in beiden Studienarmen der Studie MONALEESA-2 wurde ein unerwünschtes Ereignis dokumentiert (Ribociclib + Letrozol-Arm: 99,1 %, Letrozol-Arm: 97,6 %). Da die mediane Behandlungs- und damit Beobachtungsdauer im Ribociclib + Letrozol-Arm deutlich länger war als im Vergleichsarm (medianes Follow-up: 21,2 Monate vs. 15,1 Monate), wurde für alle Operationalisierungen eine Auswertung der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses mit Hilfe von Überlebenszeitanalysen durchgeführt.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, traten unter Ribociclib + Letrozol signifikant früher auf. Die beobachteten Effekte bezüglich schwerer UE und SUE wurden maßgeblich durch Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (vor allem Neutropenien) bestimmt. Neutropenien sind eine dosisabhängige Nebenwirkung der CDK4/6-Inhibition. Sie sind transient und reversibel.

Hinsichtlich der wirkstoffspezifischen unerwünschten Ereignisse auf Grundlage der SOC (Systemorganklassen) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ribociclib + Letrozol für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, (CTCAE-Grad 3/4)“ (vor allem Neutropenien und Leukopenien). Neutropenien der CTCAE-Grade 3 und 4 sind therapie relevant, weil unmittelbar Maßnahmen (z. B. Dosisanpassungen, Kontrolluntersuchungen) ergriffen werden müssen, um der Neutropenie entgegenzuwirken bzw. einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes, wie z. B. dem Übergang in eine febrile Neutropenie, vorzubeugen. Neutropenien werden mittels labortechnischer Verfahren diagnostiziert und sind nicht unmittelbar für den Patienten wahrnehmbar. Das für die Patientinnen spürbare Konzept zur Abbildung der Neutropenien sind Infektionen. Für die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ribociclib + Letrozol, allerdings war die Größe des Effekts geringfügig (HR = 1,24 [1,00; 1,53]; p = 0,045). Febrile Neutropenien traten mit einer Häufigkeit von 1,2 % unter der Therapie mit Ribociclib + Letrozol nur selten auf und bewirkten in keinem Fall einen Therapieabbruch.

Bezüglich der SOC „Untersuchungen (CTCAE-Grad 3/4)“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ribociclib + Letrozol, der neben einer Verminderung der Neutrophilen- sowie Leukozytenzahl maßgeblich auf erhöhte Aminotransferase-Werte (AST/ALT) zurückzuführen ist. Für die Systemorganklasse „Erkrankungen der Leber und der Gallenblase“, die die für die Patientinnen unmittelbar spürbaren Folgen der Hepatotoxizität erfasst, ergab sich dagegen kein statistisch signifikanter

Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. QT-Verlängerungen, die neben Neutropenien und der hepatobiliären Toxizität von der EMA als besonderes Sicherheitsrisiko beschrieben wurden, werden ebenfalls über die SOC „Untersuchungen“ erfasst. Eine Grad 3/4 QT-Verlängerung trat unter der Therapie mit Ribociclib + Letrozol mit einer Häufigkeit von 0,9 %<sup>3</sup> jedoch nur selten auf. In Bezug auf die SOC „Herzerkrankungen“ und „Gefäßerkrankungen“, über die patientenrelevante kardiovaskuläre Ereignisse erfasst werden, ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Für die SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Kombinationstherapie von Ribociclib und Letrozol (HR = 0,77 [0,64; 0,93]; p = 0,006), der maßgeblich auf eine Vermeidung muskuloskelettaler Schmerzen zurückzuführen ist.

### Zusammenfassung

Wie die vorgelegten Daten zeigen, führt die Therapie mit Ribociclib + Letrozol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit einem deutlichen Trend zu einem verlängerten Gesamtüberleben, der in der Subgruppe der Patientinnen ohne Leber- und/oder Lungenmetastasen statistisch signifikant ist, einer signifikanten Senkung des Progressionsrisikos, einer Verbesserung des Tumoransprechens sowie einer Verzögerung der Notwendigkeit zum Einsatz einer zytotoxischen Chemotherapie, ohne dass es dabei zu einer signifikanten Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch unerwünschte Ereignisse kommt.

### **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Die Nutzenbewertung beruht auf der randomisierten kontrollierten Studie MONALEESA-2, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Ribociclib + Letrozol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Letrozol, bei Patientinnen der Zielpopulation evaluiert wurden. Aufgrund der hohen Evidenzstufe (Evidenzstufe Ib), der guten Studienqualität sowie der Validität der herangezogenen Endpunkte ist die Aussagekraft der Nachweise als „hoch“ einzustufen. Eine valide Beurteilung des Zusatznutzens ist deshalb mit hoher Ergebnissicherheit möglich. Aufgrund der erbrachten Nachweise begründet sich der Zusatznutzen von Ribociclib + Letrozol gegenüber der Letrozol-Monotherapie im Hinblick auf die Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit dabei wie folgt:

#### Mortalität

Für das Gesamtüberleben besteht bislang kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen, allerdings zeichnete sich ein deutlicher Trend zu einem verlängerten Gesamtüberleben unter der Therapie mit Ribociclib + Letrozol ab (HR = 0,75 [0,52; 1,08];

---

<sup>3</sup> 3 Fälle, im Vergleich zu einem Fall in der Vergleichsgruppe.

$p = 0,059$ ). Für Patientinnen ohne Leber- und/oder Lungenmetastasen ergibt sich ein Zusatznutzen von Ribociclib + Letrozol aus einer annähernden Halbierung des Mortalitätsrisikos (HR = 0,53 [0,29; 0,998];  $p = 0,046$ ). Unter der Kombination wird somit eine im vorliegenden Anwendungsgebiet bislang nicht erreichte moderate Verlängerung der Überlebensdauer erzielt. Gemäß den Vorgaben der AM-NutzenV und der Bewertungspraxis des G-BA ist der Zusatznutzen von Ribociclib + Letrozol in der Dimension „Mortalität“ für die genannte Subgruppe als **beträchtlich** einzustufen.

### Morbidität

Für das progressionsfreie Überleben zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für Ribociclib + Letrozol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (HR = 0,57 [0,46; 0,70];  $p < 0,001$ ). Dabei handelt es sich um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV:

- In der klinischen Versorgung hat eine Tumorprogression direkte und unmittelbare Konsequenzen, die sowohl als therapierelevant als auch als patientenrelevant betrachtet werden. Hierzu zählen u. a. Maßnahmen, die zwingend ergriffen werden müssen, z. B. Kontrolluntersuchungen in kurzen Zeitabständen und/oder ein Abbruch bzw. Wechsel der antineoplastischen Therapie, um dem Fortschreiten der Erkrankung entgegenzuwirken.
- Das progressionsfreie Überleben ist aus Sicht der Patientinnen ein relevanter Endpunkt. In einer Patientenpräferenz-Studie stuften Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens als das nach dem Gesamtüberleben zweitwichtigste Behandlungsergebnis ein. Diese Beobachtung stimmt überein mit Untersuchungen, die zeigen, dass alleine aufgrund des Wissens um eine drohende Krankheitsprogression Ängste und Depressionen auftreten können.
- Das progressionsfreie Überleben ist ein valider Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben. In der vorgelegten Validierungsstudie im Anwendungsgebiet HR-positives/HER2-negatives, metastasiertes Mammakarzinom wurde auf Basis metaanalytischer Zusammenfassungen von randomisierten Studien auf Endpunktebene eine statistisch signifikante Korrelation zwischen PFS und OS gezeigt. Bestätigt wird der Zusammenhang durch eine Auswertung eines deutschen Tumorregisters zum Mammakarzinom. In dieser Analyse hatten Patientinnen mit einem kürzeren progressionsfreien Überleben während der initialen endokrinen Therapie ein kürzeres Gesamtüberleben als solche mit längerem progressionsfreiem Überleben.

Neben der Verlängerung des progressionsfreien Überlebens bestätigten auch statistisch signifikant höhere Tumoransprechraten die Überlegenheit der Therapie mit Ribociclib.

Für Patientinnen, die sich in einer frühen Phase des Verlaufs der fortgeschrittenen/metastasierten Brustkrebserkrankung befinden und bisher in diesem Krankheitsstadium nur mit einer endokrinen Therapie behandelt worden sind, ist die

Verzögerung der Behandlung mit einer zytotoxischen Chemotherapie, die mit insbesondere myelosuppressiven, aber auch weiteren relevanten Nebenwirkungen sowie mit einer intravenösen Applikation verbunden sein kann und den Übergang in eine weiter fortgeschrittenes Krankheitsstadium signalisiert, von Relevanz. Die Einleitung einer Chemotherapie war im Ribociclib + Letrozol-Behandlungsarm signifikant später erforderlich als im Kontrollarm (HR = 0,65 [0,50; 0,85]; p = 0,001).

Für die Endpunkte zur Krankheitssymptomatik und zum Gesundheitszustand ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Zu berücksichtigen ist, dass viele Patientinnen in der betrachteten frühen Phase des Krankheitsverlaufs keine bzw. eine nur schwach ausgeprägte Symptomatik aufweisen. Zudem ist es Ziel der Behandlung, durch regelmäßige Kontrollen frühzeitig eine Tumorprogression zu erkennen und die Therapie umzustellen, bevor es zu einer stärkeren Ausprägung von Symptomen und einer damit einhergehenden deutlichen Verschlechterung der Lebensqualität kommt. Zur Bewertung des Zusatznutzens sind diese Endpunkte in der vorliegenden Indikation daher nur von eingeschränkter Aussagekraft.

Nach den Kriterien der AM-NutzenV sowie unter Berücksichtigung der Größe der beobachteten Effekte ergibt sich insgesamt in der Nutzenkategorie „Morbidity“ ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Ribociclib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

#### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Ergebnisse zu Lebensqualitätsparametern ergaben keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Der Zusatznutzen in der Kategorie „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ ist daher als **nicht belegt** einzustufen. Analog zu den Endpunkten zur Krankheitssymptomatik und zum Gesundheitszustand sind diese Endpunkte in der vorliegenden Indikation nur von eingeschränkter Aussagekraft.

#### Verträglichkeit

Bei den Nebenwirkungen liegt hinsichtlich der Endpunkte „schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)“, „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ und „Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten“, ein statistisch signifikanter Nachteil von Ribociclib + Letrozol vor: HR = 4,21 [3,40; 5,21]; p < 0,001, HR = 1,65 [1,17; 2,34]; p = 0,004 und HR = 4,23 [2,31; 7,74]; p < 0,001. Die Unterschiede wurden maßgeblich durch Veränderungen von Laborparametern (insbesondere Neutropenien) bestimmt. Diese sind transient und reversibel. Die Betrachtung von Systemorganklassen, die substanzspezifische, für die Patienten wahrnehmbare Ereignisse erfassen, ergab keine bzw. nur geringe Unterschiede zuungunsten und zugunsten von Ribociclib + Letrozol. Insbesondere führten die unerwünschten Ereignisse im Vergleich zu Letrozol nicht zu einer Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. In der Gesamtschau werden die Nebenwirkungen als bedeutsam, aber überwiegend als transient und behandelbar eingestuft und rechtfertigen daher **keine Herabstufung** des Ausmaßes des Zusatznutzens.

Fazit

Der Zusatznutzen von Ribociclib + Letrozol gegenüber Letrozol bei der Behandlung von postmenopausalen Frauen mit einem HR-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom ergibt sich aus der Verlängerung des Gesamtüberlebens (Subpopulation „Patientinnen ohne Leber- und/oder Lungenmetastasen“), der Verzögerung der Krankheitsprogression, der Erhöhung der Remissionsraten sowie der Hinauszögerung der Notwendigkeit einer Chemotherapie. Nach den Vorgaben der AM-NutzenV sowie unter Berücksichtigung der Effektstärken, des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung ist der Zusatznutzen von Ribociclib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie damit für alle Patientinnen im zugelassenen Anwendungsgebiet mit hoher Aussagesicherheit als **beträchtlich** einzustufen.

Tabelle 4-2: Ausmaß des Zusatznutzens: Ribociclib + Letrozol vs. Letrozol

Endpunktkategorie Endpunkt Subgruppenmerkmal Subgruppe	Ribociclib + Letrozol vs. Letrozol Effektschätzer [95%-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit*	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Mortalität</b>		
<b>Gesamtüberleben</b>		
Gesamtpopulation	Median (Monate): n. e. vs. 33,0 HR: 0,75 [0,52; 1,08] p = 0,059 <sup>†</sup>	
<b>Leber- und/oder Lungenmetastasen</b>		
Ja	Median (Monate): n. e. vs. 33,0 HR: 0,91 [0,57; 1,43] p = 0,672	Zusatznutzen nicht belegt
Nein	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,53 [0,29; 0,998] p = 0,046 Wahrscheinlichkeit: hoch	<b>Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich</b>
<b>Morbidität</b>		
<b>Progressionsfreies Überleben</b>	Median (Monate): 25,3 vs. 16,0 HR: 0,57 [0,46; 0,70] p < 0,001 <sup>†</sup> Wahrscheinlichkeit: hoch	<b>Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich</b>
<b>Zeit bis zur ersten (nächsten) Chemotherapie</b>	Median (Monate): n. e. vs. 33,0 HR: 0,65 [0,50; 0,85] p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch <sup>‡</sup>	<b>Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich</b>

<b>Endpunktkategorie</b> <b>Endpunkt</b> <b>Subgruppenmerkmal</b> <b>Subgruppe</b>	<b>Ribociclib + Letrozol vs. Letrozol</b> <b>Effektschätzer [95%-KI]</b> <b>p-Wert</b> <b>Wahrscheinlichkeit*</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
<b>Tumoransprechen</b>		
<b>Gesamtansprechrates (ORR)</b>		
Gesamtpopulation	42,5% vs. 28,7% RR: 1,5 [1,2; 1,8] p < 0,001 <sup>†</sup>	
<b>Leber- und/oder Lungenmetastasen</b>		
Ja	46,7% vs. 37,2% RR: 1,3 [1,0; 1,6] p = 0,063	Zusatznutzen nicht belegt
Nein	37,5% vs. 17,5% RR: 2,1 [1,4; 3,2] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch	<b>Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich</b>
<b>Klinische Nutzenrate (CBR)</b>	79,9% vs. 73,1% RR: 1,1 [1,0; 1,2] p = 0,018 <sup>†</sup> Wahrscheinlichkeit: hoch	<b>Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich</b>

Endpunktkategorie Endpunkt Subgruppenmerkmal Subgruppe	Ribociclib + Letrozol vs. Letrozol Effektschätzer [95%-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit*	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung**</b>		
<b>Fatigue</b>	Median (Monate): 33,6 vs. n. e. HR: 0,91 [0,67; 1,24] p = 0,564	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Dyspnoe</b>	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 2,08 [0,99; 4,41] p = 0,0503	
<b>Schmerzen</b>	Median (Monate): 33,6 vs. 30,6 HR: 0,79 [0,55; 1,15] p = 0,216	
<b>Schlaflosigkeit</b>	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 1,21 [0,69; 2,12] p = 0,506	
<b>Appetitverlust</b>	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,89 [0,47; 1,70] p = 0,719	
<b>Übelkeit/Erbrechen</b>	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,83 [0,40; 1,72] p = 0,609	
<b>Obstipation</b>	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,85 [0,38; 1,90] p = 0,686	
<b>Diarrhö</b>	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 1,05 [0,32; 3,45] p = 0,938	
<b>Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23) – Zeit bis zur Verschlechterung**</b>		
<b>Nebenwirkungen der systemischen Therapie</b>	Median (Monate): 22,0 vs. 22,1 HR: 1,19 [0,94; 1,50] p = 0,159	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Brustsymptome</b>	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 1,09 [0,65; 1,83] p = 0,732	
<b>Armsymptome</b>	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,68 [0,43; 1,08] p = 0,104	
<b>Belastung durch Haarausfall</b>	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 3,69 [0,79; 17,21]	

<b>Endpunktkategorie</b> <b>Endpunkt</b> <b>Subgruppenmerkmal</b> <b>Subgruppe</b>	<b>Ribociclib + Letrozol vs. Letrozol</b> <b>Effektschätzer [95%-KI]</b> <b>p-Wert</b> <b>Wahrscheinlichkeit*</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
	p = 0,074	
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – Zeit bis zur Verschlechterung<sup>§</sup></b>		
<b>VAS Score</b>	Median (Monate): n. e. vs. 28,0 HR: 0,99 [0,72; 1,37] p = 0,960	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung<sup>§</sup></b>		
<b>Allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität</b>	Median (Monate): 27,7 vs. 27,6 HR: 0,91 [0,69; 1,19] p = 0,481	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Körperliche Funktion</b>	Median (Monate): 30,3 vs. n. e. HR: 1,04 [0,77; 1,41] p = 0,805	
<b>Rollenfunktion</b>	Median (Monate): 32,0 vs. n. e. HR: 0,93 [0,69; 1,25] p = 0,629	
<b>Emotionale Funktion</b>	Median (Monate): 28,8 vs. n. e. HR: 0,83 [0,62; 1,12] p = 0,227	
<b>Kognitive Funktion</b>	Median (Monate): 27,7 vs. 27,6 HR: 0,89 [0,68; 1,16] p = 0,376	
<b>Soziale Funktion</b>	Median (Monate): 28,8 vs. n. e. HR: 1,00 [0,73; 1,36] p = 0,979	

Endpunktkategorie Endpunkt Subgruppenmerkmal Subgruppe	Ribociclib + Letrozol vs. Letrozol Effektschätzer [95%-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit*	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23) – Zeit bis zur Verschlechterung<sup>§</sup></b>		
<b>Körperbild</b>	Median (Monate): 30,4 vs. 32,4 HR: 1,31 [0,97; 1,77] p = 0,081	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Sexuelle Funktion</b>	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,73 [0,49; 1,07] p = 0,104	
<b>Sexueller Genuss</b>	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 1,46 [0,52; 4,11] p = 0,476	
<b>Zukunftsperspektive</b>	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,79 [0,55; 1,14] p = 0,208	
<b>Verträglichkeit</b>		
<b>Unerwünschte Ereignisse – Zeit bis zum (ersten) Ereignis</b>		
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)</b>		
Gesamtpopulation	Median (Monate): 1,0 vs. n. e. HR: 4,21 [3,40; 5,21] p < 0,001	
<b>Leber- und/oder Lungenmetastasen</b>		
Ja	Median (Monate): 1,0 vs. n. e. HR: 5,25 [3,91; 7,05] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	<b>Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens</b>
Nein	Median (Monate): 1,0 vs. 21,2 HR: 3,28 [2,40; 4,47] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	<b>Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens</b>
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b>	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 1,65 [1,17; 2,34] p = 0,004 Wahrscheinlichkeit: niedrig	<b>Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens</b>
<b>Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse</b>	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 4,23 [2,31; 7,74] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	<b>Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens</b>

<b>Endpunktkategorie</b> <b>Endpunkt</b> <b>Subgruppenmerkmal</b> <b>Subgruppe</b>	<b>Ribociclib + Letrozol vs. Letrozol</b> <b>Effektschätzer [95%-KI]</b> <b>p-Wert</b> <b>Wahrscheinlichkeit*</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
<b>Spezifische unerwünschte Ereignisse (SOC) – Zeit bis zum (ersten) Ereignis</b>		
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad 3/4)</b>	Median (Monate): 13,1 vs. n. e. HR: 26,89 [13,76; 52,56] p < 0,001  Wahrscheinlichkeit: niedrig	<b>Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens</b>
<b>Herzerkrankungen</b>	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 1,38 [0,81; 2,35] p = 0,231	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
<b>Erkrankungen der Leber und der Gallenblase</b>	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 1,41 [0,63; 3,13] p = 0,401	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	Median (Monate): 8,8 vs. 12,9 HR: 1,24 [1,00; 1,53] p = 0,045  Wahrscheinlichkeit: niedrig	<b>Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens</b>
<b>Untersuchungen (CTCAE-Grad 3/4)</b>	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 5,47 [3,61; 8,29] p < 0,001  Wahrscheinlichkeit: niedrig	<b>Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens</b>
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	Median (Monate): 7,4 vs. 4,0 HR: 0,77 [0,64; 0,93] p = 0,006  Wahrscheinlichkeit: hoch <sup>§</sup>	<b>Geringerer Schaden, Ausmaß: gering</b>
<b>Gefäßerkrankungen</b>	Median (Monate): 26,7 vs. 19,4 HR: 0,87 [0,69; 1,10] p = 0,246	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
<p>* Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen</p> <p>† p-Wert aus einem einseitigen Test zum Signifikanzniveau von 0,025</p> <p>‡ Einstufung der Ergebnissicherheit als „hoch“, da sowohl Richtung als auch Größe der beobachteten Effekte mit denen von Zielgrößen mit niedrigem Verzerrungspotenzial wie dem progressionsfreien Überleben und dem Tumoransprechen korrelieren, die wiederum in direktem Zusammenhang mit dem Beginn einer Chemotherapie stehen</p> <p>** eine Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen</p> <p>§ Eine Verminderung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen</p> <p>§ Einstufung der Ergebnissicherheit als „hoch“, da trotz der längeren Beobachtungsdauer im Ribociclib-Arm weniger Ereignisse auftraten</p>		

<b>Endpunktkategorie</b> <b>Endpunkt</b> <b>Subgruppenmerkmal</b> <b>Subgruppe</b>	<b>Ribociclib + Letrozol vs. Letrozol</b> <b>Effektschätzer [95%-KI]</b> <b>p-Wert</b> <b>Wahrscheinlichkeit*</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Abkürzungen: CBR, clinical benefit rate; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-BR23, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D, European Quality of Life-5 Dimensions; HR, Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht; ORR, overall response rate; RR, Risk Ratio; SOC, System Organ Class; VAS, visuelle Analogskala		

## 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 es, das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens von Ribociclib (Kisqali®) in Kombination mit einem Aromatasehemmer im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als initiale endokrin-basierte Therapie bei der Behandlung von postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor(HR)-positivem, humanen epidermalen Wachstumsfaktor Rezeptor 2(HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs auf Grundlage der besten vorhandenen Evidenz zu beurteilen.

Gemäß der Festlegung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) wird die zweckmäßige Vergleichstherapie dabei wie folgt definiert:

- Anastrozol oder Letrozol oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind.

Die Bewertung erfolgt auf Basis patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien *Mortalität* (Gesamtüberleben), *Morbidität* (progressionsfreies Überleben, Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie, Tumoransprechen, Krankheitssymptomatik, Gesundheitszustand), *gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Verträglichkeit*. Die

Operationalisierungen der Endpunkte und Angaben zur Validität erfolgen in Abschnitt 4.2.5.2.

Die vorliegende Evidenz wird nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin systematisch zusammengestellt und auf ihre Aussagekraft hin bewertet. Die formulierte medizinische Fragestellung ist die Basis für die Ableitung der Ein- und Ausschlusskriterien für bewertungsrelevante Studien. Die in der Fragestellung enthaltenen Konkretisierungen zu Patientenpopulation, Intervention, Komparator, Endpunkten und Studientypen werden im folgenden Kapitel 4.2.2 detailliert dargestellt.

#### **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.*

Entsprechend den Vorgaben (s. o.) und den Standards der evidenzbasierten Medizin wurden zur Definition der Kriterien für den Einschluss von Studien, die für die Nutzenbewertung von Ribociclib relevant sind, folgende Aspekte berücksichtigt:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientyp
- Dokumentationstyp

Die festgelegten Kriterien richten sich nach der oben formulierten Fragestellung zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Ribociclib (Kisqali®).

### **Patientenpopulation**

Die Patientenpopulation umfasst postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die bislang noch keine systemische Therapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben [1]. Entsprechend der Definition des G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs zu Ribociclib befinden sich die Patientinnen in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung, in dem eine Therapie mit kurativer Zielsetzung nicht mehr indiziert ist [2].

### **Intervention**

Die Intervention ist Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer. Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung für Ribociclib 600 mg 1x täglich an den Tagen 1 – 21 eines 28-Tage-Zyklus [1].

Der Aromatasehemmer wird kontinuierlich während des 28-tägigen Zyklus einmal täglich eingenommen.

### **Vergleichstherapie**

Studienkomparator kann eine der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien im Anwendungsgebiet sein. Auf eine zulassungskonforme Dosierung gemäß Fachinformation ist zu achten.

### **Endpunkte**

Als Zielgrößen zum Nachweis des Zusatznutzens sollen patientenrelevante Endpunkte herangezogen werden, die nach der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen zuzuordnen sind. Für das vorliegende Dossier werden daher folgende Endpunkte definiert:

#### *Mortalität*

- Gesamtüberleben (OS)

#### *Morbidität*

- Progressionsfreies Überleben (PFS)
- Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie
- Tumoransprechen

- Krankheitssymptomatik
- Gesundheitszustand

#### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

#### *Verträglichkeit (therapiebedingte Morbidität)*

- Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten
- Spezifische unerwünschte Ereignisse

Auf Patientenrelevanz und Validität der entsprechenden Endpunkte wird in Abschnitt 4.2.5.2 näher eingegangen.

### **Studientyp**

Für die Beantwortung der oben formulierten Fragestellung ist eine Evaluation anhand von randomisierten kontrollierten Studien (Randomized Controlled Trials, RCTs) möglich und praktisch durchführbar. Da sie die höchste Ergebnissicherheit aufweisen, sollen soweit möglich ausschließlich RCTs in die Nutzenbewertung einbezogen werden [3, 4]. Bei Verfügbarkeit mindestens einer geeigneten RCT werden deshalb Studien niedrigerer Evidenzstufe (nicht randomisierte vergleichende Studien, nicht vergleichende Studien, Fallserien oder Fallberichte) aus der Bewertung ausgeschlossen [4]. Tierexperimentelle Studien, *In-vitro*-Untersuchungen sowie gesundheitsökonomische oder andere biomathematische Modellrechnungen bleiben ebenfalls unberücksichtigt.

### **Dokumentationstyp**

Studien, für die weder eine Volltextpublikation noch ein Studienbericht oder ein ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister verfügbar sind, werden aus der Bewertung ausgeschlossen, da bei Fehlen umfassender Informationen Verzerrungspotenzial und Ergebnissicherheit der Studie nicht bewertet werden können. Ausgeschlossen werden außerdem Sekundärpublikationen, die über die in den Studienberichten/Originalpublikationen dargestellten Daten hinaus keine neuen Informationen enthalten, sowie Übersichtsarbeiten und andere Publikationen, die unsystematisch Ergebnisse anderer Studien berichten, kommentieren oder zusammenfassen.

### **Zusammenfassende Übersicht**

Eine Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien für die Nutzenbewertung ist in Tabelle 4-3 dargestellt.

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien für die Bewertung

Einschlusskriterien		
E1	Patientenpopulation	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine systemische Therapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten haben
E2	Intervention	Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer
E3	Vergleichstherapie	Anastrozol oder Letrozol oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind
E4	Endpunkte	Mindestens einer der folgenden Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben</li> <li>• Progressionsfreies Überleben</li> <li>• Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie</li> <li>• Tumoransprechen</li> <li>• Krankheitssymptomatik</li> <li>• Gesundheitszustand</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Verträglichkeit</li> </ul>
E5	Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)
Ausschlusskriterien		
A1	Studientyp	Tierexperimentelle Studien, In-vitro-Untersuchungen, gesundheitsökonomische oder andere biomathematische Modellrechnungen
A2	Dokumentationstyp	Studien, für die weder eine Volltextpublikation noch ein Studienbericht oder ein ausführlicher Ergebnisbericht in einem Studienregister verfügbar sind oder für die noch keine Ergebnisse vorliegen, sowie Sekundärpublikation ohne neue Daten, Review, Comment, Konferenzabstract, Survey, Note, Editorial, Letter, Erratum, News
Abkürzungen: HER, Human Epidermal Growth Factor Receptor; HR, Hormonrezeptor; RCT, randomized controlled trial		

### 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 bibliografische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE und dem Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Die bibliografische Literaturrecherche zielte darauf ab, alle Publikationen zu Ribociclib im Indikationsbereich „Brustkrebs“ zu erfassen.

Für jede Datenbank wurde eine eigene adaptierte Suchstrategie verwendet. Die vollständigen Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert. Die Suche wurde dabei so sensitiv wie möglich gehalten. So wurde bei der Ausformulierung der Recherchestrategie weder eine

Beschränkung in Bezug auf einen definierten Komparator noch auf den Zeitpunkt der Veröffentlichung und der Sprache vorgenommen.

In den Datenbanken EMBASE und MEDLINE wurde mit Hilfe des validierten Filters nach Wong et al. [5] eine Einschränkung hinsichtlich randomisierter kontrollierter Studien vorgenommen. Die Suche wurde am 04.07.2017 durchgeführt.

#### 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](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://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 Unternehmen 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.*

Die Recherche erfolgte in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR) und Klinische Prüfungen PharmNet.Bund sowie über das International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal. Um die Sensitivität der Suche so hoch wie möglich zu halten, wurden die Suchbegriffe auf „Ribociclib“ und Synonyme des Wirkstoffnamens beschränkt. Beschränkungen der Recherchestrategien auf die Indikation oder die Studienphase wurden nicht vorgenommen. Die jeweiligen Suchstrategien und die vollständigen Rechercheergebnisse sind in Anhang 4-B dokumentiert.

Die Recherche wurde am 03.07.2017 durchgeführt.

#### 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 Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.*

Die Liste der Treffer wurde zunächst auf Basis von Titel und Abstract und auf Grundlage der prädefinierten Selektionskriterien (s. Tabelle 4-3) von zwei Reviewern unabhängig voneinander bewertet. Publikationen, die eines der Ausschlusskriterien erfüllten bzw. eines der Einschlusskriterien nicht erfüllten, wurden ausgeschlossen.

Die Volltexte der potentiell relevanten Studien wurden ebenfalls anhand der prädefinierten Kriterien hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Etwaige Diskrepanzen zwischen den beiden Reviewern wurden diskutiert und im Konsens 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 der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise wurde das Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studie sowohl unter allgemeinen (endpunktübergreifenden) als auch endpunktspezifischen Aspekten beurteilt. Dazu wurde vornehmlich der Studienbericht (Clinical Study Report, CSR) sowie das Studienprotokoll und verfügbare Volltextpublikationen herangezogen. Details zum Verzerrungspotenzial sind den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zu entnehmen.

Die eingesetzte Methodik weicht nicht von der oben beschriebenen Methodik ab (s. grauer Kasten).

## 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)<sup>4</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>5</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>6</sup> 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 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studie erfolgte anhand der durch das CONSORT-Statement vorgegebenen Standards. Ausführliche Informationen zu den Items 2b bis 14 wurden dem Studienprotokoll bzw. dem Studienbericht entnommen und sind zusammen mit der Darstellung des Patientenflusses (Flow-Chart) in Anhang 4-E dokumentiert.

### 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*

<sup>4</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> 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.

*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.*

### **Patientencharakteristika**

Im Abschnitt 4.3.1.2.1 sind die Patientencharakteristika der Studienpopulation der für die Bewertung relevanten Studie MONALEESA-2 dargestellt.

In die Studie wurden ausschließlich postmenopausale Patientinnen eingeschlossen. Die weitere Beschreibung der Patientenpopulation umfasst demographische Charakteristika wie Alter und ethnische Zugehörigkeit, sowie krankheitspezifische Daten zur Erfassung der Krankheitsschwere. Dazu wurde der physische Zustand der Patientinnen und ihre Möglichkeit zur Teilnahme am alltäglichen Leben mit Hilfe des ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)-Status erfasst und das Tumorstadium entsprechend der TNM (Tumor-Node-Metastasis)-Klassifikation angegeben. Weitere Krankheitscharakteristika betrafen den histologischen Differenzierungsgrad sowie Zahl und Lokalisation von Metastasen. Außerdem wurden relevante Daten zur Vorbehandlung und zum Rezeptorstatus (HR, HER2) erfasst.

### **Endpunkte**

Als patientenrelevant werden Effekte der Interventionen verstanden, die die Gefühle, die Wahrnehmung von Funktionen und Aktivitäten oder das Überleben des Patienten betreffen [3]. In die Nutzenbewertung werden patientenrelevante Endpunkte eingeschlossen, die dazu geeignet sind, Aussagen „hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ [4] zu treffen.

Alle im Dossier betrachteten Endpunkte sind etablierte patientenrelevante Endpunkte im Anwendungsgebiet, die im Folgenden näher beschrieben werden.

#### *Mortalität*

- Gesamtüberleben (OS)

#### *Morbidität*

- Progressionsfreies Überleben (PFS)
- Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie
- Tumoransprechen
- Krankheitssymptomatik

- Symptomskalen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30)
- Symptomskalen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23 (EORTC QLQ-BR23)
- Gesundheitszustand
  - Visuelle Analogskala (VAS) des EuroQol 5 Dimensionen Questionnaire (EQ-5D)

#### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität, z. B.*

- Skalen zur Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 (Globalskala und Funktionsskalen)
- Skalen zur Lebensqualität des EORTC QLQ-BR23

#### *Verträglichkeit (therapiebedingte Morbidität)*

- Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten
- Spezifische unerwünschte Ereignisse (nach SOC)
  - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad 3/4)
  - Herzerkrankungen
  - Erkrankungen der Leber und Gallenblase
  - Infektionen und parasitäre Erkrankungen
  - Untersuchungen (CTCAE-Grad 3/4)
  - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
  - Gefäßerkrankungen

Die Patientenrelevanz der oben genannten Endpunkte begründet sich dabei wie im Folgenden ausgeführt.

### **Gesamtüberleben**

Das Gesamtüberleben (overall survival, OS) ist definiert als der Zeitraum von Studienbeginn bis zum Tod des Patienten ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Es besteht

allgemeiner Konsens, dass das Gesamtüberleben einen direkt patienten- und bewertungsrelevanten Endpunkt darstellt [3, 6-9].

Speziell in der Onkologie ist das Gesamtüberleben als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt und auch in einem Rapid Report des IQWiG zur Bewertung von Surrogatendpunkten in der Onkologie wird eine Verlängerung des Gesamtüberlebens als herausragendes Therapieziel beschrieben [10].

Eine valide Abbildung des Gesamtüberlebens in Studien zu onkologischen Interventionen kann in der Erstlinientherapie dadurch erschwert sein, dass bei Einsetzen einer Progression in der Regel weitere Therapielinien zum Einsatz kommen und so die Bewertung des individuellen Einflusses der Studienmedikation erschwert wird. Dies gilt insbesondere für Indikationen wie das metastasierte Mammakarzinom, für deren Behandlung eine Vielzahl von therapeutischen Optionen in multiplen, sequentiellen Behandlungsregimen zur Verfügung steht [11-13]. Ein weiterer auswertungsrelevanter Aspekt ist die absolut erwartete Überlebenszeit. Insbesondere dann, wenn das Überleben der Patienten auch nach Progression und Therapiewechsel noch relativ lang ist [13, 14], kann u. U. erst nach mehreren Jahren ein Effekt auf das Gesamtüberleben beobachtet werden [14]. Dies ist auch für Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom der Fall, die trotz des aggressiven Verlaufs der Erkrankung ein vergleichsweise langes Gesamtüberleben aufweisen. Tatsächlich wurde auch in der Registerstudie „Tumregister Mammakarzinom“ für Patientinnen der Zielpopulation ein medianes Überleben von 44 Monaten beobachtet (95 %-KI: [37,4; 61,9]). Nur 25 % der Patientinnen überlebten nach Beginn der ersten palliativen Behandlungslinie weniger als 22 Monate [15].

### **Progressionsfreies Überleben**

Das progressionsfreie Überleben (progression-free survival, PFS) ist definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Tod durch jedwede Ursache. Die Bewertung der Progression erfolgt entsprechend den Vorgaben von EMA [6, 16] und FDA [8] anhand der standardisierten und etablierten RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)-Kriterien, Version 1.1 [17].

Im Gegensatz zum Gesamtüberleben ermöglicht das progressionsfreie Überleben die Beurteilung des therapiespezifischen Nutzens ohne Beeinflussung durch Effekte eventueller Folgetherapien, da ein Therapiewechsel erst nach der Progression erfolgt [8, 11, 12, 18-20]. Darüber hinaus tritt die erste Progression im vorliegenden Anwendungsgebiet zeitlich deutlich vor dem Tod der Patientinnen ein [13, 14] und ist damit im Rahmen einer klinischen Studie valide messbar [21].

#### *PFS als direkt patientenrelevanter Endpunkt*

Das im Rahmen der Nutzenbewertung von Ribociclib betrachtete Anwendungsgebiet, die Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Patientinnen, weist einige spezifische

Charakteristika auf, die dazu führen, dass die Progression für gerade diese Patientinnen von direkter Relevanz ist. Für Patientinnen im zu untersuchenden Indikationsgebiet, bei denen eine Heilung nicht mehr zu erwarten ist, stellen die Verlängerung des Überlebens sowie der Erhalt der Lebensqualität und eines guten Gesundheitszustandes die zentralen Therapieziele dar (s. auch Modul 3.2) [22-24]. Diese Therapieziele können nur dann optimal erreicht werden, wenn das Ansprechen regelmäßig kontrolliert und bei Progression rechtzeitig adäquate Maßnahmen eingeleitet werden [23, 25]. Die Situation der Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom ist dabei nicht mit der Situation von Patientinnen mit primärem Brustkrebs zu vergleichen [26], für die eine Heilung prinzipiell noch möglich ist.

Dem Progress nach Erstlinientherapie kommt für die Patientinnen der Zielpopulation (ohne Aussicht auf Heilung) eine besondere Bedeutung zu: Das mediane Überleben ist trotz der palliativen Therapiesituation noch vergleichsweise lang und beträgt nach Diagnosestellung noch 2 – 4 Jahre [14, 15, 27, 28]. Solange die Krankheit stabil ist, sind die Patientinnen in ihrer körperlichen Funktion noch nicht wesentlich eingeschränkt [29]. Wenn die Krankheit nicht mehr stabil ist, sondern fortschreitet, ist dies für die Patientinnen ein einschneidendes Ereignis mit Relevanz für die weitere Lebensgestaltung. Die Angst vor einer Progression ist somit ein relevanter Faktor mit Einfluss auf das emotionale Befinden [30, 31]. Wenn die Erstlinientherapie versagt, ist darüber hinaus die Wahrscheinlichkeit für ein schnelles Versagen der Folgetherapien sehr hoch [15, 32]. Nicht zuletzt ist der Krankheitsprogress in dieser Therapiesituation mit einer Zunahme der Symptomlast verbunden [33]. Damit unterscheidet sich die Bewertung des Endpunktes PFS in der Erstlinientherapie wesentlich von der Bewertung in einer späteren Therapielinie. In guter Übereinstimmung mit dieser Ausführung werteten auch die Patientinnen in einer publizierten Patientenpräferenzstudie die Verlängerung des PFS nach der Verlängerung des Gesamtüberlebens als zweitwichtigstes Therapieziel [34].

Das PFS wird durch das IQWiG regelhaft dann nicht als patientenrelevanter Endpunkt herangezogen, wenn die Erfassung auf Basis bildgebender Verfahren erfolgt [35]. Dabei ist eine objektive Erfassung der Progression die wesentliche Grundlage, um auf Basis der Ergebnisse eine valide Bewertung vornehmen zu können, weswegen eine Erhebung mittels standardisierter Kriterien wie RECIST von den Zulassungsbehörden gefordert wird [6, 8, 16]. Auch im klinischen Alltag erfolgt aufgrund eines Progresses eine Anpassung der Therapiestrategie [23]. Der G-BA berücksichtigt in den Empfehlungen für „Strukturierte Behandlungsprogramme für Patientinnen mit Brustkrebs“ ebenfalls, dass eine Progression weitere therapeutische Konsequenzen nach sich zieht:

„Das Ansprechen der therapeutischen Verfahren muss in angemessenen Abständen kontrolliert und die geeigneten therapeutischen Konsequenzen müssen ergriffen werden, um im Hinblick auf die oben genannten Therapieziele das Optimum erreichen zu können“ [22].

In der klinischen Versorgung hat eine Progression damit direkte und unmittelbare Konsequenzen, die sowohl als therapie relevant als auch patientenrelevant betrachtet werden. Hierzu zählen als Maßnahmen zusätzliche Kontrolluntersuchungen in kurzen Zeitabständen

und der Wechsel der Therapie auf einen anderen Wirkstoff, um die symptomatische Progression bzw. die Verschlechterung des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität möglichst lange hinauszuzögern. Solche therapeutischen Konsequenzen sind auch dann patienten- und bewertungsrelevant, wenn sie auf Basis eines nicht direkt spürbaren Ereignisses getroffen werden. Tatsächlich hat der G-BA bei der Nutzenbewertung von Eribulin mit eben dieser Begründung die Patientenrelevanz einer Grad-3/4-Neutropenie festgestellt: Auch wenn diese nicht per se symptomatisch sei, so habe sie doch unmittelbare Konsequenzen für den Patienten, zu denen unter anderem Maßnahmen zählten, die zwingend ergriffen werden müssten, wie z.B. Kontrolluntersuchungen in kurzen Zeitabständen, die Anwendung von Granulozyten-stimulierenden Faktoren, um der Neutropenie entgegenzuwirken bzw. einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes, z.B. dem Übergang in eine febrile Neutropenie, vorzubeugen [36]. Zu berücksichtigen ist in diesem Zusammenhang, dass eine Progression für die betroffenen Patientinnen eine erheblich höhere Bedeutung hat als eine Neutropenie. Denn im Gegensatz zu einer reversiblen Verminderung der Neutrophilenzahl kann eine Progression nicht durch eine einfache Dosisanpassung oder Therapieunterbrechung rückgängig gemacht werden.

Durch das Fortschreiten der Metastasierung kommt es zudem zu einer Zunahme von krankheitsbedingten Symptomen wie zum Beispiel Schmerzen, Müdigkeit, Atemnot und Knochenbrüchen [33, 37, 38]. Wenn kein Tumorwachstum, keine Progression stattfindet, kommt es in der Konsequenz auch zu keinem Fortschreiten der Symptome. Durch den Einsatz von Therapien, die die Tumorprogression hemmen, kann somit eine Stabilisierung der Tumorsymptomatik erreicht werden. Da eine Verlängerung der krankheitsfreien Zeit in anderen Indikationen für den Patienten als wertvoll anerkannt ist [39], weist analog dazu ein zusätzliches Intervall ohne Progression der Erkrankung im vorliegenden Anwendungsgebiet einen hohen patientenrelevanten Nutzen auf [40].

Neben der direkt spürbaren Symptomatik geht eine Progression der Erkrankung im Allgemeinen dem Tod voraus [41], d. h. solange die Erkrankung auf einem Level stabil bleibt, auf dem der Patientin ein verhältnismäßig normales Leben möglich ist, ist sie weder unmittelbar von einer Symptomverschlechterung noch dem Tod durch die Erkrankung bedroht. Die Wahrnehmung, dass die aktuelle Therapie wirkt und die Erkrankung stabil bleibt, ist damit ein nicht zu unterschätzender Faktor für die psychische Stabilität und die Vermeidung von Ängsten. Die Zeit, die die Patientin ohne Progression und somit ohne unmittelbare Todesängste verbringen kann, sowie der Abstand von einer lebensbedrohlichen Situation sind deshalb ebenfalls als unmittelbar patientenrelevant zu werten [40].

Tatsächlich gehört die Messung des PFS als Endpunkt bei einer Vielzahl von onkologischen Indikationen zum Standard. Auch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) spricht dem progressionsfreien Überleben in ihrer Leitlinie „Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man“ per se eine direkte Patientenrelevanz zu: „Prolonged PFS/DFS as „Prolonged PFS/DFS as such, however, is considered to be of benefit to the patient“ [6].

### PFS als Surrogat für das Gesamtüberleben

Das progressionsfreie Überleben ist ein direkt patientenrelevanter Endpunkt, gleichzeitig stellt es ein Surrogat für das Gesamtüberleben dar. Auch nach Auffassung des IQWiG können Surrogate zugleich selbst patientenrelevante Endpunkte sein [42].

Im Rahmen dieser Nutzenbewertung erfolgte zusätzlich zur Darstellung der Ergebnisse des PFS eine Validierung von PFS bzw. TTP<sup>7</sup> als Surrogat für das Gesamtüberleben bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs. Hierfür wurde in einem korrelationsbasierten Ansatz eine signifikante Korrelation auf Endpunktebene gezeigt (Korrelationskoeffizient nach Pearson = 0,717 [0,592; 0,808]). In einem zweiten Schritt wurde eine Surrogate-Threshold-Analyse durchgeführt, wobei die minimale Verlängerung des PFS, die notwendig ist, um einen Effekt auf das Gesamtüberleben abzuleiten, mit 2,893 Monaten ermittelt wurde. Die Analyse wird in Abschnitt 4.5.4 weiter ausgeführt.

Auswertungen des Tumorregisters Mammakarzinom (TMK) zeigen, dass ein längeres PFS mit einem längeren Überleben einhergeht [14]. Dies gilt in der Behandlungsrealität für alle Patientinnen der Zielpopulation von Ribociclib, d. h. solche, die in der Erstlinie mit einer endokrinen Therapie behandelt werden und solche, die in der Erstlinie mit einer Chemotherapie behandelt werden.

### **Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie**

Die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten darauffolgenden Initiierung einer Chemotherapie oder dem Tod durch jedwede Ursache.

Eine Chemotherapie ist für die Patientinnen dann angezeigt, wenn keine endokrine Therapie mehr anschlügt, eine ausgeprägte viszerale Metastasierung („viszerale Krise“) oder eine hohe Symptombelastung vorliegt [23], d. h. dann, wenn die Prognose schlecht und/oder die Belastung durch Symptome hoch ist. Die Notwendigkeit einer zytotoxischen Chemotherapie signalisiert den Patientinnen daher, dass ein schwereres und weiter fortgeschrittenes Krankheitsstadium erreicht ist. Dies geht mit dem Wissen einher, dass die nunmehr vorhandenen Therapiemöglichkeiten extrem limitiert sind. Dies ist für die betroffenen Patientinnen direkt patientenrelevant.

Darüber hinaus ist auch die Angst vor der Chemotherapie ein Faktor, der die Lebensqualität der Betroffenen beeinträchtigt. Die Patientinnen fürchten sich vor der Initialisierung einer Chemotherapie, weil diese häufig mit gravierenden und teilweise irreversiblen Nebenwirkungen assoziiert ist, die die Lebensqualität deutlich einschränken können [43-45]. Patientinnen, die sich in der Vergangenheit bereits einer Chemotherapie unterzogen hatten, haben eine entsprechend größere Angst vor einer Progression, die eine solche Behandlung

---

<sup>7</sup> TTP = time to progression

erneut erforderlich machen kann [46]. Die Chemotherapeutika bedürfen zudem in der Regel einer intravenösen Applikation [47-52], was die Lebensqualität der Patientinnen zusätzlich beeinträchtigt [29].

Die Empfehlung einer endokrinen Therapie als Erstlinientherapie für Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs begründet sich ebenfalls durch die im Vergleich zur Chemotherapie besseren Verträglichkeit, was bei Patientinnen, die keine wesentliche Symptombelastung aufweisen, einen hohen Stellenwert hat. Diese Einschätzung wird von den Leitlinien [23, 28, 53-55], den Zulassungsbehörden (EMA [56], FDA [8]), dem NICE [57] und dem G-BA übereinstimmend geteilt [25]. Der G-BA bekräftigt seine Einschätzung durch seine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Beschränkung auf endokrine Therapiealternativen). Es besteht damit über alle relevanten Bewertungsorgane ein Konsens darüber, dass die Chemotherapie mit einer erhöhten Nebenwirkungsbelastung assoziiert ist [58].

Aus den gleichen Gründen, aus denen der G-BA die Chemotherapie nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie festlegt (bestätigte schlechtere Verträglichkeit mit Einschränkung der Lebensqualität) [2, 45], ist die „Zeit bis zur ersten Chemotherapie“ ein direkt patientenrelevanter Endpunkt und die Hinauszögerung einer solchen Therapie ein vordergründiges Therapieziel [58].

Für Patientinnen mit HR-positivem/HER2-negativem, metastasiertem Brustkrebs werden in der Erstlinientherapie als palliative Mono-Chemotherapie<sup>8</sup> vor allem folgende Wirkstoffe empfohlen (Empfehlung der AGO<sup>9</sup>) [54]:

- Paclitaxel (z. B. Abraxane<sup>®</sup> (Albumin-gebunden) [47], Bendatax<sup>®</sup> [60])
- Docetaxel (z. B. Taxotere<sup>®</sup> [48])
- Doxorubicin (z. B. Adrimedac<sup>®</sup> [49])
- Epirubicin (z. B. Riboepepi<sup>®</sup> [50])
- Pegyliertes liposomales Doxorubicin (Caelyx<sup>®</sup> [51])

---

<sup>8</sup> Neben den gelisteten Wirkstoffen spielen auch weitere Wirkstoffe, z. B. Cyclophosphamid, 5-Fluorouracil, Methotrexat oder Capecitabin eine Rolle [23, 54]. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde hier auf einzelne Empfehlungen der AGO und eine Monotherapie beschränkt. Die Beschränkung auf die Monotherapie ist in der vorliegenden Betrachtung des therapeutischen Bedarfs im Anwendungsgebiet insofern sinnvoll, als dass eine Monochemotherapie bei den Patientinnen die Therapie der Wahl ist, die nicht mehr auf eine endokrine Therapie ansprechen.

<sup>9</sup> Die angegebenen Empfehlungen der AGO sind in guter Übereinstimmung mit anderen, internationalen Empfehlungen, z. B. des NCCN [59] oder des NICE, das für Patienten mit fortgeschrittenem Brustkrebs als Erstlinientherapie endokrine Therapie empfiehlt, dann Anthracycline und, wenn diese nicht geeignet sind, Taxane. Weitere Zytostatika wie Vinorelbin oder Capecitabin werden erst als zweite oder dritte Therapielinie empfohlen [55].

- Mitoxantron (z. B. Onkotrone® [52])

Es handelt sich überwiegend um Taxane (Paclitaxel, Docetaxel) und Anthracycline (Doxorubicin, Epirubicin, pegyliertes liposomales Doxorubicin (=pegliposomales Doxorubicin)). Alle gelisteten Wirkstoffe werden intravenös verabreicht [47-52], was mit einem längeren Aufenthalt in der Klinik/beim Arzt verbunden ist. Beispielhaft werden an dieser Stelle die Angaben aus der Fachinformation von Docetaxel angeführt:

„Docetaxel wird als einstündige Infusion alle 3 Wochen gegeben“ [48]. Bereits im Vorfeld ist eine Begleitmedikation mit oralen Kortikosteroiden üblich, eine prophylaktische Gabe von Granulozyten-stimulierendem Faktor (G-CSF) wird zusätzlich empfohlen.

Tabelle 4-4: Akute Toxizitäten der „Chemotherapie“ (Auswahl\* aus [54])

Substanz	Hämatologische Toxizität	Übelkeit/ Erbrechen	Haarverlust	Stomatitis	Kardio-toxizität
Paclitaxel	++	+	+++	+	
Docetaxel	++	+	+++	++	
Epi-/Doxorubicin	++	++	+++	++	+
Pegliposomales Doxorubicin	+	+	+	+++	(+)
Mitoxantron	++	++	+	+	+
Fortsetzung					
Substanz	Leber-toxizität	Allergie	Neuro-toxizität	Kutane Toxizität	Diarrhoe
Paclitaxel	+	+++	++		+
Docetaxel		++	+	++	+
Epi-/Doxorubicin		+			
Pegliposomales Doxorubicin		+		+++	
Mitoxantron					

\*Ausgewählt wurden die Wirkstoffe, die mit dem höheren Empfehlungsgrad (Grad A) empfohlen werden.

Die Nebenwirkungsbelastung durch die aufgeführten Wirkstoffe ist mit der Nebenwirkungsbelastung durch die neuen CDK4/6-Inhibitoren nach Einschätzung der behandelnden Onkologen nicht vergleichbar. Die Chemotherapie-Behandlung geht u. a. sehr häufig mit febrilen Neutropenien einher [61], teilweise um den Faktor 10 und häufiger als bei den CDK4/6-Inhibitoren (Abschnitt 4.3.1.3.1.10). Dieser Unterschied begründet sich vermutlich darin, dass zytotoxische Chemotherapeutika zu einer Apoptose von mononukleären Knochenmarkszellen führen. Im Gegensatz dazu führen CDK4/6-Inhibitoren in Knochenmarkszellen nur zu einem vorübergehenden Zellzyklusarrest, der nach Entzug des Wirkstoffes reversibel ist [18, 62, 63].

Einzelne Chemotherapeutika sind zudem mit irreversiblen, kumulativen und verzögert auftretenden Ereignissen assoziiert, exemplarisch sei das Risiko einer irreversiblen Kardiomyopathie [25, 49] oder einer Entwicklung von bleibenden Neuropathien genannt [47]. Dagegen ist die Therapie mit Ribociclib nicht mit dem Risiko irreversibler Schäden wie z. B. der Herzmuskulatur assoziiert, die dokumentierten Nebenwirkungen sind transient und behandelbar. Eine maximal zulässige kumulative Dosis ist für Ribociclib ebenfalls nicht zu beachten.

Auch wenn z. B. verschiedene unerwünschte Ereignisse wie „Neutropenien“ und „Alopezie“ unter beiden Substanzklassen (Chemotherapie und CDK 4/6) gleichermaßen „sehr häufig“ auftreten [29], existieren wesentliche qualitative als auch quantitative Unterschiede in den auftretenden Nebenwirkungen, was am Beispiel der Alopezie noch einmal deutlich wird: Während unter Ribociclib in der Studie MONALEESA-2 eine Alopezie bei 34,4 % der Fälle auftrat, trat nur in Einzelfällen ein vollständiger Haarverlust auf (1,5 %). Im Gegensatz dazu kommt es bei einigen Taxanen bei fast allen Patienten (> 80 %) zu einem ausgeprägten Haarverlust, der > 50 % des Haarvolumens betrifft [47, 48].

Wie die Ergebnisse der für die Bewertung relevanten Studie MONALEESA-2 zeigen, kommt es unter der Ribociclib-Therapie im Vergleich zur alleinigen Letrozol-Therapie nicht zu einer signifikanten Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (s. Abschnitte 4.3.1.3.1.8 und 4.3.1.3.1.9).

### **Tumoransprechen**

Der Endpunkt „Tumoransprechen“ umfasst im vorliegenden Nutzendossier die Gesamtansprechrates (overall response rate, ORR), die klinische Nutzenrate (clinical benefit rate, CBR), sowie Zeit bis zum ersten Ansprechen und Dauer des Ansprechens. Wie das progressionsfreie Überleben werden auch die Endpunkte aus dem Komplex „Tumoransprechen“ jeweils mit Hilfe bildgebender Verfahren auf Basis der standardisierten RECIST-Kriterien bestimmt (Version 1.1) [17]. Die Gesamtansprechrates wird dabei als vollständiges (complete response, CR) oder partielles Ansprechen (partial response, PR) operationalisiert. So definiert zeigt die Gesamtansprechrates ORR direkt den Effekt des Wirkstoffs auf den Tumor [8, 21]. Eine „stabile Erkrankung“ hingegen kann den natürlichen Krankheitsverlauf widerspiegeln [8], diese Information ist in der CBR mit aufgenommen.

Bei der Behandlung onkologischer Erkrankungen im lokal fortgeschrittenen/metastasierten Stadium stellt das Tumoransprechen als direktes Maß für das Ansprechen auf die Therapie und die Verringerung der Tumorlast sowohl ein valides Messinstrument als auch ein bedeutsames Therapieziel dar [9]. Durch die Reduktion der Tumorlast kann die tumorbedingte Symptomatik verringert, der Allgemeinzustand verbessert und die Progression der Erkrankung aufgehalten werden. Damit ist das Tumoransprechen in hohem Maße patientenrelevant.

## Krankheitssymptomatik

Symptome sind die vom Patienten wahrgenommenen Krankheitszeichen und stellen damit die Patientenperspektive des direkten klinischen Nutzens dar [8]. Die Symptome der Erkrankung stellen für die Patienten eine Krankheitslast dar und bedeuten sowohl eine Verschlechterung des Gesundheitszustands als auch eine Beeinträchtigung der Alltagsfunktion und der Lebensqualität. Die Krankheitssymptomatik ist folglich ein patientenrelevanter Endpunkt.

Daten zu patientenberichteten Endpunkten wurden in der für die Nutzenbewertung relevanten Studie MONALEESA-2 in regelmäßigen Abständen bis zum Zeitpunkt der Progression bzw. dem Therapieabbruch aufgrund von Tod, Zurückziehen der Einverständniserklärung oder Loss to Follow-up erhoben [19]. Da sowohl die Zeit bis zur Progression als auch die Beobachtungsdauer für patientenberichtete Zielgrößen im Interventionsarm relevant länger waren als im Vergleichsarm, müssen unterschiedliche Beobachtungsdauern bei der Bewertung berücksichtigt werden. Gemäß der vom IQWiG angewendeten Methodik wurde daher für die Bewertung die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome herangezogen. Diese Operationalisierung berücksichtigt die variablen Beobachtungszeiten in den Behandlungsräumen und stellt somit ein adäquates Verfahren für die Schätzung des zugehörigen Effektmaßes dar [64-66]. Aufgrund des natürlichen Verlaufs der Erkrankung (chronische Verschlechterung, keine Heilung, für Details s. Modul 3.2) wird von einer Verschlechterung der Krankheitssymptomatik ausgegangen, weshalb der Endpunkt über die Zeit bis zur Verschlechterung als hinreichend abgebildet angesehen wird [65].

Zur Erhebung der Krankheitssymptomatik wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23 herangezogen.

### *EORTC QLQ-C30*

Der QLQ-C30-Fragebogen der EORTC ist spezifisch für die Erfassung der Lebensqualität von Krebspatienten entwickelt und validiert [67-69]. Zusätzlich zu den Items, die die Lebensqualität abfragen (s. u.), umfasst der EORTC QLQ-C30 einige Symptomskalen bzw. Einzel-Items, die die häufigsten von Tumorpatienten berichteten Symptome (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö) und finanzielle Schwierigkeiten erfassen [67]. „Finanzielle Schwierigkeiten“ bilden kein Symptom ab und werden in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Für den Fragebogen wurde von Osoba et al. [70] eine minimale klinisch relevante Differenz (MCID, minimal clinically important difference) abgeleitet. Dementsprechend wird eine Veränderung von 5 – 10 Punkten von den Patienten als „gering“ empfunden, eine Veränderung von 10 – 20 Punkten als „moderat“ und eine Veränderung von mehr als 20 Punkten als „sehr groß“.

Bei dem Fragebogen QLQ-C30 der EORTC handelt es sich um ein etabliertes und validiertes Messinstrument, das die Lebensqualität adäquat erfasst und klinisch relevante Änderungen darzustellen vermag. Auch das IQWiG und der G-BA bestätigen, dass das Instrument als

valide und für die Bewertung der Lebensqualität relevant angesehen wird [65, 66, 71]. Im Rahmen der vorliegenden Bewertung werden dabei – gemäß der Vorgehensweise des IQWiG sowie der Bewertungspraxis des G-BA – die Globalskala und die Funktionsskalen zur Erfassung der Lebensqualität herangezogen, während die Symptomskalen und die Einzelsymptome der Messung der Krankheitssymptome dienen. Eine Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf der jeweiligen Skala wird dabei als klinisch relevant eingestuft [70, 71].

### *EORTC QLQ-BR23*

Der EORTC QLQ-BR23-Fragebogen ist ein brustkrebspezifisches Ergänzungsmodul des EORTC QLQ-C30, das für die Erkrankung charakteristische Symptome sowie behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse erfasst. Dabei werden die Nebenwirkungen der systemischen Behandlung, Brustsymptome, Armsymptome sowie die Belastung durch Haarausfall erfasst.

Das Instrument wurde speziell für Patientinnen mit Brustkrebs entwickelt und validiert und wird regelmäßig im Rahmen von Studien in der Indikation Brustkrebs eingesetzt [67, 72]. Entsprechend haben G-BA und IQWiG das Bewertungsinstrument bereits in abgeschlossenen Projekten als relevant anerkannt [36, 73]. Auch der Schwellenwert für eine klinisch relevante Verschlechterung von mindestens 10 Punkten ist sowohl in guter Übereinstimmung mit der Literatur als auch in einem vergangenen Nutzenbewertungsverfahren anerkannt [74, 75].

### **Gesundheitszustand**

Der aktuelle Gesundheitszustand ist für den Patienten direkt erfahrbar und deshalb ein Endpunkt unmittelbarer Patientenrelevanz.

Die Erhebung des Gesundheitszustandes erfolgte mit Hilfe des EQ-5D-Fragebogens, einem indikationsübergreifenden Instrument, das fünf Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Beweglichkeit/Mobilität, Fähigkeit zur Selbstversorgung, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden, Angst/Niedergeschlagenheit) erfasst und zusätzlich eine visuelle Analogskala (VAS) zur Selbstbewertung des aktuellen Gesundheitszustandes enthält [76]. Aufgrund des natürlichen Verlaufs der Erkrankung (chronische Verschlechterung, keine Heilung, für Details s. Modul 3.2) wird von einer Verschlechterung des Gesundheitszustands ausgegangen, weshalb der Endpunkt analog zu vorherigen Verfahren über die Zeit bis zur Verschlechterung als hinreichend abgebildet angesehen wird [65].

Die fünf Dimensionen weisen jeweils drei Antwortmöglichkeiten (keine, mäßige und extreme Probleme) auf, deren Kombination 243 mögliche Gesundheitszustände abbilden. Diese werden mit Hilfe einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe nach dem Time-trade-off-Ansatz in einen Lebensqualitätsindex transformiert [77]. Da die Bewertung des Gesundheitszustandes somit nicht durch den Patienten selbst, sondern durch Dritte vorgenommen wird, schließen G-BA und IQWiG den Indexwert im Allgemeinen nicht in die

Nutzenbewertung mit ein (z. B. [78-80]), weshalb auch im vorliegenden Fall davon abgesehen wird.

Die visuelle Analogskala erfasst den aktuellen durch den Patienten bewerteten Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 bis 100 [77]. Als validiertes Erhebungsinstrument wird sie regelhaft zur Erfassung von Lebensqualitäts-Parametern in onkologischen Studien eingesetzt. Auch das IQWiG bestätigt, dass die EQ-5D VAS grundsätzlich valide ist und die Ergebnisse für die Nutzenbewertung relevant sind [65, 81]. Das Instrument wird durch G-BA und IQWiG im Allgemeinen der Morbidität zugeordnet [81]. Eine klinisch relevante Differenz wurde von Pickart et al. mit Hilfe eines ankerbasierten Verfahrens bestimmt, wobei sowohl der ECOG-Performance-Status als auch FACT-G-Quintile als Anker dienten [82]. Während die MCID bei der Validierung mit Hilfe des ECOG-Performance-Status bei 8 bis 12 Punkten lag, resultierte aus der Verwendung von FACT-G-Quintilen als Anker eine Spanne von 7 bis 10 Punkten [82]. Da die Beurteilung des ECOG-Status durch den behandelnden Arzt und nicht durch den Patienten selbst erfolgt, wurde insbesondere die Validierung mittels FACT-G als relevant erachtet und folglich ein Schwellenwert von 10 Punkten als Kriterium für eine klinisch relevante Verschlechterung herangezogen. Tatsächlich wurde dieser Schwellenwert auch bereits im Rahmen anderer Nutzenbewertungen akzeptiert [83, 84].

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität handelt es sich um einen in der Verfahrensordnung des G-BA als patientenrelevant eingestuften Endpunkt [7]. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist darüber hinaus eine wichtige Zielgröße bei der medizinischen Versorgung krebskranker Patienten. Sie spiegelt direkt die Auswirkungen der Erkrankung und der Therapie auf das Befinden des Patienten und seinen Alltag wider [10]. Der Nachweis einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gestaltet sich laut G-BA dann als schwierig, wenn z. B. die Behandlung auf die Verhinderung späterer Ereignisse abzielt, z. B. wenn für die Hinauszögerung der Progression eine erhöhte Rate an Nebenwirkungen in Kauf genommen wird [12, 85]. Gleichzeitig ist bei der Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms, die nicht mehr auf eine Heilung abzielt [23], die Lebensqualität der wesentliche Fokus der Therapie. Ein wichtiges Therapieziel ist der Erhalt des Lebensqualitätsniveaus. Dementsprechend ist die adäquate Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in solchen Therapiesettings von hoher Relevanz, um eine dauerhafte Verschlechterung durch die Therapie auszuschließen.

Die Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte in der Studie MONALEESA-2 mit Hilfe der relevanten Items der Fragebögen EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-BR23. Aufgrund des natürlichen Verlaufs der Erkrankung (chronische Verschlechterung, keine Heilung, für Details s. Modul 3.2) wird von einer Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ausgegangen, weshalb der Endpunkt analog zu vorherigen Verfahren über die Zeit bis zur Verschlechterung als hinreichend abgebildet angesehen wird [65].

### *EORTC QLQ-C30*

Wie bereits für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik“ beschrieben, enthält der EORTC QLQ-C30-Fragebogen neben den Symptomskalen eine Globalskala (allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität) und fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion), über die die wichtigsten Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben werden.

Analog zu den Symptomskalen wurde auch hier – entsprechend der Methodik des IQWiG – eine Verringerung des jeweiligen Scores um mindestens 10 Punkte als klinisch relevante Verschlechterung angesehen [65, 86]. Dieser Schwellenwert für eine minimale klinisch relevante Differenz wurde bereits in anderen Nutzenbewertungsverfahren vom G-BA akzeptiert [87, 88].

### *EORTC QLQ-BR23*

Wie bereits für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik“ beschrieben, enthält der EORTC QLQ-BR23-Fragebogen neben den Symptomskalen auch Funktionsskalen mit Items zur Erfassung der Lebensqualität. Der BR23-Fragebogen ist als Messinstrument spezifisch für Brustkrebspatientinnen entwickelt und validiert und wurde bereits in vergangenen Nutzenbewertungsverfahren anerkannt [73, 89].

Die Funktionsskalen zur Erfassung der Lebensqualität umfassen Körperbild, sexuelle Funktion, sexueller Genuss und Zukunftsperspektive.

Analog zu den Symptomskalen wurde auch hier eine Verringerung des jeweiligen Scores um mindestens 10 Punkte als klinisch relevante Verschlechterung gewertet. Dieser Schwellenwert wurde vom G-BA in der Vergangenheit bereits akzeptiert [74].

## **Verträglichkeit**

Unerwünschte Ereignisse haben einen direkten Einfluss auf den Gesundheitszustand des Patienten und sind damit als Endpunkt unmittelbar patientenrelevant. Sie reflektieren vor allem in Form der therapieassoziierten, unerwünschten Ereignisse die Verträglichkeit der Therapie (therapiebedingte Morbidität), wobei Klassifikation, Schwere und Häufigkeit der Ereignisse Kriterien zur Differenzierung darstellen. Ergänzend zu den Wirksamkeitsendpunkten dient die Dokumentation unerwünschter Ereignisse der Nutzen-Risiko-Bewertung. Die Erfassung der unerwünschten Ereignisse in der für die Bewertung relevanten Studie MONALEESA-2 erfolgte gemäß internationalen Standards und ist somit valide. Da die mediane Behandlungs- und damit Beobachtungsdauer im Interventionsarm relevant länger war als im Kontrollarm (mediane Follow-up-Zeit 21,2 versus 15,1 Monate), wurden gemäß der Vorgehensweise des IQWiG ausschließlich Auswertungen basierend auf Time-to-Event-Analysen berücksichtigt [64, 65, 90-92].

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden die Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen<sup>10</sup>, die Häufigkeit schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4), schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, betrachtet. Zusätzlich wurden spezifische unerwünschte Ereignisse auf Basis einzelner Systemorganklassen (SOC) gemäß MedDRA-Kodierung ausgewertet. Entsprechend der Vorgehensweise von IQWiG und G-BA in früheren Nutzenbewertungsverfahren [93-98] erfolgte die Auswahl der relevanten Ereignisse dabei anhand der Fachinformationen von Ribociclib sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie Letrozol aufgrund von Warnhinweisen bzw. besonders hervorgehobenen Risiken der jeweiligen Substanzen [1, 99]. In [100] sind Auswertungen aller SOC – unabhängig von der Relevanz für das vorliegende Bewertungsverfahren – dargestellt.

In der Fachinformation von Ribociclib (Kisqali) sind folgende unerwünschte Arzneimittelwirkungen als besondere Sicherheitsrisiken detailliert beschrieben [1]:

- Neutropenie
- Hepatobiliäre Toxizität
- QT-Verlängerung

Die genannten Sicherheitsrisiken entsprechend den durch die EMA identifizierten wichtigen Sicherheitsrisiken [101], die auch im Risk Management Plan (RMP) abgebildet sind (s. Modul 3.4.4). Sowohl Neutropenie als auch Hepatobiliäre Toxizität und QT-Verlängerung bilden sich in Ergebnissen von Labortests (Blutbild, Leberfunktionstest) und anderen Untersuchungen (EKG) ab (SOC Untersuchungen). Damit sind die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ sowie „Untersuchungen“ von direkter Bewertungsrelevanz für die Nutzenbewertung von Ribociclib. Da viele in dieser Operationalisierung enthaltenen Ereignisse (z.B. Neutropenien) als Laborparameter jedoch nicht von unmittelbarer Patientenrelevanz sind, wurden in Übereinstimmung mit der Methodik des IQWiG sowie der Bewertungspraxis des G-BA für die Erfassung des Endpunktes lediglich Ereignisse der CTCAE-Grade 3 und 4 für die Nutzenbewertung herangezogen [87, 102]. Neben den unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die explizit in der Fachinformation ausgeführt sind, werden zusätzlich Ergebnisse der SOC berichtet, die als spürbare Konzepte aus den bewertungsrelevanten abnormalen Untersuchungsergebnissen resultieren. Dies sind:

- Infektionen als Resultat einer schlechteren Immunabwehr aufgrund erniedrigter Neutrophilenzahlen (SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen),
- Symptomatische Leberfunktionsstörungen (SOC Erkrankungen der Leber und Gallenwege),

---

<sup>10</sup> Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse wird nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, sondern wird lediglich ergänzend dargestellt, da in dieser Operationalisierung auch Ereignisse erfasst werden, die nicht patientenrelevant sind.

- Symptomatische Herzerkrankungen, wie z. B. Herzrhythmusstörungen (SOC Herzerkrankungen).

In der Fachinformation zu Letrozol werden kardiovaskuläre Ereignisse (einschließlich zerebrovaskuläre und thromboembolische Ereignisse) sowie Skelett-Ereignisse (z. B. Osteoporose und/oder Knochenfrakturen) als spezielle Sicherheitsrisiken gesondert diskutiert [99], wobei letztere über die zusätzlich betrachtete Systemorganklasse Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen und Gefäßerkrankungen erfasst werden.

Der Vergleich in der für die Bewertung relevanten Studie MONALEESA-2 erfolgte gegenüber der Monotherapie mit Letrozol. Bei der Auswahl wurden deshalb ausschließlich für Ribociclib sowie Letrozol relevante Ereignisse berücksichtigt. Unerwünschte Ereignisse mit möglicher Relevanz für andere vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmte Therapieoptionen (Anastrozol, Tamoxifen) blieben dagegen unberücksichtigt.

#### 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<sup>11</sup> 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

---

<sup>11</sup> DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>12</sup> 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<sup>13</sup> erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Da nur eine Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, konnten keine Meta-Analysen durchgeführt werden.

#### 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.*

Da keine Meta-Analysen durchgeführt wurden, entfällt auch die Durchführung von Sensitivitätsanalysen zur Untersuchung der Robustheit der Ergebnisse bezüglich methodischer Faktoren im Rahmen meta-analytischer Untersuchungen.

---

<sup>12</sup> 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.

<sup>13</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Zur Untersuchung der Robustheit des Ergebnisses des primären Endpunktes PFS wurden einige Sensitivitätsanalysen durchgeführt, die im Studienprotokoll vorab festgelegt waren und im Folgenden vorgestellt werden:

- Bestimmung des PFS durch ein unabhängiges radiologisches Komitee (BIRC)
- Analyse unter Verwendung des Per-Protocol-Sets anstelle des Full-Analysis-Sets
- Logrank-Test und Cox-Proportional-Hazards-Modell ohne Stratifizierung
- Stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Adjustierung nach Baseline-Variablen<sup>14</sup>
- Mit „actual event“<sup>15</sup>- und „backdating“<sup>16</sup>-Analysen wurde der Einfluss von fehlenden radiologischen Scans auf das Gesamtergebnis untersucht
- Keine Zensierung bei antineoplastischer Therapie<sup>17</sup>

Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen ergaben eine Übereinstimmung mit dem Ergebnis der primären Analyse und bestätigen so die Robustheit des Ergebnisses [20].

#### 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:

<sup>14</sup> ECOG-PS (0 vs. 1), ausschließlich Knochenmetastasen (nein vs. ja), Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre), Hormontherapie im (neo)adjuvanten Therapiesetting (nein vs. ja), adjuvante oder neoadjuvante Chemotherapie (nein vs. ja), De-novo metastasierte Erkrankung (nein vs. ja).

<sup>15</sup> Anders als bei der Primäranalyse wird ein Progressionsevent auch dann gezählt, wenn es nach zwei oder mehr fehlenden Tumorevaluationen auftritt.

<sup>16</sup> So wie die „actual event“-Analyse werden alle Progressionsevents gezählt, auch wenn vorangegangene Evaluationen fehlten. Im Unterschied zur „actual event“-Analyse werden die Ereignisse nach fehlenden Evaluationen rückdatiert.

<sup>17</sup> Bei Patienten, die andere anti-neoplastische Therapie erhalten haben, wurden die Wirksamkeitsdaten bei der Primäranalyse zensiert, so dass die Bewertung des Tumoransprechens bzw. -progresses bei diesen Patienten nicht in die Analyse eingeschlossen wurden.

- 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.*

## **Übersicht über die durchgeführten Subgruppenanalysen**

### A priori geplante Subgruppenanalysen

Um Erkenntnis über die Konsistenz des Therapieeffekts zu erhalten, wurde für den primären Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) eine Analyse des Effekts in folgenden Subgruppen präspezifiziert:

- Baseline ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)
- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Rasse (asiatisch vs. nicht asiatisch)
- Vorherige adjuvante oder neoadjuvante Chemotherapie (nein vs. ja)
- Progesteron-Rezeptor-Status (+ vs. -)
- Östrogen-Rezeptor und Progesteron-Rezeptor-Status (++) vs. andere)
- Geographische Region (Europa vs. Nordamerika vs. Asien vs. Lateinamerika vs. andere)
- Anzahl an Metastase-Lokalisationen (< 3 vs. ≥ 3)
- Lebermetastasen (nein vs. ja)

- Lungenmetastasen (nein vs. ja)
- Leber- und/oder Lungenmetastasen (nein vs. ja)
- Krankheitsfreies Intervall (De novo vs. Non de novo)
- Ausschließlich Knochenläsionen (nein vs. ja)
- Hormonale Therapie im adjuvanten Setting (Tamoxifen vs. NSAI und andere vs. keine)
- Ki67 ( $\leq 14\%$  vs.  $> 14\%$ )
- Cyclin D1 ( $\leq$  Median vs.  $>$  Median)
- Total Rb über H-Score (niedrig ( $< 100$ ) vs. hoch ( $\geq 100$ ))
- p16 mRNA über Nanostring ( $\leq$  Median vs.  $>$  Median)
- p16-Protein über H-Score (hoch ( $< 50$ ) vs. mittel ( $\geq 10 - < 150$ ) vs. niedrig ( $\geq 150$ ))

Darüber hinaus wurde im detaillierten statistischen Analyseplan vorgesehen, bei statistischer Signifikanz des Endpunktes „Gesamtüberleben (OS)“ auch für diesen die gleichen Subgruppen zu analysieren.

Für die wesentlichen Auswertungen zur Sicherheit (Verträglichkeit) wurden im statistischen Analyseplan folgende Subgruppen vorab geplant:

- Baseline ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)
- Alter ( $< 65$  Jahre vs.  $\geq 65$  Jahre)
- Rasse (asiatisch vs. nicht asiatisch)
- Geographische Region (Europa vs. Nordamerika vs. Asien vs. Lateinamerika vs. andere)

Für die weiteren patientenrelevanten Endpunkte, die für die Nutzenbewertung von Ribociclib herangezogen werden, waren a priori keine Subgruppenanalysen geplant (s. nächster Abschnitt „Post hoc durchgeführte Subgruppenanalysen“). In Abschnitt 4.3.1.3.2.2 sind alle a priori geplanten Subgruppenanalysen dargestellt. Dies sind die gelisteten Analysen zum Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“, sowie die im Studienprotokoll geplanten und im Studienbericht präsentierten Subgruppenanalysen zu den für die Bewertung relevanten Endpunkten aus dem Komplex „Verträglichkeit“ (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Auf die Darstellung von Subgruppenanalysen zu einzelnen Preferred Terms wurde dagegen verzichtet, da diese nicht in der in Abschnitt 4.2.5.2 definierten Auswahl der zu

untersuchenden Sicherheitsendpunkte enthalten waren und folglich nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung sind.

### Post hoc durchgeführte Subgruppenanalysen

Um die Vorgaben des G-BA bezüglich der Untersuchung möglicher Effektmodifikationen durch Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere bzw. -stadium sowie durch Zentrums- und Ländereffekte zu erfüllen, wurden darüber hinaus für die weiteren in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte „Gesamtüberleben“, „Tumoransprechen“, „Zeit bis zu ersten nachfolgenden Chemotherapie“, „Krankheitssymptomatik“, „Gesundheitszustand“, „Lebensqualität“ und „Verträglichkeit“ entsprechende Subgruppenanalysen post hoc durchgeführt.

Für die genannten Endpunkte wurden Subgruppenanalysen zu den folgenden Merkmalen dargestellt<sup>18</sup>:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Leber- und/oder Lungenmetastasen (nein vs. ja)
- Geographische Region (Europa vs. andere)

Die Auswahl der dargestellten Merkmale sowie der verwendeten Kriterien zur Kategorisierung begründet sich dabei wie folgt:

Alter: Für das Merkmal „Alter“ wurde der im Studienprotokoll prädefinierte Trennpunkt von 65 Jahren zur Kategorisierung gewählt. Hierbei handelt es sich um einen gängigen Trennwert zur Charakterisierung dieses Merkmals, der von der EMA als Grenze zur Definition einer „geriatrischen“ Population festgelegt wird [103]. Auch das IQWiG folgt bei seinen Bewertungen dieser Definition für die Subgruppe „Alter“ [91, 104].

Leber- und/oder Lungenmetastasen: Häufige Metastasenlokalisationen bei Brustkrebs betreffen die Eingeweide (viszerale Metastasen, vorwiegend Leber und Lunge) und Knochen. Viszerale Metastasen stellen nach aktuellem medizinischen Stand und auch nach Einschätzung des G-BA krankheitsspezifische Risikofaktoren dar [25]. In früheren Bewertungen onkologischer Erkrankungen wurde für Patienten mit und ohne viszerale Metastasierung ein unterschiedlicher Zusatznutzen festgestellt (z. B. Pertuzumab) [39], es handelt sich um einen bekannten potenziellen Effektmodifikator. Das Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen war für die Studie MONALEESA-2 dementsprechend als Stratifizierungsfaktor der Randomisierung definiert.

Geographische Region: Zur Abbildung von Zentrums- und Ländereffekten wurde eine Subgruppenanalyse nach dem Merkmal „Geographische Region“ durchgeführt. Die Studien

---

<sup>18</sup> Eine Untersuchung des Geschlechts als potenzieller Effektmodifikation erübrigt sich für die vorliegende Untersuchung. In die Studie MONALEESA-2 wurden ausschließlich weibliche Patienten eingeschlossen. Dies ergibt sich aus geschlechtsspezifischen Besonderheiten der Erkrankung (s. Modul 3.2).

MONALEESA-2 wurde in 223 Studienzentren in 29 verschiedenen Ländern durchgeführt. Eine Analyse auf Basis einzelner Zentren oder sogar Ländern ist damit nicht sinnvoll, um Aussagen bezüglich einer möglichen Effektmodifikation treffen zu können. Für PFS und Verträglichkeit wurde die bereits a priori festgelegte Kategorisierung nach „Nordamerika“, „Europa“, „Asien“, „Lateinamerika“ und „andere“ herangezogen. Ein Großteil der Patientinnen (44,3 %) wurde in europäischen Studienzentren behandelt. Für die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext und damit die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung ist diese Subgruppe von vordergründigem Interesse. Dementsprechend wurde für alle weiteren Endpunkte sowie für PFS und Endpunkte aus dem Komplex „Verträglichkeit“ zusätzlich zu der bereits a priori definierten Analyse eine Analyse getrennt nach den Regionen „Europa“ und „andere“ durchgeführt.

### **Methodik bei der Durchführung von Subgruppenanalysen**

Durch die durchgeführten Subgruppenanalysen wurden mögliche Effektmodifikationen anhand von Interaktionstermen untersucht. Dazu wurden die den Analysen zugrundeliegenden Modelle im Rahmen der Subgruppenanalyse um die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung\*Subgruppenvariable erweitert. Die Interaktions-p-Werte für alle durchgeführten Subgruppenanalysen sind tabellarisch dargestellt.

Gemäß der Vorgehensweise von IQWiG und G-BA in früheren Nutzenbewertungsverfahren, im Rahmen derer ein Interaktions-p-Wert von  $< 0,05$  als Beleg für eine Effektmodifikation bzw. ein p-Wert zwischen  $0,05$  und  $< 0,2$  als Hinweis auf eine Effektmodifikation gewertet wurde (u. a. [79, 86, 105-107]), wurden für Endpunkte mit niedrigem Verzerrungspotenzial (Gesamtüberleben, PFS und Tumoransprechen) bei einem p-Wert von  $< 0,2$  neben den Ergebnissen des Interaktionstest auch die Ergebnisse der einzelnen Subgruppen dargestellt. Für die weiteren für die Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte liegt ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Um die Unsicherheit der Ergebnisse zu berücksichtigen, wurden entsprechend der Vorgehensweise des IQWiG bei den Nutzenbewertungen von Nintedanib, Crizotinib, Eribulin und Pembrolizumab nur bei Vorliegen von Interaktions-p-Werten von  $< 0,05$  auch die einzelnen Subgruppenergebnisse betrachtet [65, 79, 86, 105-107]. Gemäß der Methodik des IQWiG wurden Subgruppenergebnisse zudem nur dann dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter Effekt vorliegt [86, 108].

Für die auf Überlebenszeitanalysen basierenden Endpunkte werden jeweils die Zahl der Patienten mit einem Ereignis in den beiden Behandlungsgruppen, die mediane Zeit bis zum interessierenden Ereignis sowie das Hazard Ratio mit zugehörigem Konfidenzintervall berichtet. Bei binären Zielgrößen sind neben den Anzahlen und Anteilen pro Behandlungsgruppe auch das relative Risiko und das jeweils zugehörige 95%-Konfidenzintervall angegeben.

### **Bewertung der Ergebnisse von Subgruppenanalysen**

Subgruppenanalysen sind in Zulassungsstudien präspezifiziert, um potenzielle Effektmodifikationen aufzudecken. Subgruppenanalysen liefern jedoch auf Ebene der

einzelnen Gruppen oft keine signifikanten Ergebnisse, da durch die verringerte Fallzahl die statistische Power innerhalb der einzelnen Subgruppen häufig nicht ausreicht, um Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen interferenzstatistisch aufzudecken. Umgekehrt können aufgrund der steigenden Zahl an statistischen Tests zufällig signifikante Ergebnisse entstehen (Probleme des multiplen Testens) [3, 109-112]. Aus diesem Grund wurden im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung ausschließlich Effektmodifikatoren berücksichtigt, für die bei mehreren Endpunkten ein positiver Interaktionstest auftrat. Da die zufällige Verteilung durch die Randomisierung in Subgruppen bei fehlender Stratifizierung nach dem jeweiligen Subgruppenmerkmal oftmals nicht mehr gewährleistet ist, wurde außerdem Effektmodifikatoren eine besondere Bedeutung beigemessen, bei denen es sich um Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung handelt und für die somit die zufällige Verteilung der Patienten durch die Randomisierung auch in den jeweiligen Subgruppen gewährleistet ist.

#### 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<sup>19</sup>. 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“<sup>20</sup>, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“<sup>21</sup> oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“<sup>22</sup>, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>23</sup>.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des

<sup>19</sup> 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.

<sup>20</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>21</sup> Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

<sup>22</sup> Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

<sup>23</sup> B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boulikhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

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<sup>24</sup>.

*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.*

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

---

<sup>24</sup> 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 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
CLEE011A2301 (A2301), MONALEESA-2	ja	ja	Laufend, aber nicht mehr rekrutierend.	Seit Dezember 2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ribociclib +Letrozol</li> <li>• Placebo + Letrozol</li> </ul>
CLEE011X2107 (X2107)	ja	ja	Laufend.	Seit Oktober 2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arm 1: Ribociclib + Letrozol</li> <li>• Arm 2: Alpelisib + Letrozole</li> <li>• Arm 3 und 4: Ribociclib + Alpelisib + Letrozol (verschiedene Dosierungsschemata)</li> </ul>

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 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.

Die Angaben in Tabelle 4-5 entspricht zum Zeitpunkt 11. Juli 2017 dem aktuellen Stand der Informationen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
CLEE011X2107 (X2107)	Kein geeigneter Studienkomparator (E3 nicht erfüllt)

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach

*Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.*

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

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

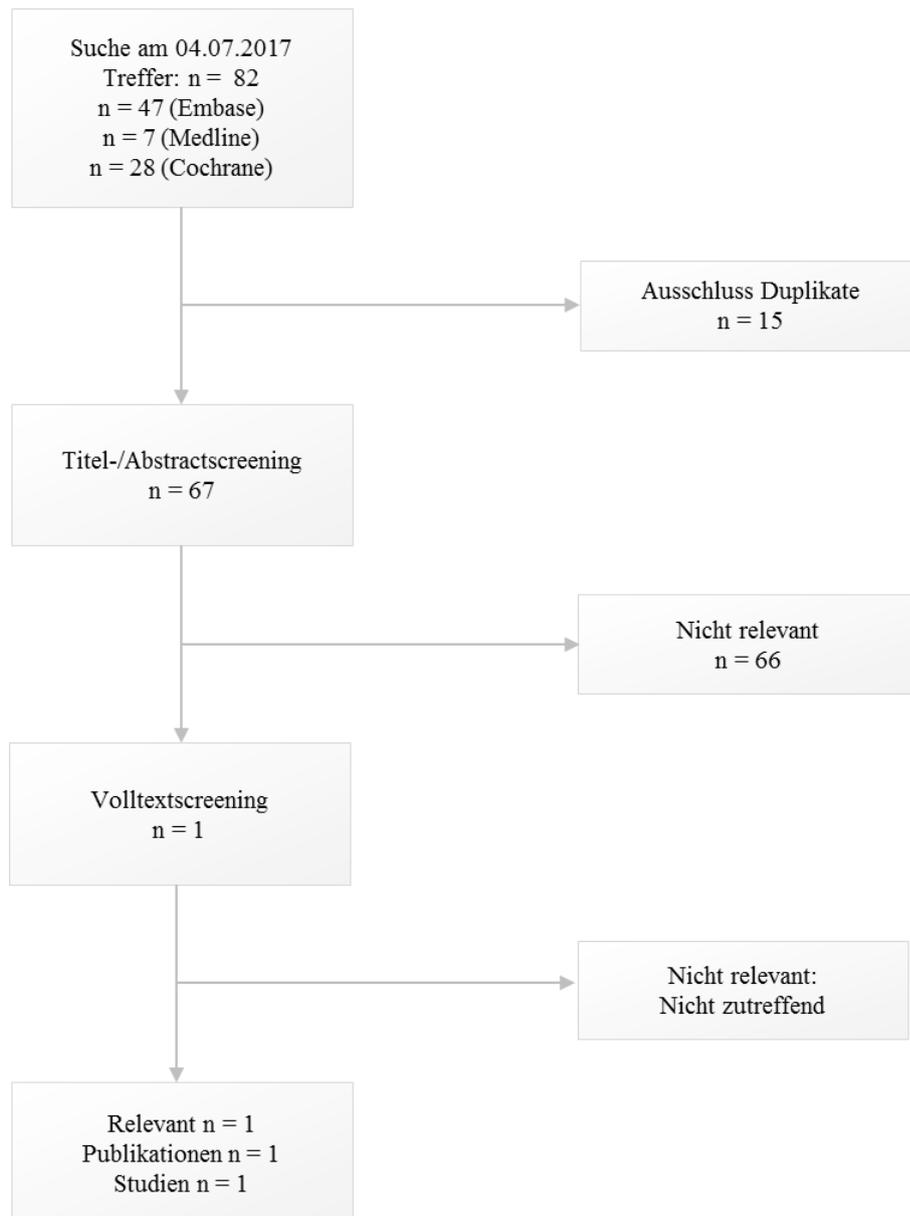


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche wurden folgende Datenbanken durchsucht: MEDLINE, EMBASE und das Cochrane Central Register of Clinical Trials. Die Suche wurde am 04.07.2017 durchgeführt. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dargestellt.

Insgesamt wurden 82 Treffer identifiziert. Nach Ausschluss von Duplikaten blieben noch 67 Treffer übrig. Die Auswahl relevanter Studien aus diesem Pool erfolgte durch zwei unabhängige Reviewer anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien. Über dieses systematische Vorgehen wurde ein relevanter Treffer identifiziert (Hortobagyi et al. 2016 [18]), es handelt sich um eine Publikation der Studienergebnisse der Studie MONALEESA-2.

Der Ablauf der Recherche ist im Flussdiagramm Abbildung 4-1 dokumentiert.

#### 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 4-5) 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 4-7: 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 <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)
MONALEESA-2	ClinicalTrials.gov: NCT01958021 [113] PharmNet.Bund: EudraCT 2013-003084-61 [114] EU-CTR: Eudra CT 2013-003084-61 [115] ICTRP: NCT01958021 [116]	ja	ja	Laufend, aber nicht mehr rekrutierend
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. Abkürzungen: EU-CTR, EU Clinical Trials Register; ICTRP, International Clinical Trials Registry Platform				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 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 Suche erfolgte in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU-CTR und Klinische Prüfungen PharmNet.Bund sowie über das ICTRP Search Portal und wurde am 03.07.2017 durchgeführt. Die dabei verwendeten Suchstrategien sind in Anhang 4-B dargestellt. Die Suche ergab insgesamt 168 Treffer (davon 64 Treffer im Register ClinicalTrials.gov, 21 Treffer im EU-CTR, 9 Treffer im Register Klinische Prüfungen PharmNet.Bund und 74 Treffer im ICTRP Search Portal). Nach Ausschluss der nicht

relevanten Studien blieb nur die Studie MONALEESA-2 übrig, die bereits in Abschnitt 4.3.1.1.1 aufgelistet wurde und der vorliegenden Nutzenbewertung zugrunde liegt. Eine Liste der ausgeschlossenen Studien findet sich in Anhang 4-D.

#### 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 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Register-eintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
MONALEESA-2	ja	ja	nein	ja [20]	ja [113-117]	ja [18]

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

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

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

#### **4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

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

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

Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
MONA-LEESA-2	Randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie doppelblind, parallel	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem Brustkrebs ohne vorausgegangene Antikrebstherapie für die fortgeschrittene Erkrankung	Ribociclib + Letrozol (N = 334) Placebo + Letrozol (N = 334)*	<u>Behandlungsphase:</u> Behandlung bis zur Krankheitsprogression, Tod, inakzeptabler Toxizität oder Studienabbruch aus jedwedem anderen Grund <u>Primäranalyse (1. Datenschnitt):</u> 29.01.2016: geplant nach Erreichen von 211 PFS-Ereignissen (70 % der erwarteten 302 Ereignisse, die für ein signifikantes Ergebnis notwendig sind) <u>geplante Nachbeobachtung:</u> bis zur finalen Auswertung des Gesamtüberlebens nach circa 400 erwarteten Todesfällen	Multinational (223 Studienzentren in 29 Ländern) Beginn 17.Dezember 2013 (erster Patient, erste Visite)	<u>Primärer Endpunkt:</u> Progressionsfreies Überleben (PFS) gemäß RECICST 1.1-Kriterien <u>Weitere Endpunkte:</u> Gesamtüberleben (OS) Gesamtansprechrate (ORR) Klinische Nutzenrate (CBR) Sicherheit Patientenberichtete Zielgrößen: EORTC QLQ-30 und Modul QLQ-BR23, EQ-5D

\*Im Placebo-Arm erhielten 4 Patientinnen keine Dosis der zugewiesenen Studienmedikation.

Abkürzungen: CBR, clinical benefit rate; EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EORTC QLQ-BR23, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Breast Cancer 23; EQ-5D, EuroQol 5 Dimensionen Questionnaire; HER, Human Epidermal Growth Factor Receptor; HR, Hormonrezeptor; ORR, overall response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Intervention	Vergleichs-intervention	Begleitmedikation
MONALEESA-2	Ribociclib, Kapseln <sup>25</sup> (600 mg ( $\pm$ 3 Kapseln), Tag 1-21 in einem 28-Tage-Zyklus) + Letrozol (2,5 mg 1x pro Tag)	Placebo, Kapseln + Letrozol (2,5 mg 1x pro Tag)	<p><u>Zulässige Begleitmedikation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bisphosphonate/Denosumab (für die Behandlung von Osteoporose oder die Prävention von Skelett-bezogenen Ereignissen bei Patientinnen mit Knochenmetastasen)</li> <li>• Hämatopoetische Wachstumsfaktoren (entsprechend ASCO-Guidelines)</li> <li>• Palliative Radiotherapie (nur für die Linderung von Knochenschmerzen, Zielläsionen ausgenommen)</li> <li>• Systemische Kortikosteroid-Therapie war nur erlaubt, als <ul style="list-style-type: none"> <li>- topische Applikation, inhalative Sprays, Augentropfen oder intraartikuläre Injektionen</li> <li>- Kurzzeittherapie (&lt; 5 Tage) mit einer täglichen Gesamtdosis die maximal der antiinflammatorischen Potenz von 4 mg Dexamethason entspricht</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Mit Vorsicht zu verwendende Begleitmedikation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Moderate Inhibitoren und Induktoren von CYP3A4/5</li> <li>• Sensitive Substrate von CYP3A4/5, die eine enge therapeutische Breite haben</li> <li>• Starke Inhibitoren von BSEP</li> <li>• Arzneimittel mit einem möglichen Risiko für QT-Verlängerung</li> <li>• Sensitive Substrate der Nierentransporter MATE1 und OCT2</li> <li>• Sensitive Substrate von BCRP</li> <li>• Substrate mit einer engen therapeutischen Breite, die vorwiegend über CYP2C19 oder CYP2A6 metabolisiert werden</li> </ul>
	<p>Dosisanpassungen von Ribociclib/Placebo (zeitweilige Unterbrechung/Reduktion/Abbruch) waren zulässig.</p> <p>Dosisanpassungen von Letrozol waren in der Studie nicht erlaubt.</p>		

<sup>25</sup> Ribociclib wird im fertigen Arzneimittel (Kisqali®) als Filmtabletten formuliert. Im Rahmen des Zulassungsverfahrens wurde Bioäquivalenz der kommerziellen Formulierung (Filmtabletten) und der Formulierung aus dem Entwicklungsprogramm (Hartgelatine kapseln) nachgewiesen.

<u>Verbotene Begleitmedikation</u>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Starke Inhibitoren oder Induktoren von CYP3A4/5</li> <li>• Substrate von CYP3A4/5 mit einer geringen therapeutischen Breite</li> <li>• Arzneimittel mit einem bekannten Risiko für eine QT-Verlängerung</li> <li>• Andere Studienmedikation und andere Krebstherapien</li> <li>• Pflanzliche Arzneimittel, Zubereitungen und Nahrungsergänzungsmittel (außer Vitamine)</li> </ul>
<p>Abkürzungen: ASCO, American Society of Clinical Oncology; BCRP, breast cancer resistance protein; BSEP, bile salt export pump; CYP, Cytochrom P450; MATE, multidrug and toxin extrusion protein; OCT, organic cation transporter</p>

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Charakteristikum	MONALEESA-2	
	Ribociclib + Letrozol (N = 334)	Placebo + Letrozol (N = 334)
<b>Alter (in Jahren)</b>		
Mittelwert (± SD)	61,4 (10,98)	61,9 (10,52)
Median	62	63
Spannweite	23 – 91	29 – 88
<b>Alter nach Kategorie (n, %)</b>		
< 65 Jahre	184 (55,1)	189 (56,6)
≥ 65 Jahre	150 (44,9)	145 (43,4)
<b>Ethnische Zugehörigkeit (n, %)</b>		
Kaukasier	269 (80,5)	280 (83,8)
Asiaten	28 (8,4)	23 (6,9)
Schwarz	10 (3,0)	7 (2,1)
Andere <sup>26</sup>	14 (4,2)	8 (2,4)
Unbekannt	13 (3,9)	16 (4,8)
<b>ECOG-Performance-Status (n, %)</b>		
0	205 (61,4)	202 (60,5)
1	129 (38,6)	132 (39,5)
<b>Krankheitsstadium bei Studieneintritt (n, %)</b>		
Stadium III	1 (0,3)	3 (0,9)
Stadium IV	333 (99,7)	331 (99,1)

<sup>26</sup> Unter anderem eine amerikanische Ureinwohnerin und eine Patientin von den pazifischen Inseln.

<b>Stadium bei der initialen Diagnose</b>		
0	7 (2,1)	6 (1,8)
I	55 (16,5)	48 (14,4)
II	98 (29,3)	107 (32,0)
III	58 (17,4)	62 (18,6)
IV	115 (34,4)	108 (32,3)
Unbekannt	0	3 (0,9)
Fehlt	1 (0,3)	0
<b>Zeit seit Diagnose des Primärbrusttumors (Monate)</b>		
Mittelwert ( $\pm$ StD)	74,7 (75,42)	75,2 (82,84)
Median	58,1	52,1
<b>Krankheitsfreies Intervall</b>		
De novo	114 (34,1)	113 (33,8)
Non de novo	220 (65,9)	221 (66,2)
$\leq$ 12 Monate	4 (1,2)	10 (3,0)
$>$ 12 bis $\leq$ 24 Monate	14 (4,2)	15 (4,5)
$>$ 24 Monate	202 (60,5)	195 (58,4)
Unbekannt	0	1 (0,3)
<b>Histologischer Grad</b>		
Gut differenziert	30 (9,0)	35 (10,5)
Moderat differenziert	143 (42,8)	128 (38,3)
Schlecht differenziert	59 (17,7)	75 (22,5)
Nicht differenziert	3 (0,9)	5 (1,5)
Unbekannt	99 (29,6)	89 (26,6)
Fehlend	0	2 (0,6)
<b>Metastasen (Lokalisation) (n, %)</b>		
Brust	8 (2,4)	11 (3,3)
Knochenmark	0	2 (0,6)
Knochen	246 (73,7)	244 (73,1)
Nur Knochen (keine anderen Organe)	69 (20,7)	78 (23,4)
Viszeral	197 (59,0)	196 (58,7)
Leber	59 (17,7)	73 (21,9)
Lunge	153 (45,8)	150 (44,9)
Andere	22 (6,6)	18 (5,4)
Haut	15 (4,5)	10 (3,0)
Lymphknoten	133 (39,8)	123 (36,8)
Andere	20 (6,0)	10 (3,0)
Keine	2 (0,6)	1 (0,3)
<b>Anzahl an Lokalisationen von Metastasen (n, %)</b>		
0	2 (0,6)	1 (0,3)
1	100 (29,9)	117 (35,0)
2	118 (35,3)	103 (30,8)
3	64 (19,2)	72 (21,6)
4	36 (10,8)	22 (6,6)

≥ 5	14 (4,2)	19 (5,7)
<b>Art der Läsionen zur Baseline (n, %)</b>		
Nur „target“	32 (9,6)	28 (8,4)
Nur „non-target“	77 (23,1)	88 (26,3)
Sowohl „target“ als auch „non-target“	224 (67,1)	217 (65,0)
Unbekannt	1 (0,3)	1 (0,3)
<b>HER2-Rezeptorstatus (n, %)</b>		
positiv	1 (0,3)	1 (0,3)
negativ	333 (99,7)	333 (99,7)
<b>Östrogen-Rezeptorstatus (n, %)</b>		
positiv	332 (99,4)	333 (99,7)
negativ	2 (0,6)	1 (0,3)
<b>Östrogen- und Progesteron-Rezeptorstatus (n, %)</b>		
Mindestens eins von beiden positiv	334 (100,0)	334 (100,0)
Beide negativ	0	0
Beide unbekannt	0	0
Andere (negativ oder unbekannt)	0	0
<b>Vorherige Operation, inklusive Biopsie (n, %)</b>		
Ja	334 (100,0)	334 (100,0)
Nein	0	0
<b>Vorherige Strahlentherapie (n, %)</b>		
Ja	178 (53,3)	167 (50,0)
Nein	156 (46,7)	167 (50,0)
<b>Therapiesetting Chemotherapie*</b>		
Adjuvant	118 (35,3)	127 (38,0)
Neoadjuvant	41 (12,3)	25 (7,5)
Palliativ	1 (0,3)	1 (0,3)
Andere	1 (0,3)	0
<b>Therapiesetting Endokrine Therapie*</b>		
Adjuvant	173 (51,8)	166 (49,7)
Neoadjuvant	0	4 (1,2)
Palliativ	19 (5,7)	20 (6,0)
Prävention	3 (0,9)	2 (0,6)
Andere	23 (6,9)	18 (5,4)
<b>Art der letzten Behandlung (n, %)</b>		
Chemotherapie	7 (2,1)	10 (3,0)
Endokrine Therapie	129 (38,6)	134 (40,1)
Strahlentherapie	75 (22,5)	64 (19,2)
Operation (nicht Biopsie)	57 (17,1)	62 (18,6)
<b>Therapiesetting der letzten Behandlung</b>		
Adjuvant	136 (40,7)	135 (40,4)
Neoadjuvant	1 (0,3)	2 (0,6)
Palliativ	45 (13,5)	45 (13,5)

Prävention	2 (0,6)	5 (1,5)
Andere	21 (6,3)	18 (5,4)

\* Ein Patient kann in mehreren verschiedenen Settings behandelt worden sein.  
Abkürzungen: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; HER, human epidermal growth factor receptor; RCT, Randomized Controlled Trial; StD, 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.*

MONALEESA-2 ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte multizentrische Phase-III-Studie von Ribociclib als Kombinationstherapie mit Letrozol im Vergleich zur alleinigen Letrozol-Therapie bei postmenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem Brustkrebs, die noch keine vorherige Therapie für ihre fortgeschrittene Erkrankung erhalten haben.

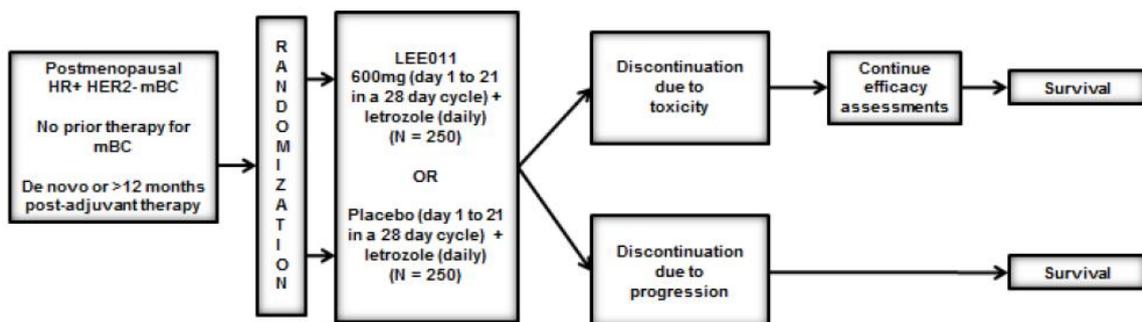


Abbildung 4-2: Design der Phase-III-Studie MONALEESA-2

Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie. Die Behandlungsdauer war nicht vorgegeben und wurde bis zur Tumorprogression, inakzeptabler Toxizität, dem Tod oder sonstiger Beendigung der Therapie fortgesetzt. Nach einem Behandlungsende wurden die Patientinnen für weitere Analysen (Gesamtüberleben und/oder Wirksamkeit) weiterbeobachtet. Für Sicherheit/Verträglichkeit erfolgte eine Nachbeobachtung für 30 Tage nach Ende der Behandlung.

Im Interventionsarm der Studie erhielten die Patientinnen Ribociclib in einer Dosis von 600 mg pro Tag an den Tagen 1 – 21 eines 28-Tage-Zyklus in Kombination mit Letrozol in einer Dosis von 2,5 mg/Tag. Im Vergleichsarm wurde Letrozol in einer Dosis von 2,5mg/Tag verabreicht, in Kombination mit Placebo an den Tagen 1 – 21 eines 28-Tage-Zyklus. Die Dosierung von Letrozol entspricht damit den Vorgaben in der Fachinformation [99]. Zusätzlich konnten die Patientinnen beider Behandlungsarme unterstützende Begleitmedikamente wie Bisphosphonate/Denosumab (für die Behandlung von Osteoporose oder zur Prävention von Skelett-bezogenen Ereignissen bei Patientinnen mit Knochenmetastasen), hämatopoetische Wachstumsfaktoren (entsprechend ASCO-Guidelines [61]) oder eine palliative Radiotherapie (ausschließlich zur Linderung von Knochenschmerzen) erhalten.

Die Behandlungsdauer war nicht vorgegeben und die Therapie wurde bis zur Tumorprogression, inakzeptabler Toxizität, dem Tod oder Beendigung der Therapie aus anderen Gründen fortgesetzt. Für Sicherheit/Verträglichkeit erfolgte eine Nachbeobachtung für 30 Tage nach Ende der Behandlung.

Der primäre Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben, beurteilt durch den Prüfarzt. Sekundäre Endpunkte umfassten das Gesamtüberleben, das Tumoransprechen (ORR, CBR, Zeit bis zum ersten Ansprechen, Dauer des Ansprechens) und die Sicherheit. Als sekundäre Endpunkte wurden außerdem Krankheitssymptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität mit Hilfe verschiedener standardisierter, validierter Erhebungsinstrumente zur Erfassung patientenberichteter Zielgrößen wie den Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23 und EQ-5D erhoben. Die Erhebung erfolgte jeweils an Tag 1 eines Zyklus, und zwar zur Baseline, dann jeden 2. Zyklus und ab Zyklus 22 jeden 3. Zyklus.

Insgesamt wurden 668 Patientinnen in die Studien eingeschlossen und in einem Verhältnis von 1:1 in die beiden Behandlungsarme (Ribociclib + Letrozol versus Placebo + Letrozol) randomisiert (Abbildung 4-2). Stratifiziert wurde nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja/nein). In jeden Studienarm wurden 334 Patientinnen eingeschlossen. Mit Ausnahme von 4 Patientinnen im Letrozol-Arm<sup>27</sup> erhielten alle Patientinnen mindestens eine Dosis der ursprünglich zugewiesenen Studienmedikation. Der Patientenfluss ist in Anhang 4-E mittels CONSORT-Flow-Chart dargestellt (Abbildung 4-46).

Die Basischarakteristika der Patientinnen waren zu Studienbeginn in den beiden Studienarmen ausgeglichen (s. Tabelle 4-11). Das mediane Alter der Patientinnen lag in den Studienarmen bei 62 bzw. 63 Jahren, über 80 % waren kaukasischer Abstammung. Weder in Bezug auf den ECOG-Performance-Status, noch in Bezug auf Krankheitsstadium, Zeit seit Diagnose des Primärtumors, Länge des krankheitsfreien Intervalls, Lokalisation von Metastasen und Art der letzten Behandlung konnten wesentliche Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden. In Bezug auf die vorherige Therapie des Mammakarzinoms waren die Patientencharakteristika zwischen den beiden Behandlungsarmen balanciert, insgesamt hatten 43,7 % der Patientinnen eine adjuvante oder neoadjuvante Chemotherapie und 52,4 % eine adjuvante oder neoadjuvante endokrine Therapie erhalten. Eine vorangegangene (neo)adjuvante Therapie mit Anastrozol oder Letrozol musste mindestens 12 Monate vor Randomisierung beendet sein. Die Erkrankung war bei 99 % der Patientinnen metastasiert, bei 22 % der Patientinnen waren nur die Knochen betroffen, bei 59 % der Patientinnen lag eine viszerale Erkrankung vor. Die Diagnose des Primärtumors lag im Median über 4 Jahre zurück und bei einem Drittel der Patientinnen handelte es sich um eine De-novo-Erkrankung. Insgesamt spiegeln die Krankheitscharakteristika das fortgeschrittene Stadium bei Patientinnen in der Zielpopulation

---

<sup>27</sup> Die 4 Patientinnen hatten Protokollverletzungen in dem Sinne, dass sie die Einschlusskriterien nicht erfüllten. Sie wurden jedoch randomisiert und sind entsprechend dem ITT-Prinzip in der Analysepopulation berücksichtigt.

im deutschen Versorgungskontext wider: Trotz der fortgeschrittenen Therapiesituation ist die körperliche Aktivität der Patientinnen nur leicht eingeschränkt (ECOG-PS 0 vs. 1), die häufigste Lokalisation von Metastasen betrifft das Skelett (Knochenmetastasen) gefolgt von viszeralen Metastasen, z. B. der Leber- und/oder der Lunge (für Details s. Modul 3.2).

Die Studie erreichte ihren präspezifizierten primären Wirksamkeitsendpunkt zum Zeitpunkt der Interimsanalyse (Datenschnitt 29. Januar 2016), nachdem 243 (80%) PFS-Ereignisse eingetreten waren. Die mediane Follow-up-Zeit betrug zu diesem Zeitpunkt 15,3 Monate. Entsprechend der Studienplanung wurde zu diesem Zeitpunkt auch die erste Interimsanalyse für das Gesamtüberleben durchgeführt, da das Ergebnis für die primäre Analyse (PFS) signifikant war. Diese erste Analyse wurde mit 43 Todesfällen (ca. 11 % der in der Planung berechneten 400 Ereignisse) durchgeführt. Die zweite Interimsanalyse für das Gesamtüberleben war für den Zeitpunkt geplant, zu dem ungefähr 100 Todesfälle eingetreten sind. Der Datenschnitt für diese Analyse war der 02. Januar 2017. Die Analyse basiert auf 116 Ereignissen (ca. 29 % der in der Planung berücksichtigten 400 Todesfälle). Im Vergleich zur ersten Interimsanalyse wurden die Patientinnen im Median ungefähr 11 Monate länger beobachtet (insgesamt im Median 26,4 Monate). Die durchgeführte PFS-Analyse für diesen Datenschnitt basiert auf 345 Ereignissen.

Eine weitere Interimsanalyse für das Gesamtüberleben ist geplant, wenn ca. 300 Todesfälle eingetreten sind (75 % der in der Planung berücksichtigten Todesfälle). Die finale Analyse soll nach ca. 400 beobachteten Todesfällen erfolgen. Nach derzeitiger Schätzung wird die finale OS-Analyse im 4. Quartal 2020 stattfinden.

### **Relevanz der Studie MONALEESA-2 für die vorliegende Nutzenbewertung**

Die Studie MONALEESA-2 entspricht den in Abschnitt 4.2.2 prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien für Studien, die für die Nutzenbewertung von Ribociclib herangezogen werden. Die Studie ist eine direkt vergleichende Studie mit aktivem Komparator (Letrozol) und kann für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden. Letrozol ist nach Festlegung des G-BA eine mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung von Ribociclib [2].

Die Ergebnisse der Studie können auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da ein überwiegender Anteil (über 80 %) der Patientinnen kaukasischer Abstammung ist und sowohl das Alter als auch die Verteilung der Krankheits- und Behandlungscharakteristika die Charakteristika der Zielpopulation im Versorgungsalltag widerspiegelt. Die Mehrzahl der Patientinnen wurden in Zentren in Europa und Nordamerika behandelt (s. auch Details in Tabelle 4-81 in Anhang 4-E), d. h. in Ländern, in denen die medizinischen Versorgungsstandards hoch und mit denen in Deutschland weitestgehend vergleichbar sind.

#### **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 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
MONALEESA-2	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist nicht auszugehen. Es handelt sich um eine randomisierte kontrollierte Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat erzeugt, die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt, sowohl Patient als auch Arzt waren bezüglich der Gruppenzuteilung verblindet. Es gab weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der Studie MONALEESA-2 daher als „niedrig“ eingestuft, s. Tabelle 4-81 in Anhang 4-E für eine detaillierte Beschreibung der Studienmethodik und Anhang 4-F für eine ausführliche Bewertung des Verzerrungspotenzials.

#### 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 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gesamtüberleben	Progressionsfreies Überleben	Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie	Tumoransprechen*	Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)	Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23)	Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23)	Verträglichkeit
MONALEESA-2	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
<p>* Operationalisiert als ORR, CBR, Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens</p> <p>Abkürzungen: CBR, clinical benefit rate; EORTC QLQ-BR23, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D, EuroQol 5 Dimensionen Questionnaire; ORR, overall response rate; VAS, Visual analogue scale</p>										

Im Folgenden sind die Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben (PFS), Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie, Tumoransprechen (mit den Operationalisierungen Gesamtansprechrates (ORR), klinische Nutzenrate (CBR), Zeit bis zum ersten Ansprechen und Dauer des Ansprechens), Krankheitssymptomatik (gemessen mit den Symptomskalen der Messinstrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23), Gesundheitszustand (gemessen mit der VAS des EQ-5D), gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen mit den Skalen zur Lebensqualität der Messinstrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23) sowie Verträglichkeit untersucht.

Grundlage für die vorgelegten Auswertungen ist der Datenschnitt von Anfang Januar 2017. Für die Wirksamkeitsendpunkte OS, PFS, Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie und Tumoransprechen wurde der Datenschnitt anhand der prädefinierten Kriterien für die zweite Interimsanalyse (s. Abschnitt 4.3.1.2.1) auf den 2. Januar 2017 festgelegt. Zusätzlich fand eine aktualisierte Datenerhebung für die patientenberichteten Endpunkte (Krankheitssymptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität) und Verträglichkeit statt, für die der Datenschnitt auf den 4. Januar 2017 gelegt wurde. Die Daten der beiden Datenschnitte wurden stichprobenartig auf Abweichungen geprüft, es konnten keine Auffälligkeiten gefunden werden.

Die Daten der 2. Interimsanalyse von Januar 2017 stellen den zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung aktuellsten Datenschnitt dar. Diese Daten haben aufgrund der Länge der Beobachtungsdauer die höchste Aussagekraft. Für die Endpunkte PFS, das Tumoransprechen und den wesentlichen sekundären Endpunkt OS ist neben dem Datenschnitt von Januar 2017

zusätzlich das Ergebnis des 1. Datenschnitts dargestellt, da die Studie MONALEESA-2 auf Basis der PFS-Ergebnisse zum Zeitpunkt der a priori geplanten 1. Interimsanalyse vorzeitig eine überlegene Wirksamkeit von Ribociclib zeigen konnte.

#### 4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

##### 4.3.1.3.1.1 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 4-14: Operationalisierung von „Gesamtüberleben“

Studie	Operationalisierung
MONALEESA-2	<p>Das Gesamtüberleben (overall survival, OS) war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod der Patientin ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.</p> <p>Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensurierung zum letzten Zeitpunkt, an dem die Patientin nachweislich am Leben war (Zeitpunkt des letzten Kontakts).</p> <p>Auch bei vorzeitigem Abbruch der Behandlung wurden die Patientinnen zur weiteren Nachbeobachtung hinsichtlich des Gesamtüberlebens alle 12 Wochen kontaktiert („survival follow-up“). Informationen zum Gesamtüberleben wurden so lange erhoben bis die Patientin verstarb, „lost to follow-up“ war oder die Einverständniserklärung zurückzog.</p>
Abkürzung: OS, overall survival	

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 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesamtüberleben“ 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
MONALEESA-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzung: ITT, Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig (s. Abschnitt 4.3.1.2.2).

Die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Sowohl die Patientinnen als auch die Behandler waren in Bezug auf die Behandlung verblindet. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte lagen nicht vor.

Todesfälle sind grundsätzlich objektive Ereignisse, die von äußeren Einflüssen nicht maßgeblich verzerrt sind. Der Endpunkt ist durch Dokumentation des Todesdatums präzise und leicht zu messen, die Erhebung ist nicht durch Verzerrungen beeinflusst [8, 118].

In der Studie MONALEESA-2 wurde ein Behandlungswechsel vom Placebo- in den Ribociclib-Arm ausgeschlossen.

Damit ist das Verzerrungspotenzial insgesamt als niedrig einzustufen.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-16: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gesamtüberleben	MONALEESA-2	
	Ribociclib + Letrozol (N = 334)	Placebo + Letrozol (N = 334)
<b>Datenschnitt: 29. Januar 2016</b>		
Zahl der Patienten (n, %)		
Ereignis	23 (6,9)	20 (6,0)
Zensiert	311 (93,1)	314 (94,0)
Hazard Ratio [95 %-KI]*	1,13 [0,62; 2,06]	
p-Wert**	0,653	
Schätzer für Überlebenszeit (Monate)		
Median [95%-KI]†	n. e.	n. e.
Perzentil [95%-KI]‡		
25%-Quantil	n. e.	n. e.
Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI]		
Monat 12	94,4 [91,2; 96,4]	95,0 [92,0; 96,9]
Monat 18	91,0 [85,4; 94,6]	91,3 [85,0; 95,1]
<b>Datenschnitt: 02. Januar 2017</b>		
Zahl der Patienten (n, %)		
Ereignis	50 (15,0)	66 (19,8)
Zensiert	284 (85,0)	268 (80,2)
Hazard Ratio [95 %-KI]*	0,75 [0,52; 1,08]	
p-Wert**	0,059	
Schätzer für Überlebenszeit (Monate)		
Median [95%-KI]†	n. e. [n. e.; n. e.]	33,0 [33,0; n. e.]
Perzentil [95%-KI]‡		

25%-Quantil	n. e. [28,2.; n. e.]	28,4 [25,3; 33,0]
Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI]		
Monat 6	98,5 [96,4; 99,4]	98,8 [96,8; 99,5]
Monat 12	94,2 [91,0; 96,2]	94,8 [91,7; 96,7]
Monat 18	92,0 [88,4; 94,5]	90,7 [87,0; 93,4]
Monat 24	86,7 [82,3; 90,0]	84,8 [80,2; 88,4]
Monat 30	80,2 [73,6; 85,2]	69,2 [59,4; 77,0]
* Hazard-Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen		
† Median und 95%-Konfidenzintervall wurden über die Kaplan-Meier-Methode geschätzt		
‡ Perzentile und zugehörige Konfidenzintervalle berechnet nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982); die 25%-Perzentile sind angegeben, weil in der Ribociclib + Letrozol-Gruppe der Median nicht erreicht wurde.		
*** p-Wert aus einem einseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen		
Abkürzungen: n. e., nicht erreicht; KI, Konfidenzintervall		

#### Datenschnitt 29. Januar 2016

Zum Zeitpunkt der ersten Interimsanalyse wurde entsprechend der Studienplanung auch eine Auswertung für das Gesamtüberleben vorgenommen, da sich für den primären Endpunkt PFS bereits ein statistisch signifikanter Vorteil zeigte (s. Abschnitt 4.3.1.3.1.2). Die Daten für das Gesamtüberleben waren mit insgesamt 43 Todesfällen (ca. 11 %) zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts jedoch noch unreif. Es wurden 23 Todesfälle im Ribociclib + Letrozol-Arm und 20 Todesfälle im Placebo/Letrozol-Arm beobachtet. Damit war bei fast 90 % der Patientinnen noch kein Ereignis aufgetreten. Ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war zu diesem Zeitpunkt damit ebenfalls noch nicht ersichtlich. In beiden Studienarmen betrug das geschätzte 12-Monats-Überleben ca. 95 % (94,4 % versus 95,0 %). Die mediane Follow-up-Zeit betrug 15,3 Monate.

Die folgend dargestellte Kaplan-Meier-Kurve (Abbildung 4-3) visualisiert die geringe Anzahl aufgetretener Ereignisse.

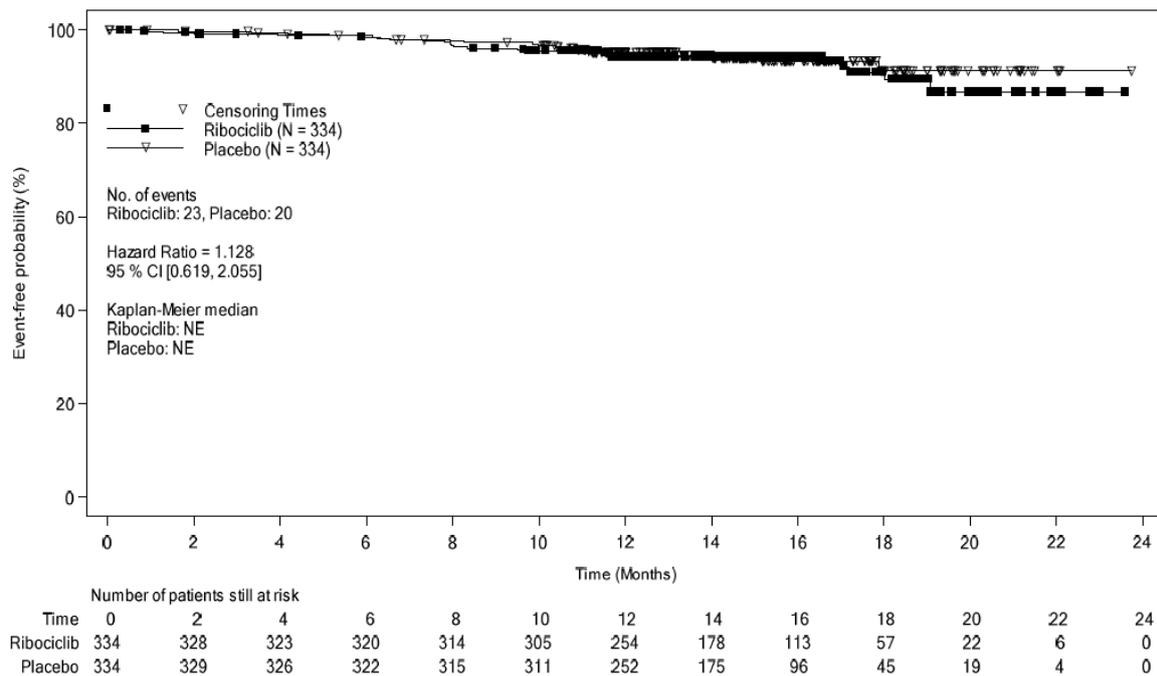


Abbildung 4-3: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 29. Januar 2016 (Kaplan-Meier-Kurve)

#### Datenschnitt vom 02. Januar 2017

Nach der im Studienprotokoll festgelegten Studienplanung sollte die zweite Interimsanalyse für das Gesamtüberleben nach Auftreten von ca. 100 Ereignissen durchgeführt werden. Dementsprechend erfolgte ein Datenschnitt am 02. Januar 2017.

Zum Zeitpunkt dieser Analyse waren etwa ein Drittel der Todesfälle eingetreten, die in der Planung für die finale Auswertung des Gesamtüberlebens angenommen worden sind (116 von insgesamt 400 Ereignissen). Auf Basis dieser vorläufigen Ergebnisse war kein statistisch signifikanter Vorteil für eine der beiden Behandlungsgruppen ersichtlich, allerdings zeichnete sich bereits ein deutlicher Trend zu einem verlängerten Gesamtüberleben unter der Therapie mit Ribociclib + Letrozol ab (HR = 0,75 [0,52; 1,08];  $p = 0,059$ ) (Tabelle 4-16; Abbildung 4-4). Während in der Letrozol-Kontrollgruppe bereits 19,8 % der Patientinnen verstorben waren, lag der Anteil der Todesfälle in der Ribociclib-Gruppe nur bei 15,0 %, wobei die zugrundeliegende Krebserkrankung beim überwiegenden Teil der verstorbenen Patientinnen die Todesursache darstellte. Dementsprechend betrug die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 30 Monaten 80,2 % in der Ribociclib-Gruppe im Vergleich zu 69,2 % in der Letrozol-Gruppe. Das mediane Gesamtüberleben unter der Letrozol-Therapie lag bei 33,0 Monaten, im Ribociclib-Arm konnte wegen der geringen Zahl der Ereignisse bislang noch keine Schätzung vorgenommen werden.

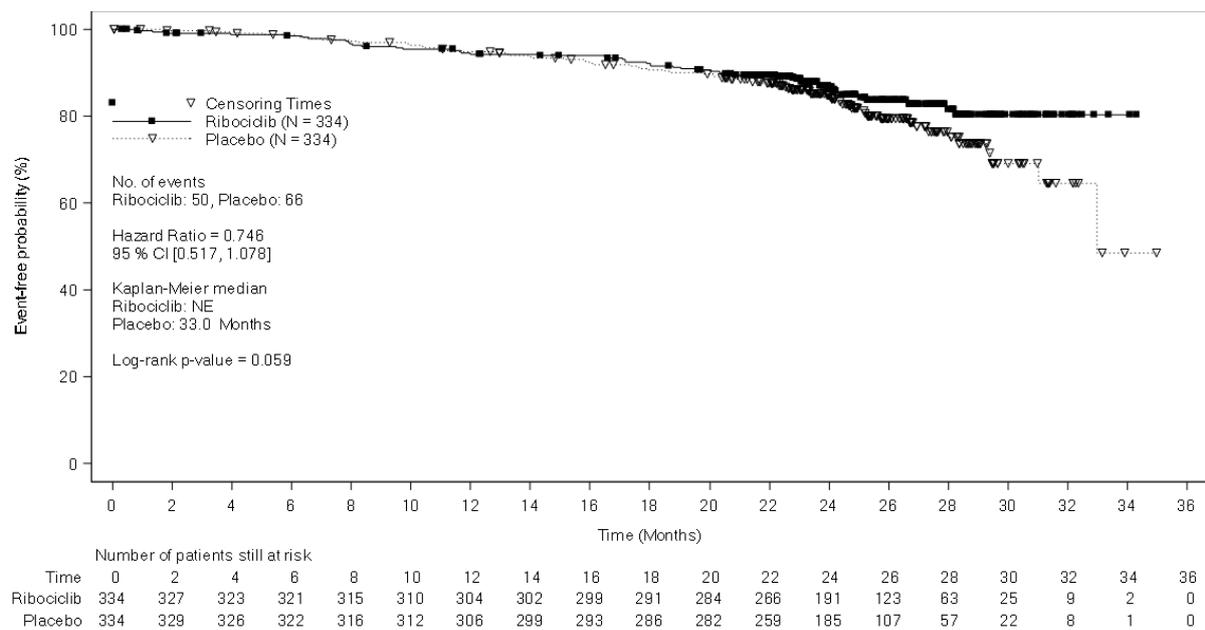


Abbildung 4-4: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 02. Januar 2017 (Kaplan-Meier-Kurve)

Die in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellten Subgruppenanalysen ergaben außerdem eine Effektmodifikation durch das Stratifizierungsmerkmal „Leber- und/oder Lungenmetastasen“. Für Patientinnen ohne Leber- und/oder Lungenmetastasen war der Vorteil für Ribociclib in Kombination mit Letrozol bereits zum Zeitpunkt dieser Interimsanalyse statistisch signifikant (HR = 0,53 [0,29; 0,998];  $p = 0,046^{28}$ ).

### Zusammenfassung

Trotz der noch vorläufigen Ergebnisse zeigt die Studie MONALEESA-2 eine deutliche Tendenz zu einem verlängerten Gesamtüberleben unter der Kombinationstherapie mit Ribociclib und Letrozol bei postmenopausalen Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom. In der Gruppe der Patientinnen ohne Leber- und/oder Lungenmetastasen ist der Vorteil der Ribociclib-Therapie bereits statistisch signifikant.

Unterstützt wird dies durch die Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben, das neben seiner direkten Patientenrelevanz in der vorliegenden Indikation auch als Surrogat für das Gesamtüberleben validiert ist (siehe Abschnitt 4.5.4). So konnte unter der Ribociclib + Letrozol-Therapie eine statistisch signifikante Verlängerung des medianen PFS um 9,3 Monate von 16,0 Monaten im Vergleichsarm auf 25,3 Monate nachgewiesen werden (HR = 0,57 [0,46; 0,70];  $p < 0,001$ ; siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2).

<sup>28</sup> Ergebnis eines zweiseitigen Tests, im Unterschied zur Analyse der Gesamtpopulation (einseitiger Logrank-Test).

*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 in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, war die Durchführung einer Meta-Analyse nicht möglich.

Die Ergebnisse der Studie können auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da ein überwiegender Anteil (über 80 %) der Patientinnen kaukasischer Abstammung sind und sowohl das Alter als auch die Verteilung der Krankheits- und Behandlungscharakteristika die Charakteristika der Zielpopulation im Versorgungsalltag widerspiegelt. Die Mehrzahl der Patientinnen wurden in Zentren in Europa und Nordamerika behandelt (s. auch Details in Tabelle 4-81 in Anhang 4-E), d. h. in Ländern, in denen die medizinischen Versorgungsstandards hoch und mit denen in Deutschland vergleichbar sind.

#### 4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben (PFS) – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-17: Operationalisierung von „Progressionsfreies Überleben“

Studie	Operationalisierung
MONALEESA-2	<p>Das progressionsfreie Überleben (progression-free survival, PFS) war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Progression oder zum Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Eine klinische Verschlechterung ohne objektive radiologische Evidenz wurde nicht als dokumentierte Krankheitsprogression gewertet.</p> <p>Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensurierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation. Des Weiteren erfolgt eine Zensurierung bei Einleitung einer Behandlung mit einer neuen antineoplastischen Therapie oder einer anderen Studienmedikation gegen Krebs.</p> <p>Das Auftreten einer Krankheitsprogression wurde mittels radiologischer bzw. photographischer Evidenz auf Basis der RECIST-Kriterien (Version 1.1) bestimmt (CT mit oder ohne i.v. Kontrastmittel, kombiniert mit visueller Kontrolle und Photographie). Die Evaluation der Daten wurde dabei durch den Prüfarzt sowie durch ein verblindetes unabhängiges Expertenkomitee (BIRC) vorgenommen.</p> <p>Eine Tumorevaluation erfolgte beim Screening, anschließend in den ersten 18 Monaten der Studie alle 8 Wochen und im Anschluss daran alle 12 Wochen bis zur Krankheitsprogression oder zum Behandlungsende (EOT = end of treatment) aufgrund von Tod, Rückziehen der Einverständniserklärung oder Loss to Follow-up.</p>
<p>Abkürzungen: BIRC, Blinded Independent Review Committee; CT, Computertomographie; EOT, end of treatment; i. v., intravenös; PFS, progression-free survival; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</p>	

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

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

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Progressionsfreies Überleben“ 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
MONALEESA-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzung: ITT, Intention to treat						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig (s. Abschnitt 4.3.1.2.2).

Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist nicht auszugehen, da die Auswertung der Daten entsprechend dem ITT-Prinzip erfolgte (FAS-Population, die alle randomisierten Patientinnen umfasst), weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen und sowohl die Patientinnen als auch die Behandler und Auswerter in Bezug auf die Zuteilung der Studienmedikation verblindet waren.

Die RECIST-Kriterien sind standardisierte und etablierte Kriterien zur Einschätzung der Tumorprogression, deren Verwendung von der EMA gefordert wird [6, 16]. Zusätzlich zur Einschätzung durch den Prüfarzt wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen durchgeführt, u. a. fand eine Evaluation durch ein ebenfalls verblindetes unabhängiges Expertenkomitee (BIRC) statt, so dass bei der Analyse der entsprechenden Zielgrößen von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden kann. Die radiologischen Erhebungen erfolgten in beiden Studienarmen nach den gleichen Vorgaben und nach dem gleichen Zeitplan, um eine systematische Verzerrung zu verhindern.

In Anhang 4-F ist die Bewertung des Verzerrungspotenzials im Detail dargestellt.

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

Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Progressionsfreies Überleben (Bestimmung durch den Prüfarzt)</b>	<b>MONALEESA-2</b>	
	<b>Ribociclib + Letrozol (N = 334)</b>	<b>Placebo + Letrozol (N = 334)</b>
<b>Datenschnitt: 29. Januar 2016</b>		
Zahl der Patienten (n, %)		
Ereignis		
Progression	93 (27,8)	150 (44,9)
Tod*	89 (26,6)	150 (44,9)
Zensurierung	4 (1,2)	0
Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>†</sup>	0,56 [0,43; 0,72]	
p-Wert <sup>‡</sup>	< 0,001	

Schätzer für PFS (Monate)		
Median [95%-KI]**	n. e. [19,3; n. e.]	14,7 [13,0; 16,5]
Perzentil [95%-KI] (Monate) <sup>§</sup>		
25%-Quantil	11,1 [9,2; 13,1]	7,2 [5,6; 9,1]
Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI]		
Monat 6	85,8 [81,4; 89,2]	77,1 [72,1; 81,4]
Monat 12	72,8 [67,3; 77,6]	60,9 [55,1; 66,2]
Monat 18	63,0 [54,6; 70,3]	42,2 [34,8; 49,5]
Monat 20	57,3 [43,4; 68,9]	36,1 [26,1; 46,2]
<b>Datenschnitt: 02. Januar 2017</b>		
Zahl der Patienten (n, %)		
Ereignis	140 (41,9)	205 (61,4)
Progression	135 (40,4)	204 (61,1)
Tod*	5 (1,5)	1 (0,3)
Zensierung	194 (58,1)	129 (38,6)
Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>†</sup>	0,57 [0,46; 0,70]	
p-Wert <sup>‡</sup>	p <0,001	
Schätzer für Überlebenszeit (Monate)		
Median [95%-KI]**	25,3 [23,0; 30,3]	16,0 [13,4; 18,2]
Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI]		
Monat 6	85,8 [81,5; 89,3]	77,2 [72,1; 81,4]
Monat 12	73,5 [68,1; 78,1]	61,3 [55,6; 66,5]
Monat 16	68,0 [62,4; 73,1]	49,7 [43,9; 55,2]
Monat 18	64,8 [59,0; 69,9]	44,7 [38,9; 50,2]
Monat 20	61,4 [55,5; 66,7]	40,0 [34,4; 45,6]
Monat 22	59,8 [53,9; 65,3]	37,7 [32,1; 43,3]
Monat 24	54,7 [48,5; 60,5]	35,9 [30,3; 41,5]
Monat 26	49,6 [42,9; 56,0]	30,3 [24,5; 36,3]
Monat 28	44,0 [35,4; 52,2]	23,6 [16,7; 31,2]
* Tod vor Progression		
<sup>†</sup> Hazard Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (Ja/Nein)		
<sup>‡</sup> Einseitiger p-Wert erhalten aus einem Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (Ja/Nein)		
** Median (Ereigniszeitanalyse) und das zugehörige 95%-Konfidenzintervall wurden über die Kaplan-Meier-Methode geschätzt		
<sup>§</sup> Perzentile und zugehörige Konfidenzintervalle berechnet nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982); eine Angabe des 25%-Perzentils wurde gemacht, da für die Ribociclib + Letrozol-Gruppe zum Zeitpunkt der ersten Interimsanalyse der Median noch nicht erreicht war.		
Abkürzungen: n. e., nicht erreicht; KI, Konfidenzintervall; PFS, Progressionsfreies Überleben		

Das progressionsfreie Überleben war der primäre Endpunkt der Studie MONALEESA-2.

*Erster Datenschnitt 29. Januar 2016*

Mit dem Ergebnis der geplanten Interimsanalyse hat die Studie MONALEESA-2 ihren primären Endpunkt frühzeitig erreicht.

Das progressionsfreie Überleben war in der Ribociclib + Letrozol-Gruppe bereits in der Zwischenauswertung statistisch signifikant länger als in der Vergleichsgruppe (Tabelle 4-19). Das Ergebnis der Ereigniszeitanalyse entspricht einer Reduktion des Risikos für Tod oder Progression um 44 % (HR = 0,56 [0,43; 0,72];  $p < 0,001$ ). Als Konsequenz der langen progressionsfreien Zeit durch die zusätzliche Behandlung mit Ribociclib wurde in der Interventions-Gruppe der Median nicht erreicht. In der Vergleichsgruppe (Behandlung mit Letrozol als Monotherapie) lag das mediane progressionsfreie Überleben bei 14,7 Monaten.

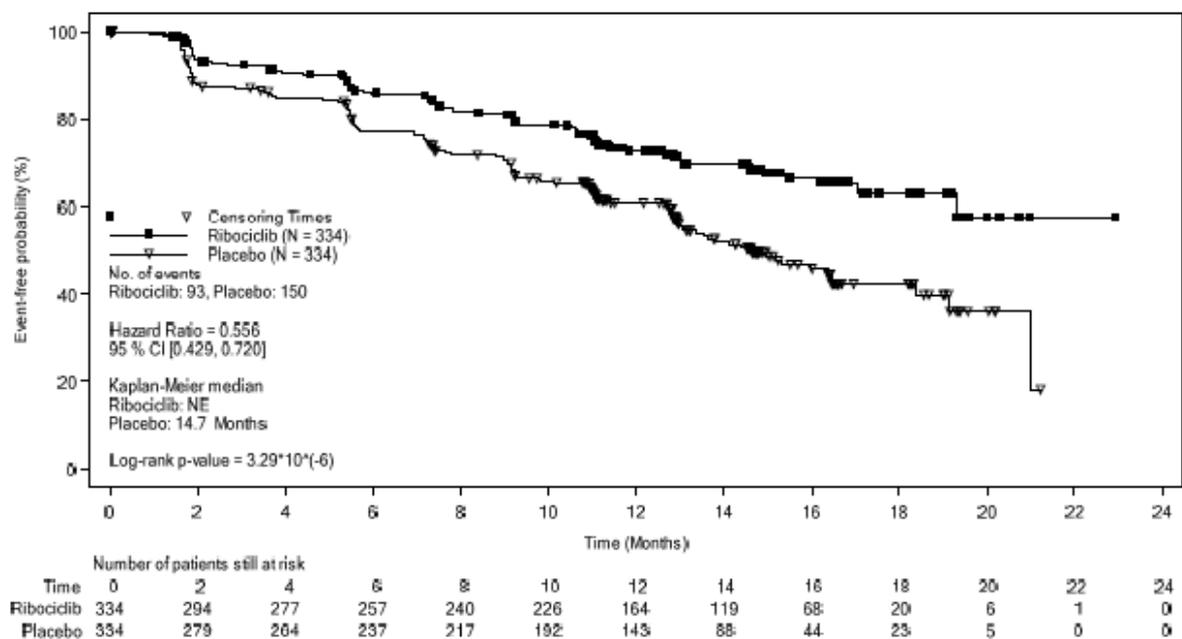


Abbildung 4-5: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 1. Datenschnitt 29. Januar 2016 (Kaplan-Meier-Kurve)

Die Kaplan-Meier-Kurven für das progressionsfreie Überleben laufen etwa ab Woche 8, dem Zeitpunkt der ersten Tumorevaluation auseinander (Abbildung 4-5). Von dem Beobachtungszeitpunkt an war die Wahrscheinlichkeit des progressionsfreien Überlebens konsistent über den gesamten Zeitverlauf für die Patientinnen im Ribociclib + Letrozol-Arm höher als für die Patientinnen im Letrozol-Arm. Dieses Ergebnis spricht für einen sehr frühen und nachhaltigen Wirksamkeitsvorteil für die Kombination. Die Wahrscheinlichkeit nach 12 Monaten ereignisfrei zu sein betrug in der Ribociclib + Letrozol-Gruppe 72,8 %, aber nur 60,9 % in der Letrozol-Gruppe.

Alle zusätzlich durchgeführten Sensitivitätsanalysen (Übersicht in Abschnitt 4.2.5.4) bestätigen das Ergebnis der primären Analyse und zeigen die Robustheit des Ergebnisses [20].

#### Datenschnitt 02. Januar 2017

Zum Zeitpunkt der zweiten Interimsanalyse für das Gesamtüberleben wurden auch die Daten zum progressionsfreien Überleben ausgewertet. Zu diesem Zeitpunkt liegen im Vergleich zur 1. Interimsanalyse auch für den Ribociclib + Letrozol-Arm auswertbare Daten für das mediane progressionsfreie Überleben vor. Mit 25,3 Monaten (95%-KI [23,0; 30,3]) war das mediane PFS um 9,3 Monate länger als in der Placebo/Letrozol-Gruppe, in der lediglich ein Median von 16,0 Monaten (95%-KI [13,4; 18,2]) beobachtet wurde. Dementsprechend konnte das Risiko, eine Progression zu erleiden oder zu versterben, unter der Ribociclib-Letrozol-Kombination im Vergleich zur alleinigen Letrozol-Therapie statistisch signifikant um 43% gesenkt werden (HR = 0,57 [0,46; 0,70];  $p < 0,001$ ). Die Ergebnisse des zweiten Datenschnitts nach ca. 11 Monaten längerer Beobachtungszeit bestätigen damit die Ergebnisse der ersten Interimsanalyse mit einer statistisch signifikanten, klinisch relevanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens.

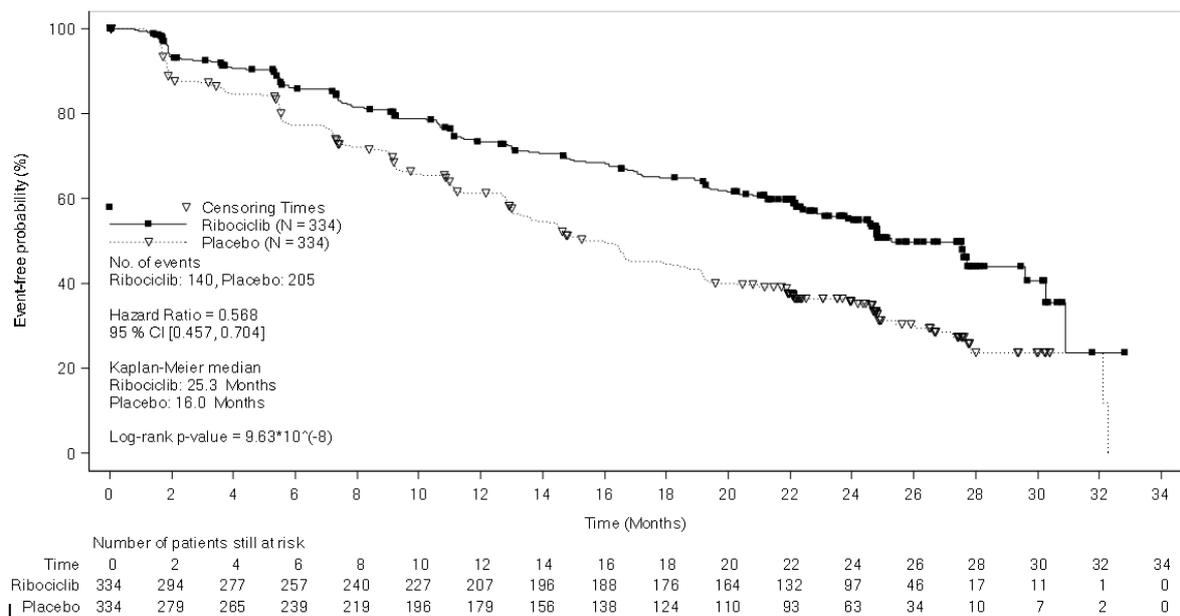


Abbildung 4-6: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 02. Januar 2017 (Kaplan-Meier-Kurve)

#### Zusammenfassung

Die MONALEESA-2-Studie belegt eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens von Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs durch die Behandlung mit Ribociclib + Letrozol im Vergleich zur Behandlung mit Letrozol alleine. Dieser Vorteil war in beiden Auswertungen nach 15,3

bzw. 26,4 Monaten medianer Nachbeobachtungszeit sowie in der Bewertung durch die lokalen Prüfarzte und den zentralen radiologischen Prüfungsausschusses konsistent. Die Patientinnen in der Studie MONALEESA-2, die mit Ribociclib + Letrozol behandelt wurden, waren im Median 25,3 Monate progressionsfrei, also mehr als 2 Jahre. In der Vergleichsgruppe (Letrozol-Monotherapie) war die progressionsfreie Zeit mit 16,0 Monaten deutlich, nämlich ein Dreivierteljahr, kürzer. Eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens in einem Bereich von 6 – 10 Monaten ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nach Einschätzung der EMA von klarer klinischer Relevanz [56]. Die der Fallzahlplanung zugrundeliegende Differenz hinsichtlich des medianen PFS von 4,4 Monaten (s. auch Beschreibung des Studiendesigns in Anhang 4-E) basiert auf den Beobachtungen mit etablierten Therapien (z. B. Letrozol und Tamoxifen) und bereits dieser Wert wurde von der EMA als eine für die Zielpopulation klinisch relevante Verlängerung des PFS beurteilt. In der Studie MONALEESA-2 wurde mit einer Verlängerung des medianen PFS von 9,3 Monaten sogar ein mehr als doppelt so großer Wert erreicht.

*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 in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, war die Durchführung einer Meta-Analyse nicht möglich.

Die Ergebnisse der Studie können auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da ein überwiegender Anteil (über 80 %) der Patientinnen kaukasischer Abstammung sind und sowohl das Alter als auch die Verteilung der Krankheits- und Behandlungscharakteristika die Charakteristika der Zielpopulation im Versorgungsalltag widerspiegelt. Die Mehrzahl der Patientinnen wurden in Zentren in Europa und Nordamerika behandelt (s. auch Details in Tabelle 4-81 in Anhang 4-E), d. h. in Ländern, in denen die medizinischen Versorgungsstandards hoch und mit denen in Deutschland vergleichbar sind.

#### 4.3.1.3.1.3 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 4-20: Operationalisierung von „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“

Studie	Operationalisierung
MONALEESA-2	Die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Initiierung einer Chemotherapie oder dem Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.  Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Auswertung noch keine Chemotherapie erhalten hatten, wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes zensiert. Die Therapielinien wurden auf Basis des medizinischen Reviews bestimmt.

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 „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
MONALEESA-2	niedrig	ja	ja	ja	nein*	hoch
* Es handelt sich um eine Post-hoc-Analyse der zur Chemotherapie erhobenen Daten. Abkürzung: ITT, Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig (s. Abschnitt 4.3.1.2.2).

Die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Sowohl die Patientinnen als auch die Behandler waren in Bezug auf die Behandlung verblindet.

Es handelt sich um eine *post hoc* durchgeführte Analyse, die im ursprünglichen Studienprotokoll nicht geplant war. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial für die „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ als „hoch“ eingestuft.

In Anhang 4-F ist die Bewertung des Verzerrungspotenzials im Detail dargestellt.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum 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.*

Bei Umstellung der Therapie erfolgte eine Dokumentation der folgenden Behandlung. Insgesamt konnte ein vergleichbares Muster der Art der Folgetherapien festgestellt werden: Die meisten Patientinnen führten die Behandlung mit einer endokrinen Monotherapie fort (44,3 % versus 35,4 %), mit einem leicht höheren Anteil in der Ribociclib + Letrozol-Gruppe. Ein direkter Wechsel auf eine Chemo-Monotherapie fand bei 15,8 % bzw. 22,4 % der Patientinnen statt, mit dem höheren Anteil in der Placebo-Gruppe. Bei einem nur geringen Anteil der Patientinnen (7 % vs. 8 %) wurde die Chemotherapie kombiniert. In der in der Studien MONALEESA-2 beobachteten Patientenpopulation (Tabelle 4-22) wurden tendenziell mehr Patientinnen der Ribociclib + Letrozol-Gruppe mit einer endokrinen Monotherapie weiterbehandelt und weniger direkt mit einer Chemotherapie.

Tabelle 4-22: Folgetherapien in der MONALEESA-2-Studie

Folgetherapien Datenschnitt: 02. Januar 2017	MONALEESA-2	
	Ribociclib + Letrozol (N = 334)	Placebo + Letrozol (N = 334)
<b>Antineoplastische Therapien nach Absetzen der Studienmedikation*</b>		
Zahl der Patienten (n, %)		
Insgesamt	171 (51,2)	215 (64,4)
<b>Endokrine Therapien</b>		
Zahl der Patienten (n, %)		
Fulvestrant	58 (17,4)	91 (27,2)
Exemestan	45 (13,5)	40 (12,0)
Letrozol	40 (12,0)	33 (9,9)
Tamoxifen	10 (3,0)	17 (5,1)
<b>Zielgerichtete Therapien</b>		
Zahl der Patienten (n, %)		
Everolimus	40 (12,0)	36 (10,8)
Palbociclib	15 (4,5)	34 (10,2)
Bevacizumab	11 (3,3)	14 (4,2)

Folgetherapien Datenschnitt: 02. Januar 2017	MONALEESA-2	
	Ribociclib + Letrozol (N = 334)	Placebo + Letrozol (N = 334)
<b>Chemotherapeutika</b>		
Zahl der Patienten (n, %)		
Capecitabin	40 (12,0)	52 (15,6)
Paclitaxel	20 (6,0)	45 (13,5)
Doxorubicin	9 (2,7)	9 (2,7)
Cyclophosphamid	8 (2,4)	12 (3,6)
Vinorelbin	7 (2,1)	8 (2,4)
Gemcitabin	6 (1,8)	7 (2,1)
Paclitaxel Albumin	5 (1,5)	8 (2,4)
Docetaxel	5 (1,5)	6 (1,8)
Carboplatin	5 (1,5)	4 (1,2)
Eribulin	3 (0,9)	7 (2,1)
Epirubicin	1 (0,3)	4 (1,2)
† Beinhaltet auch Patientinnen, die eine Kombination aus Chemotherapie und endokriner Therapie erhalten haben		
* Ohne Einschränkung auf eine Mindesttherapiedauer. Die Darstellung ist beschränkt auf Wirkstoffe, die bei mindestens 1 % der Patientinnen in einer der beiden Behandlungsgruppen zum Einsatz gekommen sind. Wirkstoffe und deren Salze (z. B. „Eribulin“ und „Eribulinmesilat“) wurden als ein Wirkstoff gezählt.		

Die nach Absetzen der Studienmedikation verabreichten antineoplastischen Therapien wurden im Rahmen der Studie MONALEESA-2 dokumentiert, im überwiegenden Teil der Fälle war die erste nachfolgende Therapie eine endokrine Therapie (Tabelle 4-22). Als endokrine Folgetherapie kam am häufigsten Fulvestrant zum Einsatz (17,4 % im Ribociclib + Letrozol-Arm, 27,2 % im Letrozol-Arm). Auch Everolimus, das in Kombination mit Exemestan angewendet wird, wurde mit 12,0 % und 10,8 % häufig verordnet, sowie auch der Kombinationspartner Exemestan mit 13,5 % versus 12,0 %. Dies entspricht den Leitlinien-Empfehlungen für eine endokrine Zweitlinientherapie bei postmenopausalen Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs [28].

Ein breites Spektrum an Chemotherapeutika kam nach Progress zum Einsatz, darunter Pyrimidin-Analoga, Taxane, Anthracycline und Platinverbindungen. Die am häufigsten verordneten Einzelwirkstoffe waren Capecitabin und Paclitaxel: Capecitabin wurde in den beiden Patientengruppen bei 12,0 und 15,6 % der Patientinnen angewendet, Paclitaxel bei 6,0 bzw. 13,5 %.

Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie	MONALEESA-2	
	Ribociclib + Letrozol (N = 334)	Placebo + Letrozol (N = 334)
<b>Datenschnitt: 02. Januar 2017</b>		
Zahl der Patienten mit Ereignis (n, %)	94	131
Chemotherapie	72 (21,6)	102 (30,5)
Tod	22 (6,6)	29 (8,7)
Zensierungen		
Nicht mehr in der Studie (n, %)*	14 (4,2)	13 (3,9)
Kein Ereignis zum Zeitpunkt des Datenschnitts (n, %)	226 (67,7)	190 (56,9)
Median [95%-KI], in Monaten	n. e. [n. e.; n. e.]	33,0 [29,3; n. e.]
Kaplan-Meier-Schätzer [95% -KI]		
Woche 8	98,8 [96,8; 99,5]	98,2 [96,0; 99,2]
Woche 16	95,5 [92,6; 97,2]	92,1 [88,6; 94,6]
Woche 24	94,5 [91,5; 96,5]	90,6 [86,9; 93,3]
Woche 32	92,4 [89,0; 94,8]	88,1 [84,1; 91,2]
Woche 40	89,3 [85,5; 92,2]	85,4 [81,1; 88,8]
Woche 48	87,8 [83,7; 90,9]	81,0 [76,3; 84,9]
Woche 56	85,9 [81,7; 89,3]	78,5 [73,7; 82,6]
Woche 64	84,4 [80,0; 87,9]	75,4 [70,3; 79,7]
Woche 72	81,3 [76,6; 85,1]	71,6 [66,4; 76,2]
Woche 80	80,0 [75,2; 83,9]	67,8 [62,4; 72,6]
Woche 88	78,1 [73,2; 82,2]	65,2 [59,7; 70,1]
Woche 96	76,5 [71,4; 80,7]	63,9 [58,4; 68,9]
Woche 104	73,7 [68,4; 78,2]	61,3 [55,6; 66,4]
Woche 112	70,1 [64,4; 75,1]	59,8 [54,1; 65,1]
Woche 120	68,6 [62,6; 73,8]	57,7 [51,5; 63,5]
Woche 128	65,8 [58,7; 71,9]	55,4 [47,8; 62,4]
Hazard Ratio [95 %-KI]†	0,65 [0,50; 0,85]	
p-Wert‡	0,001	
* Beinhaltet Patientinnen, die „lost to follow-up“ sind oder die Einverständniserklärung zurückgezogen haben		
† Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen		
‡ Logrank-Test (zweiseitig) stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen		
Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht		

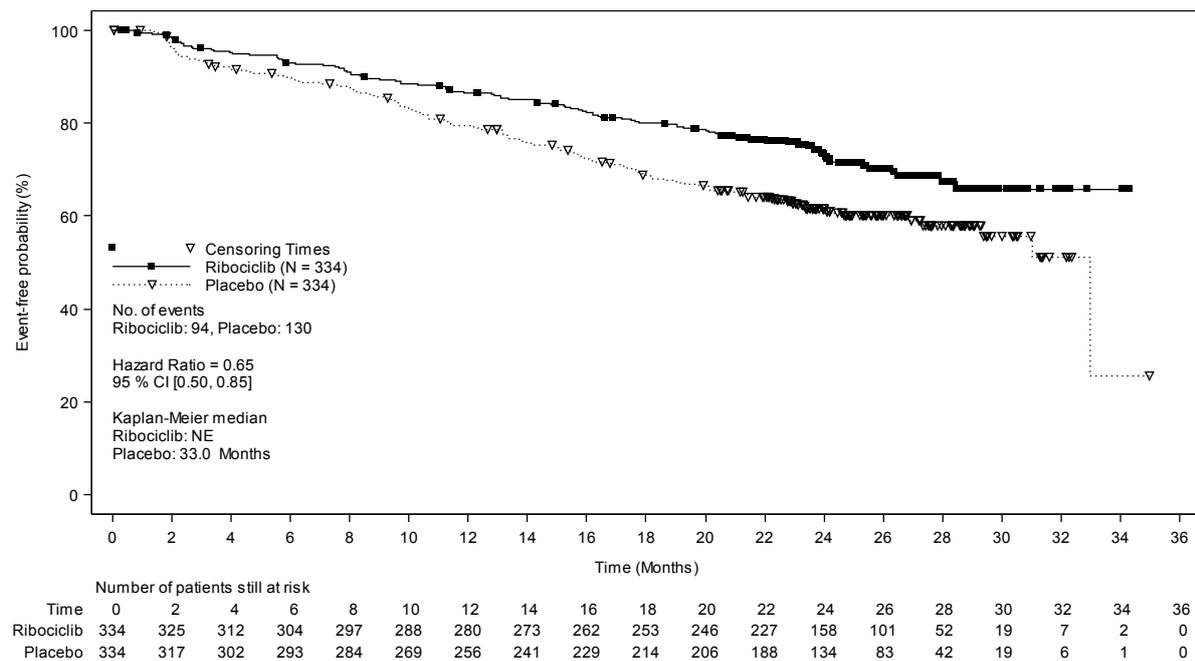


Abbildung 4-7: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten nachfolgenden Chemotherapie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Kaplan-Meier-Kurve)

Wie die Analyse der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie ergab, war die Einleitung einer Chemotherapie im Ribociclib + Letrozol-Arm signifikant später erforderlich als im Kontrollarm der Studie (HR = 0,65 [0,50; 0,85];  $p = 0,001$ ). Die Wirksamkeitsunterschiede zwischen den beiden Therapien zeigten sich dabei an einer frühen und lang anhaltenden Separierung der Kaplan-Meier-Kurven (Abbildung 4-7). Die mediane Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie unter der Letrozol-Therapie lag bei 33,0 Monaten, im Ribociclib-Arm konnte wegen der geringen Zahl der Ereignisse bislang noch keine Schätzung vorgenommen werden.

Das Ergebnis der Analyse ist in guter Übereinstimmung mit den Erfahrungen aus der Praxis und der TMK-Kohortenstudie, dass sobald die erste Progression eingetreten ist und ein erster Therapiewechsel stattfindet, dieser Therapiewechsel auch weitere Therapiewechsel und letztendlich eine Chemotherapie nach sich zieht [15, 119]. Die Beobachtung entspricht darüber hinaus einer Leitlinien-konformen Behandlung: Für Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom ist eine systemische Therapie auf jeden Fall angezeigt, bei Progress erfolgt eine Umstellung der Therapie [23, 53, 54].

*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 in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, war die Durchführung einer Meta-Analyse nicht möglich.

Die Ergebnisse der Studie können auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da ein überwiegender Anteil (über 80 %) der Patientinnen kaukasischer Abstammung sind und sowohl das Alter als auch die Verteilung der Krankheits- und Behandlungscharakteristika die Charakteristika der Zielpopulation im Versorgungsalltag widerspiegelt. Die Mehrzahl der Patientinnen wurden in Zentren in Europa und Nordamerika behandelt (s. auch Details in Tabelle 4-81 in Anhang 4-E), d. h. in Ländern, in denen die medizinischen Versorgungsstandards hoch und mit denen in Deutschland vergleichbar sind.

#### 4.3.1.3.1.4 Tumoransprechen – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung von „Tumoransprechen“

Studie	Operationalisierung
MONALEESA-2	<p>Der Endpunkt „Tumoransprechen“ wurde durch mehrere Operationalisierungen erfasst:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li><u>Gesamtansprechrte</u> Die Gesamtansprechrte (overall response rate, ORR) war definiert als der Anteil der Patientinnen, die auf Basis der RECIST-Kriterien als bestes Ansprechen entweder ein bestätigtes partielles (partial response, PR) oder vollständiges Ansprechen (complete response, CR) aufwiesen.</li> <li><u>Klinische Nutzenrate</u> Die klinische Nutzenrate (clinical benefit rate, CBR) war definiert als der Anteil der Patientinnen mit einem besten Gesamtansprechen nach RECIST 1.1, das entweder einem bestätigten vollständigen Ansprechen (CR = complete response), einem bestätigtem partiellen Ansprechen (PR = partial response) oder einer stabilen Erkrankung (SD = stable disease) für 24 Wochen oder länger entsprach.</li> <li><u>Zeit bis zum ersten Ansprechen</u> Die Zeit bis zum ersten Ansprechen war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum erstmaligen Erreichen eines bestätigten partiellen (PR) oder vollständigen Ansprechens (CR). Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation (bei Patientinnen ohne PFS-Ereignis) bzw. zum Zeitpunkt des maximalen Follow-ups (bei Patientinnen mit PFS-Ereignis)</li> <li><u>Dauer des Ansprechens</u> Die Dauer des Ansprechens war definiert als die Zeit vom erstmaligen Erreichen eines bestätigten partiellen (PR) oder vollständigen Ansprechens (CR) bis zur ersten dokumentierten Progression oder zum Tod unabhängig von der zugrundeliegenden Todesursache. Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation.</li> </ol> <p>Das Tumoransprechen und das Auftreten einer Krankheitsprogression wurden mittels radiologischer bzw. photographischer Evidenz auf Basis der RECIST-Kriterien (Version 1.1) bestimmt. Eine Tumorevaluation erfolgte beim Screening, anschließend in den ersten 18 Monaten der Studie alle 8 Wochen und im Anschluss daran alle 12 Wochen bis zur Krankheitsprogression oder zum Behandlungsende aufgrund von Tod, Rückziehen der Einverständniserklärung oder Loss to Follow-up (EOT = end of treatment).</p> <p>Die Evaluation aller Parameter des Tumoransprechens erfolgte standardisiert anhand der RECIST-Kriterien jeweils durch ein verblindetes unabhängiges Expertenkomitee (BIRC) sowie durch die lokalen Prüfarzte.</p>
<p>Abkürzungen: CBR = clinical benefit rate; CR = complete response; EOT = End of treatment; ORR = overall response rate; PFS = Progressionsfreies Überleben; PR = partial response; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD = stable disease</p>	

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

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

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Tumoransprechen“ 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
Operationalisierung: Gesamtansprechrare						
MONALEESA-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Operationalisierung: Klinische Nutzenrate						
MONALEESA-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Operationalisierung: Zeit bis zum ersten Ansprechen						
MONALEESA-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Operationalisierung: Dauer des Ansprechens						
MONALEESA-2	niedrig	ja	nein*	ja	ja	niedrig
*In die Analyse der Dauer des Ansprechens fließen nur die Patientinnen ein, die auch ein Ansprechen gezeigt haben (Responder). Dies entspricht einer adäquaten Auswertung für die Operationalisierung der Dauer des Ansprechens. Eine Auswertung nach dem ITT-Prinzip (in Bezug auf den Einschluss aller Patienten) wäre deswegen im vorliegenden Fall nicht sinnvoll. Abkürzung: ITT, Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig (s. Abschnitt 4.3.1.2.2).

Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist nicht auszugehen, da die Auswertung der Daten entsprechend dem ITT-Prinzip erfolgte (FAS-Population, die alle randomisierten Patientinnen umfasst), weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen uns sowohl die Patientinnen als auch die Behandler und Auswerter in Bezug auf die Zuteilung der Studienmedikation verblindet waren.

Die RECIST-Kriterien sind standardisierte und etablierte Kriterien zur Einschätzung der Tumorprogression, deren Verwendung von der EMA gefordert wird [6, 16].

In Anhang 4-F ist die Bewertung des Verzerrungspotenzials im Detail dargestellt.

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

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt „Tumoransprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tumoransprechen (FAS)	MONALEESA-2	
	Ribociclib + Letrozol (N = 334)	Placebo + Letrozol (N = 334)
<b>Datenschnitt: 29. Januar 2016</b>		
<b>Bestes Ansprechen* (n, %)</b>		
Vollständiges Ansprechen (CR)	9 (2,7)	7 (2,1)
Partielles Ansprechen (PR)	127 (38,0)	85 (25,4)
Stabile Erkrankung (SD)	95 (28,4)	111 (33,2)
Non-CR/Non-PD <sup>†</sup>	66 (19,8)	75 (22,5)
Krankheitsprogression (PD)	19 (5,7)	40 (12,0)
Unbekannt	18 (5,4)	16 (4,8)
<b>Gesamtansprechrates (ORR)</b>		
Zahl der Patienten (n)	136	92
Prozentualer Anteil [95%-KI]**	40,7 [35,4; 46,0]	27,5 [22,8; 32,3]
RR vs. Placebo [95%-KI]	1,48 [1,19; 1,84]	
OR vs. Placebo [95%-KI]	1,81 [1,31; 2,50]	
RD vs. Placebo [95%-KI]	13,2 [6,1; 20,3]	
p-Wert <sup>‡</sup>	< 0,001	
<b>Klinische Nutzenrate (CBR)</b>		
Zahl der Patienten (n)	266	243
Prozentualer Anteil [95%-KI]**	79,6 [75,3; 84,0]	72,8 [68,0; 77,5]
RR vs. Placebo [95%-KI]	1,09 [1,01; 1,19]	
OR vs. Placebo [95%-KI]	1,46 [1,02; 2,10]	
RD vs. Placebo [95%-KI]	6,89 [0,4; 13,3]	
p-Wert <sup>‡</sup>	0,018	
<b>Zeit bis zum ersten Ansprechen</b>		
Schätzer für Zeit bis zum ersten Ansprechen (Monate)		
Median [95%-KI]	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
Perzentil [95%-KI]		
25%-Quantil	3,6 [3,5; 3,7]	7,3 [5,5; n. e.]
Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI]		
Monat 2	16,5 [12,8; 21,1]	10,1 [7,2; 13,9]
Monat 4	31,3 [26,5; 36,8]	17,4 [13,6; 22,0]

Monat 8	41,3 [36,0; 47,0]	26,1 [21,6; 31,4]
Monat 12	43,6 [38,3; 49,4]	29,2 [24,5; 34,6]
Monat 16	44,1 [38,8; 49,9]	29,7 [24,9; 35,1]
<b>Dauer des Ansprechens</b>		
N (gesamt, Patienten mit bestätigtem PR oder CR) = Responder	136	92
Zahl der Patienten (n, %) mit Ereignis	18 (13,2)	24 (26,1)
Schätzer für Dauer des Ansprechens (Monate)		
Median [95%-KI]	n. e. [17,4; n. e.]	n. e. [14,7; n. e.]
Perzentil [95%-KI]		
25%-Quantil	17,4 [11,0; n. e.]	9,2 [7,4; 14,7]
Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI]		
Monat 2	0,0 [n. e.; n. e.]	0,0 [n. e.; n. e.]
Monat 4	2,4 [0,8; 7,3]	4,7 [1,8; 12,0]
Monat 8	9,1 [5,0; 16,4]	17,4 [10,7; 27,6]
Monat 12	18,0 [11,4; 27,7]	33,8 [23,4; 47,3]
Monat 16	18,0 [11,4; 27,7]	43,3 [26,3; 65,2]
Monat 20	38,5 [13,8; 79,5]	n. e.
<b>Datenschnitt: 02. Januar 2017</b>		
<b>Bestes Ansprechen* (n, %)</b>		
Vollständiges Ansprechen (CR)	13 (3,9)	8 (2,4)
Partielles Ansprechen (PR)	129 (38,6)	88 (26,3)
Stabile Erkrankung (SD)	90 (26,9)	107 (32,0)
Non-CR/Non-PD <sup>†</sup>	66 (19,8)	75 (22,5)
Krankheitsprogression (PD)	20 (6,0)	40 (12,0)
Unbekannt	16 (4,8)	16 (4,8)
<b>Gesamtansprechrates (ORR)</b>		
Zahl der Patienten (n)	142	96
Prozentualer Anteil [95%-KI]**	42,5 [37,2; 47,8]	28,7 [23,9; 33,6]
RR vs. Placebo [95%-KI]		1,5 [1,2; 1,8]
OR vs. Placebo [95%-KI]		1,8 [1,3; 2,5]
RD vs. Placebo [95%-KI]		13,8 [6,6; 21,0]
p-Wert <sup>‡</sup>		< 0,001
<b>Klinische Nutzenrate (CBR)</b>		
Zahl der Patienten (n)	267	244
Prozentualer Anteil [95%-KI]**	79,9 [75,6; 84,2]	73,1 [68,3; 77,8]
RR vs. Placebo [95%-KI]		1,1 [1,0; 1,2]
OR vs. Placebo [95%-KI]		1,5 [1,0; 2,1]

RD vs. Placebo [95%-KI]	6,9 [0,5; 13,3]	
p-Wert <sup>‡</sup>	0,018	
<b>Zeit bis zum ersten Ansprechen</b>		
Schätzer für Zeit bis zum ersten Ansprechen (Monate)		
Median [95%-KI]	n. e. [12,8; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
Perzentil [95%-KI]		
25%-Quantil	3,6 [3,5; 3,7]	7,3 [5,5; 14,8]
Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI]		
Monat 2	16,4 [12,8; 21,0]	10,1 [7,2; 13,9]
Monat 4	31,2 [26,4; 36,7]	17,4 [13,6; 22,0]
Monat 8	41,4 [36,2; 47,2]	26,4 [21,9; 31,7]
Monat 12	44,2 [38,8; 49,9]	29,4 [24,7; 34,8]
Monat 16	45,5 [40,2; 51,3]	30,1 [25,3; 35,5]
Monat 20	45,9 [40,5; 51,6]	30,1 [25,3; 35,5]
Monat 24	45,9 [40,5; 51,6]	30,8 [26,0; 36,3]
<b>Dauer des Ansprechens</b>		
N (gesamt, Patienten mit bestätigtem PR oder CR) = Responder	142	96
Zahl der Patienten (n, %) mit Ereignis	43 (30,3)	50 (52,1)
Schätzer für Dauer des Ansprechens (Monate)		
Median [95%-KI]	26,7 [24,0; n. e.]	18,6 [14,8; 23,1]
Perzentil [95%-KI]		
25%-Quantil	17,8 [15,0; 23,0]	9,2 [7,4; 12,9]
Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI]		
Monat 2	0,0 [n. e., n. e.]	0,0 [n. e., n. e.]
Monat 4	2,2 [0,7; 6,7]	4,2 [1,6; 10,7]
Monat 8	7,5 [4,1; 13,6]	19,0 [12,4; 28,4]
Monat 12	14,7 [9,6; 22,1]	33,2 [24,7; 43,8]
Monat 16	20,2 [14,1; 28,5]	44,4 [34,7; 55,4]
Monat 20	30,2 [22,4; 39,9]	50,1 [40,0; 61,2]
Monat 24	40,0 [29,9; 52,1]	65,4 [51,1; 79,2]
Monat 28	76,3 [49,9; 95,0]	72,3 [55,1; 87,2]
* Definition gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1)		
** 95%-Konfidenzintervall über Normal-Approximation berechnet		
† Für Patientinnen, die zur Baseline keine messbare Erkrankung aufwiesen (nach RECIST)		
‡ p-Wert aus einem einseitigen Cochran-Mantel-Haenzel Chi-Quadrat-Test, Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol		

Abkürzungen: CBR, clinical benefit rate; CR, complete response; FAS, Full Analysis Set; KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht; PR, partial response; PD, progressive disease; OR, Odds Ratio; ORR, objective response rate; RR, Risk Ratio; RD, Risikodifferenz; SD, stable disease

Das Tumoransprechen mit den Operationalisierungen Gesamtansprechrates (ORR), Klinische Nutzenrate (CBR), Zeit bis zum ersten Ansprechen sowie Dauer des Ansprechens zählte zu den sekundären Endpunkten der MONALEESA-2-Studie.

*Datenschnitt 29. Januar 2016*

Sowohl für die Gesamtansprechrates als auch für die klinische Nutzenrate konnte ein Vorteil der Therapie mit Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Placebo/Letrozol beobachtet werden, der bereits für das progressionsfreie Überleben (PFS, s. Abschnitt 4.3.1.3.1.2) nachgewiesen werden konnte: Das relative Risiko für die Gesamtansprechrates betrug 1,48 [1,19; 1,84], der Vorteil war mit  $p < 0,001$  statistisch signifikant. Ein ebenfalls statistisch signifikanter Vorteil mit  $p = 0,018$  ergab sich für die klinische Nutzenrate mit einem relativen Risiko von 1,09 [1,01; 1,19]. Die Patientinnen, die mit der Ribociclib + Letrozol-Kombination behandelt wurden, erreichten ihr bestes Ansprechen früher als die Patientinnen in der Vergleichsgruppe und das Ansprechen war von längerer Dauer (Abbildung 4-8 und Abbildung 4-9).

Auch die Ergebnisse der Auswertung durch das verblindete unabhängige Expertenkomitee bestätigen das Ergebnis der primären Analyse.

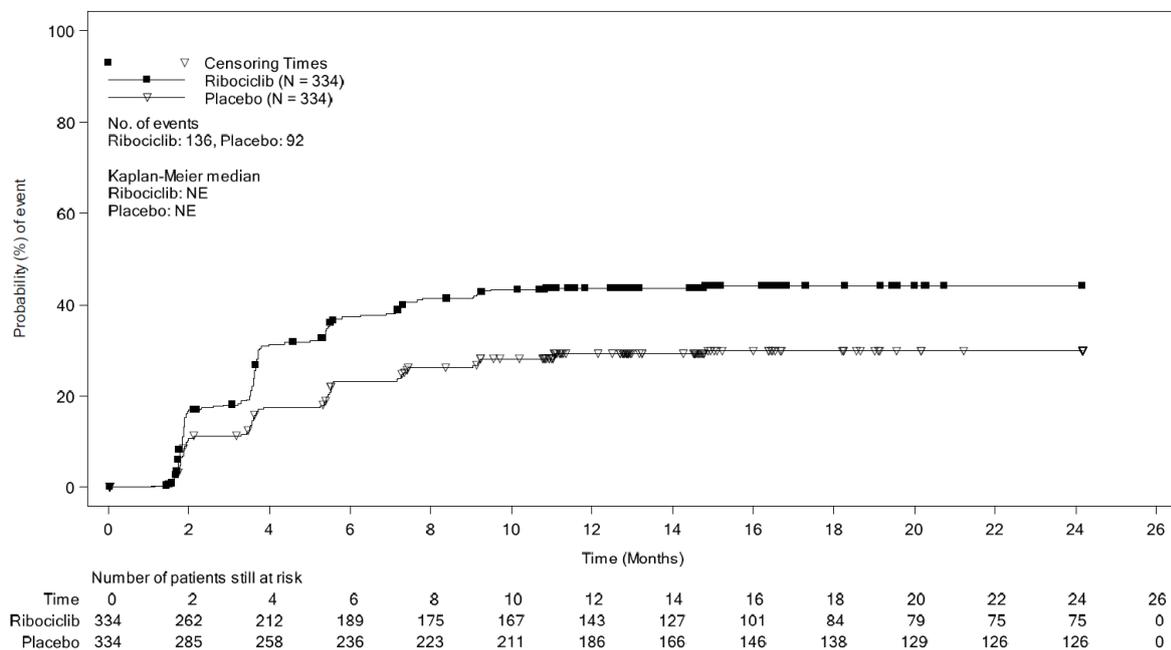


Abbildung 4-8: Ergebnisse für den Endpunkt „Tumoransprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 29. Januar 2016: Zeit bis zum ersten Ansprechen (Kaplan-Meier-Kurve)

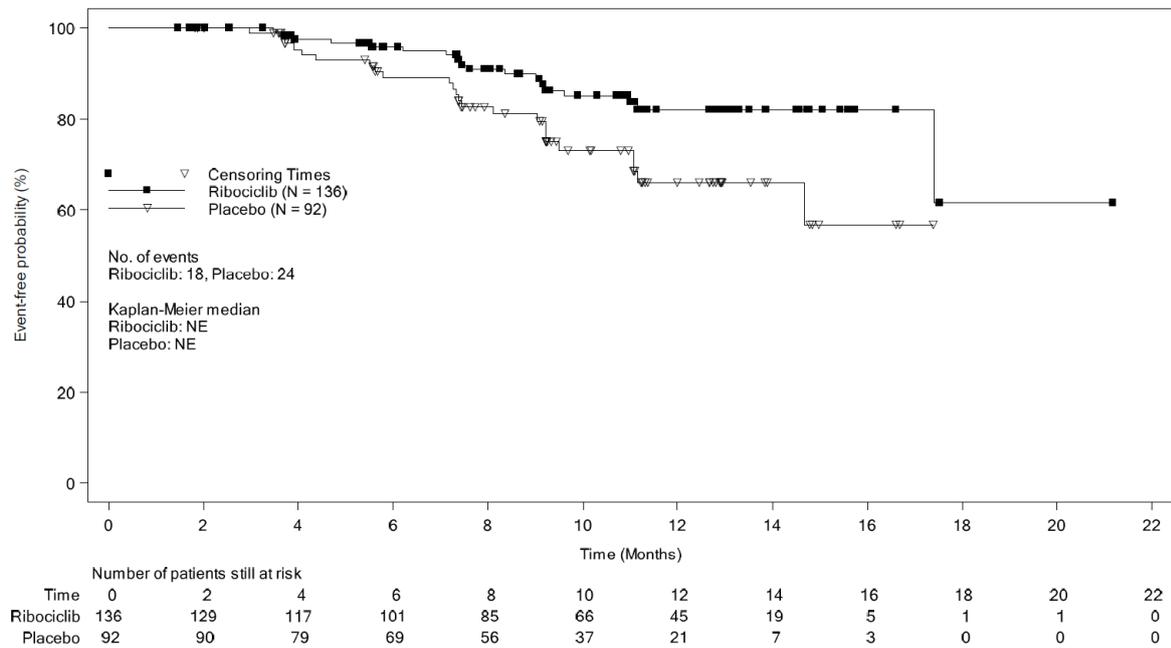


Abbildung 4-9: Ergebnisse für den Endpunkt „Tumoransprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 29. Januar 2016: Dauer des Ansprechens (Kaplan-Meier-Kurve)

#### Datenschnitt 02. Januar 2017

Die Ergebnisse des zweiten Datenschnitts vom Januar 2017 bestätigen ebenfalls die Überlegenheit von Ribociclib. Durch die zusätzliche Therapie mit Ribociclib konnte die Gesamtansprechrates von 28,7 % auf 42,5 % signifikant gesteigert werden ( $p < 0,001$ ) (Tabelle 4-26). Auch die klinische Nutzenrate war mit 79,9 % versus 73,1 % unter der Therapie mit Ribociclib signifikant höher ( $p = 0,018$ ). Während bei 12,0 % der Patientinnen im Placebo/Letrozol-Arm eine Krankheitsprogression als bestes Ansprechen auf die Therapie zu beobachten war, war dies nur bei 6,0 % der Patientinnen in der Ribociclib + Letrozol-Gruppe der Fall (Tabelle 4-26).

Auf die Ribociclib + Letrozol-Behandlung sprachen nicht nur mehr Patientinnen an, das Ansprechen erfolgte auch früher und war von längerer Dauer als bei Patientinnen der Letrozol-Gruppe. Basierend auf der Kaplan-Meier-Analyse betrug die Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens nach 4 Monaten 31,2 % im Ribociclib-Arm, aber nur 17,4 % im Komparator-Arm (Abbildung 4-10). Die mediane Ansprechdauer unter der Therapie mit Ribociclib lag bei 26,7 Monaten und war damit deutlich länger als im Komparator-Arm, in dem sie lediglich 18,6 Monate betrug (Abbildung 4-11). Im Median zeigt sich ein Unterschied von 8,1 Monaten. Die Auswertung der Ansprechdauer belegt somit auch die Nachhaltigkeit der erzielten Remissionen.

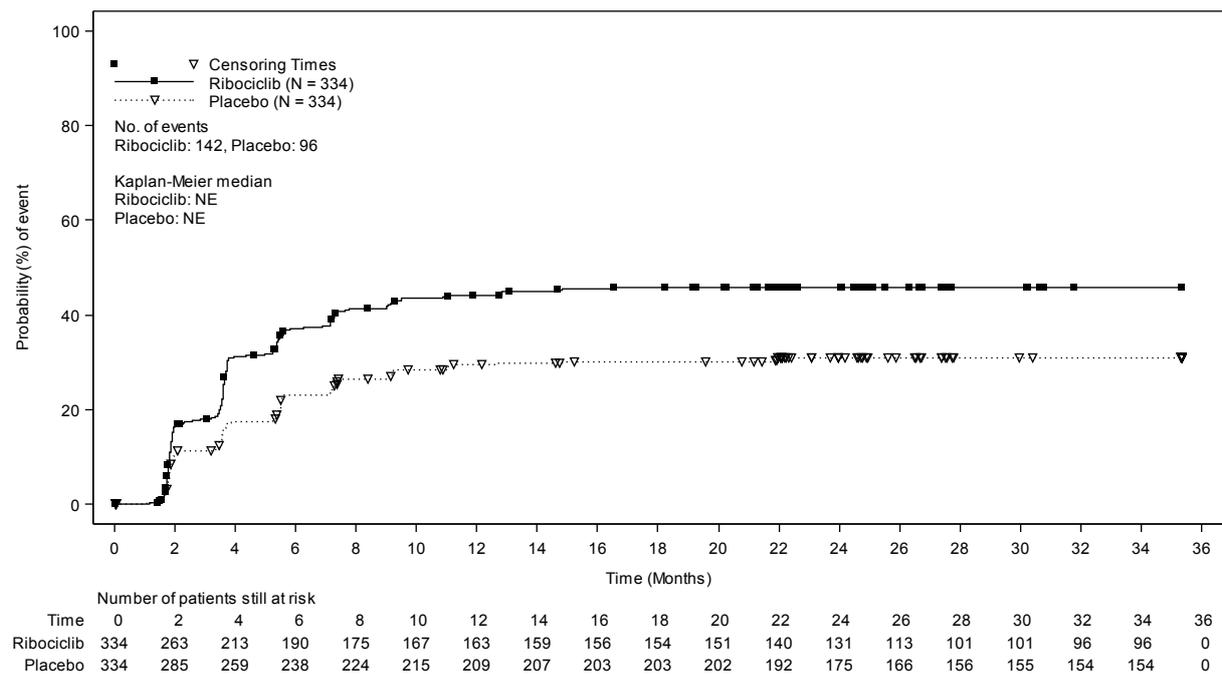


Abbildung 4-10: Ergebnisse für den Endpunkt „Tumoransprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 02. Januar 2017: Zeit bis zum ersten Ansprechen (Kaplan-Meier-Kurve)

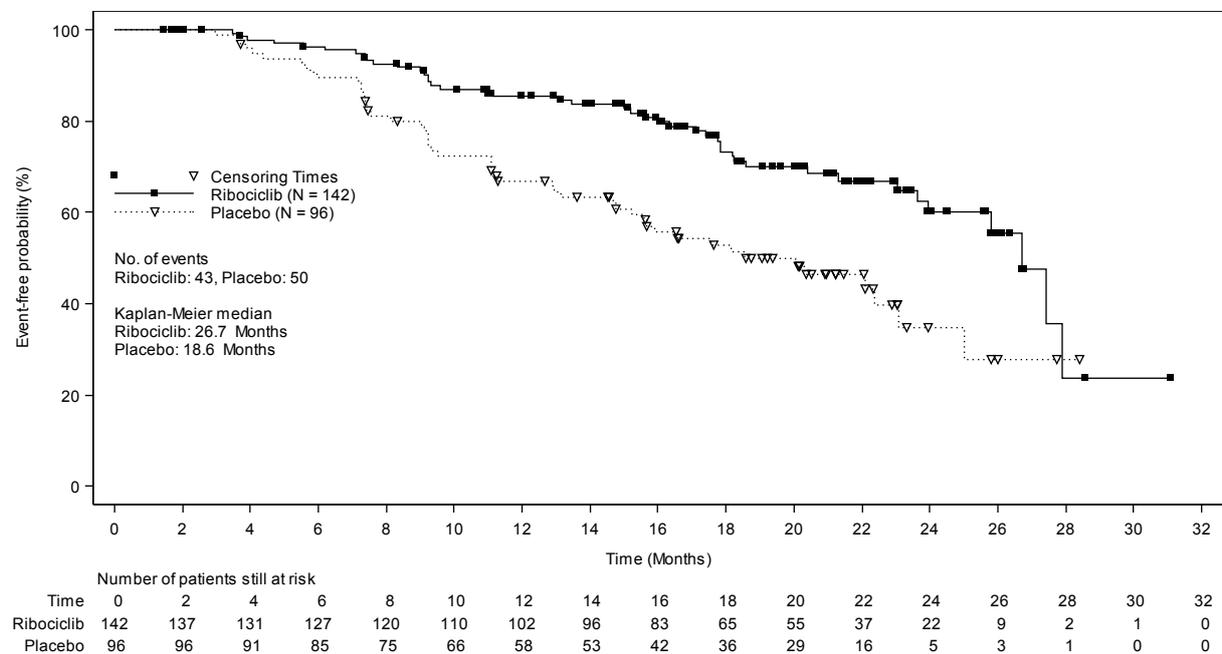


Abbildung 4-11: Ergebnisse für den Endpunkt „Tumoransprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 02. Januar 2017: Dauer des Ansprechens (Kaplan-Meier-Kurve)

*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 in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, war die Durchführung einer Meta-Analyse nicht möglich.

Die Ergebnisse der Studie können auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da ein überwiegender Anteil (über 80 %) der Patientinnen kaukasischer Abstammung sind und sowohl das Alter als auch die Verteilung der Krankheits- und Behandlungscharakteristika die Charakteristika der Zielpopulation im Versorgungsalltag widerspiegelt. Die Mehrzahl der Patientinnen wurden in Zentren in Europa und Nordamerika behandelt (s. auch Details in Tabelle 4-81 in Anhang 4-E), d. h. in Ländern, in denen die medizinischen Versorgungsstandards hoch und mit denen in Deutschland vergleichbar sind.

#### 4.3.1.3.1.5 Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung von „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“

Studie	Operationalisierung
MONALEESA-2	<p>Der Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ wurde über die Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik operationalisiert. Eine solche Verschlechterung war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung*, wobei eine Zunahme des jeweiligen Scores um mindestens 10 Punkte als klinisch relevante Verschlechterung angesehen wurde.</p> <p>Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensurierung zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beobachtung.</p> <p>Mit dem QLQ-C30-Fragebogen der EORTC werden über 30 Fragen die wichtigsten Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfasst. Er besteht aus einer Globalskala (allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität), fünf Funktionsskalen (Körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion) und einigen Symptomskalen bzw. Einzel-Items, die die häufigsten von Tumorpatienten berichteten Symptome (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö) sowie finanzielle Schwierigkeiten erfassen.</p> <p>Zur besseren Vergleichbarkeit werden die Zahlenwerte des Fragebogens jeweils in lineare Werte auf einer Skala von 0 bis 100 transformiert. Bei den für die Erfassung der Krankheitssymptomatik herangezogenen Symptomskalen bzw. Einzel-Items zeigen dabei höhere Werte eine stärker ausgeprägte Symptomatik an.</p> <p>Die Fragebögen wurden zur Baseline (Behandlungsbeginn) erhoben und dann alle 8 Wochen innerhalb der ersten 18 Monate sowie alle 12 Monate im Anschluss und zum Behandlungsende.</p> <p>Die Fragebögen wurden bis zur Progression oder bis zum Therapieabbruch aufgrund von Tod, Zurückziehen der Einverständniserklärung oder Loss to Follow-up ausgefüllt.</p>
	<p>*Entsprechend der im Studienprotokoll als primäre Analyse geplanten Auswertung für die Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23 und EQ-5D VAS wurde eine Verschlechterung des Scores um den festgelegten Schwellenwert nur dann als Ereignis gewertet, wenn dies auch für alle Folgewerte galt. Todesfälle wurden – anders als im Studienprotokoll vorgesehen – in der vorliegenden Auswertung nicht als Ereignisse gezählt, um eine getrennte Auswertung von Morbiditäts- und Mortalitätskriterien im Rahmen der frühen Nutzenbewertung zu ermöglichen. Die Endpunkt-Komponente „Mortalität“ wurde in der Studie außerdem bereits über das Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben.</p> <p>Abkürzungen: EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC QLQ-BR23, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; EQ-5D, EuroQol 5 Dimensionen Questionnaire; VAS, Visual analogue scale</p>

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

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

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ 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
MONALEESA-2	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
Abkürzung: ITT, Intention to treat						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig (s. Abschnitt 4.3.1.2.2).

Die Auswertung der Daten erfolgte mit einer adäquaten Methodik und entsprechend dem ITT-Prinzip (FAS-Population, die alle randomisierten Patientinnen umfasst). Es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Sowohl die Patientinnen als auch die Behandler und Auswerter waren in Bezug auf die Zuteilung der Studienmedikation verblindet.

Da der Fragebogen nur bis zum Zeitpunkt der Progression ausgefüllt wurde und diese im Ribociclib + Letrozol-Arm deutlich später eintrat als im Vergleichsarm, kommt es jedoch zu relevanten Unterschieden in der medianen Beobachtungsdauer zwischen den beiden Studienarmen (19,3 vs. 13,1 Monate) sowie einer damit einhergehenden möglichen informativen Zensierung von Beobachtungen im Rahmen der Time-to-Event-Analysen. Die fehlende Erhebung patientenberichteter Zielgrößen nach der Progression führt außerdem dazu, dass Ereignisse, die erst nach der Progression auftraten, nicht erfasst werden konnten. Aufgrund der früheren Progression im Letrozol-Arm muss folglich von einer Verzerrung zuungunsten von Ribociclib ausgegangen werden.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ deshalb als „hoch“ eingestuft.

In Anhang 4-F ist die Bewertung des Verzerrungspotenzials im Detail dargestellt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-29: Ergebnisse für „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung

Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30 Datenschnitt 04. Januar 2017	MONALEESA-2	
	Ribociclib + Letrozol (N = 334)	Placebo + Letrozol (N = 334)
<b>Zeit bis zur Verschlechterung* der Krankheitssymptomatik: Fatigue</b>		
Patienten mit Ereignis (n, %)	86 (25,7)	83 (24,9)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	33,6 [n. e.; n. e.]	n. e. [27,6; n. e.]
Hazard Ratio <sup>†</sup> [95%-KI]	0,91 [0,67; 1,24]	
p-Wert <sup>‡</sup>	0,564	
<b>Zeit bis zur Verschlechterung* der Krankheitssymptomatik: Dyspnoe</b>		
Patienten mit Ereignis (n, %)	22 (6,6)	10 (3,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
Hazard Ratio <sup>†</sup> [95%-KI]	2,08 [0,99; 4,41]	
p-Wert <sup>‡</sup>	0,0503	
<b>Zeit bis zur Verschlechterung* der Krankheitssymptomatik: Schmerzen</b>		
Patienten mit Ereignis (n, %)	55 (16,5)	60 (18,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	33,6 [30,4; 33,6]	30,6 [28,0; n. e.]
Hazard Ratio <sup>†</sup> [95%-KI]	0,79 [0,55; 1,15]	
p-Wert <sup>‡</sup>	0,216	
<b>Zeit bis zur Verschlechterung* der Krankheitssymptomatik: Schlaflosigkeit</b>		
Patienten mit Ereignis (n, %)	30 (9,0)	21 (6,3)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
Hazard Ratio <sup>†</sup> [95%-KI]	1,21 [0,69; 2,12]	
p-Wert <sup>‡</sup>	0,506	
<b>Zeit bis zur Verschlechterung* der Krankheitssymptomatik: Appetitverlust</b>		
Patienten mit Ereignis (n, %)	18 (5,4)	19 (5,7)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
Hazard Ratio <sup>†</sup> [95%-KI]	0,89 [0,47; 1,70]	
p-Wert <sup>‡</sup>	0,719	

<b>Zeit bis zur Verschlechterung* der Krankheitssymptomatik: Übelkeit/Erbrechen</b>		
Patienten mit Ereignis (n, %)	14 (4,2)	15 (4,5)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
Hazard Ratio <sup>†</sup> [95%-KI]	0,83 [0,40; 1,72]	
p-Wert <sup>‡</sup>	0,609	
<b>Zeit bis zur Verschlechterung* der Krankheitssymptomatik: Obstipation</b>		
Patienten mit Ereignis (n, %)	12 (3,6)	12 (3,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
Hazard Ratio <sup>†</sup> [95%-KI]	0,85 [0,38; 1,90]	
p-Wert <sup>‡</sup>	0,686	
<b>Zeit bis zur Verschlechterung* der Krankheitssymptomatik: Diarrhö</b>		
Patienten mit Ereignis (n, %)	6 (1,8)	5 (1,5)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
Hazard Ratio <sup>†</sup> [95%-KI]	1,05 [0,32; 3,45]	
p-Wert <sup>‡</sup>	0,938	
<p>* Eine Zunahme des Scores von mindestens 10 Punkten gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.</p> <p><sup>†</sup> Schätzung des Hazard Ratios mit Hilfe eines Cox-Regressionsmodells stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen.</p> <p><sup>‡</sup> Berechnung des p-Werts mit Hilfe eines zweiseitigen Logrank-Tests stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen.</p> <p>Abkürzungen: EORTC QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; KI = Konfidenzintervall; n. e. = nicht erreicht</p>		

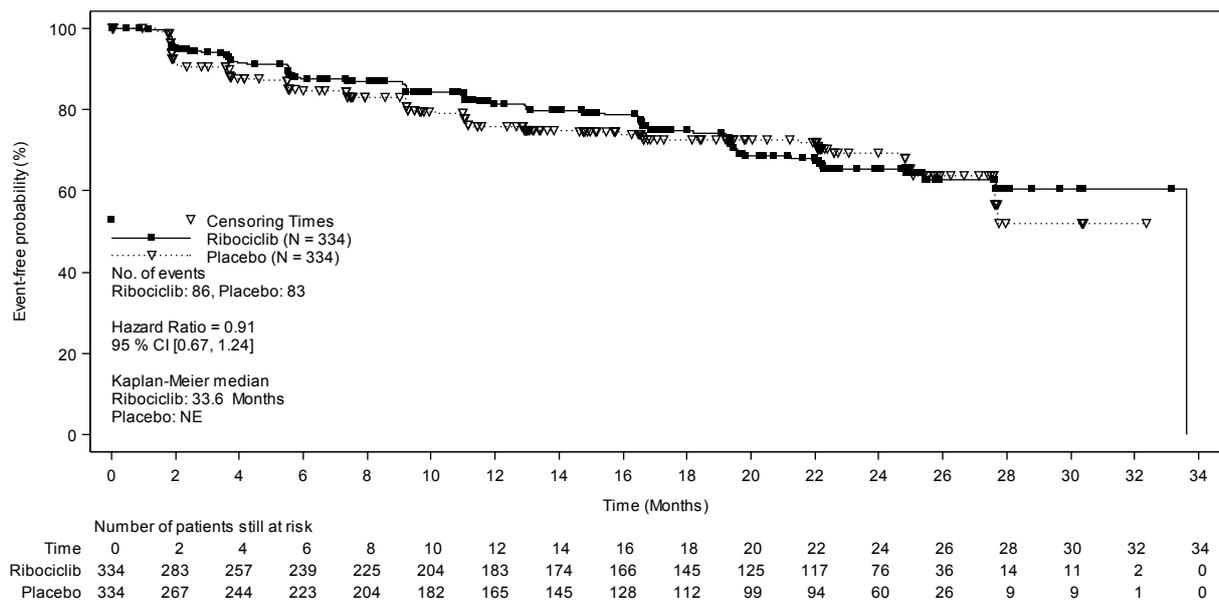


Abbildung 4-12: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Fatigue (Kaplan-Meier-Kurven)

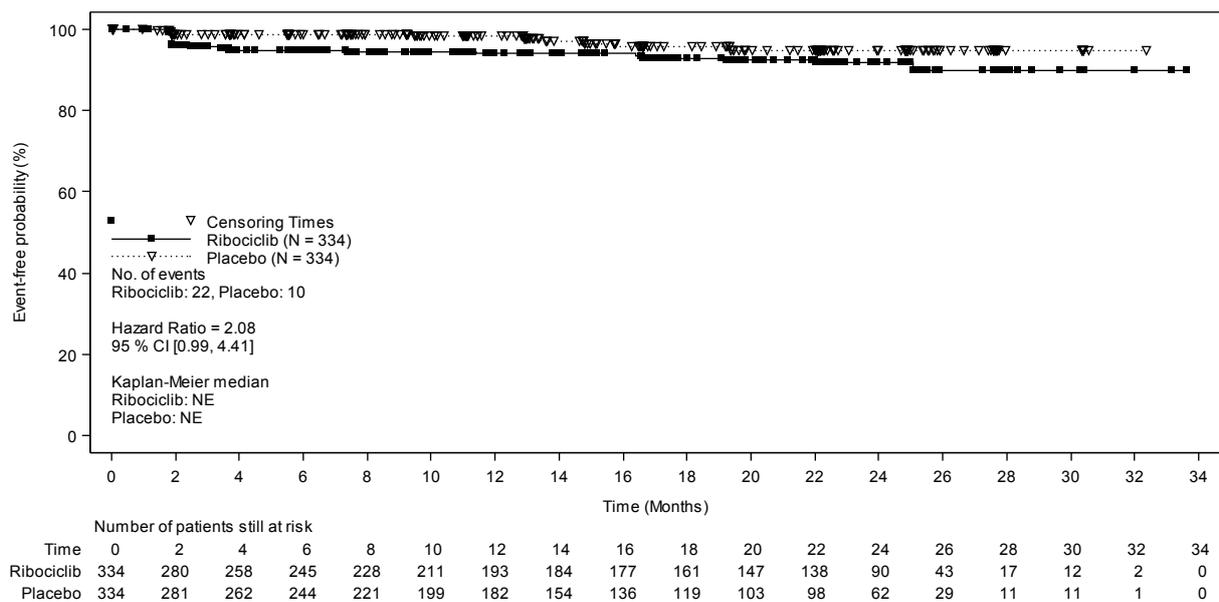


Abbildung 4-13: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Dyspnoe (Kaplan-Meier-Kurven)

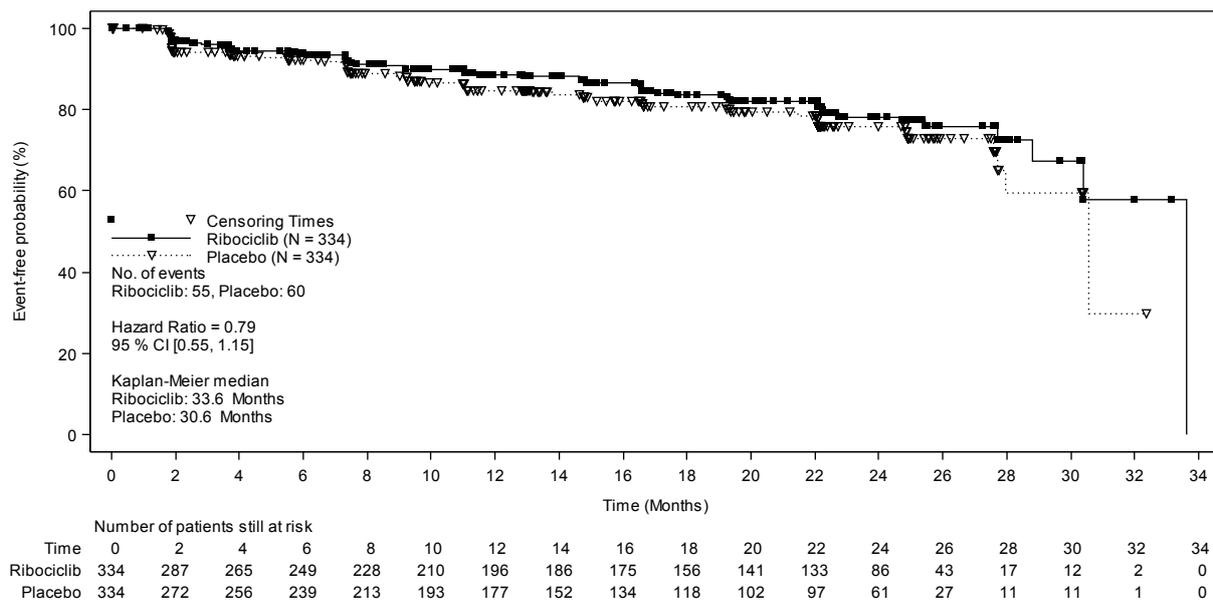


Abbildung 4-14: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schmerzen (Kaplan-Meier-Kurven)

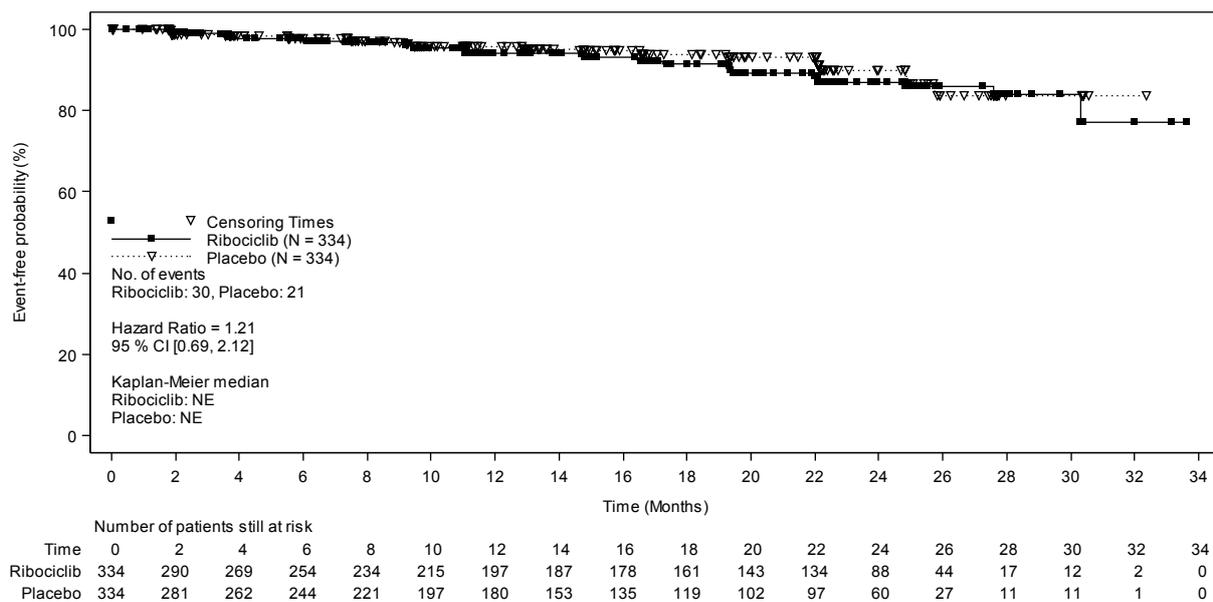


Abbildung 4-15: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schlaflosigkeit (Kaplan-Meier-Kurven)

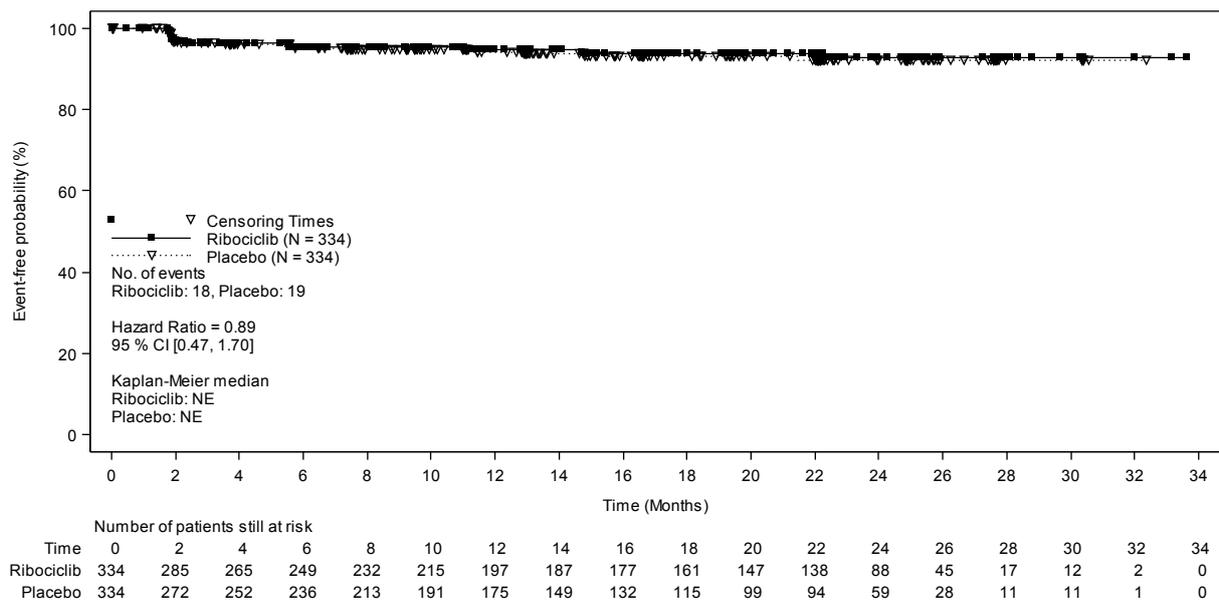


Abbildung 4-16: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Appetitverlust (Kaplan-Meier-Kurven)

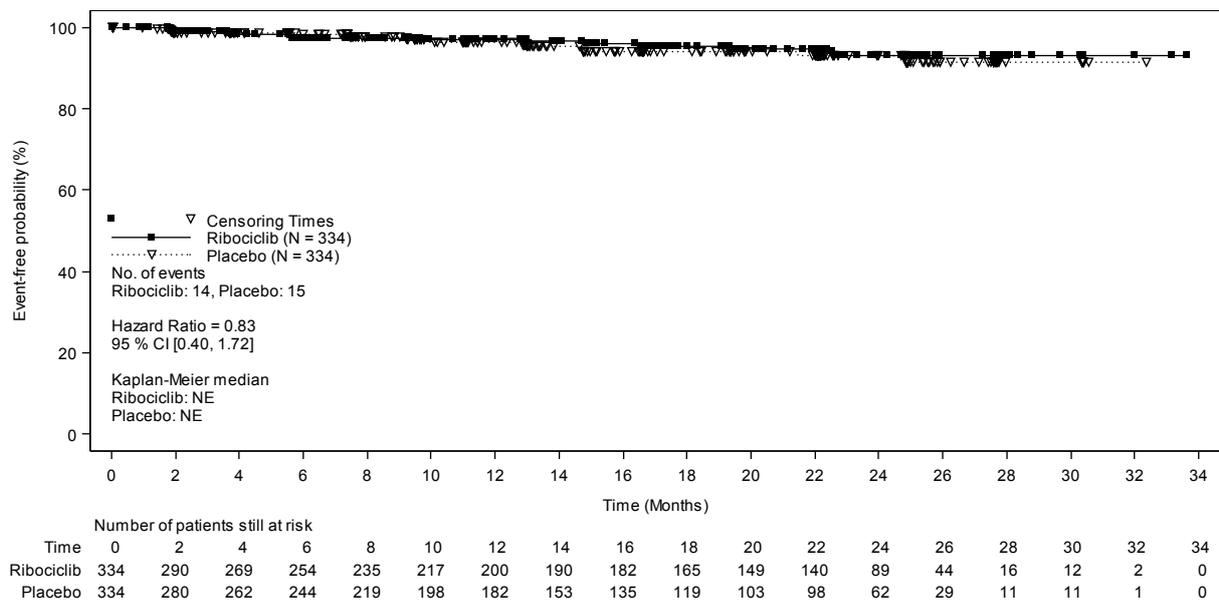


Abbildung 4-17: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Übelkeit/Erbrechen (Kaplan-Meier-Kurven)

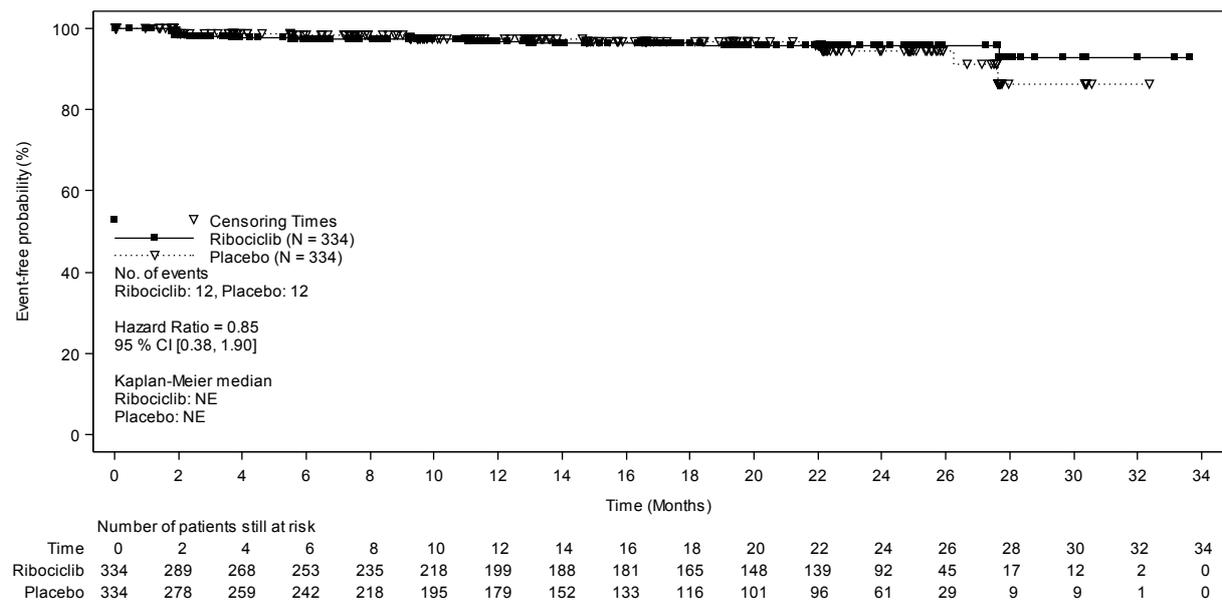


Abbildung 4-18: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Obstipation (Kaplan-Meier-Kurven)

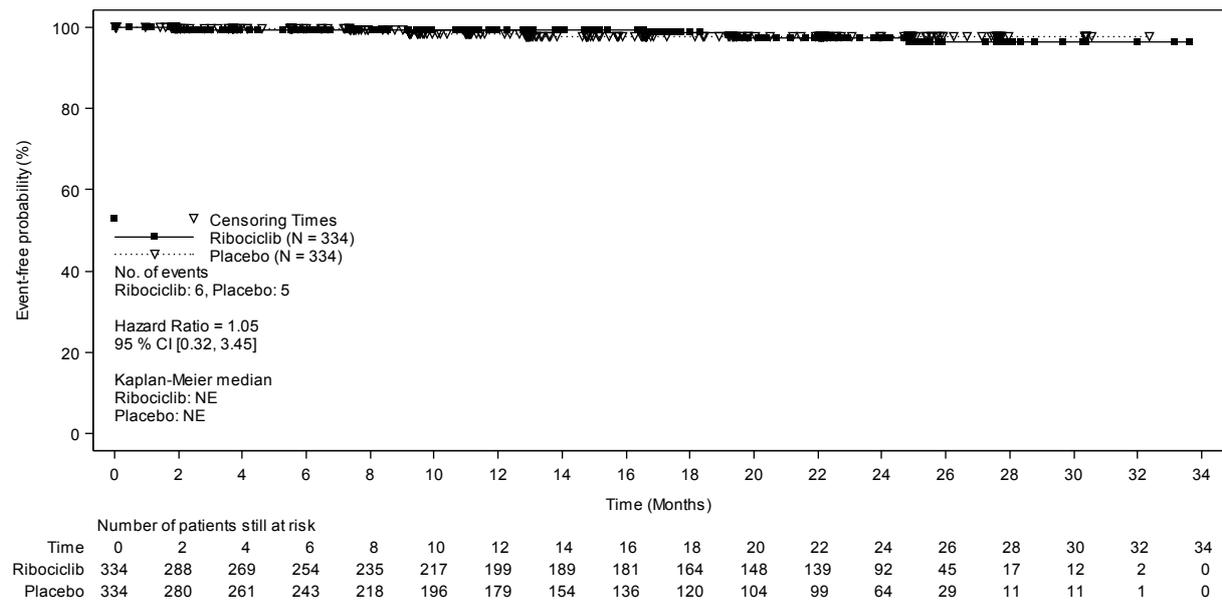


Abbildung 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Diarrhö (Kaplan-Meier-Kurven)

In der Studie MONALEESA-2 wurden Krankheitssymptome mit dem EORTC QLQ-C30 (und dem EORTC QLQ-BR23, s. Abschnitt 4.3.1.3.1.6) erhoben. Der Fragebogen umfasst neben einer Globalskala sowie fünf Funktionsskalen zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (s. Abschnitt 4.3.1.3.1.8) auch einige Symptomskalen sowie Einzel-Items, die die häufigsten von Tumorpatienten berichteten Symptome wie Fatigue, Dyspnoe, Schmerzen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Übelkeit/Erbrechen,

Obstipation und Diarrhö erfassen [67]. Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung wurden die Symptomskalen des Fragebogens zur Erhebung der Krankheitssymptome herangezogen. Die einzelnen Skalen können jeweils Werte von 0 bis 100 annehmen, wobei höhere Werte eine stärker ausgeprägte Symptomatik anzeigen [120].

Um die variablen Beobachtungszeiten der Patientinnen adäquat zu berücksichtigen, erfolgte die Auswertung der Ergebnisse gemäß der vom IQWiG angewendeten Methodik auf Basis von Überlebenszeitanalysen (Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik) [64-66]. Dargestellt ist jeweils die Zeit bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung, wobei eine Verschlechterung um mindestens 10 Punkte aufgrund der Validierung von Osoba und Kollegen als Kriterium für eine klinisch relevante Verschlechterung herangezogen wurde [70].

Wie die Ergebnisse in Tabelle 4-29 zeigen, wurde auf Basis der Zeit bis zur Verschlechterung für keines der untersuchten Symptome ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die meisten Patientinnen zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts noch keine deutliche Verschlechterung der Krankheitssymptomatik erfahren hatten und die Zahl der Ereignisse für die Mehrzahl der Symptome noch bei unter 10 % lag.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-12 bis Abbildung 4-19 dargestellt.

*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 in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, war die Durchführung einer Meta-Analyse nicht möglich.

Die Ergebnisse der Studie können auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da ein überwiegender Anteil (über 80 %) der Patientinnen kaukasischer Abstammung sind und sowohl das Alter als auch die Verteilung der Krankheits- und Behandlungscharakteristika die Charakteristika der Zielpopulation im Versorgungsalltag widerspiegelt. Die Mehrzahl der Patientinnen wurden in Zentren in Europa und Nordamerika behandelt (s. auch Details in Tabelle 4-81 in Anhang 4-E), d. h. in Ländern, in denen die medizinischen Versorgungsstandards hoch und mit denen in Deutschland vergleichbar sind.

#### 4.3.1.3.1.6 Krankheitssymptomatik (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 4-30: Operationalisierung von „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23)“

Studie	Operationalisierung
MONALEESA-2	<p>Der Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23)“ wurde über die Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik operationalisiert. Diese war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung*, wobei eine Zunahme des jeweiligen Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert als klinisch relevante Verschlechterung angesehen wurde. Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensurierung zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beobachtung.</p> <p>Der EORTC QLQ-BR23 wird in Kombination mit dem EORTC QLQ-C30 verwendet und liefert Informationen zu 23 zusätzlichen Items, die sich speziell auf Brustkrebs beziehen. Er beinhaltet 5 Skalen, die Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Armsymptome, Brustsymptome, Körperbild und sexuelle Funktion erfassen. Darüber hinaus werden sexueller Genuss, Haarverlust und Zukunftsperspektive als Einzel-Items erfasst.</p> <p>Die Items Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Armsymptome, Brustsymptome und Belastung durch Haarausfall bilden Symptome der Erkrankung und/oder der Behandlung ab und sind daher im Bereich „Morbidität“ ausgewertet.</p> <p>Zur besseren Vergleichbarkeit werden die Zahlenwerte des Fragebogens jeweils in lineare Werte auf einer Skala von 0 bis 100 transformiert, wobei höhere Werte eine stärker ausgeprägte Symptomatik anzeigen.</p> <p>Die Fragebögen wurden zur Baseline (Behandlungsbeginn) erhoben und dann alle 8 Wochen innerhalb der ersten 18 Monate sowie alle 12 Monate im Anschluss und zum Behandlungsende. Die Fragebögen wurden bis zur Progression oder bis zum Therapieabbruch aufgrund von Tod, Zurückziehen der Einverständniserklärung oder Loss to Follow-up ausgefüllt.</p>
	<p>* Entsprechend der im Studienprotokoll als primäre Analyse geplanten Auswertung für die Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23 und EQ-5D VAS wurde eine Verschlechterung des Scores um den festgelegten Schwellenwert nur dann als Ereignis gewertet, wenn dies auch für alle Folgewerte galt. Todesfälle wurden – anders als im Studienprotokoll vorgesehen – in der vorliegenden Auswertung nicht als Ereignisse gezählt, um eine getrennte Auswertung von Morbiditäts- und Mortalitätskriterien im Rahmen der frühen Nutzenbewertung zu ermöglichen. Die Endpunkt-Komponente „Mortalität“ wurde in der Studie außerdem bereits über das Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben.</p> <p>Abkürzungen: EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC QLQ-BR23, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; EQ-5D, EuroQoL 5 Dimensionen Questionnaire; VAS, Visual analogue scale</p>

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

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

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Krankheitssymptomatik (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
MONALEESA-2	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
Abkürzung: ITT, Intention to treat						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig (s. Abschnitt 4.3.1.2.2).

Die Auswertung der Daten erfolgte mit einer adäquaten Methodik und entsprechend dem ITT-Prinzip (FAS-Population, die alle randomisierten Patientinnen umfasst). Es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Sowohl die Patientinnen als auch die Behandler und Auswerter waren in Bezug auf die Zuteilung der Studienmedikation verblindet.

Da der Fragebogen nur bis zum Zeitpunkt der Progression ausgefüllt wurde und diese im Ribociclib + Letrozol-Arm deutlich später eintrat als im Vergleichsarm, kommt es zu relevanten Unterschieden in der medianen Beobachtungsdauer zwischen den beiden Studienarmen (19,3 vs. 13,2 Monate) sowie einer damit einhergehenden möglichen informativen Zensierung von Beobachtungen im Rahmen der Time-to-Event-Analysen. Die fehlende Erhebung patientenberichteter Zielgrößen nach der Progression führt außerdem dazu, dass Ereignisse, die erst nach der Progression auftraten, nicht erfasst werden konnten. Aufgrund der früheren Progression im Letrozol-Arm muss folglich von einer Verzerrung zuungunsten von Ribociclib ausgegangen werden.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23)“ deshalb als „hoch“ eingestuft.

In Anhang 4-F ist die Bewertung des Verzerrungspotenzials im Detail dargestellt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-BR23</b> <b>Datenschnitt 04. Januar 2017</b>	<b>MONALEESA-2</b>	
	<b>Ribociclib + Letrozol</b> (N = 334)	<b>Placebo + Letrozol</b> (N = 334)
<b>Zeit bis zur Verschlechterung* der Krankheitssymptomatik: Nebenwirkungen der systemischen Behandlung</b>		
Patienten mit Ereignis (n, %)	159 (47,6)	131 (39,2)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	22,0 [14,7; 24,7]	22,1 [19,2; 27,6]
Hazard Ratio <sup>†</sup> [95%-KI]	1,19 [0,94, 1,50]	
p-Wert <sup>‡</sup>	0,159	
<b>Zeit bis zur Verschlechterung* der Krankheitssymptomatik: Brustsymptome</b>		
Patienten mit Ereignis (n, %)	33 (9,9)	26 (7,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n. e. [30,3; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
Hazard Ratio <sup>†</sup> [95%-KI]	1,09 [0,65; 1,83]	
p-Wert <sup>‡</sup>	0,732	
<b>Zeit bis zur Verschlechterung* der Krankheitssymptomatik: Armsymptome</b>		
Patienten mit Ereignis (n, %)	32 (9,6)	40 (12,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [30,4; n. e.]
Hazard Ratio <sup>†</sup> [95%-KI]	0,68 [0,43; 1,08]	
p-Wert <sup>‡</sup>	0,104	
<b>Zeit bis zur Verschlechterung* der Krankheitssymptomatik: Belastung durch Haarausfall</b>		
Patienten mit Ereignis (n, %)	9 (2,7)	2 (0,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
Hazard Ratio <sup>†</sup> [95%-KI]	3,69 [0,79; 17,21]	
p-Wert <sup>‡</sup>	0,074	
* Eine Zunahme des Scores von 10 Punkten gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.		
† Schätzung des Hazard Ratios mit Hilfe eines Cox-Regressionsmodells stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen.		
‡ Berechnung des p-Werts mit Hilfe eines zweiseitigen Logrank-Tests stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen.		
Abkürzungen: EORTC QLQ-BR23, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of		

Life Questionnaire-Breast Cancer 23; n. e., nicht erreicht; KI, Konfidenzintervall

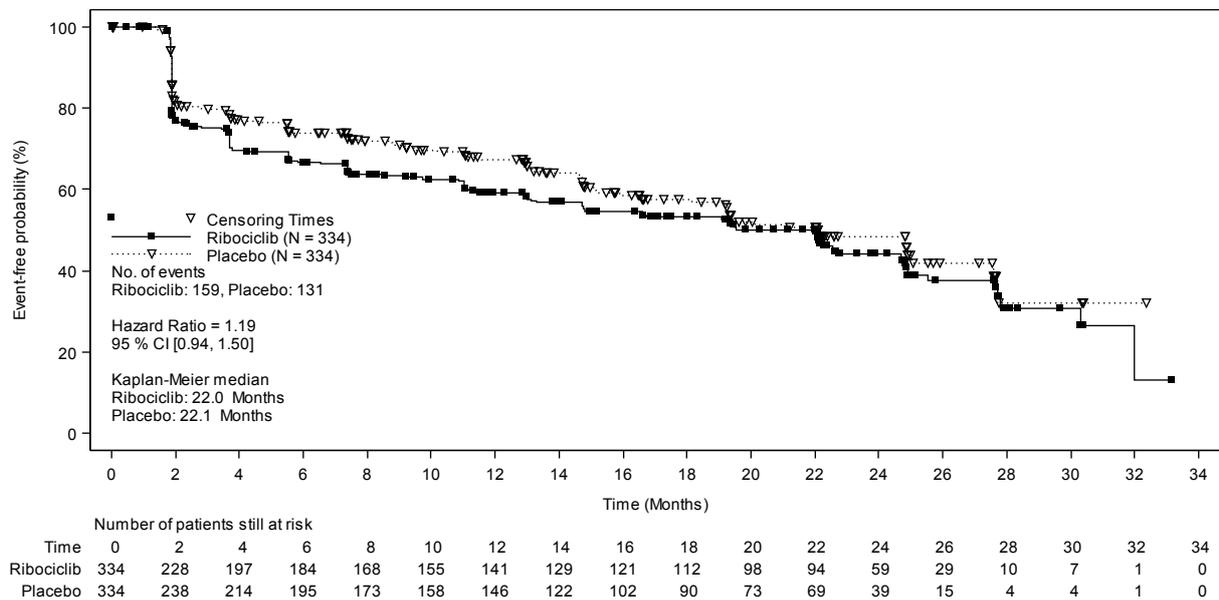


Abbildung 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Nebenwirkungen der systemischen Therapie (Kaplan-Meier-Kurven)

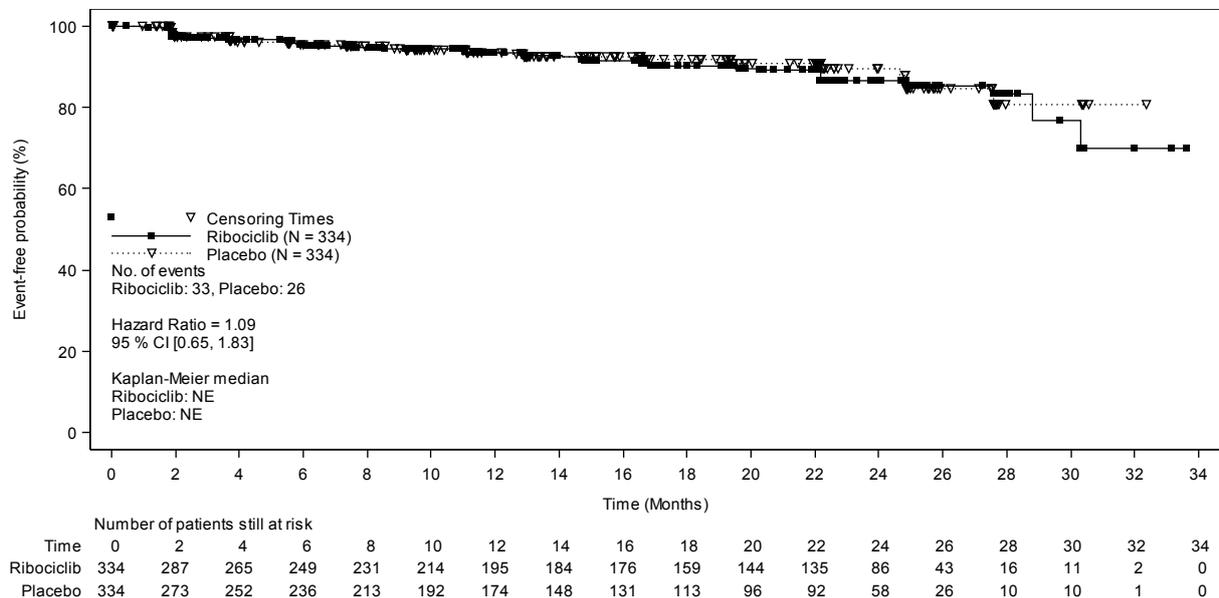


Abbildung 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Brustsymptome (Kaplan-Meier-Kurven)

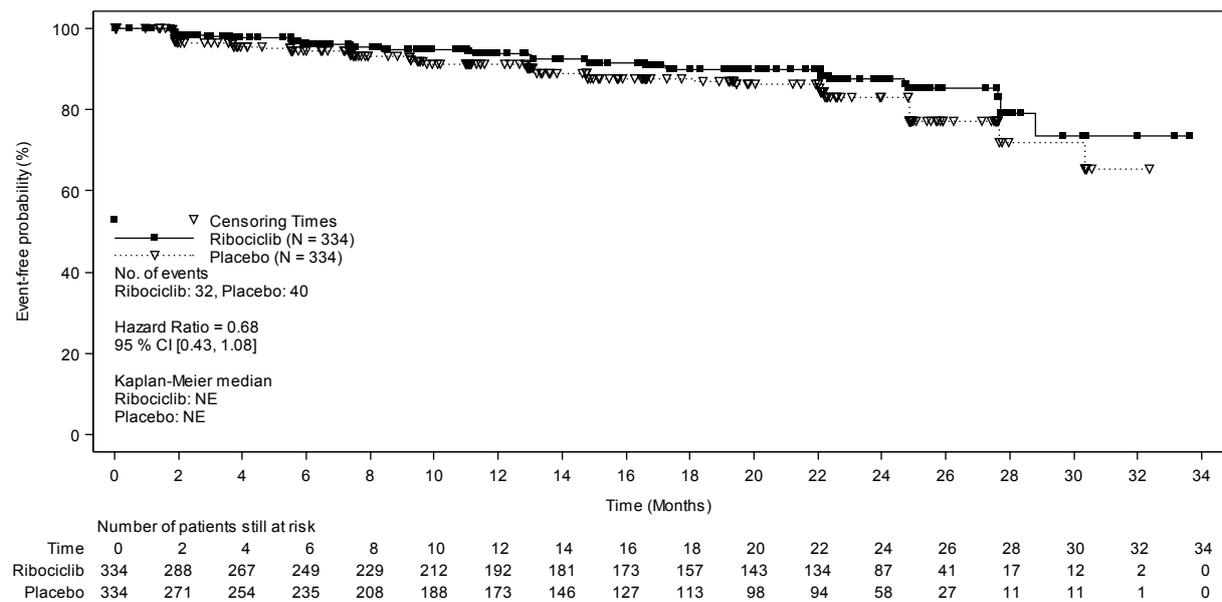


Abbildung 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Armsymptome (Kaplan-Meier-Kurven)

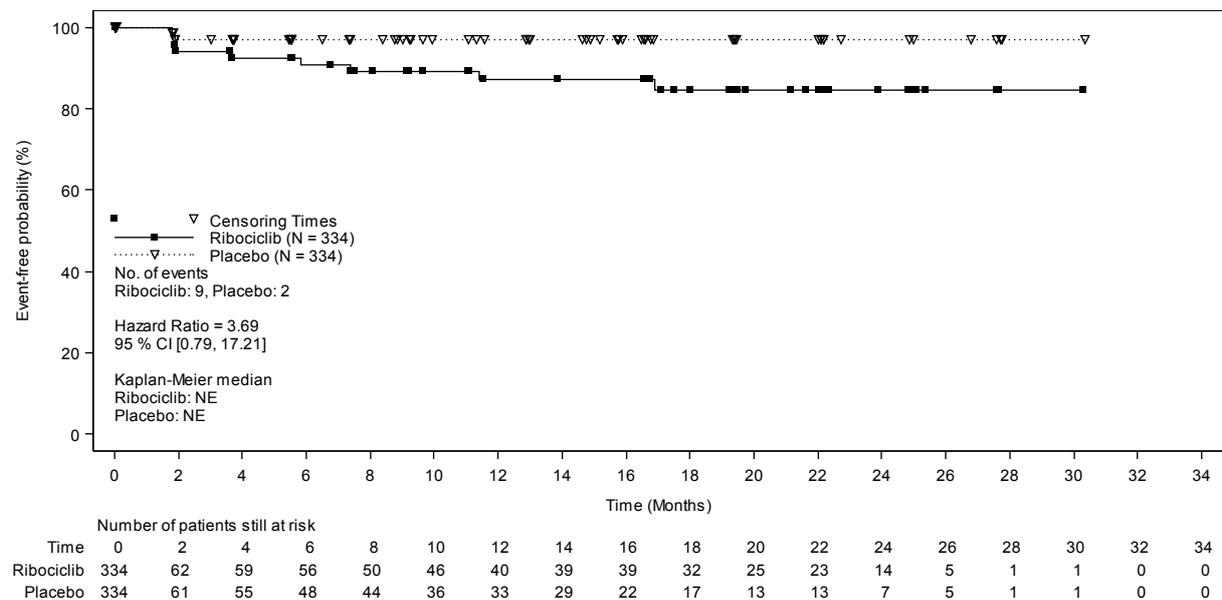


Abbildung 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Belastung durch Haarausfall (Kaplan-Meier-Kurven)

In der Studie MONALEESA-2 wurde, um auch charakteristische Symptome von Brustkrebs-Patientinnen zu erfassen, zusätzlich zum EORTC QLQ-C30 der EORTC QLQ-BR23 eingesetzt, ein indikationsspezifisches Ergänzungsmodul des EORTC QLQ-C30-Fragebogens, über das die Symptome Nebenwirkungen der systemischen Therapie,

Brustsymptome, Armsymptome und Belastung durch Haarausfall abgefragt werden. Die einzelnen Skalen des Fragebogens können jeweils Werte von 0 bis 100 annehmen, wobei höhere Werte für eine höhere Symptomlast stehen [120].

Um die variablen Beobachtungszeiten der Patientinnen adäquat zu berücksichtigen, erfolgte die Auswertung der Ergebnisse gemäß der vom IQWiG angewendeten Methodik auf Basis von Überlebenszeitanalysen (Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik) [64-66]. Dargestellt ist jeweils die Zeit bis zum Auftreten einer relevanten Verschlechterung, wobei eine Verschlechterung von 10 Punkten als klinisch relevant bewertet wird. Dies ist in guter Übereinstimmung mit der Literatur sowie dem Vorgehen des G-BA in der Nutzenbewertung von Palbociclib [73-75].

Mit dem krankheitsspezifischen Modul EORTC QLQ-BR23 konnte für keines der vier abgefragten Symptome „Nebenwirkungen der systemischen Therapie“, „Brustsymptome“, „Armsymptome“ und „Belastung durch Haarausfall“ ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden (Tabelle 4-32). Wie bei der Erhebung der Krankheitssymptomatik mit Hilfe des EORTC QLQ-C30 in Abschnitt 4.3.1.3.1.5 ist auch hier zu beachten, dass die Zahl der Ereignisse für die untersuchten Symptome nur gering war. Lediglich für das Item „Nebenwirkungen der systemischen Therapie“ wurde für eine größere Zahl der Patientinnen eine Verschlechterung dokumentiert, ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen war jedoch ebenfalls nicht nachweisbar.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-20 bis Abbildung 4-23 dargestellt.

*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 in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, war die Durchführung einer Meta-Analyse nicht möglich.

Die Ergebnisse der Studie können auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da ein überwiegender Anteil (über 80 %) der Patientinnen kaukasischer Abstammung sind und sowohl das Alter als auch die Verteilung der Krankheits- und Behandlungscharakteristika die Charakteristika der Zielpopulation im Versorgungsalltag widerspiegelt. Die Mehrzahl der Patientinnen wurden in Zentren in Europa und Nordamerika behandelt (s. auch Details in

Tabelle 4-81 in Anhang 4-E), d. h. in Ländern, in denen die medizinischen Versorgungsstandards hoch und mit denen in Deutschland vergleichbar sind.

#### 4.3.1.3.1.7 Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-33: Operationalisierung von „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“

Studie	Operationalisierung
MONALEESA-2	<p>Der Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ wurde über die Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes operationalisiert. Diese war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung*, wobei eine Verminderung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert als klinisch relevante Verschlechterung angesehen wurde.</p> <p>Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensurierung zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beobachtung.</p> <p>Der EQ-5D ist ein indikationsübergreifendes Instrument, das fünf Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Beweglichkeit/Mobilität, Fähigkeit zur Selbstversorgung, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden, Angst/Niedergeschlagenheit) erfasst und zusätzlich eine visuelle Analogskala (VAS) zur Selbstbewertung des aktuellen Gesundheitszustandes enthält.</p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung wird ausschließlich die visuelle Analogskala herangezogen. Diese erfasst den Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 bis 100, wobei höhere Werte mit einem besseren Zustand bzw. einem besseren Befinden des Patienten gleichzusetzen sind.</p> <p>Die Fragebögen wurden zur Baseline (Behandlungsbeginn) erhoben und dann alle 8 Wochen innerhalb der ersten 18 Monate sowie alle 12 Monate im Anschluss und zum Behandlungsende.</p> <p>Die Fragebögen wurden bis zur Progression oder bis zum Therapieabbruch aufgrund von Tod, Zurückziehen der Einverständniserklärung oder Loss to Follow-up ausgefüllt.</p>
	<p>*Entsprechend der im Studienprotokoll als primäre Analyse geplanten Auswertung für die Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23 und EQ-5D VAS wurde eine Verschlechterung des Scores um den festgelegten Schwellenwert nur dann als Ereignis gewertet, wenn dies auch für alle Folgewerte galt. Todesfälle wurden – anders als im Studienprotokoll vorgesehen – in der vorliegenden Auswertung nicht als Ereignisse gezählt, um eine getrennte Auswertung von Morbiditäts- und Mortalitätskriterien im Rahmen der frühen Nutzenbewertung zu ermöglichen. Die Endpunkt-Komponente „Mortalität“ wurde in der Studie außerdem bereits über das Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben.</p> <p>Abkürzungen: EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC QLQ-BR23, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; EQ-5D, EuroQoL 5 Dimensionen Questionnaire; VAS, Visual analogue scale</p>

*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 „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MONALEESA-2	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
Abkürzung: ITT, Intention to treat						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig (s. Abschnitt 4.3.1.2.2).

Die Auswertung der Daten erfolgte mit einer adäquaten Methodik und entsprechend dem ITT-Prinzip (FAS-Population, die alle randomisierten Patientinnen umfasst). Es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Sowohl die Patientinnen als auch die Behandler und Auswerter waren in Bezug auf die Zuteilung der Studienmedikation verblindet.

Da der Fragebogen nur bis zum Zeitpunkt der Progression ausgefüllt wurde und diese im Ribociclib + Letrozol-Arm deutlich später eintrat als im Vergleichsarm, kommt es zu relevanten Unterschieden in der medianen Beobachtungsdauer zwischen den beiden Studienarmen (14,7 vs. 12,9 Monate) sowie einer damit einhergehenden möglichen informativen Zensierung von Beobachtungen im Rahmen der Time-to-Event-Analysen. Die fehlende Erhebung patientenberichteter Zielgrößen nach der Progression führt außerdem dazu, dass Ereignisse, die erst nach der Progression auftraten, nicht erfasst werden konnten. Aufgrund der früheren Progression im Letrozol-Arm muss folglich von einer Verzerrung zuungunsten von Ribociclib ausgegangen werden.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)“ deshalb als „hoch“ eingestuft.

In Anhang 4-F ist die Bewertung des Verzerrungspotenzials im Detail dargestellt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand (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 4-35: Ergebnisse für „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gesundheitszustand: EQ-5D VAS Datenschnitt 04. Januar 2017	MONALEESA-2	
	Ribociclib + Letrozol (N = 334)	Placebo + Letrozol (N = 334)
<b>Zeit bis zur Verschlechterung* des Gesundheitszustandes: VAS-Score</b>		
Patienten mit Ereignis (n, %)	80 (24,0)	72 (21,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n. e. [30,4; n. e.]	28,0 [27,6; n. e.]
Hazard Ratio <sup>†</sup> [95%-KI]	0,99 [0,72; 1,37]	
p-Wert <sup>‡</sup>	0,960	
<p>*Eine Verminderung des Scores um 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.  <sup>†</sup>Schätzung des Hazard Ratios mit Hilfe eines Cox-Regressionsmodells stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen.  <sup>‡</sup>Berechnung des p-Werts mit Hilfe eines zweiseitigen Logrank-Tests stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen.            Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht; EQ-5D, EuroQoL 5 Dimensionen Questionnaire; VAS, Visual Analogue Scale</p>		

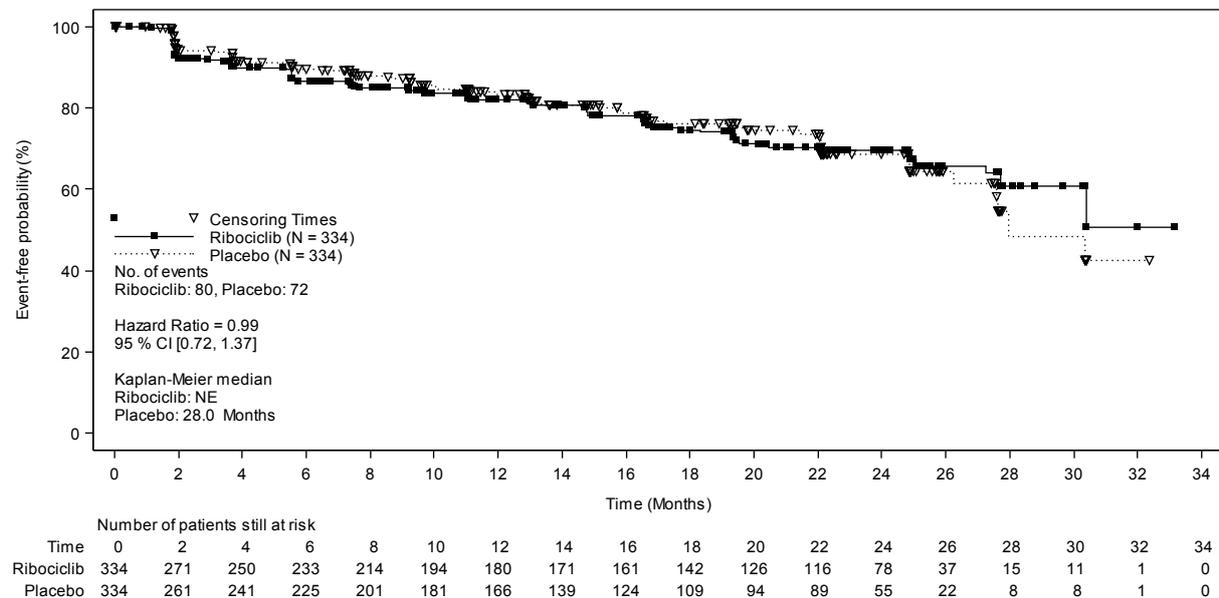


Abbildung 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Kaplan-Meier-Kurven)

Die Erhebung des Gesundheitszustandes erfolgte in der Studie MONALEESA-2 mit Hilfe des EQ-5D-Fragebogens. Das indikationsübergreifende Instrument erfasst fünf Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und enthält zusätzlich eine visuelle Analogskala (VAS) zur Selbstbewertung des aktuellen Gesundheitszustandes [76]. Wie bereits ausführlich in Abschnitt 4.2.5.2 diskutiert, wird für die vorliegende Nutzenbewertung ausschließlich die visuelle Analogskala herangezogen. Diese bildet den aktuellen Gesundheitszustand des Patienten auf einer Thermometerskala von 0 bis 100 ab, wobei höhere Werte mit einem besseren Zustand bzw. mit einem besseren Befinden des Patienten gleichzusetzen sind [76]. Analog zur Auswertung der anderen Fragebögen zur Erhebung patientenberichteter Zielgrößen in den Abschnitten 4.3.1.3.1.5 und 4.3.1.3.1.6 sowie 4.3.1.3.1.8 und 4.3.1.3.1.9 erfolgte die Auswertung des EQ-5D ebenfalls auf Basis von Überlebenszeitanalysen (Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes). Entsprechend der Validierung von Pickard et al. wurde dabei ein Schwellenwert von 10 Punkten als Kriterium für eine klinisch relevante Verschlechterung herangezogen [82].

Wie die Darstellung der Ergebnisse in Tabelle 4-35 zeigt, ergab sich für die Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemessen mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR = 0,99 [0,72; 1,37]; p = 0,960). In der Placebo/Letrozol-Gruppe war eine mediane Verschlechterung des Gesundheitszustandes nach 28,0 Monaten zu verzeichnen, im Ribociclib + Letrozol-Arm wurde der Median nicht erreicht.

*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 in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, war die Durchführung einer Meta-Analyse nicht möglich.

Die Ergebnisse der Studie können auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da ein überwiegender Anteil (über 80 %) der Patientinnen kaukasischer Abstammung sind und sowohl das Alter als auch die Verteilung der Krankheits- und Behandlungscharakteristika die Charakteristika der Zielpopulation im Versorgungsalltag widerspiegelt. Die Mehrzahl der Patientinnen wurden in Zentren in Europa und Nordamerika behandelt (s. auch Details in Tabelle 4-81 in Anhang 4-E), d. h. in Ländern, in denen die medizinischen Versorgungsstandards hoch und mit denen in Deutschland vergleichbar sind.

#### 4.3.1.3.1.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) – 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 „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“

Studie	Operationalisierung
MONALEESA-2	<p>Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ wurde über die Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität operationalisiert. Eine solche Verschlechterung war definiert als die Zeit von Beginn der Behandlung bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung*, wobei eine Verminderung des jeweiligen Scores um mindestens 10 Punkte als klinisch relevante Verschlechterung angesehen wurde.</p> <p>Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensurierung zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beobachtung.</p> <p>Mit dem QLQ-C30-Fragebogen der EORTC werden über 30 Fragen die wichtigsten Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfasst. Er besteht aus einer Globalskala (allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität), fünf Funktionsskalen (Körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion) und einigen Symptomskalen bzw. Einzel-Items, die die häufigsten von Tumorpatienten berichteten Symptome (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö) sowie finanzielle Schwierigkeiten erfassen.</p> <p>Zur besseren Vergleichbarkeit werden die Zahlenwerte des Fragebogens jeweils in lineare Werte auf einer Skala von 0 bis 100 transformiert. Bei den für die Erfassung der Lebensqualität herangezogenen Global- bzw. Funktionsskalen geben höhere Werte ein höheres Funktionslevel und eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität an.</p> <p>Die Fragebögen wurden zur Baseline (Behandlungsbeginn) erhoben und dann alle 8 Wochen innerhalb der ersten 18 Monate sowie alle 12 Monate im Anschluss und zum Behandlungsende.</p> <p>Die Fragebögen wurden bis zur Progression oder bis zum Therapieabbruch aufgrund von Tod, Zurückziehen der Einverständniserklärung oder Loss to Follow-up ausgefüllt.</p>
	<p>*Entsprechend der im Studienprotokoll als primäre Analyse geplanten Auswertung für die Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23 und EQ-5D VAS wurde eine Verschlechterung des Scores um den festgelegten Schwellenwert nur dann als Ereignis gewertet, wenn dies auch für alle Folgewerte galt. Todesfälle wurden – anders als im Studienprotokoll vorgesehen – in der vorliegenden Auswertung nicht als Ereignisse gezählt, um eine getrennte Auswertung von Morbiditäts- und Mortalitätskriterien im Rahmen der frühen Nutzenbewertung zu ermöglichen. Die Endpunkt-Komponente „Mortalität“ wurde in der Studie außerdem bereits über das Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben.</p> <p>Abkürzungen: EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC QLQ-BR23, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; EQ-5D, EuroQol 5 Dimensionen Questionnaire; VAS, Visual analogue scale</p>

*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 „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ 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
MONALEESA-2	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
Abkürzung: ITT, Intention to treat						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig (s. Abschnitt 4.3.1.2.2).

Die Auswertung der Daten erfolgte mit einer adäquaten Methodik und entsprechend dem ITT-Prinzip (FAS-Population, die alle randomisierten Patientinnen umfasst). Es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Sowohl die Patientinnen als auch die Behandler und Auswerter waren in Bezug auf die Zuteilung der Studienmedikation verblindet.

Da der Fragebogen nur bis zum Zeitpunkt der Progression ausgefüllt wurde und diese im Ribociclib + Letrozol-Arm deutlich später eintrat als im Vergleichsarm, kommt es jedoch zu relevanten Unterschieden in der medianen Beobachtungsdauer zwischen den beiden Studienarmen (19,3 vs. 13,1 Monate) sowie einer damit einhergehenden möglichen informativen Zensierung von Beobachtungen im Rahmen der Time-to-Event-Analysen. Die fehlende Erhebung patientenberichteter Zielgrößen nach der Progression führt außerdem dazu, dass Ereignisse, die erst nach der Progression auftraten, nicht erfasst werden konnten. Aufgrund der früheren Progression im Letrozol-Arm muss folglich von einer Verzerrung zuungunsten von Ribociclib ausgegangen werden.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ deshalb als „hoch“ eingestuft.

In Anhang 4-F ist die Bewertung des Verzerrungspotenzials im Detail dargestellt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-38: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30</b> <b>Datenschnitt 04. Januar 2017</b>	<b>MONALEESA-2</b>	
	<b>Ribociclib + Letrozol</b> (N = 334)	<b>Placebo + Letrozol</b> (N = 334)
<b>Zeit bis zur Verschlechterung* der Lebensqualität: Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität</b>		
Patienten mit Ereignis (n, %)	105 (31,4)	103 (30,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	27,7 [25,4; 32,0]	27,6 [24,9; n. e.]
Hazard Ratio <sup>†</sup> [95%-KI]	0,91 [0,69; 1,19]	
p-Wert <sup>‡</sup>	0,481	
<b>Zeit bis zur Verschlechterung* der Lebensqualität: Körperliche Funktion</b>		
Patienten mit Ereignis (n, %)	91 (27,2)	76 (22,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	30,3 [25,4; 33,6]	n. e. [n. e.; n. e.]
Hazard Ratio <sup>†</sup> [95%-KI]	1,04 [0,77; 1,41]	
p-Wert <sup>‡</sup>	0,805	
<b>Zeit bis zur Verschlechterung* der Lebensqualität: Rollenfunktion</b>		
Patienten mit Ereignis (n, %)	94 (28,1)	88 (26,3)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	32,0 [27,6; 33,6]	n. e. [25,8; n. e.]
Hazard Ratio <sup>†</sup> [95%-KI]	0,93 [0,69; 1,25]	
p-Wert <sup>‡</sup>	0,629	
<b>Zeit bis zur Verschlechterung* der Lebensqualität: Emotionale Funktion</b>		
Patienten mit Ereignis (n, %)	90 (26,9)	91 (27,2)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	28,8 [27,7; 33,6]	n. e. [25,0; n. e.]
Hazard Ratio <sup>†</sup> [95%-KI]	0,83 [0,62; 1,12]	
p-Wert <sup>‡</sup>	0,227	
<b>Zeit bis zur Verschlechterung* der Lebensqualität: Kognitive Funktion</b>		
Patienten mit Ereignis (n, %)	108 (32,3)	112 (33,5)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	27,7 [24,8; n. e.]	27,6 [24,8; 30,4]
Hazard Ratio <sup>†</sup> [95%-KI]	0,89 [0,68; 1,16]	
p-Wert <sup>‡</sup>	0,376	

Zeit bis zur Verschlechterung* der Lebensqualität: Soziale Funktion		
Patienten mit Ereignis (n, %)	88 (26,3)	75 (22,5)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	28,8 [25,2; 33,6]	n. e. [27,6; n. e.]
Hazard Ratio <sup>†</sup> [95%-KI]	1,00 [0,73; 1,36]	
p-Wert <sup>‡</sup>	0,979	
<p>*Eine Verminderung des Scores um 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.</p> <p><sup>†</sup>Schätzung des Hazard Ratios mit Hilfe eines Cox-Regressionsmodells stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen.</p> <p><sup>‡</sup>Berechnung des p-Werts mit Hilfe eines zweiseitigen Logrank-Tests stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen.</p> <p>Abkürzungen: EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht</p>		

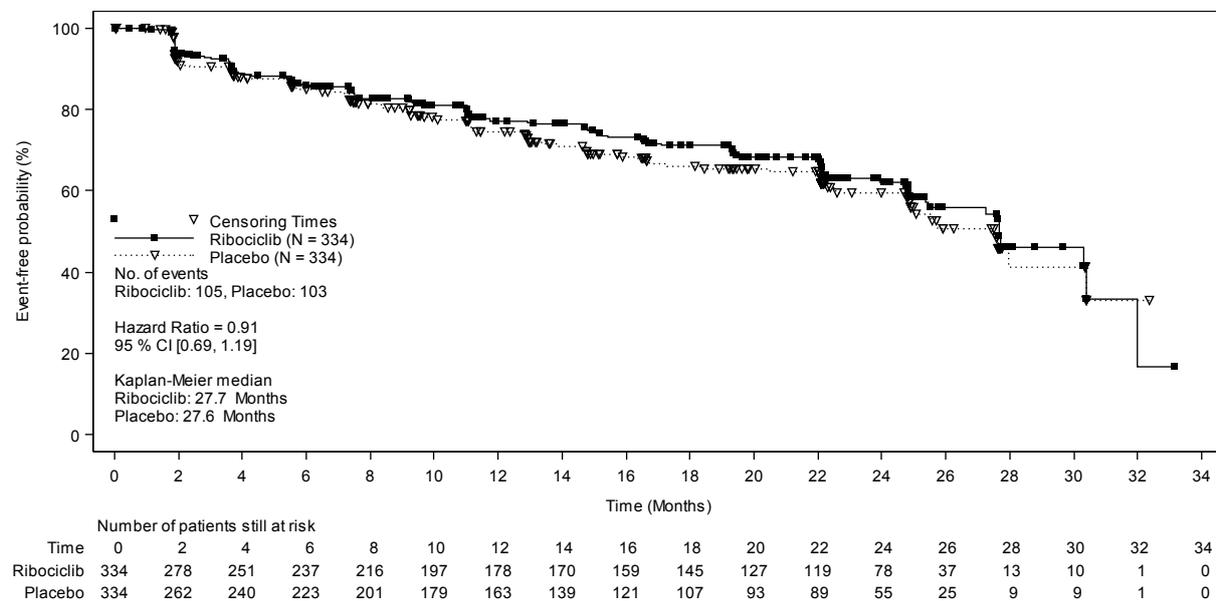


Abbildung 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität (Kaplan-Meier-Kurven)

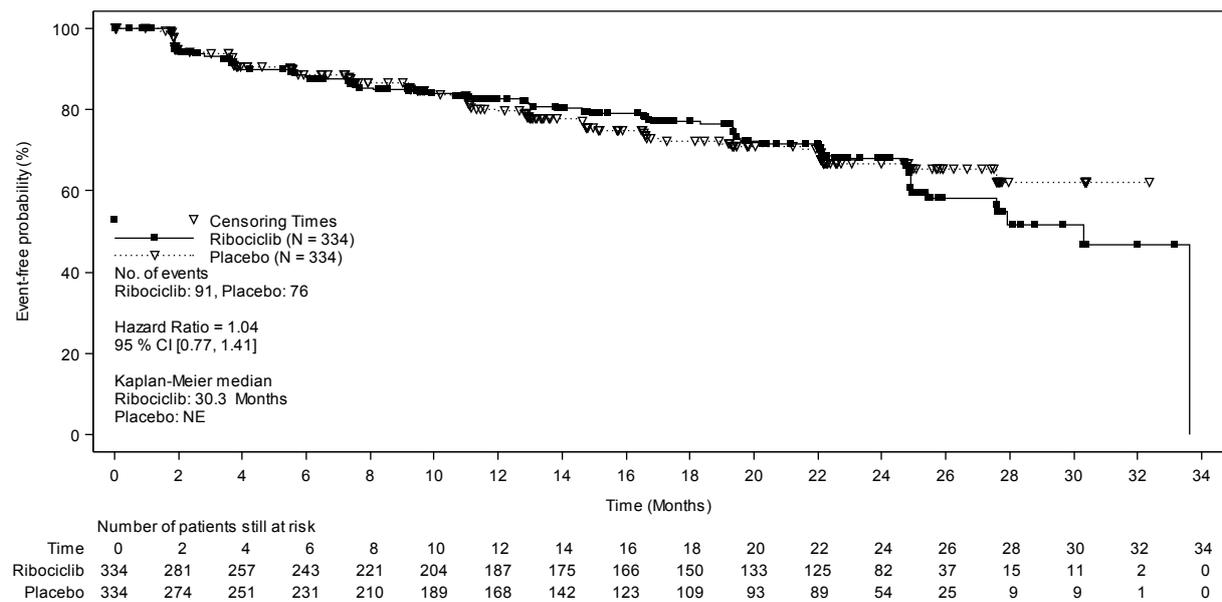


Abbildung 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Körperliche Funktion (Kaplan-Meier-Kurven)

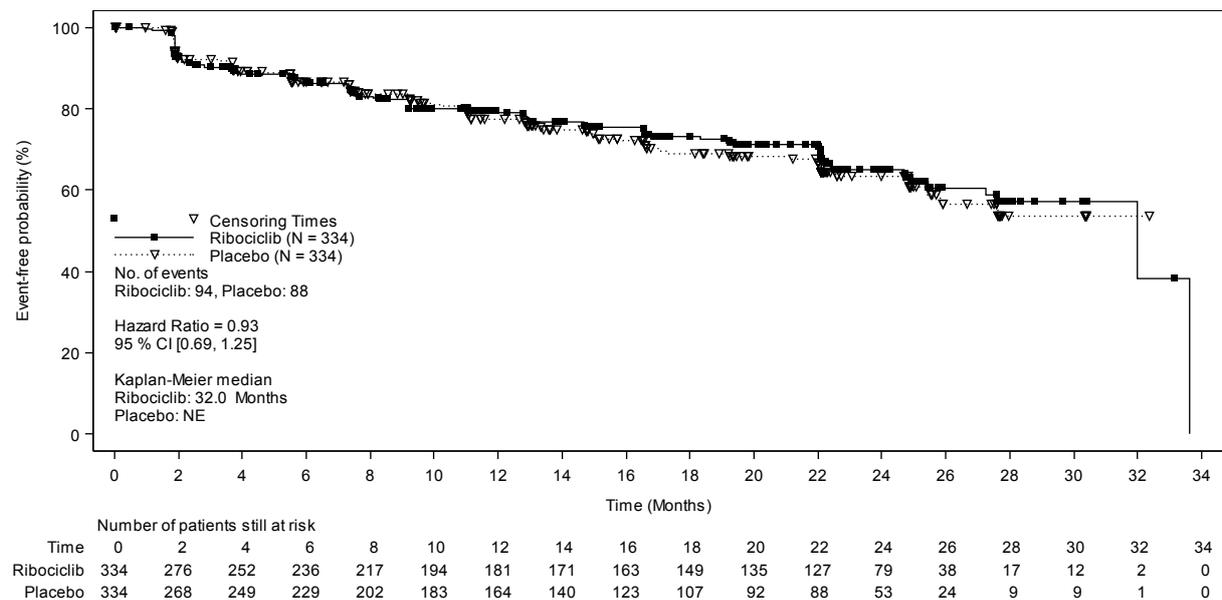


Abbildung 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Rollenfunktion (Kaplan-Meier-Kurven)

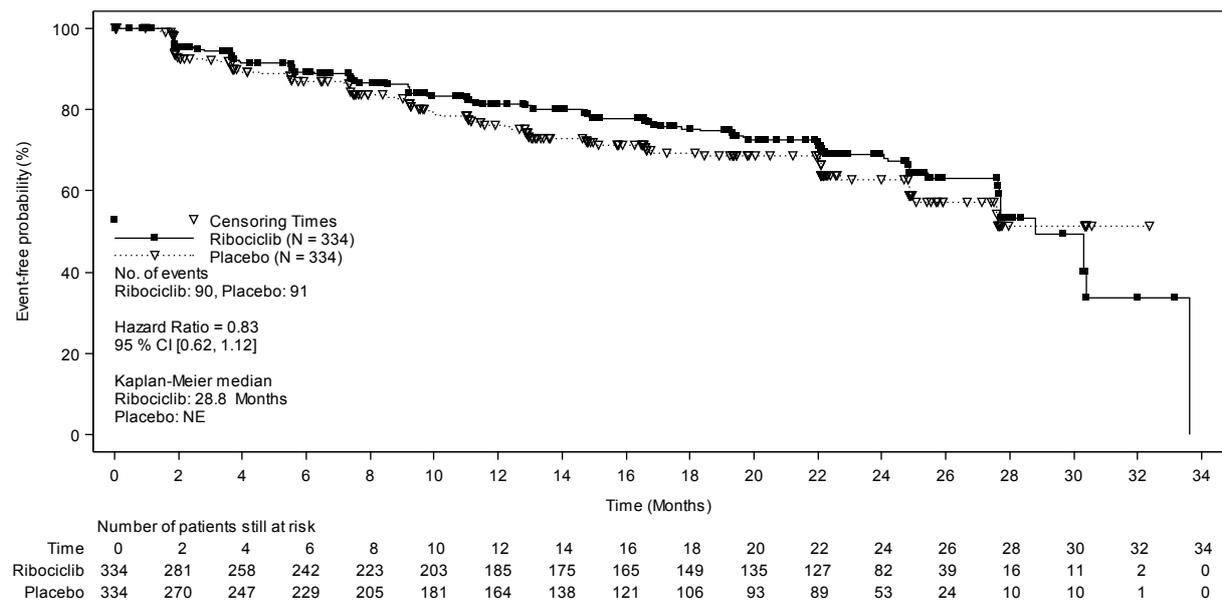


Abbildung 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Emotionale Funktion (Kaplan-Meier-Kurven)

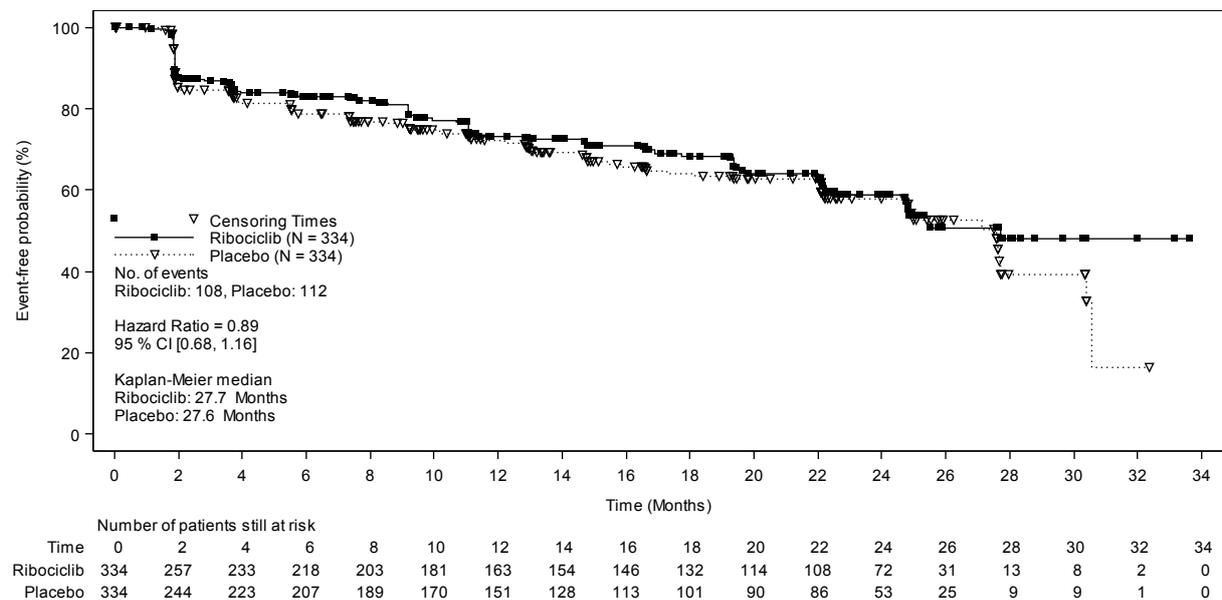


Abbildung 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Kognitive Funktion (Kaplan-Meier-Kurven)

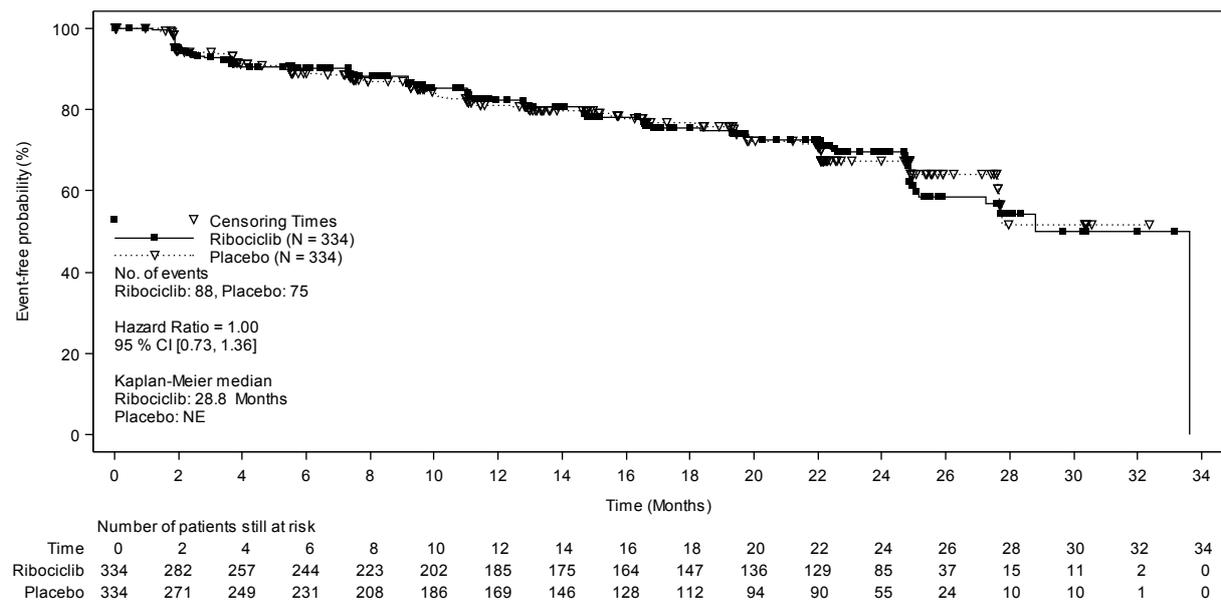


Abbildung 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Soziale Funktion (Kaplan-Meier-Kurven)

Daten zur Lebensqualität wurden in der Studie MONALEESA-2 mit Hilfe des EORTC QLQ-C30 sowie dem Brustkrebs-spezifischen Zusatzmodul EORTC BR-23 erhoben. Der in diesem Abschnitt dargestellte EORTC QLQ-C30 umfasst eine Globalskala (allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität) sowie fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion), über die die wichtigsten Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen werden [67]. Die ebenfalls enthaltenen Symptomskalen, die der Erfassung genereller Symptome von Tumorkranken dienen, wurden bereits bei der Erhebung der Krankheitssymptomatik in Abschnitt 4.3.1.3.1.5 dargestellt. Wie die Symptomskalen können auch die Skalen zur Lebensqualität Werte von 0 bis 100 annehmen, wobei höhere Werte – anders als bei den Symptomskalen – mit einem besseren Befinden des Patienten gleichzusetzen sind. Analog zur Auswertung der Symptomskalen in Abschnitt 4.3.1.3.1.5 erfolgte die Auswertung bei den Subskalen zur Lebensqualität ebenfalls auf Basis von Ereigniszeitanalysen (Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität) mit einem Schwellenwert von 10 Punkten als Kriterium für eine klinisch relevante Verschlechterung [70].

Wie in der Ergebnistabelle Tabelle 4-38 dargestellt, ergab sich für keinen durch den EORTC QLQ-C30 erfassten Aspekt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für die Globalskala „Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität“ waren die Anteile der Patientinnen mit einer Verschlechterung mit 31,4 % (Interventionsarm) und 30,8 % (Vergleichsarm) nahezu identisch, der Median in den beiden Gruppen lag bei 27,7 respektive 27,6 Monaten (HR = 0,91 [0,69; 1,19]; p = 0,481). Ein ähnliches Bild zeigt sich auch für die einzelnen Teilaspekte körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale

Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion. Der ähnliche Verlauf der Kaplan-Meier-Kurven ist in Abbildung 4-25 bis Abbildung 4-30 visualisiert.

In der Studie MONALEESA-2 wird eine Kombinationstherapie mit einer Monotherapie verglichen (Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol), d. h. es wird über einen dualen Therapieansatz effektiver behandelt (s. auch Abschnitte 4.3.1.3.1.1 bis 4.3.1.3.1.4). Im Rahmen einer palliativen Therapiesituation ist jedoch nicht das Ansprechen alleine, sondern in besonderem Maße auch der Erhalt der Lebensqualität von hoher Relevanz, was auch vom G-BA als oberstes Therapieziel im vorliegenden Anwendungsgebiet definiert wird [25]. Wie die Ergebnisse der MONALEESA-2-Studie zeigen, wird die Lebensqualität unter der Behandlung mit der Ribociclib-Letrozol-Kombination auf einem vergleichbaren Niveau gehalten wie unter Letrozol-Monotherapie, d. h. Vorteile der Ribociclib-Therapie in den Dimensionen „Mortalität“ und „Morbidity“ werden nicht durch Einbußen in der Lebensqualität erkauft.

*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 in die Nutzenbewertung einbezogen wurde, war die Durchführung einer Meta-Analyse nicht möglich.

Die Ergebnisse der Studie können auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da ein überwiegender Anteil (über 80 %) der Patientinnen kaukasischer Abstammung sind und sowohl das Alter als auch die Verteilung der Krankheits- und Behandlungscharakteristika die Charakteristika der Zielpopulation im Versorgungsalltag widerspiegelt. Die Mehrzahl der Patientinnen wurden in Zentren in Europa und Nordamerika behandelt (s. auch Details in Tabelle 4-81 in Anhang 4-E), d. h. in Ländern, in denen die medizinischen Versorgungsstandards hoch und mit denen in Deutschland vergleichbar sind.

#### 4.3.1.3.1.9 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (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 4-39: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23)“

Studie	Operationalisierung
MONALEESA-2	<p>Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23)“ wurde über die Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität operationalisiert. Diese war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung*, wobei eine Abnahme des jeweiligen Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert als klinisch relevante Verschlechterung angesehen wurde.</p> <p>Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensurierung zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beobachtung.</p> <p>Der EORTC QLQ-BR23 wird in Kombination mit dem EORTC QLQ-C30 verwendet und liefert Informationen zu 23 zusätzlichen Items, die sich speziell auf Brustkrebs beziehen. Er beinhaltet 5 Skalen, die Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Armsymptome, Brustsymptome, Körperbild und sexuelle Funktion erfassen. Darüber hinaus werden sexueller Genuss, Haarverlust und Zukunftsperspektive als Einzel-Items erfasst.</p> <p>Die Items Körperbild, sexuelle Funktion, sexueller Genuss und Zukunftsperspektive bilden spezifische Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ab und sind daher im Bereich „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ ausgewertet.</p> <p>Zur besseren Vergleichbarkeit werden die Zahlenwerte des Fragebogens jeweils in lineare Werte auf einer Skala von 0 bis 100 transformiert, wobei höhere Werte eine bessere Lebensqualität anzeigen.</p> <p>Die Fragebögen wurden zur Baseline (Behandlungsbeginn) erhoben und dann alle 8 Wochen innerhalb der ersten 18 Monate sowie alle 12 Monate im Anschluss und zum Behandlungsende.</p> <p>Die Fragebögen wurden bis zur Progression oder bis zum Therapieabbruch aufgrund von Tod, Zurückziehen der Einverständniserklärung oder Loss to Follow-up ausgefüllt.</p>
	<p>*Entsprechend der im Studienprotokoll als primäre Analyse geplanten Auswertung für die Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23 und EQ-5D VAS wurde eine Verschlechterung des Scores um den festgelegten Schwellenwert nur dann als Ereignis gewertet, wenn dies auch für alle Folgewerte galt. Todesfälle wurden – anders als im Studienprotokoll vorgesehen – in der vorliegenden Auswertung nicht als Ereignisse gezählt, um eine getrennte Auswertung von Morbiditäts- und Mortalitätskriterien im Rahmen der frühen Nutzenbewertung zu ermöglichen. Die Endpunkt-Komponente „Mortalität“ wurde in der Studie außerdem bereits über das Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben.</p> <p>Abkürzungen: EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC QLQ-BR23, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; EQ-5D, EuroQoL 5 Dimensionen Questionnaire; VAS, Visual analogue scale</p>

*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 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (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
MONALEESA-2	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
Abkürzung: ITT, Intention to treat						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig (s. Abschnitt 4.3.1.2.2).

Die Auswertung der Daten erfolgte mit einer adäquaten Methodik und entsprechend dem ITT-Prinzip (FAS-Population, die alle randomisierten Patientinnen umfasst). Es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Sowohl die Patientinnen als auch die Behandler und Auswerter waren in Bezug auf die Zuteilung der Studienmedikation verblindet.

Da der Fragebogen nur bis zum Zeitpunkt der Progression ausgefüllt wurde und diese im Ribociclib-Arm deutlich später eintrat als im Vergleichsarm, kommt es jedoch zu relevanten Unterschieden in der medianen Beobachtungsdauer zwischen den beiden Studienarmen (19,3 vs. 13,2 Monate) sowie einer damit einhergehenden möglichen informativen Zensurierung von Beobachtungen im Rahmen der Time-to-Event-Analysen. Die fehlende Erhebung patientenberichteter Zielgrößen nach der Progression führt außerdem dazu, dass Ereignisse, die erst nach der Progression auftraten, nicht erfasst werden konnten. Aufgrund der früheren Progression im Letrozol-Arm muss folglich von einer Verzerrung zuungunsten von Ribociclib ausgegangen werden.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23)“ deshalb als „hoch“ eingestuft.

In Anhang 4-F ist die Bewertung des Verzerrungspotenzials im Detail dargestellt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-BR23</b> <b>Datenschnitt 04. Januar 2017</b>	<b>MONALEESA-2</b>	
	<b>Ribociclib + Letrozol</b> (N = 334)	<b>Placebo + Letrozol</b> (N = 334)
<b>Zeit bis zur Verschlechterung* der Lebensqualität: Körperbild</b>		
Patienten mit Ereignis (n, %)	100 (29,9)	76 (22,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	30,4 [27,6; n. e.]	32,4 [27,6; 32,4]
Hazard Ratio <sup>†</sup> [95%-KI]	1,31 [0,97; 1,77]	
p-Wert <sup>‡</sup>	0,081	
<b>Zeit bis zur Verschlechterung* der Lebensqualität: Sexuelle Funktion</b>		
Patienten mit Ereignis (n, %)	47 (14,1)	56 (16,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
Hazard Ratio <sup>†</sup> [95%-KI]	0,73 [0,49; 1,07]	
p-Wert <sup>‡</sup>	0,104	
<b>Zeit bis zur Verschlechterung* der Lebensqualität: Sexueller Genuss</b>		
Patienten mit Ereignis (n, %)	9 (2,7)	6 (1,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
Hazard Ratio <sup>†</sup> [95%-KI]	1,46 [0,52; 4,11]	
p-Wert <sup>‡</sup>	0,476	
<b>Zeit bis zur Verschlechterung* der Lebensqualität: Zukunftsperspektive</b>		
Patienten mit Ereignis (n, %)	54 (16,2)	61 (18,3)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
Hazard Ratio <sup>†</sup> [95%-KI]	0,79 [0,55; 1,14]	
p-Wert <sup>‡</sup>	0,208	
* Eine Verminderung des Scores um 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.		
<sup>†</sup> Schätzung des Hazard Ratios mit Hilfe eines Cox-Regressionsmodells stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen.		
<sup>‡</sup> Berechnung des p-Werts mit Hilfe eines zweiseitigen Logrank-Tests stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen.		
Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht; EORTC QLQ-BR23, European Organisation for		

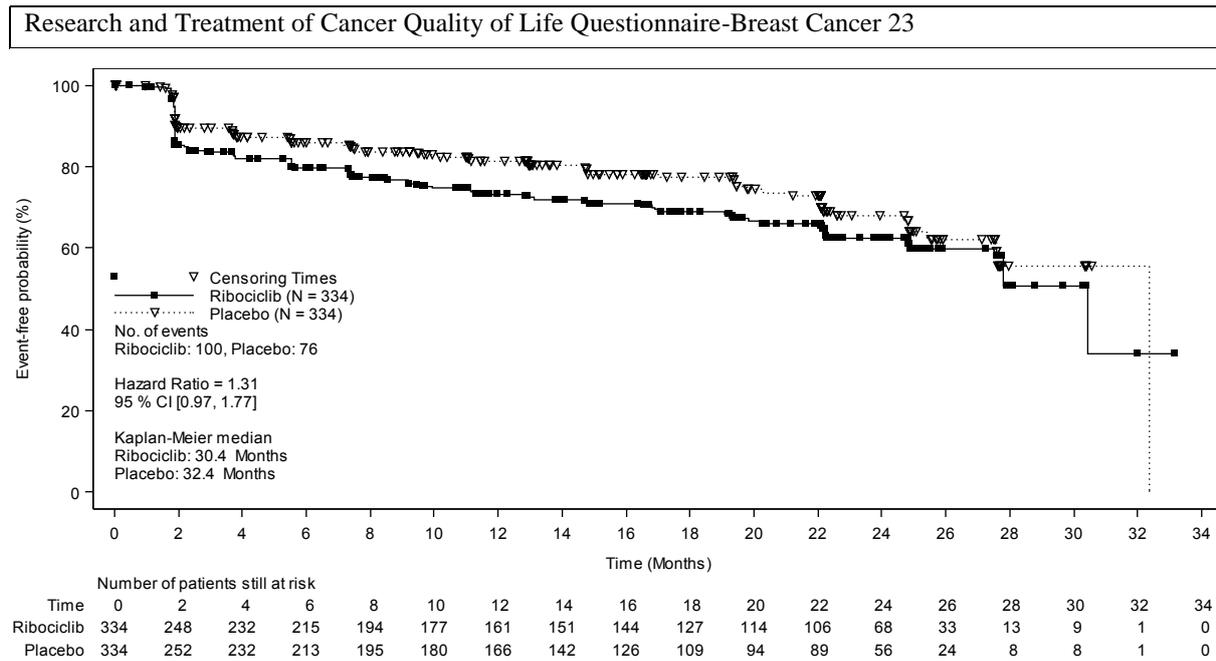


Abbildung 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Körperbild (Kaplan-Meier-Kurven)

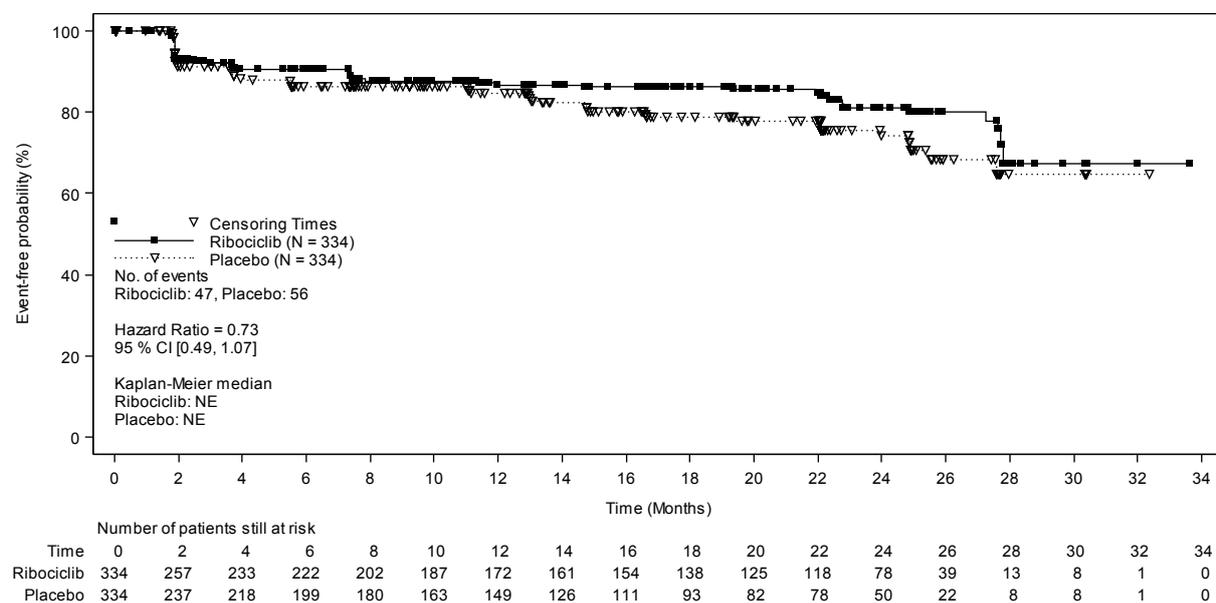


Abbildung 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Sexuelle Funktion (Kaplan-Meier-Kurven)

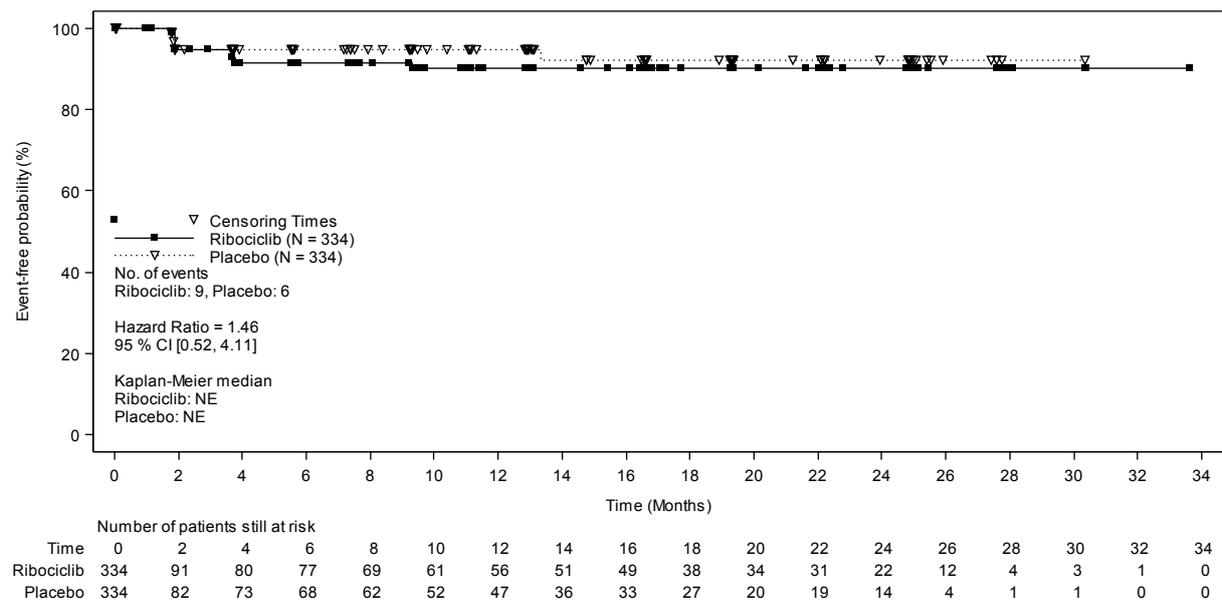


Abbildung 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Sexueller Genuss (Kaplan-Meier-Kurven)

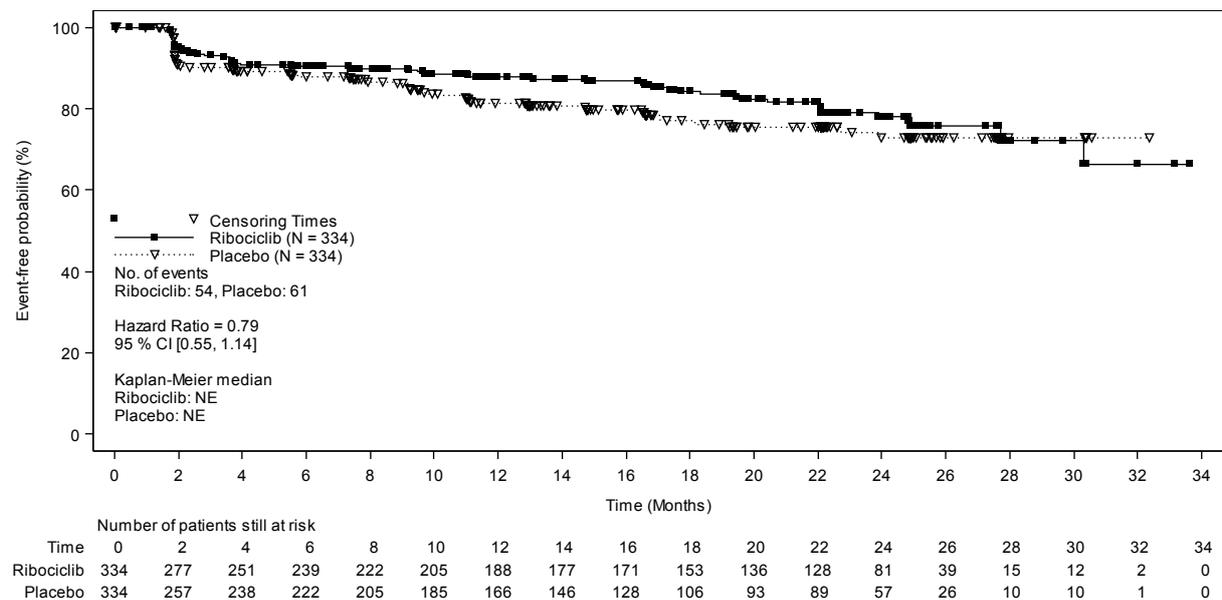


Abbildung 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Zukunftsperspektive (Kaplan-Meier-Kurven)

In der Studie MONALEESA-2 wurde, um auch charakteristische Symptome von Brustkrebs-Patientinnen zu erfassen, zusätzlich zum EORTC QLQ-C30 der EORTC QLQ-BR23 eingesetzt. Der EORTC QLQ-BR23 ist ein indikationsspezifisches Ergänzungsmodul zum EORTC QLQ-C30-Fragebogen, über das verschiedene Aspekte der gesundheitsbezogenen

Lebensqualität von Brustkrebspatientinnen erfasst werden. Die einzelnen Skalen des Fragebogens können jeweils Werte von 0 bis 100 annehmen, wobei höhere Werte für eine bessere Lebensqualität stehen [120]. Der Schwellenwert von 10 Punkten für eine klinisch relevante Verschlechterung ist sowohl in guter Übereinstimmung mit der Literatur als auch in einem abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren bereits anerkannt [73-75].

Wie die Ergebnisse in Tabelle 4-41 zeigen, ergab sich für keine der untersuchten Skalen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Weder für „Sexuelle Funktion“ noch für „Sexueller Genuss“ oder „Zukunftsperspektive“ wurde in den beiden Gruppen ein Median erreicht. In diesen drei Teilbereichen erfuhr über 80 % der Patientinnen keine Verschlechterung, die Lebensqualität war auf einem hohen Niveau stabil.

Zusammen mit den Ergebnissen zum EORTC QLQ-C30 in Abschnitt 4.3.1.3.1.8 zeigen die vorgelegten Daten damit in Bezug auf verschiedenste Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, dass die Behandlung mit der Ribociclib-Letrozol-Kombination im Vergleich zur alleinigen Letrozol-Therapie nicht zu einer Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität führt und somit Vorteile der Ribociclib-Therapie in den Dimensionen „Mortalität“ und „Morbidität“ nicht mit Nachteilen in der Kategorie „Lebensqualität“ verbunden sind.

*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 in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, war die Durchführung einer Meta-Analyse nicht möglich.

Die Ergebnisse der Studie können auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da ein überwiegender Anteil (über 80 %) der Patientinnen kaukasischer Abstammung sind und sowohl das Alter als auch die Verteilung der Krankheits- und Behandlungscharakteristika die Charakteristika der Zielpopulation im Versorgungsalltag widerspiegelt. Die Mehrzahl der Patientinnen wurden in Zentren in Europa und Nordamerika behandelt (s. auch Details in Tabelle 4-81 in Anhang 4-E), d. h. in Ländern, in denen die medizinischen Versorgungsstandards hoch und mit denen in Deutschland vergleichbar sind.

#### 4.3.1.3.1.10 Verträglichkeit – 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 4-42: Operationalisierung von „Verträglichkeit“

Studie	Operationalisierung
MONALEESA-2	<p>Der Endpunkt umfasst folgende Operationalisierungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse*</li> <li>• Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)</li> <li>• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten</li> <li>• Spezifische unerwünschte Ereignisse (Auswertung der SOC)<sup>†</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad 3/4)</li> <li>- Herzerkrankungen</li> <li>- Erkrankungen der Leber und der Gallenwege</li> <li>- Infektionen und parasitäre Erkrankungen</li> <li>- Untersuchungen (CTCAE-Grad 3/4)</li> <li>- Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</li> <li>- Gefäßerkrankungen</li> </ul> </li> </ul> <p>Betrachtet wurde jeweils die Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses. Diese war definiert als die Zeit von Beginn der Behandlung bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses.</p> <p>Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensurierung zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beobachtung.</p> <p>Die Patientinnen wurden kontinuierlich bis 30 Tage nach der letzten Behandlung hinsichtlich unerwünschter Ereignisse überwacht. Diese wurden mit Hilfe des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA<sup>**</sup>) kodiert und nach CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.03) in Bezug auf ihren Schweregrad klassifiziert.</p> <p>Alle Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, wurden in die Analyse eingeschlossen (Sicherheitspopulation).</p>
<p>* Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse wird lediglich ergänzend dargestellt, da in dieser Operationalisierung auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind.</p> <p><sup>†</sup>Betrachtet werden die genannten Systemorganklassen (SOC) kodiert nach MedDRA</p> <p><sup>**</sup>Für die originale Interims-Analyse mit Datenschnitt 29. Januar 2016 wurde MedDRA in der Version 18.1 verwendet, für die zweite Interimsanalyse vom 04. Januar 2017 Version 19.0</p> <p>Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC, System Organ Class</p>	

*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 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Verträglichkeit“ 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
Operationalisierung: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)						
MONALEESA-2	niedrig	ja	ja	ja	nein*	hoch*
Operationalisierung: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse						
MONALEESA-2	niedrig	ja	ja	ja	nein*	hoch*
Operationalisierung: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten						
MONALEESA-2	niedrig	ja	ja	ja	nein*	hoch*
Operationalisierung: Spezifische unerwünschte Ereignisse						
MONALEESA-2	niedrig	ja	ja	ja	nein*	hoch*
*Die mediane Follow-up-Zeit zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 04. Januar 2017 betrug 21,2 Monate in der Ribociclib + Letrozol-Gruppe und 15,1 Monate in der Placebo/Letrozol-Gruppe. Da bei längerem Behandlungszeitraum mehr unerwünschte Ereignisse auftreten können, führt dies jedoch zu einer Verzerrung zuungunsten der Ribociclib-Therapie.						
Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT, Intention to treat						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Auswertung der Daten erfolgte internationalen Standards entsprechend anhand der Safety-Population, es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sowohl Patientinnen als auch Prüfarzte waren in Bezug auf die Behandlung verblindet.

Da die mediane Behandlungs- und damit Beobachtungsdauer zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts im Ribociclib/Letrozol-Arm aufgrund der längeren progressionsfreien Zeit relevant über der Behandlungsdauer im Placebo + Letrozol-Arm lag (mediane Follow-up-Zeit für unerwünschte Ereignisse für Ribociclib + Letrozol 21,2 Monate, für Placebo + Letrozol 15,1 Monate), wäre der Vergleich zwischen den beiden Studienarmen alleine auf Basis von naiven Proportionen nicht adäquat. Gemäß der Vorgehensweise des IQWiG wurde deshalb für alle Operationalisierungen eine Auswertung der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses mit Hilfe von Überlebenszeitanalysen (Cox-Regression) durchgeführt. Nur diese Analysen erlauben eine valide Interpretation der Ergebnisse [121, 122].

Allerdings ist eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der längeren Behandlungs- und Beobachtungsdauer im Interventionsarm nicht auszuschließen, da bei längerem Behandlungszeitraum mehr unerwünschte Ereignisse auftreten können und auch die Hazard Ratios aufgrund einer möglichen informativen Zensierung von Beobachtungen potenziell

verzerrt sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Verträglichkeit“ deshalb als „hoch“ eingestuft. Wegen der eindeutigen Richtung des Verzerrungspotenzials zuungunsten von Ribociclib führt dies jedoch nicht grundsätzlich zur Herabstufung der Ergebnissicherheit (siehe Abschnitt 4.4.1).

In Anhang 4-F ist die Bewertung des Verzerrungspotenzials im Detail dargestellt.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Die Evaluation der unerwünschten Ereignisse in der Studie MONALEESA-2 erfolgte anhand der Sicherheitspopulation (Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben). Dabei wurden alle unerwünschten Ereignisse, die unter der Therapie mit der Studienmedikation bzw. innerhalb von 30 Tagen nach der Einnahme der letzten Dosis auftraten, mit Hilfe der MedDRA-Terminologie kodiert und unabhängig von ihrem vermuteten Kausalzusammenhang mit der Behandlung dargestellt.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Allgemeine unerwünschte Ereignisse

<b>Verträglichkeit</b> <b>Datenschnitt 04. Januar 2017</b>	<b>MONALEESA-2</b>	
	<b>Ribociclib + Letrozol</b> (N = 334)	<b>Placebo + Letrozol</b> (N = 330)
<b>Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Unerwünschte Ereignisse</b>		
Patienten mit Ereignis (n, %)	331 (99,1)	322 (97,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	0,2 [0,1; 0,3]	0,4 [0,3; 0,5]
Hazard Ratio [95%-KI] <sup>†</sup>	1,61 [1,38; 1,89]	
p-Wert <sup>‡</sup>	< 0,001	
<b>Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)</b>		
Patienten mit Ereignis (n, %)		
Grad 3/4	288 (86,2)	123 (37,3)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	1,0 [n. e.; n. e.]	n. e. [19,6; n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI] <sup>†</sup>	4,21 [3,40; 5,21]	
p-Wert <sup>‡</sup>	< 0,001	
<b>Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b>		
Patienten mit Ereignis (n, %)	85 (25,4)	51 (15,5)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI] <sup>†</sup>	1,65 [1,17; 2,34]	
p-Wert <sup>‡</sup>	0,004	

Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Ereignisse, die zum Therapieabbruch* führten		
Patienten mit Ereignis (n, %)	56 (16,8)	13 (3,9)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI] <sup>†</sup>	4,23 [2,31; 7,74]	
p-Wert <sup>‡</sup>	< 0,001	

\* Therapieabbruch definiert als Beendigung der Therapie mit Ribociclib bzw. Placebo oder Ribociclib bzw. Placebo und Letrozol, eine alleinige Beendigung der Letrozol-Behandlung war im Rahmen der Studie nicht gestattet.

<sup>†</sup> Hazard Ratios aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach dem Vorliegen von Leber- und/oder Lungenmetastasen. Konfidenzintervalle für das Hazard Ratio basieren auf einem Wald-Test aus dem Cox-Regressions-Modell.

<sup>‡</sup> p-Werte aus einem zweiseitigen Logrank-Test, stratifiziert nach dem Vorliegen von Leber- und/oder Lungenmetastasen.

Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht

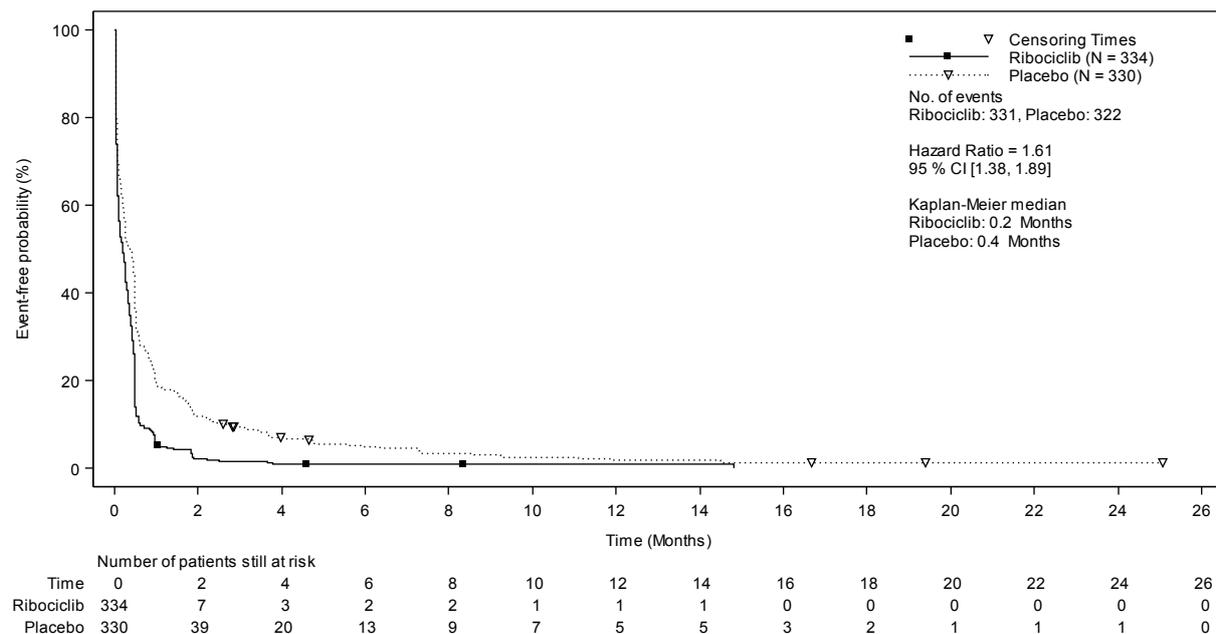


Abbildung 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Kaplan-Meier-Kurven)

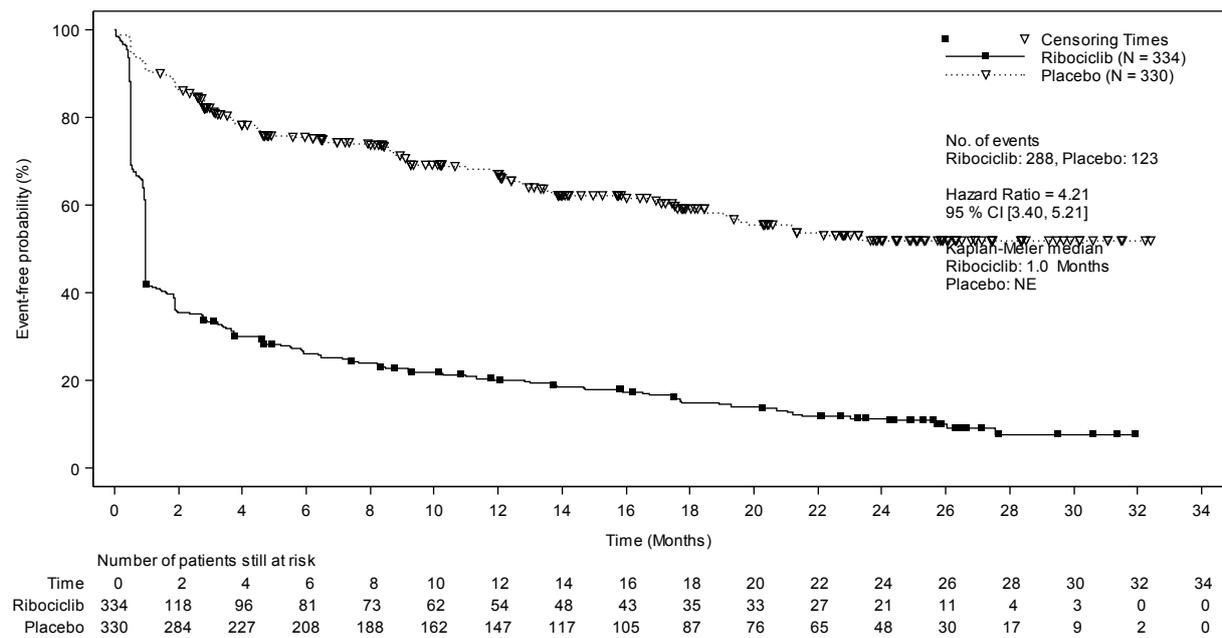


Abbildung 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere unerwünschte Ereignisse (Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Kaplan-Meier-Kurven)

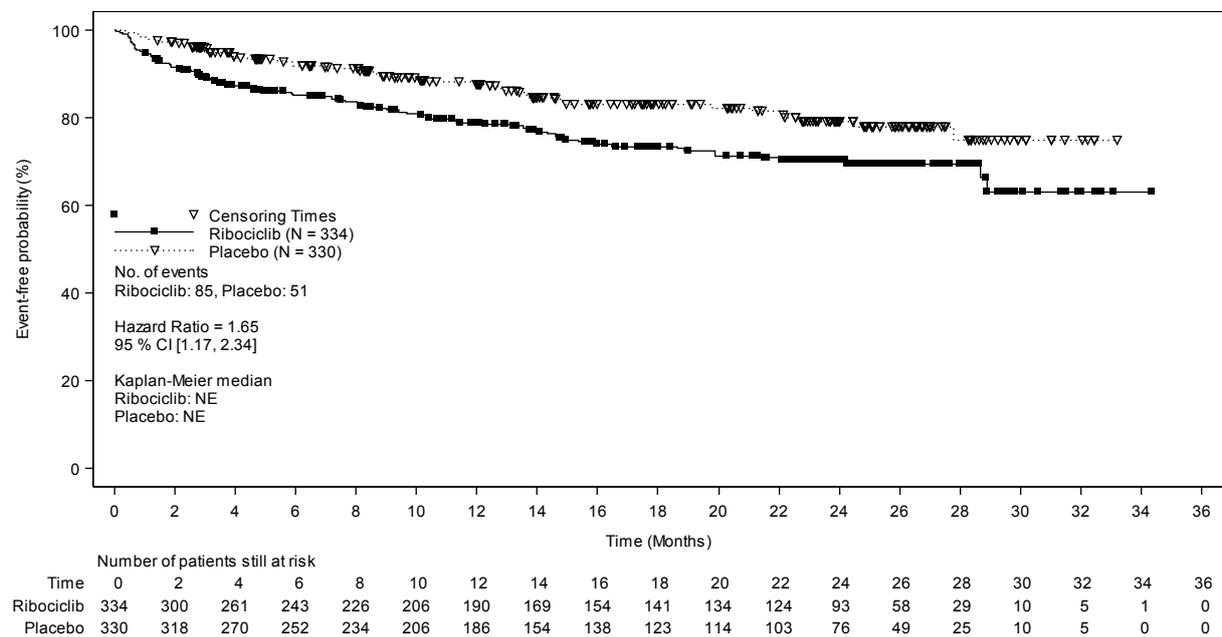


Abbildung 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Kaplan-Meier-Kurven)

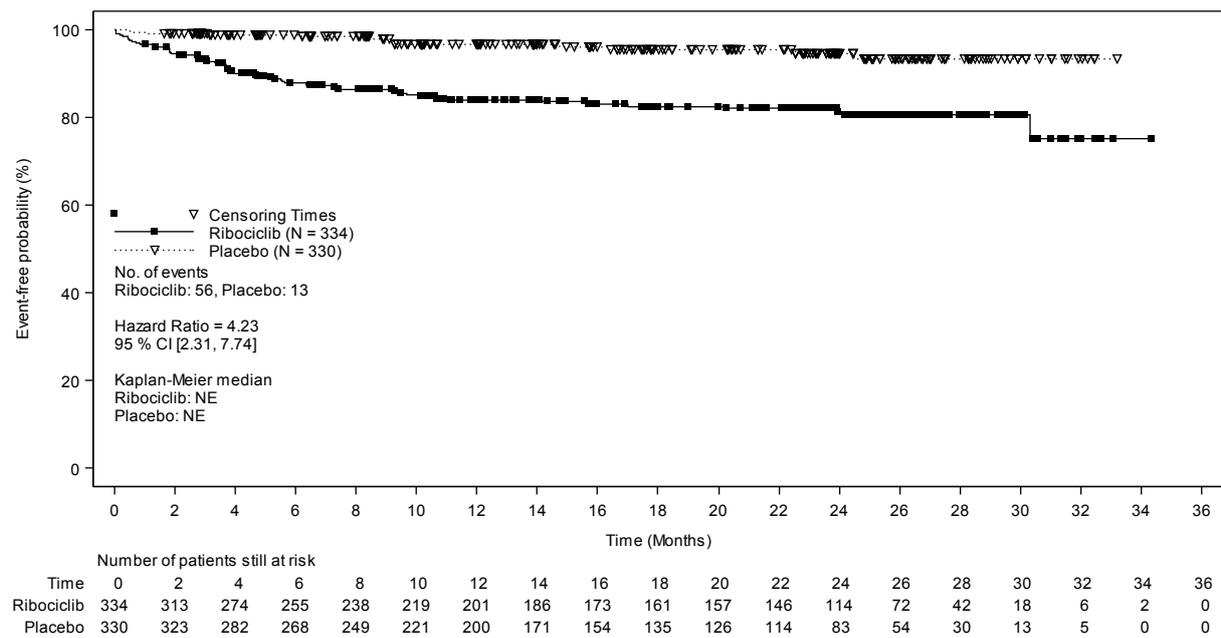


Abbildung 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Kaplan-Meier-Kurven)

Für nahezu alle Patientinnen in beiden Studienarmen der Studie MONALEESA-2 wurde ein unerwünschtes Ereignis dokumentiert (Ribociclib + Letrozol-Arm: 99,1 %, Letrozol-Arm: 97,6 %). Die häufigsten Nebenwirkungen die unter Kisqali plus Letrozol beobachtet wurden, waren: Neutropenie, Leukopenie, Kopfschmerzen, Rückenschmerzen, Übelkeit, Fatigue, Diarrhö, Erbrechen, Obstipation, Alopezie und Hautausschlag bzw. Neutropenie, Leukopenie, abnormaler Leberfunktionstest, Lymphopenie, Hypophosphatämie, Erbrechen, Übelkeit, Fatigue und Rückenschmerzen [1].

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, traten unter Ribociclib + Letrozol signifikant früher auf: HR = 4,21 [3,40; 5,21];  $p < 0,001$ , HR = 1,65 [1,17; 2,34];  $p = 0,004$  bzw. HR = 4,23 [2,31; 7,74];  $p < 0,001$ . Die beobachteten Effekte bezüglich schwerer UE und SUE wurden maßgeblich durch Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (vor allem Neutropenien) bestimmt (s. Auswertung SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems). Der häufigste Grund für einen Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen waren erhöhte Leberwerte: 15 Patientinnen brachen die Behandlung aufgrund von erhöhten ALT-Werten und 9 Patientinnen aufgrund von erhöhten AST-Werten ab. Bei 8 Patientinnen war der Grund für den Therapieabbruch Erbrechen. Alle übrigen Ereignisse waren überwiegend Einzelfälle mit  $\leq 3$  Fälle pro Ereignis als Grund für den Behandlungsabbruch.

In der folgenden Tabelle 4-45 sind die Ergebnisse der Ereigniszeitanalysen für die im MedDRA-Kodiersystem vorhandenen Systemorganklassen (System Organ Class, SOC), die

spezifische Sicherheitsrisiken und Warnhinweise der beiden Wirkstoffe abbilden (s. Abschnitt 4.2.5.2), dargestellt.

Tabelle 4-45: Ergebnisse für „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – spezifische unerwünschte Ereignisse

Verträglichkeit Datenschnitt 04. Januar 2017 SOC	MONALEESA-2	
	Ribociclib + Letrozol (N = 334)	Placebo + Letrozol (N = 330)
<b>Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, CTCAE-Grad 3/4</b>		
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Patienten mit Ereignis (n, %)	178 (53,3)	9 (2,7)
Median in Monaten [95%-KI]	13,1 [6,4; 20,7]	n. e. [n. e.; n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]*	26,89 [13,76; 52,56]	
p-Wert <sup>†</sup>	< 0,001	
Patienten mit Ereignis (PT)		
Neutropenie	168 (50,3)	3 (0,9)
<b>Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Herzerkrankungen</b>		
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Patienten mit Ereignis (n, %)	34 (10,2)	23 (7,0)
Median in Monaten [95%-KI]	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]*	1,38 [0,81; 2,35]	
p-Wert <sup>†</sup>	0,231	
<b>Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen der Leber und Gallenblase</b>		
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Patienten mit Ereignis (n, %)	15 (4,5)	10 (3,0)
Median in Monaten [95%-KI]	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]*	1,41 [0,63; 3,13]	
p-Wert <sup>†</sup>	0,401	
<b>Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>		
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Patienten mit Ereignis (n, %)	187 (56,0)	162 (49,1)
Median in Monaten [95%-KI]	8,8 [6,5; 12,6]	12,9 [10,2; 17,5]
Hazard Ratio [95%-KI]*	1,24 [1,00; 1,53]	
p-Wert <sup>†</sup>	0,045	
Patienten mit Ereignis (PT)		
Infektionen der oberen Atemwege	44 (13,2)	40 (12,1)
Harnwegsinfektionen	44 (13,2)	34 (10,3)

<b>Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Untersuchungen (CTCAE-Grad 3/4)</b>		
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Patienten mit Ereignis (n, %)	127 (38,0)	27 (8,2)
Median in Monaten [95%-KI]	n. e. [26,7; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]*	5,47 [3,61; 8,29]	
p-Wert†	< 0,001	
Patienten mit Ereignis (PT)		
Erniedrigte Neutrophilenzahl	56 (16,8)	1 (0,3)
Erniedrigte Leukozytenzahl	43 (12,9)	2 (0,6)
ALT-Wert erhöht	33 (9,9)	4 (1,2)
<b>Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>		
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Patienten mit Ereignis (n, %)	224 (67,1)	230 (69,7)
Median in Monaten [95%-KI]	7,4 [5,6; 9,0]	4,0 [3,2; 4,6]
Hazard Ratio [95%-KI]*	0,77 [0,64; 0,93]	
p-Wert†	0,006	
Patienten mit Ereignis (PT)		
Arthralgie	111 (33,2)	108 (32,7)
Rückenschmerzen	81 (24,3)	67 (20,3)
Schmerzen in den Extremitäten	49 (14,7)	55 (16,7)
Muskuloskelettale Schmerzen	34 (10,2)	53 (16,1)
Knochenschmerzen	33 (9,9)	41 (12,4)
<b>Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Gefäßerkrankungen</b>		
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Patienten mit Ereignis (n, %)	144 (43,1)	151 (45,8)
Median in Monaten [95%-KI]	26,7 [17,2; n. e.]	19,4 [13,2; n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]*	0,87 [0,69; 1,10]	
p-Wert†	0,246	
Patienten mit Ereignis (PT)		
Hitzewallung	82 (24,6)	84 (25,5)
Bluthochdruck	64 (19,2)	61 (18,5)
<p>Dargestellt sind spezifische unerwünschte Ereignisse, operationalisiert über die genannten SOC, sowie die zugehörigen Preferred Terms (PTs), die bei <math>\geq 10\%</math> der Patienten in einem der beiden Studienarme auftraten.</p> <p>* Hazard Ratios aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach dem Vorliegen von Leber- und/oder Lungenmetastasen. Konfidenzintervalle für das Hazard Ratio basieren auf einem Wald-Test aus dem Cox-Regressions-Modell.</p> <p>† p-Werte aus einem zweiseitigen Logrank-Test, stratifiziert nach dem Vorliegen von Leber- und/oder Lungenmetastasen.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht; PT, Preferred Term; SOC, Systemorganklasse</p>		

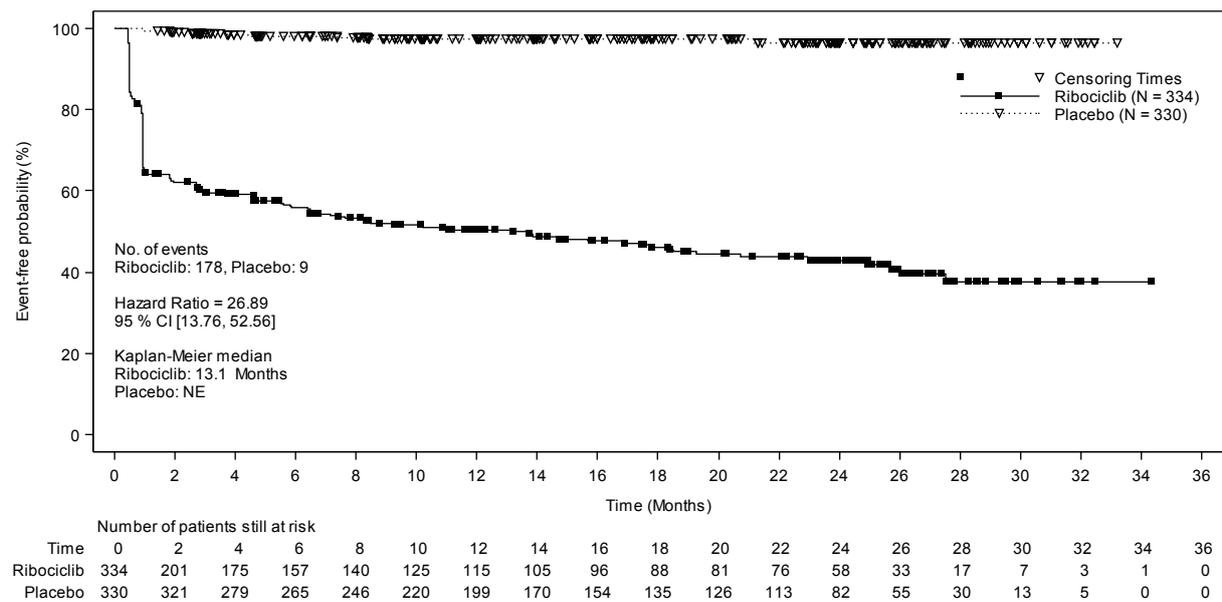


Abbildung 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt „SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Kaplan-Meier-Kurven)

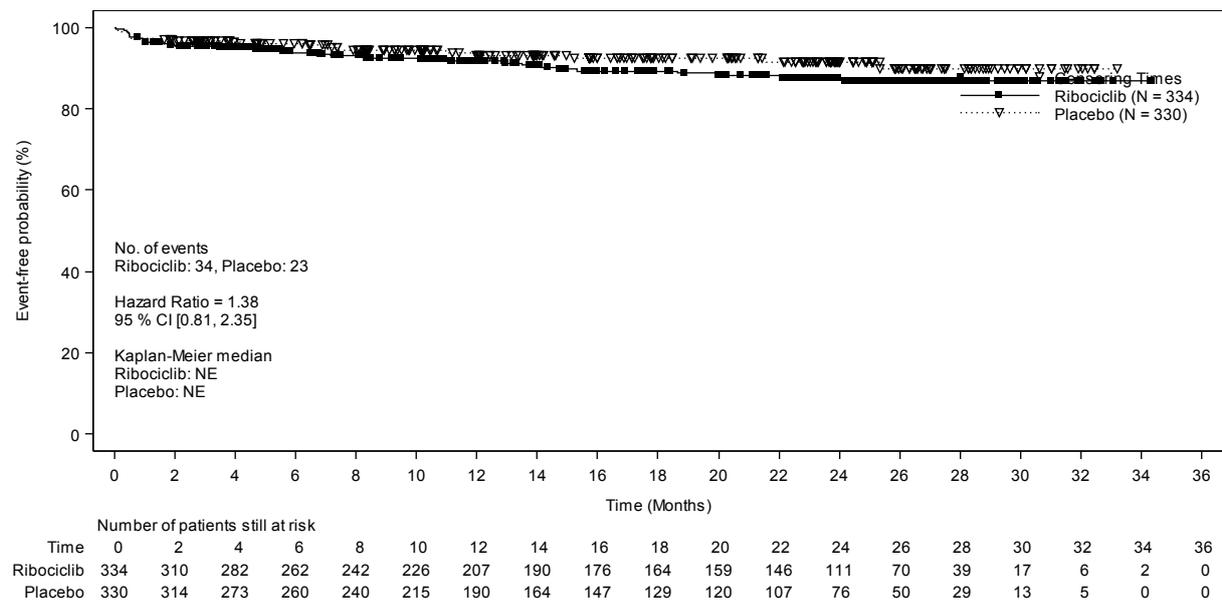


Abbildung 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt „SOC Herzerkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Kaplan-Meier-Kurven)

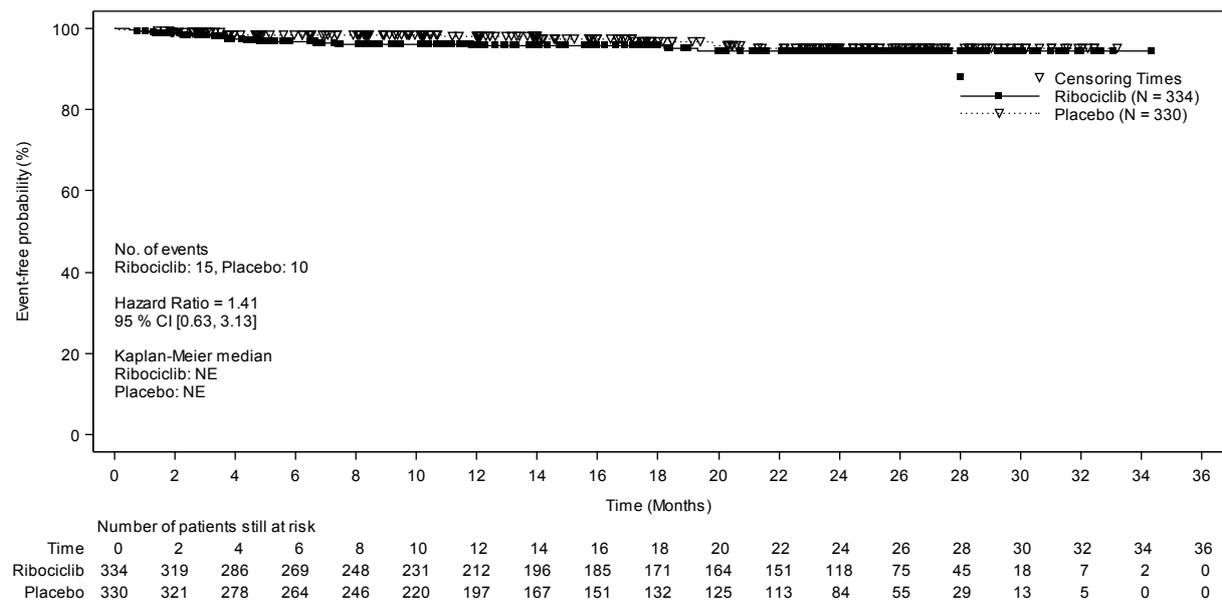


Abbildung 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt „Erkrankungen der Leber und Gallenblase“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Kaplan-Meier-Kurven)

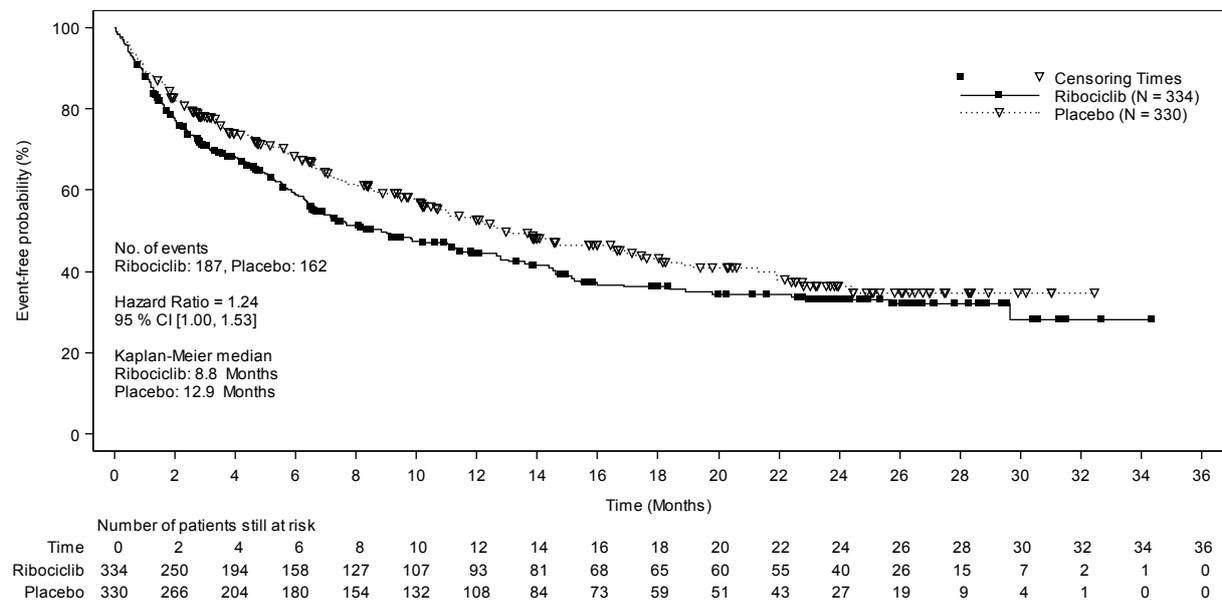


Abbildung 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt „SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Kaplan-Meier-Kurven)

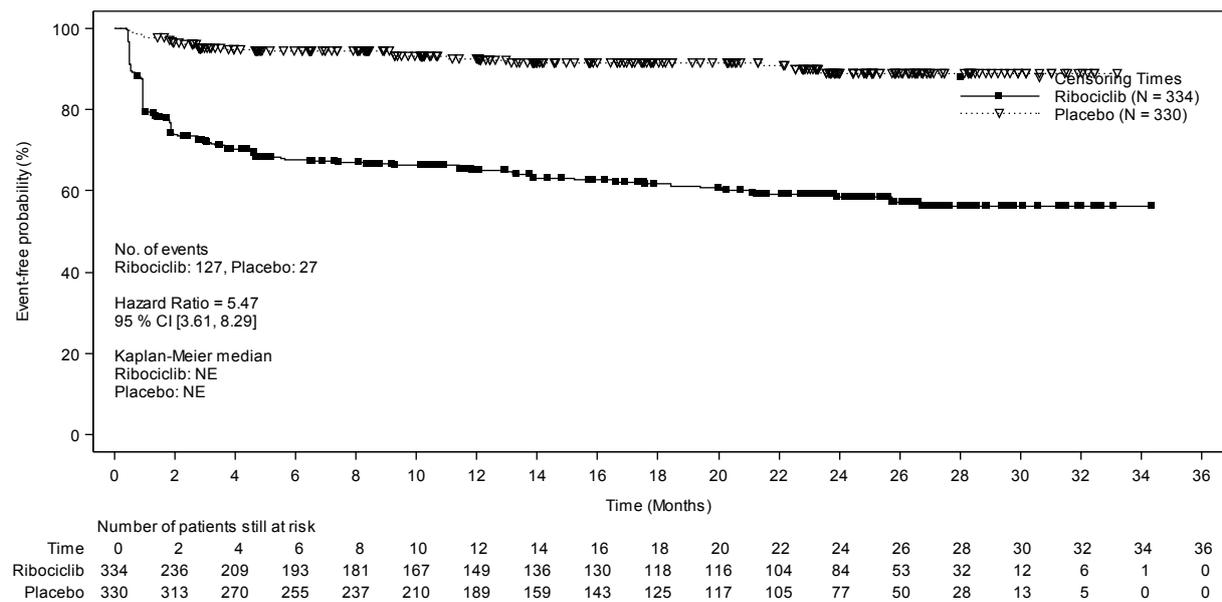


Abbildung 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt „SOC Untersuchungen (CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Kaplan-Meier-Kurven)

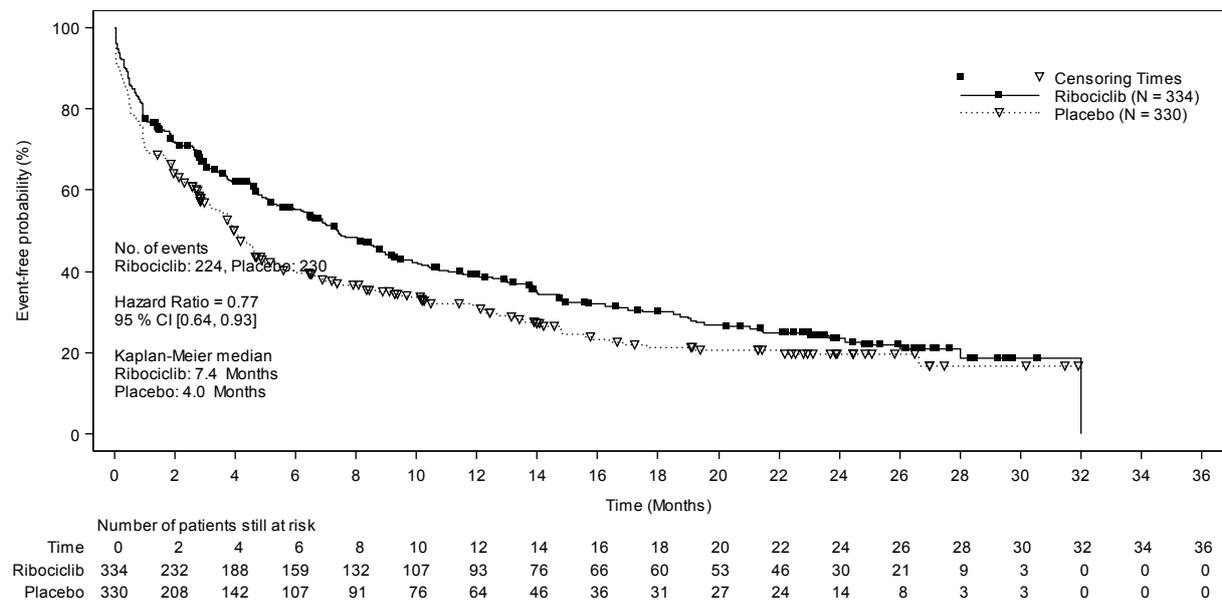


Abbildung 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt „SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Kaplan-Meier-Kurven)

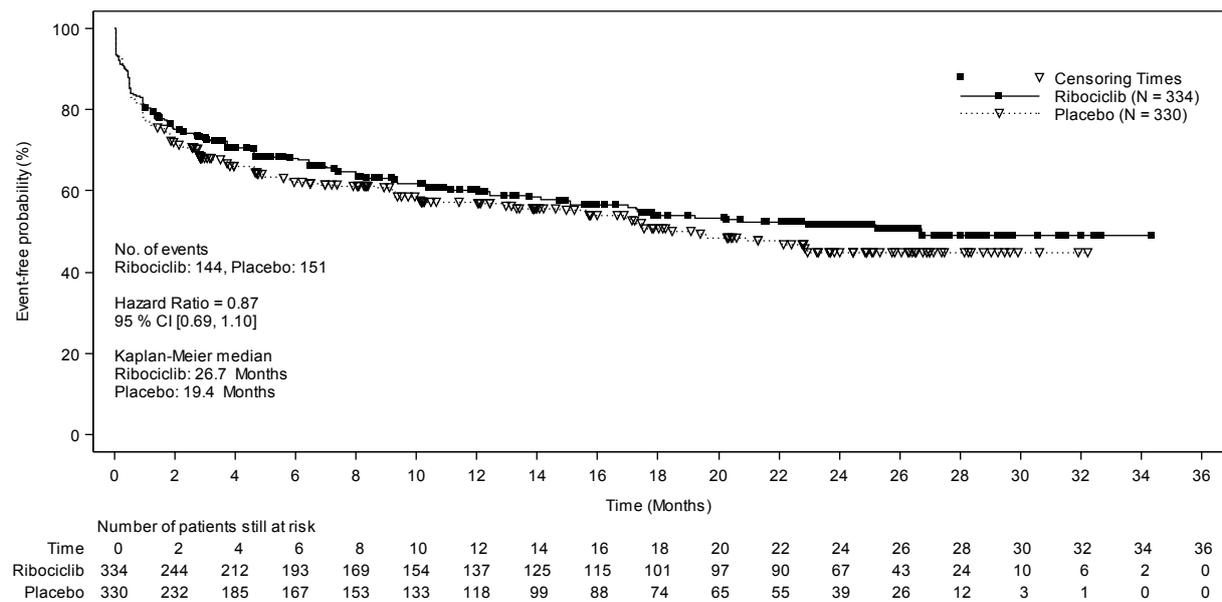


Abbildung 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt „SOC Gefäßerkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Kaplan-Meier-Kurven)

### Spezifische unerwünschte Ereignisse basierend auf Systemorganklassen (SOC)

In Bezug auf unerwünschte Ereignisse der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad 3/4) ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ribociclib mit HR = 26,89 [13,76; 52,56]; p < 0,001. Neutropenien stellen den überwiegenden Anteil der Ereignisse in der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad 3/4)“ dar. Es handelt sich um das am häufigsten auftretende Ereignis, das bei 50,3 % der Patientinnen auftrat.

Nach CTCAE v. 4.03 definieren sich die Schweregrade der erniedrigten Neutrophilenzahl wie in Tabelle 4-46 angegeben [123]. Eine Stadieneinteilung nach CTCAE gibt es für „Neutropenie“ in dem Sinne nicht, es sei denn sie geht mit Fieber einher (febrile Neutropenie) [123].

Tabelle 4-46: Erniedrigte Neutrophilenzahl, CTCAE-Klassifizierung

Ereignis	Grad				
	1	2	3	4	5
Erniedrigte Neutrophilenzahl	< LLN – 1500/mm <sup>3</sup>	< 1500 – 1000/mm <sup>3</sup>	< 1000 – 500/mm <sup>3</sup>	< 500/mm <sup>3</sup>	-

Abkürzung: LLN, lower limit of normal (untere Grenze des Normwertes)

Wie auch der G-BA feststellt, sind Neutropenien der CTCAE-Grade 3 und 4 deswegen bewertungsrelevant, weil unmittelbare Konsequenzen folgen, die „sowohl als therapierelevant als auch als patientenrelevant betrachtet werden. Hierzu zählen u.a. Maßnahmen die zwingend ergriffen werden müssen, z.B. Kontrolluntersuchungen in

kurzen Zeitabständen, die Anwendung von Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktoren (G-CSF), um der Neutropenie entgegenzuwirken bzw. einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes, z.B. dem Übergang in eine febrile Neutropenie, vorzubeugen bzw. zu verhindern“ [36]. Eine Behandlung mit G-CSF-Präparaten wurde in der Studie MONALEESA-2 bei 8 % der Patientinnen im Ribociclib + Letrozol-Behandlungsarm durchgeführt [101]. Die auftretenden Neutropenien sind reversibel, so konnten Grad-3/4-Neutropenien in der Studie MONALEESA-2 durch Dosisreduktion oder Aussetzen der Therapie im Median nach 15 Tagen wieder auf einen Grad  $\leq 3$  verbessert werden [101].

Neutropenien als solche verlaufen asymptomatisch und werden für die Patienten erst dann direkt spürbar, wenn entweder Fieber auftritt oder die Immunabwehr so stark geschwächt ist, dass vermehrt Infektionen beobachtet werden (s. Auswertung SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen). Febrile Neutropenien traten jedoch nur selten auf (4 Fälle, entsprechend 1,2 %<sup>29</sup>). Das ist im Vergleich zu myelosuppressiven Chemotherapien, unter welchen Inzidenzen von 13 – 21 % berichtet wurden [61], sehr niedrig. Darüber hinaus führten febrile Neutropenien in der Studie MONALEESA-2 in keinem Fall zu einem Therapieabbruch. Febrile Neutropenien treten in der Regel zu Beginn einer myelosuppressiven Therapie auf [124], so dass sich das Risiko unter Ribociclib-Behandlung mit den vorliegenden Daten ausreichend abschätzen lässt.

Das für die Patientinnen spürbare Konzept zur Abbildung der Neutropenien sind Infektionen. Für die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ribociclib + Letrozol, allerdings war die Größe des Effekts geringfügig (HR = 1,24 [1,00; 1,53]; p = 0,045).

Auch bezüglich der SOC „Untersuchungen CTCAE Grad 3/4“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ribociclib + Letrozol mit HR = 5,47 [3,61; 8,29]; p < 0,001. Dieser Unterschied ist neben einer Verminderung der Neutrophilen- sowie Leukozytenzahl maßgeblich auf erhöhte Aminotransferase-Werte (AST/ALT) zurückzuführen, die als Indikatoren für eine Störung der Leberfunktion gewertet werden können. Vier Patientinnen erfüllten die Kriterien für eine mögliche Leberschädigung entsprechend der Definition nach Hy's Law [101, 125]. In allen Fällen normalisierten sich die Werte durch Absetzen der Therapie ohne weitere Maßnahmen [101]. Für die Systemorganklasse „Erkrankungen der Leber und der Gallenblase“, die die für die Patientinnen unmittelbar spürbaren Folgen der Hepatotoxizität erfasst, ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen: HR = 1,41 [0,63; 3,13]; p = 0,401.

QT-Verlängerungen, die von der EMA als besonderes Sicherheitsrisiko beschrieben wurden, werden ebenfalls über den SOC-Begriff „Untersuchungen“ erfasst. Eine Grad 3/4 QT-

---

<sup>29</sup> Hinweis: im Studienbericht zur Interimsanalyse waren 5 Fälle (entsprechend 1,5 %) aufgeführt. Einer dieser Fälle ging jedoch nicht mit Fieber einher, so dass im Nachgang eine Klassifizierung als „afebril“ stattgefunden hat. In der zusätzlichen Beobachtungszeit zwischen Januar 2016 und Januar 2017 ist **kein** zusätzlicher Fall beobachtet worden.

Verlängerung trat unter der Therapie mit Ribociclib + Letrozol mit einer Häufigkeit von 0,9 % jedoch nur selten auf. Die Ereignisse treten früh nach Behandlungsbeginn auf, unter den Patientinnen mit einer QTcF-Zeit-Verlängerung auf > 480 ms betrug die mediane Zeit bis zum Ereignis 15 Tage. Alle beobachteten EKG-Veränderungen waren durch Dosisreduktionen oder -absetzen reversibel. Weitere Maßnahmen waren nicht erforderlich [101]. In Bezug auf die SOC „Herzkrankungen“ und „Gefäßerkrankungen“, über die patientenrelevante kardiovaskuläre Ereignisse erfasst werden, ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen: HR = 1,38 [0,81; 2,35]; p = 0,231 bzw. HR = 0,87 [0,69; 1,10]; p = 0,246.

In der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ribociclib (HR = 0,77 [0,64; 0,93; p = 0,006). Dieser ist vor allem auf eine geringere Rate muskuloskelettaler Schmerzen unter Ribociclib zurückzuführen.

### Zusammenfassung

In Bezug auf die Gesamtrate schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4), schwerwiegender unerwünschter Ereignisse sowie unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Ribociclib. Diese Unterschiede wurden maßgeblich durch Veränderungen von Laborparametern (insbesondere Neutropenien) bestimmt. Bei Betrachtung von Systemorganklassen, die substanzspezifische, für die Patientinnen direkt wahrnehmbare Ereignisse erfassen, ergaben sich dagegen keine bzw. nur geringfügige Unterschiede zuungunsten und zugunsten von Ribociclib + Letrozol.

Da die Wirkung von Ribociclib nicht auf einer unspezifischen Zytotoxizität beruht, sondern auf einem reversiblen Eingriff in den Zellzyklus, sind auch die Nebenwirkungen reversibel und lassen sich durch Dosisreduktionen und -unterbrechungen gut kontrollieren [101]. Das Sicherheitsprofil war konsistent mit Beobachtungen aus früheren Studien und im Vergleich zur Interimsanalyse im Januar 2016 ergab auch der Datenschnitt vom Januar 2017 keine neuen, unerwarteten Sicherheitsrisiken. Zudem gibt es keine Hinweise auf kumulative Effekte [101].

Insbesondere führten die unerwünschten Ereignisse im Ribociclib + Letrozol-Arm im Vergleich zur alleinigen Behandlung mit Letrozol nicht zu einer Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (s. Abschnitte 4.3.1.3.1.5 bis 4.3.1.3.1.9). Insgesamt werden die Nebenwirkungen somit als bedeutsam, aber überwiegend als transient und behandelbar eingestuft.

*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 in die Bewertung eingeschlossen wurde, war die Durchführung von Meta-Analysen nicht möglich.

Die Ergebnisse der Studie können auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da ein überwiegender Anteil (über 80 %) der Patientinnen kaukasischer Abstammung sind und sowohl das Alter als auch die Verteilung der Krankheits- und Behandlungscharakteristika die Charakteristika der Zielpopulation im Versorgungsalltag widerspiegelt. Die Mehrzahl der Patientinnen wurden in Zentren in Europa und Nordamerika behandelt (s. auch Details in Tabelle 4-81 in Anhang 4-E), d. h. in Ländern, in denen die medizinischen Versorgungsstandards hoch und mit denen in Deutschland vergleichbar sind.

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.*

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.*

*Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Um die Vorgaben der Verfahrensordnung in Bezug auf die Untersuchung möglicher Effektmodifikationen durch Alter, Geschlecht<sup>30</sup>, Krankheitsschwere bzw. -stadium sowie Zentrums- und Ländereffekte zu erfüllen wurden für alle patientenrelevanten Endpunkte die folgenden potenziellen Effektmodifikatoren untersucht:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Leber- und/oder Lungenmetastasen (nein vs. ja)<sup>31</sup>
- Geographische Region (Europa vs. andere)

Es werden die für PFS und Verträglichkeit präspezifizierten Subgruppenanalysen, sowie zusätzlich durchgeführte Subgruppenanalysen dargestellt. Die Rationale für die Einteilung der Subgruppen (Cut-off-Werte) ist im Methodik-Teil unter 4.2.5.5 im Detail ausgeführt.

---

<sup>30</sup> Eine Untersuchung des Geschlechts als potenzieller Effektmodifikation erübrigt sich für die vorliegende Untersuchung. In die Studie MONALEESA-2 wurden ausschließlich weibliche Patienten eingeschlossen. Dies ergibt sich aus geschlechtsspezifischen Besonderheiten der Erkrankung (s. Modul 3.2).

<sup>31</sup> Die Subgruppe „Patientinnen mit Leber- und/oder Lungenmetastasen“ wurde anhand der Angaben im eCRF zur Baseline bestimmt. Gemäß dieser Angaben hatten 182 Patientinnen der Ribociclib + Letrozol-Gruppe und 191 Patientinnen in der Vergleichsgruppe entsprechende viszerale Metastasen. Dies weicht marginal von den Angaben ab, die im Rahmen der Randomisierung für die Stratifizierung verwendet wurden (188 Patientinnen in beiden Behandlungsarmen). Die unterschiedliche Einstufung betrifft in den beiden Gruppen nur 6 (ca. 3 %) bzw. 3 (ca. 1,5 %) Patientinnen.

In den folgenden Abschnitten (Abschnitt 4.3.1.3.2.1 bis 4.3.1.3.2.10) wurden für die untersuchten Endpunkte zunächst die p-Werte der Interaktionstests in einer Tabelle zusammengefasst. Im Anschluss wurden jeweils für Subgruppenanalysen mit einem Interaktions-p-Wert von  $< 0,2$  (zu den Endpunkten „Gesamtüberleben“, „Progressionsfreies Überleben“ und „Tumoransprechen“) bzw. mit einem Interaktions-p-Wert von  $< 0,05$  (zu den Endpunkten „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“, „Krankheitssymptomatik“, „Gesundheitszustand“, „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ und „Verträglichkeit“) die Ergebnisse in den einzelnen Subgruppen tabellarisch dargestellt, wenn zumindest in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter Effekt vorlag.

Eine zusammenfassende Diskussion der Subgruppenergebnisse findet sich in Abschnitt 4.3.1.3.2.11.

Da nur eine Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, war die Durchführung von Meta-Analysen nicht möglich.

#### 4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen zum Gesamtüberleben – RCT

Tabelle 4-47: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus der Studie MONALEESA-2

Endpunkt	Interaktionstest (p-Wert)*
<b>Gesamtüberleben</b>	
Alter ( $< 65$ Jahre vs. $\geq 65$ Jahre)	0,205
Leber- und/oder Lungenmetastasen (nein vs. ja)	<b>0,192</b>
Geographische Region (Europa vs. andere)	0,703
*Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable Subgruppenanalysen, für die die Ergebnisse auf Subgruppenebene dargestellt werden, sind <b>fett</b> markiert	

Tabelle 4-48: Subgruppen-Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gesamtüberleben	MONALEESA-2			
	Datenschnitt: 02. Januar 2017	Ribociclib + Letrozol (N = 334)	Placebo + Letrozol (N = 334)	Ribociclib + Letrozol (N = 334)
<b>Leber- und/oder Lungenmetastasen</b>	nein		ja	
Zahl der Patienten (n)	152	143	182	191
Ereignis/ Median	16/n. e.	26/n. e.	34/n. e.	40/33,0
Hazard Ratio [95 %-KI]*	0,53 [0,29; 0,998]		0,91 [0,57; 1,43]	
p-Wert†	<b>0,046</b>		0,672	
*Hazard-Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell (nicht stratifiziert) †p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test (nicht stratifiziert)				

Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht

#### 4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen zum Progressionsfreien Überleben – RCT

Tabelle 4-49: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Progressionsfreien Überleben“ aus der Studie MONALEESA-2

Endpunkt	Interaktionstest (p-Wert)*
<b>Progressionsfreies Überleben</b>	
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,950 <sup>†</sup>
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,236 <sup>†</sup>
Rasse (asiatisch vs. nicht asiatisch)	0,210 <sup>†</sup>
Vorherige adjuvante oder neoadjuvante Chemotherapie (nein vs. ja)	0,287 <sup>†</sup>
Progesteron-Rezeptorstatus (positiv vs. negativ)	0,320 <sup>†</sup>
Estrogen-Rezeptor- und Progesteron-Rezeptor-Status (++) vs. andere)	0,237 <sup>†</sup>
Geographische Region (Asien vs. Europa vs. Lateinamerika vs. Nord Amerika vs. andere)	<b>0,077<sup>†</sup></b>
Anzahl an Metastase-Lokalisationen (< 3 vs. ≥ 3)	0,375 <sup>†</sup>
Lebermetastasen (nein vs. ja)	0,333 <sup>†</sup>
Lungenmetastasen (nein vs. ja)	0,568 <sup>†</sup>
Leber- und/oder Lungenmetastasen (nein vs. ja)	0,728 <sup>†</sup>
Krankheitsfreies Intervall (De novo vs. Non de novo)	0,986 <sup>†</sup>
Ausschließlich Knochenläsionen	0,762 <sup>†</sup>
Hormonale Therapie im adjuvanten Setting (Tamoxifen vs. NSAI und andere vs. keine)	0,472 <sup>†</sup>
Ki 67 (≤ 14 % vs. > 14 %)	0,343 <sup>†</sup>
Cyclin D1 (≤ 2001,6 vs. > 2001,6)	0,937 <sup>†</sup>
Total Rb über H-Score (niedrig (< 100) vs. hoch (≥ 100))	0,808 <sup>†</sup>
p16 mRNA über Nanostring (≤ 31,5 vs. > 31,5)	0,704 <sup>†</sup>
p16-Protein über H-Score (hoch (< 50) vs. mittel (≥ 10 - < 150) vs. niedrig (≥ 150))	<b>0,192<sup>†</sup></b>
Geographische Region (Europa vs. andere)	0,924
* Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable	
† A priori definierte Subgruppe	
Subgruppenanalysen, für die die Ergebnisse auf Subgruppenebene dargestellt werden, sind <b>fett</b> markiert	

Tabelle 4-50: Subgruppen-Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“, Geographische Region und p16 über H-Score

Progressionsfreies Überleben		MONALEESA-2									
Datenschnitt: 02. Januar 2017	Ribociclib + Letrozol (N = 334)	Placebo + Letrozol (N = 334)	Ribociclib + Letrozol (N = 334)	Placebo + Letrozol (N = 334)	Ribociclib + Letrozol (N = 334)	Placebo + Letrozol (N = 334)	Ribociclib + Letrozol (N = 334)	Placebo + Letrozol (N = 334)	Ribociclib + Letrozol (N = 334)	Placebo + Letrozol (N = 334)	
Geographische Region	Asien		Europa		Lateinamerika		Nordamerika		Andere		
Zahl der Patienten (n)	35	33	150	146	7	7	108	121	34	27	
Ereignis/ Median	13/ n. e.	27/ 11,1	64/ 27,6	93/ 16,5	4/ 22,5	3/ n. e.	44/ 27,6	67/ 15,0	15/ 25,3	15/ 24,6	
Hazard Ratio [KI]*	0,26 [0,13; 0,52]		0,56 [0,41; 0,78]		1,80 [0,38; 8,50]		0,61 [0,41; 0,89]		0,90 [0,42; 1,92]		
p-Wert†	< 0,001		< 0,001		0,453		0,010		0,784		
p16 über H-Score	Hoch		Niedrig		Mittel						
Zahl der Patienten (n)	30	28	89	76	90	95					
Ereignis/ Median	9/ n. e.	19/ 7,4	41/ 24,8	46/ 16,6	36/ 27,6	60/ 15,2					
Hazard Ratio [KI]*	0,37 [0,16; 0,86]		0,60 [0,39; 0,92]		0,52 [0,34; 0,79]						
p-Wert†	0,017		0,018		0,002						
* Hazard-Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell (stratifiziert nach dem Vorliegen von Leber- und/oder Lungenmetastasen) † p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test (stratifiziert nach dem Vorliegen von Leber- und/oder Lungenmetastasen) Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht											

#### 4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen zur Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie – RCT

Tabelle 4-51: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ aus der Studie MONALEESA-2

Endpunkt	Interaktionstest (p-Wert)*
<b>Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie</b>	
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,864
Leber- und/oder Lungenmetastasen (nein vs. ja)	0,158
Geographische Region (Europa vs. andere)	0,803
* Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable	

#### 4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen zum Tumoransprechen – RCT

Tabelle 4-52: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Tumoransprechen“ aus der Studie MONALEESA-2

Endpunkt	Interaktionstest (p-Wert)*
<b>Tumoransprechen</b>	
<b>ORR</b>	
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	<b>0,128</b>
Leber- und/oder Lungenmetastasen (nein vs. ja)	<b>0,062</b>
Geographische Region (Europa vs. andere)	0,608
* Basierend auf einer Erweiterung des logistischen Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable Subgruppenanalysen, für die die Ergebnisse auf Subgruppenebene dargestellt werden, sind <b>fett</b> markiert Abkürzung: ORR, objective response rate	

Tabelle 4-53: Subgruppen-Ergebnisse für den Endpunkt „Tumoransprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tumoransprechen	MONALEESA-2			
	Datenschnitt: 02. Januar 2017	Ribociclib + Letrozol (N = 334)	Placebo + Letrozol (N = 334)	Ribociclib + Letrozol (N = 334)
<b>ORR</b>				
<b>Alter</b>	< 65		≥ 65	
Zahl der Patientinnen (n)	184	189	150	145
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	82 (44,6)	49 (25,9)	60 (40,0)	47 (32,4)
RR [95%-KI]	1,7 [1,3; 2,3]		1,2 [0,9; 1,7]	
p-Wert	< <b>0,001</b>		0,172	
<b>Leber- und/oder Lungenmetastasen</b>	nein		ja	
Zahl der Patientinnen (n)	152	143	182	191

Patientinnen mit Ereignis (n, %)	57 (37,5)	25 (17,5)	85 (46,7)	71 (37,2)
RR [95%-KI]	2,1 [1,4; 3,2]		1,3 [1,0; 1,6]	
p-Wert	< <b>0,001</b>		0,063	
<p>Die 95%-Konfidenzintervalle wurden über Normal-Approximation berechnet. Die p-Werte stammen aus dem Cochran-Mantel Haenzel Chi-Quadrat Test (zweiseitig), die Strata (Leber- und/oder Lungenmetastasen) basieren auf den Angaben aus der Randomisierung. Ausnahme: Ist das Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen das untersuchte Subgruppenmerkmal, ist der unstratifizierte p-Wert berichtet.</p> <p>Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht; ORR, objective response rate; RR, Risk Ratio</p>				

**4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalysen zur Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) – RCT**

Tabelle 4-54: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ aus der Studie MONALEESA-2

Endpunkt	Interaktionstest (p-Wert)*							
<b>Krankheitssymptomatik</b>								
<b>EORTC QLQ-C30</b>	<b>Fatigue</b>	<b>Dyspnoe</b>	<b>Schmerzen</b>	<b>Schlaflosigkeit</b>	<b>Appetitverlust</b>	<b>Übelkeit/Erbrechen</b>	<b>Obstipation</b>	<b>Diarrhö</b>
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,882	0,078	0,053	0,459	0,224	0,571	0,363	0,833
Leber- und/oder Lungenmetastasen (nein vs. ja)	0,489	0,258	0,683	0,302	0,298	0,419	0,362	0,342
Geographische Region (Europa vs. andere)	0,214	0,492	0,161	0,068	0,986	0,404	0,179	0,671
*Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable Abkürzung: EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30								

**4.3.1.3.2.6 Subgruppenanalysen zur Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23) – RCT**

Tabelle 4-55: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23)“ aus der Studie MONALEESA-2

Endpunkt	Interaktionstest (p-Wert)*			
<b>Krankheitssymptomatik</b>				
<b>EORTC QLQ-BR23</b>	<b>Nebenwirkungen der systemischen Therapie</b>	<b>Brustsymptome</b>	<b>Armsymptome</b>	<b>Belastung durch Haarausfall</b>
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,417	0,495	0,822	0,992
Leber- und/oder Lungenmetastasen (nein vs. ja)	0,955	0,810	0,737	0,309
Geographische Region (Europa vs. andere)	0,487	0,429	0,233	0,434
*Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable Abkürzung: EORTC QLQ-BR23, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23				

**4.3.1.3.2.7 Subgruppenanalysen zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – RCT**

Tabelle 4-56: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ aus der Studie MONALEESA-2

Endpunkt	Interaktionstest (p-Wert)*
<b>Gesundheitszustand</b>	
<b>EQ-5D VAS</b>	
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,279
Leber- und/oder Lungenmetastasen (nein vs. ja)	0,562
Geographische Region (Europa vs. andere)	0,332
* Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable Abkürzungen: EQ-5D, EuroQoL 5 Dimensionen Questionnaire; VAS, Visual Analogue Scale	

**4.3.1.3.2.8 Subgruppenanalysen zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) – RCT**

Tabelle 4-57: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ aus der Studie MONALEESA-2

Endpunkt	Interaktionstest (p-Wert)*					
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>						
EORTC QLQ-C30	Allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität	Körperliche Funktion	Rollenfunktion	Emotionale Funktion	Kognitive Funktion	Soziale Funktion
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,681	0,542	0,411	0,512	0,412	0,392
Leber- und/oder Lungenmetastasen (nein vs. ja)	0,075	0,271	0,871	0,773	0,061	0,307
Geographische Region (Europa vs. andere)	0,659	0,145	0,044 <sup>†</sup>	0,668	0,653	0,177
* Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable † Der Interaktions-p-Wert für Rollenfunktion nimmt einen Wert < 0,05 an. Für keine der beiden Subgruppen (Europa und „andere“) konnte ein statistisch signifikanter Effekt gezeigt werden. Dementsprechend sind keine Ergebnisse auf Subgruppenebene dargestellt (s. Methodik unter Abschnitt 4.2.5.5) Abkürzung: EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30						

#### 4.3.1.3.2.9 Subgruppenanalysen zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23) – RCT

Tabelle 4-58: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23)“ aus der Studie MONALEESA-2

Endpunkt	Interaktionstest (p-Wert)*			
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>				
<b>EORTC QLQ-BR23</b>	<b>Körperbild</b>	<b>Sexuelle Funktion</b>	<b>Sexueller Genuss</b>	<b>Zukunftsperspektive</b>
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,056	0,346	0,996	0,876
Leber- und/oder Lungenmetastasen (nein vs. ja)	0,922	0,607	0,825	0,317
Geographische Region (Europa vs. andere)	0,811	0,158	0,656	0,702
* Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable				

#### 4.3.1.3.2.10 Subgruppenanalysen zur Verträglichkeit – RCT

Tabelle 4-59: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Verträglichkeit“ aus der Studie MONALEESA-2, Überkategorien

Endpunkt	Interaktionstest (p-Wert)*		
<b>Verträglichkeit</b>			
	<b>Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4)</b>	<b>Schwerwiegende UE (SUE)</b>	<b>UE, die zum Therapieabbruch führten</b>
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,850 <sup>†</sup>	0,343 <sup>†</sup>	0,096
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1) <sup>32</sup>	<b>0,016<sup>†</sup></b>	0,164 <sup>†</sup>	0,189
Leber- und/oder Lungenmetastasen (nein vs. ja)	<b>0,038<sup>†</sup></b>	0,770 <sup>†</sup>	0,807
Rasse (asiatisch vs. nicht-asiatisch)	<b>0,023<sup>†</sup></b>	0,244 <sup>†</sup>	0,987
Geographische Region (Asien vs. Europa vs. Lateinamerika vs. Nord Amerika vs. andere)	0,149 <sup>†</sup>	0,856 <sup>†</sup>	1,000
Geographische Region (Europa vs. andere)	0,428	0,471	0,608
* Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable			
† A priori geplante Subgruppenanalyse			

<sup>32</sup> Entsprechend der Auffassung des IQWiG im Nutzenbewertungsverfahren von Axitinib [92] wird der ECOG-PS als Subgruppenmerkmal in der Studie MONALEESA-2 als nicht aussagekräftig eingestuft, da in der Studie nur Patientinnen mit ECOG-PS 0 oder 1 eingeschlossen waren, d. h. ausschließlich Patientinnen, die körperlich noch aktiv oder nur leicht eingeschränkt waren. Die Subgruppe ist im vorliegenden Dossier nur der Vollständigkeit halber dargestellt, da es sich um eine a priori festgelegte Subgruppenanalyse handelt.

Abkürzungen: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; UE, unerwünschtes Ereignis; SUE, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-60: Subgruppen-Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“, Oberkategorien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Verträglichkeit	MONALEESA-2			
	Datenschnitt: 04. Januar 2017	Ribociclib + Letrozol (N = 334)	Placebo + Letrozol (N = 330)	Ribociclib + Letrozol (N = 334)
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)</b>				
<b>ECOG-PS</b>	0		1	
Zahl der Patientinnen (n)	204	201	130	129
Patientinnen mit Ereignis (n)/Median	174 /1,0	62 /n. e.	114/1,0	61 /18,5
Hazard Ratio [95%-KI]*	5,29 [3,95; 7,10]		3,11 [2,27; 4,26]	
p-Wert†	< 0,001		< 0,001	
<b>Leber- und/oder Lungenmetastasen</b>	Nein		Ja	
Zahl der Patientinnen (n)	152	139	182	191
Patientinnen mit Ereignis (n)/Median	127 /1,0	59 /21,2	161 /1,0	64 /n. e.
Hazard Ratio [95%-KI]*	3,28 [2,40; 4,47]		5,25 [3,91; 7,05]	
p-Wert†	< 0,001		< 0,001	
<b>Rasse</b>	asiatisch		nicht-asiatisch	
Zahl der Patientinnen (n)	28	23	281	283
Patientinnen mit Ereignis (n)/Median	26 /0,9	4 /n. e.	239 /1,0	108 /n. e.
Hazard Ratio [95%-KI]*	11,47 [3,89; 33,84]		3,96 [3,15; 4,98]	
p-Wert†	< 0,001		< 0,001	
<p>* Hazard Ratios aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach dem Vorliegen von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ausgenommen ist die Analyse des Subgruppenmerkmals Leber- und/oder Lungenmetastasen, in diesem Fall wurde keine Stratifizierung vorgenommen).</p> <p>† p-Werte aus einem zweiseitigen Logrank-Test, stratifiziert nach dem Vorliegen von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ausgenommen ist die Analyse des Subgruppenmerkmals Leber- und/oder Lungenmetastasen, in diesem Fall wurde keine Stratifizierung vorgenommen).</p> <p>Abkürzungen: CTCAE Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; HR, Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall; n. e. = nicht erreicht; PS, performance status</p>				

Tabelle 4-61: Subgruppenanalysen zur „Verträglichkeit“ aus der Studie MONALEESA-2, spezifische unerwünschte Ereignisse

SOC	Subgruppenmerkmal Interaktionstest (p-Wert)*					
	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	Leber- und/oder Lungenmetastasen nein vs. ja	Rasse (asiatisch vs. nicht-asiatisch)	Geographische Region (Asien vs. Europa vs. Lateinamerika vs. Nord Amerika vs. andere)	Geographische Region (Europa vs. andere)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad 3/4)	0,321 <sup>†</sup>	0,325 <sup>†</sup>	0,166 <sup>†</sup>	0,982 <sup>†</sup>	0,869 <sup>†</sup>	0,651
Herzerkrankungen	0,627 <sup>†</sup>	0,199 <sup>†</sup>	0,470 <sup>†</sup>	0,988 <sup>†</sup>	0,509 <sup>†</sup>	0,484
Erkrankungen der Leber und Gallenblase	0,535 <sup>†</sup>	0,997 <sup>†</sup>	0,674 <sup>†</sup>	0,566 <sup>†</sup>	0,986 <sup>†</sup>	0,526
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,459 <sup>†</sup>	0,447 <sup>†</sup>	0,304 <sup>†</sup>	0,584 <sup>†</sup>	0,387 <sup>†</sup>	0,287
Untersuchungen (CTCAE-Grad 3/4)	0,429 <sup>†</sup>	0,146 <sup>†</sup>	0,056 <sup>†</sup>	0,979 <sup>†</sup>	0,895 <sup>†</sup>	0,443
Skelettmuskulatur- Bindegewebs- und Knochenkrankungen	0,396 <sup>†</sup>	0,659 <sup>†</sup>	0,489 <sup>†</sup>	0,350 <sup>†</sup>	0,636 <sup>†</sup>	0,615
Gefäßerkrankungen	0,785 <sup>†</sup>	0,120 <sup>†</sup>	0,604 <sup>†</sup>	0,539 <sup>†</sup>	0,639 <sup>†</sup>	0,095
<p>* Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable</p> <p><sup>†</sup> A priori geplante Subgruppenanalyse</p> <p>Abkürzungen: CTCAE Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; PS = performance status; SOC = system organ class (Systemorganklasse)</p>						

#### 4.3.1.3.2.11 Zusammenfassung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen – RCT

Die Ergebnisse der in den Abschnitten 4.3.1.3.2.1 bis 4.3.1.3.2.10 dargestellten Subgruppenanalysen, bei denen die p-Werte der zugehörigen Interaktionstests unter 0,2 (für die Endpunkte „Gesamtüberleben“, „Progressionsfreies Überleben“ und „Tumoransprechen“) bzw. unter 0,05 (für die Endpunkte „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“, „Krankheitssymptomatik“, „Gesundheitszustand“, „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ und „Verträglichkeit“) lagen und für die zumindest in einer Subgruppe ein statistisch signifikantes Ergebnis vorlag, sind in der folgenden Tabelle 4-62 zusammengefasst.

Tabelle 4-62: Subgruppen mit Hinweis auf eine Interaktion

Subgruppenmerkmal	Subgruppe	Effektschätzer [95%-KI]*	p-Wert†
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>			
Leber- und/oder Lungenmetastasen	Patientinnen mit Leber- und/oder Lungenmetastasen	HR: 0,91 [0,57; 1,43]	0,672
	Patientinnen ohne Leber- und/oder Lungenmetastasen	HR: 0,53 [0,29; 0,998]	0,046**
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)</b>			
Geographische Region	Asien	HR: 0,26 [0,13; 0,52]	< 0,001**
	Europa	HR: 0,56 [0,41; 0,78]	<0,001**
	Lateinamerika	HR: 1,80 [0,38; 8,50]	0,453
	Nordamerika	HR: 0,61 [0,41; 0,89]	0,010**
	Andere	HR: 0,90 [0,42; 1,92]	0,784
p16-Protein über H-Score	hoch	HR: 0,37 [0,16; 0,86]	0,017**
	niedrig	HR: 0,60 [0,39; 0,92]	0,018**
	mittel	HR: 0,52 [0,34; 0,79]	0,002**
<b>Tumorsprechen</b>			
Alter	< 65 Jahre	RR: 1,7 [1,3; 2,3]	< 0,001**
	≥ 65 Jahre	RR: 1,2 [0,9; 1,7]	0,172
Leber- und/oder Lungenmetastasen	Patientinnen ohne Leber- und/oder Lungenmetastasen	RR: 2,1 [1,4; 3,2]	< 0,001**
	Patientinnen mit Leber- und/oder Lungenmetastasen	RR: 1,3 [1,0; 1,6]	0,063
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3/4</b>			
ECOG-PS	0	HR: 5,29 [3,95; 7,10]	< 0,001**
	1	HR: 3,11 [2,27; 4,26]	< 0,001**
Leber- und/oder Lungenmetastasen	Patientinnen ohne Leber- und/oder Lungenmetastasen	HR: 3,28 [2,40; 4,47]	< 0,001**
	Patientinnen mit Leber- und/oder Lungenmetastasen	HR: 5,25 [3,91; 7,05]	< 0,001**
Rasse	asiatisch	HR: 11,47 [3,89; 33,84]	< 0,001**
	nicht-asiatisch	HR: 3,96 [3,15; 4,98]	< 0,001**
* Hazard-Ratios aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen, es sei denn, dies war das zu untersuchende Subgruppenmerkmal			
† p-Werte aus einem zweiseitigen Logrank-Test (für das Subgruppenmerkmal „Leber- und/oder Lungenmetastasen“ nicht stratifiziert)			
** statistisch signifikant			
Subgruppenmerkmale, für die es bei mehr als bei einem Endpunkt einen Hinweis auf Effektmodifikation gab, sind <b>fett</b> markiert.			
Abkürzungen: OS, Gesamtüberleben; PFS, Progressionsfreies Überleben; HR, Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall; RR, Risk Ratio			

In der Gesamtschau ergaben die vorgelegten Subgruppenanalysen bei einer Reihe von Endpunkten Effektmodifikationen durch verschiedene Merkmale wie „Leber- und/oder Lungenmetastasen“, „Alter“, „ECOG-Performance-Status“, „Rasse“ und „Geographische Region“, wobei sich teilweise für eine der betrachteten Subgruppen ein von der Gesamtpopulation abweichendes Ergebnis hinsichtlich der statistischen Signifikanz zeigte.

Lediglich für das Subgruppenmerkmal „Leber- und/oder Lungenmetastasen“ war eine Effektmodifikation mit statistisch signifikanten Effekten in mindestens einer Subgruppe und bei mehreren Endpunkten zu beobachten. So zeigte sich eine Effektmodifikation durch dieses Subgruppenmerkmal für das Gesamtüberleben, das Tumoransprechen (ORR) sowie für unerwünschte Ereignisse der CTCAE-Grade 3 und 4. Für Patientinnen ohne Leber- und/oder Lungenmetastasen ergab sich dabei ein statistisch signifikanter Vorteil von Ribociclib in Bezug auf das Gesamtüberleben (HR = 0,53 [0,29; 0,998];  $p = 0,046$ ) sowie die Gesamtansprechrates (RR = 2,1 [1,4; 3,2];  $p < 0,001$ ), während sich für Patientinnen mit Leber- und/oder Lungenmetastasen für diese Endpunkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigte. Das bessere Ansprechen der Patientinnen ohne Leber- und/oder Lungenmetastasen ist eine mögliche Erklärung für den signifikanten Vorteil beim Gesamtüberleben in dieser Subpopulation.

Das Vorhandensein von viszerale Metastasen wie Leber- und/oder Lungenmetastasen stellt nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse sowie nach Einschätzung des G-BA einen krankheitsspezifischen Risikofaktor dar [25]. Dementsprechend hat der G-BA bei der Nutzenbewertung von Pertuzumab die Feststellung des Zusatznutzens für Patientinnen mit und ohne viszerale Metastasierung getrennt vorgenommen [39]. Darüber hinaus war das Subgruppenmerkmal „Leber- und/oder Lungenmetastasen“ bei der MONALEESA-2-Studie ein Stratifizierungsfaktor der Randomisierung. Die zufällige Verteilung der Patientinnen durch die Randomisierung kann somit auch in den jeweiligen Subgruppen als gewährleistet angesehen werden.

### **Fazit**

Zusammenfassend ist somit mit hinreichend hoher Sicherheit von unterschiedlichen Therapieeffekten in der Subgruppe der Patientinnen mit Leber- und/oder Lungenmetastasen bzw. jener ohne Leber- und/oder Lungenmetastasen auszugehen, da

- für das Subgruppenmerkmal „Leber- und/oder Lungenmetastasen“ bei mehreren Endpunkten ein positiver Interaktionstest mit gleichgerichteten Effekten in den einzelnen Subgruppen auftrat,
- das Merkmal ein bekannter krankheitsspezifischer Effektmodifikator ist und somit eine biologische Rationale für einen unterschiedlichen Effekt in den jeweiligen Subgruppen vorliegt,
- es sich bei dem Merkmal um einen Stratifizierungsfaktor der Randomisierung handelt.

Als Konsequenz dessen ist für die betroffenen Endpunkte eine separate Betrachtung der Ergebnisse für Patientinnen mit Leber- und/oder Lungenmetastasen bzw. Patientinnen ohne Leber- und/oder Lungenmetastasen erforderlich.

#### 4.3.1.3.3 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.*

Die Bewertung beruht auf der randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie MONALEESA-2, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Ribociclib in Kombination mit Letrozol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Letrozol bei postmenopausalen Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem Brustkrebs untersucht wurden. Insgesamt 668 Patientinnen wurden 1:1 in die beiden Behandlungsarme Ribociclib + Letrozol versus Placebo + Letrozol randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen.

Die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten lassen sich wie folgt zusammenfassen:

##### Gesamtüberleben (OS)

In Bezug auf das Gesamtüberleben zeigte sich bislang noch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen, allerdings zeichnete sich ein deutlicher Trend zu einem verlängerten Gesamtüberleben unter Ribociclib in Kombination mit Letrozol ab (HR = 0,75 [0,52; 1,08]; p = 0,059).

Für das Gesamtüberleben zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation für das Stratifizierungsmerkmal „Leber- und/oder Lungenmetastasen“. In der Subgruppe der Patientinnen ohne Leber- und/oder Lungenmetastasen war der Vorteil der Ribociclib + Letrozol-Therapie statistisch signifikant (HR = 0,53 [0,29; 0,998]; p = 0,046). Für Patientinnen mit Leber- und/oder Lungenmetastasen ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR = 0,91 [0,57; 1,43]; p = 0,672).

##### Progressionsfreies Überleben (PFS)

Für den primären Studienendpunkt, das progressionsfreie Überleben, ergab sich ein deutlicher Vorteil für die Therapie mit Ribociclib in Kombination mit Letrozol. So verlängerte sich das mediane progressionsfreie Überleben von 16,0 Monaten im Letrozol-Arm auf 25,3 Monate im Ribociclib + Letrozol-Arm, was einer statistisch signifikanten Senkung des Risikos für Progression oder Tod um 43% entspricht (HR = 0,57 [0,46; 0,70]; p < 0,001).

### Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie

Wie die Analyse der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie ergab, war die Einleitung einer Chemotherapie im Ribociclib plus Letrozol-Arm signifikant später erforderlich als im Kontrollarm der Studie (HR = 0,65 [0,50; 0,85];  $p = 0,001$ ). Die mediane Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie unter der Letrozol-Therapie lag bei 33,0 Monaten, im Ribociclib-Arm konnte wegen der geringen Zahl der Ereignisse bislang noch keine Schätzung vorgenommen werden.

### Tumoransprechen

Sowohl die Gesamtansprechraten als auch die klinische Nutzenraten waren mit 42,5% (vs. 28,7 %) und 79,9 % (vs. 73,1 %) in der Ribociclib + Letrozol-Gruppe statistisch signifikant höher als in der Vergleichsgruppe ( $p < 0,001$  bzw.  $p = 0,018$ ) und bestätigten damit die Überlegenheit der Therapie mit Ribociclib. Auf die Ribociclib-Behandlung sprachen nicht nur mehr Patientinnen an, das Ansprechen erfolgte auf früher und war von längerer Dauer als bei Patientinnen der Letrozol-Gruppe. Die Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens betrug nach 4 Monaten 31,2 % im Ribociclib + Letrozol-Arm, aber nur 17,4 % im Vergleichsarm. Im Median zeigte sich bei der Dauer des Ansprechens ein Unterschied von 8,1 Monaten zugunsten der Kombinationstherapie.

Für die Gesamtansprechraten ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Stratifizierungsmerkmal „Leber- und/oder Lungenmetastasen“. Die Gesamtansprechraten für Patientinnen ohne Leber- und/oder Lungenmetastasen war im Ribociclib + Letrozol-Arm statistisch signifikant höher als im Letrozol-Arm (RR = 2,1 [1,4; 3,2];  $p < 0,001$ ). Für Patientinnen mit Leber- und/oder Lungenmetastasen lag dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied vor. Das bessere Ansprechen der Patientinnen ohne Leber- und/oder Lungenmetastasen ist eine mögliche Erklärung für den signifikanten Vorteil beim Gesamtüberleben dieser Subpopulation.

### Krankheitssymptomatik

Die krankheitsbedingten Symptome wurden in der Studie MONALEESA-2 mittels der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 sowie über das indikationsspezifische Ergänzungsmodul EORTC QLQ-BR23 erfasst. Aufgrund der variablen Beobachtungszeiten in den Studienarmen erfolgte die Auswertung für alle patientenberichteten Endpunkte auf Basis von Überlebenszeitanalysen. Signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen wurden für die Krankheitssymptomatik nicht beobachtet.

### Gesundheitszustand

Die Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemessen mit der visuellen Analogskala des EQ-5D ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mittels der Lebensqualitätsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 sowie des krankheitsspezifischen Ergänzungsmoduls EORTC BR-23 erhoben. Auf Basis der Zeit bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

### Verträglichkeit

Für nahezu alle Patientinnen in beiden Studienarmen der Studie MONALEESA-2 wurde ein unerwünschtes Ereignis dokumentiert (Ribociclib + Letrozol-Arm: 99,1 %, Letrozol-Arm: 97,6 %). Da die mediane Behandlungs- und damit Beobachtungsdauer im Ribociclib + Letrozol-Arm deutlich länger war als im Vergleichsarm (medianes Follow-up: 21,2 Monate vs. 15,1 Monate), wurde für alle Operationalisierungen eine Auswertung der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses mit Hilfe von Überlebenszeitanalysen durchgeführt.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, traten unter Ribociclib + Letrozol signifikant früher auf. Die beobachteten Effekte bezüglich schwerer UE und SUE wurden maßgeblich durch Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (vor allem Neutropenien) bestimmt.

Hinsichtlich der wirkstoffspezifischen unerwünschten Ereignisse auf Grundlage der SOC (Systemorganklassen) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ribociclib + Letrozol für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad 3/4)“ (vor allem Neutropenien und Leukopenien). Neutropenien der CTCAE-Grade 3 und 4 sind therapie relevant, da unmittelbar Maßnahmen (z. B. Dosisanpassungen, Kontrolluntersuchungen) ergriffen müssen, um der Neutropenie entgegenzuwirken bzw. einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes, wie z. B. den Übergang in eine febrile Neutropenie, vorzubeugen. Neutropenien werden mittels labortechnischer Verfahren diagnostiziert und sind nicht unmittelbar für die Patientin wahrnehmbar. Das für die Patientinnen spürbare Konzept zur Abbildung der Neutropenien sind Infektionen. Für die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ribociclib + Letrozol, allerdings war die Größe des Effekts gering (HR = 1,24 [1,00; 1,53]; p = 0,045). Febrile Neutropenien traten nur in Einzelfällen (4 Patientinnen) mit einer Häufigkeit von 1,2 % unter der Therapie mit Ribociclib + Letrozol auf und bewirkten in keinem Fall einen Therapieabbruch.

Auch bezüglich der SOC „Untersuchungen (CTCAE-Grad 3/4)“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ribociclib und Letrozol, der neben einer Verminderung der Neutrophilen- sowie Leukozytenzahl maßgeblich auf erhöhte Aminotransferase-Werte (AST/ALT) zurückzuführen ist. Für die Systemorganklasse „Erkrankungen der Leber und der Gallenblase“, die die für die Patientinnen unmittelbar

spürbaren Folgen der Hepatotoxizität erfasst, ergab sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. QT-Verlängerungen, die von der EMA als besonderes Sicherheitsrisiko identifiziert wurden, werden ebenfalls über den SOC-Begriff „Untersuchungen“ erfasst. Eine Grad 3/4 QT-Verlängerung trat unter der Therapie mit Ribociclib + Letrozol mit einer Häufigkeit von 0,9 % jedoch nur selten auf. In Bezug auf die SOC „Herzerkrankungen“ und „Gefäßerkrankungen“, über die patientenrelevante kardiovaskuläre Ereignisse erfasst werden, ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Für die SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Kombinationstherapie von Ribociclib und Letrozol (HR = 0,77 [0,64; 0,93]; p = 0,006), der maßgeblich auf eine Vermeidung muskuloskelettaler Schmerzen zurückzuführen ist.

### Zusammenfassung

Wie die vorgelegten Daten zeigen, führt die Therapie mit Ribociclib + Letrozol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit einem deutlichen Trend zu einem verlängerten Gesamtüberleben, der in der Subgruppe der Patientinnen ohne Leber- und/oder Lungenmetastasen statistisch signifikant ist, einer signifikanten Senkung des Progressionsrisikos, einer Verbesserung des Tumoransprechens sowie einer Verzögerung der Notwendigkeit zum Einsatz einer zytotoxischen Chemotherapie, ohne dass es dabei zu einer signifikanten Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch unerwünschte Ereignisse kommt.

## 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.*

Tabelle 4-63: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/crossover 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

#### 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 4-64: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-65: 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 4-66: 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 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; 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 4-68: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:*

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

*Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

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. Nicht randomisierte vergleichende Studien werden für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Ribociclib nicht herangezogen.

#### 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 4-69: 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 4-70: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

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 4-71: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – 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.

#### 4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

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. Weitere Untersuchungen werden für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Ribociclib nicht herangezogen.

**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 4-72: 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.

**4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

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.*

## **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.*

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf der großen, multizentrischen Phase-III-Studie MONALEESA-2, in der die Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie mit Ribociclib in Kombination mit Letrozol im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, der Monotherapie mit dem Aromatasehemmer Letrozol, untersucht wurden. Die Patientenpopulation bestand aus Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die bislang noch keine systemische Therapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten hatten. Damit wurde die Studie vollständig innerhalb des zugelassenen Anwendungsgebietes von Ribociclib (Kisqali®) durchgeführt.

#### **Evidenzstufe**

Bei der Studie MONALEESA-2 handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Vergleichsstudie, die somit dem höchsten Evidenzgrad entspricht (Evidenzstufe Ib). Da Studien dieser Art die höchste Ergebnissicherheit aufweisen, sollen sie bevorzugt für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

#### **Studienqualität**

Insgesamt weist die Studie MONALEESA-2 eine hohe Ergebnissicherheit auf. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz war adäquat, die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt und es lagen weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor. Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist daher als „niedrig“ und die Studienqualität als „hoch“ einzustufen. Es lassen sich prinzipiell Aussagen mit hoher Aussagesicherheit ableiten.

#### **Validität der Endpunkte**

Wie ausführlich in Abschnitt 4.2.5.2 diskutiert, sind alle in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellten Endpunkte in den herangezogenen Operationalisierungen unmittelbar patientenrelevant. Die Erfassung der entsprechenden Zielgrößen erfolgte mit Hilfe validierter Erhebungsinstrumente bzw. standardisierter Messverfahren.

Insgesamt ist die Validität der herangezogenen Endpunkte als „hoch“ einzustufen.

### **Weitere endpunktspezifische Aspekte**

Neben allgemeinen, endpunktübergreifenden Aspekten können auch endpunktspezifische Unsicherheiten zur Einschränkung der Ergebnissicherheit führen. Für die abschließende Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurde deshalb zusätzlich das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene berücksichtigt und – sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen – im Folgenden dargestellt. Da ein niedriges Verzerrungspotenzial keine Herabstufung der Ergebnissicherheit bedingt, werden ausschließlich Endpunkte betrachtet, bei denen das Verzerrungspotenzial als „hoch“ eingestuft wurde:

#### Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie

Bei der Erhebung der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie kann ein relevantes Verzerrungspotenzial aufgrund der post hoc durchgeführten Auswertung nicht ausgeschlossen werden. Allerdings korrelieren sowohl Richtung als auch Größe des beobachteten Effekts mit denen von Zielgrößen mit niedrigem Verzerrungspotenzial wie dem progressionsfreien Überleben und dem Tumoransprechen, die wiederum in direktem Zusammenhang mit dem Beginn einer nachfolgenden Chemotherapie stehen. Unter Berücksichtigung der hohen Konsistenz der Ergebnisse sowie der Größe des beobachteten Effekts ist die Bewertung des Zusatznutzens für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ auf Grundlage der erbrachten Nachweise somit mit hoher Ergebnissicherheit möglich.

#### Verträglichkeit

Da die mediane Behandlungs- und damit Beobachtungsdauer im Ribociclib + Letrozol-Arm deutlich über der im Vergleichsarm lag, ist eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ ebenfalls nicht auszuschließen. Allerdings führt dies nicht grundsätzlich zu einer Herabstufung der Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt. So traten Ereignisse der SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ im Ribociclib + Letrozol-Arm trotz der relevant längeren Beobachtungszeit seltener auf als im Vergleichsarm. Wegen der eindeutigen Richtung des Verzerrungspotenzials zuungunsten von Ribociclib kann daher ausgeschlossen werden, dass die beobachtete Effektrichtung alleine aus einer Verzerrung der Ergebnisse durch die unterschiedlichen Beobachtungszeiten und einer damit einhergehenden möglichen informativen Zensierung von Beobachtungen im Rahmen der Time-to-Event-Analysen resultiert. Gemäß der Vorgehensweise des IQWiG wird die Ergebnissicherheit für diese Operationalisierungen deshalb nicht herabgestuft [64]. Für alle weiteren Operationalisierungen ist dagegen wegen der differierenden Beobachtungszeiten sowie einer möglichen Verzerrung der Hazard Ratios durch informative Zensierungen von einer reduzierten Aussagesicherheit auszugehen.

### **Fazit**

Unter Berücksichtigung der hohen Evidenzstufe und der guten Studienqualität sowie der Validität der herangezogenen Endpunkte ist die Aussagekraft der Nachweise zur Abschätzung

des Zusatznutzens der Ribociclib + Letrozol-Therapie im Vergleich zur Letrozol-Therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet als „hoch“ einzustufen. Weitere endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Herabstufung der Aussagesicherheit führen würden, liegen lediglich für einige Operationalisierungen des Endpunktes „Verträglichkeit“ vor. Da sich eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse jedoch in allen Fällen zuungunsten von Ribociclib auswirkt, führt dies eher zu einer Unterschätzung des Vorteils bzw. einer Überschätzung des Nachteils durch Ribociclib. Insgesamt ist eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens auf Grundlage der erbrachten Nachweise deshalb mit hoher Ergebnissicherheit möglich.

#### **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 Nutzenbewertung beruht auf der randomisierten kontrollierten Studie MONALEESA-2, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Ribociclib + Letrozol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Letrozol, bei Patientinnen der Zielpopulation evaluiert wurden. Aufgrund der hohen Evidenzstufe (Evidenzstufe Ib), der guten Studienqualität sowie der Validität der herangezogenen Endpunkte ist die Aussagekraft der Nachweise als „hoch“ einzustufen. Eine

valide Beurteilung des Zusatznutzens ist deshalb mit hoher Ergebnissicherheit möglich. Die Ergebnisse können uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da überwiegend Patientinnen kaukasischer/europäischer Abstammung eingeschlossen wurden und die medizinischen Versorgungsstandards der Länder, in denen die Mehrzahl der Patientinnen behandelt wurden (Europa, Nordamerika), mit denen in Deutschland vergleichbar sind. Aufgrund der erbrachten Nachweise begründet sich der Zusatznutzen von Ribociclib + Letrozol gegenüber der Letrozol-Monotherapie im Hinblick auf die Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit dabei wie folgt:

### Mortalität

Für das Gesamtüberleben besteht bislang kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen, allerdings zeichnete sich ein deutlicher Trend zu einem verlängerten Gesamtüberleben unter der Therapie mit Ribociclib + Letrozol ab (HR = 0,75 [0,52; 1,08]; p = 0,059). Für Patientinnen ohne Leber- und/oder Lungenmetastasen ergibt sich ein Zusatznutzen von Ribociclib und Letrozol aus einer annähernden Halbierung des Mortalitätsrisikos (HR = 0,53 [0,29; 0,998]; p = 0,046). In der Studie MONALEESA-2 umfasste diese Subgruppe 44,2 % der Studienpopulation. Unter der Kombination wird somit eine im vorliegenden Anwendungsgebiet bislang nicht erreichte moderate Verlängerung der Überlebensdauer erzielt. Gemäß den Vorgaben der AM-NutzenV und der Bewertungspraxis des G-BA ist der Zusatznutzen von Ribociclib plus Letrozol in der Dimension „Mortalität“ für die genannte Subgruppe als **beträchtlich** einzustufen.

### Morbidität

Für das progressionsfreie Überleben zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für Ribociclib + Letrozol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (HR = 0,57 [0,46; 0,70]; p < 0,001). Dabei handelt es sich um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV:

- In der klinischen Versorgung hat eine Tumorprogression direkte und unmittelbare Konsequenzen, die sowohl als therapielevant als auch als patientenrelevant betrachtet werden. Hierzu zählen u.a. Maßnahmen, die zwingend ergriffen werden müssen, z.B. Kontrolluntersuchungen in kurzen Zeitabständen und/oder ein Abbruch bzw. Wechsel der antineoplastischen Therapie, um dem Fortschreiten der Erkrankung entgegenzuwirken.
- Das progressionsfreie Überleben ist aus Sicht der Patientinnen ein relevanter Endpunkt. In einer Patientenpräferenz-Studie stuften Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens als das nach dem Gesamtüberleben zweitwichtigste Behandlungsergebnis ein [34]. Diese Beobachtung stimmt überein mit Untersuchungen, die zeigen, dass alleine aufgrund des Wissens um eine drohende Krankheitsprogression Ängste und Depressionen auftreten können [30, 40].

- Das progressionsfreie Überleben ist ein valider Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben. In der vorgelegten Validierungsstudie im Anwendungsgebiet HR-positives/HER2-negatives, metastasiertes Mammakarzinom wurde auf Basis metaanalytischer Zusammenfassungen von randomisierten Studien auf Endpunktebene eine statistisch signifikante Korrelation zwischen PFS bzw. TTP und OS gezeigt (s. Abschnitt 4.5.4). Bestätigt wird dieser Zusammenhang durch eine Auswertung eines deutschen Tumorregisters zum Mammakarzinom. In dieser Analyse hatten Patientinnen mit einem kürzeren progressionsfreien Überleben während der initialen endokrinen Therapie ein kürzeres Gesamtüberleben als solche mit längerem progressionsfreien Überleben.

Neben der Verlängerung des progressionsfreien Überlebens bestätigten auch statistisch signifikant höhere Tumoransprechraten die Überlegenheit der Therapie mit Ribociclib. Das bessere Ansprechen der Patientinnen ohne Leber- und/oder Lungenmetastasen (RR = 2,1 [1,4; 3,2]);  $p < 0,001$ ) ist dabei in guter Übereinstimmung mit dem signifikanten Überlebensvorteil für diese Subgruppe.

Für Patientinnen, die sich in einer frühen Phase des Verlaufs der fortgeschrittenen/metastasierten Brustkrebserkrankung befinden und bisher in diesem Krankheitsstadium noch nicht oder nur mit einer endokrinen Therapie behandelt worden sind, ist die Verzögerung der Behandlung mit einer zytotoxischen Chemotherapie von hoher Relevanz. Eine solche Therapie kann insbesondere mit myelosuppressiven, aber auch weiteren schwerwiegenden Nebenwirkungen sowie mit einer intravenösen Applikation verbunden sein. Aufgrund der klaren Behandlungsempfehlung (bei aggressiven Krankheitsverläufen und viszeraler Krise) signalisiert ein solcher Therapiewechsel den Patientinnen zusätzlich den Übergang in ein weiter fortgeschrittenes Krankheitsstadium. Die Einleitung einer Chemotherapie war im Ribociclib + Letrozol-Behandlungsarm signifikant später erforderlich als im Kontrollarm (HR = 0,65 [0,50; 0,85];  $p = 0,001$ ).

Für die Endpunkte zur Krankheitssymptomatik und zum Gesundheitszustand ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Zu berücksichtigen ist, dass viele Patientinnen in der betrachteten frühen Phase des Krankheitsverlaufs keine bzw. eine nur schwach ausgeprägte Symptomatik aufweisen. Zudem ist es Ziel der Behandlung, durch regelmäßige Kontrollen frühzeitig eine Tumorprogression zu erkennen und die Therapie umzustellen, bevor es zu einer stärkeren Ausprägung von Symptomen und einer deutlichen Verschlechterung der Lebensqualität kommt. Zur Bewertung des Zusatznutzens sind diese Endpunkte in der vorliegenden Indikation daher nur von eingeschränkter Aussagekraft.

Nach den Kriterien der AM-NutzenV sowie unter Berücksichtigung der Größe der beobachteten Effekte ergibt sich insgesamt in der Nutzenkategorie „Morbidity“ ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Ribociclib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Ergebnisse zu Lebensqualitätsparametern ergaben keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Der Zusatznutzen in der Kategorie „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ ist daher als **nicht belegt** einzustufen. Analog zu den Endpunkten zur Krankheitssymptomatik und zum Gesundheitszustand sind diese Endpunkte in der vorliegenden Indikation aufgrund der vergleichsweise wenig eingeschränkten Lebensqualität im frühen Krankheitsstadium sowie der Umstellung der Therapie bei radiologisch festgestelltem Progress zur Verhinderung einer Lebensqualitätsverschlechterung nur von eingeschränkter Aussagekraft.

### Verträglichkeit

Bei den Nebenwirkungen liegt hinsichtlich der Endpunkte „schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)“, „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ und „Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten“ ein statistisch signifikanter Nachteil von Ribociclib + Letrozol vor. Die Unterschiede wurden maßgeblich durch Veränderungen von Laborparametern (insbesondere Neutropenien) bestimmt. Diese sind transient und reversibel. Die Betrachtung von Systemorganklassen, die substanzspezifische, für die Patientinnen direkt wahrnehmbare Ereignisse erfassen, ergab keine bzw. nur geringe Unterschiede zuungunsten und zugunsten von Ribociclib + Letrozol. Insbesondere führten die unerwünschten Ereignisse im Vergleich zu Letrozol nicht zu einer signifikanten Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. In der Gesamtschau werden die Nebenwirkungen als bedeutsam, aber überwiegend als transient und behandelbar eingestuft und rechtfertigen daher **keine Herabstufung** des Ausmaßes des Zusatznutzens.

### Fazit

Der Zusatznutzen von Ribociclib + Letrozol gegenüber Letrozol bei der Behandlung von postmenopausalen Frauen mit einem HR-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom ergibt sich aus der Verlängerung des Gesamtüberlebens (Subpopulation „Patientinnen ohne Leber- und/oder Lungenmetastasen“), der Verzögerung der Krankheitsprogression, der Erhöhung der Remissionsraten sowie der Hinauszögerung der Notwendigkeit einer Chemotherapie. Nach den Vorgaben der AM-NutzenV sowie unter Berücksichtigung der Effektstärken, des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung, ist der Zusatznutzen von Ribociclib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie damit für alle Patientinnen im zugelassenen Anwendungsgebiet mit hoher Aussagesicherheit als **beträchtlich** einzustufen.

Tabelle 4-73: Ausmaß des Zusatznutzens Ribociclib + Letrozol vs. Letrozol

Endpunktkategorie Endpunkt Subgruppenmerkmal Subgruppe	Ribociclib + Letrozol vs. Letrozol Effektschätzer [95%-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit*	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Mortalität</b>		
<b>Gesamtüberleben</b>		
Gesamtpopulation	Median (Monate): n. e. vs. 33,0 HR: 0,75 [0,52; 1,08] p = 0,059 <sup>†</sup>	
Leber- und/oder Lungenmetastasen		
Ja	Median (Monate): n. e. vs. 33,0 HR: 0,91 [0,57; 1,43] p = 0,672	Zusatznutzen nicht belegt
Nein	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,53 [0,29; 0,998] p = 0,046 Wahrscheinlichkeit: hoch	<b>Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich</b>
<b>Morbidität</b>		
<b>Progressionsfreies Überleben</b>	Median (Monate): 25,3 vs. 16,0 HR: 0,57 [0,46; 0,70] p < 0,001 <sup>†</sup> Wahrscheinlichkeit: hoch	<b>Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich</b>
<b>Zeit bis zur ersten (nächsten) Chemotherapie</b>	Median (Monate): n. e. vs. 33,0 HR: 0,65 [0,50; 0,85] p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch <sup>‡</sup>	<b>Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich</b>
<b>Tumoransprechen</b>		
<b>Gesamtansprechrates (ORR)</b>		
Gesamtpopulation	42,5% vs. 28,7% RR: 1,5 [1,2; 1,8] p < 0,001 <sup>†</sup>	
Leber- und/oder Lungenmetastasen		
Ja	46,7% vs. 37,2% RR: 1,3 [1,0; 1,6] p = 0,063	Zusatznutzen nicht belegt
Nein	37,5% vs. 17,5% RR: 2,1 [1,4; 3,2] p < 0,001	<b>Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich</b>

Endpunktkategorie Endpunkt Subgruppenmerkmal Subgruppe	Ribociclib + Letrozol vs. Letrozol Effektschätzer [95%-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit*	Ausmaß des Zusatznutzens
	Wahrscheinlichkeit: hoch	
<b>Klinische Nutzenrate (CBR)</b>	79,9% vs. 73,1% RR: 1,1 [1,0; 1,2] p = 0,018 <sup>†</sup> Wahrscheinlichkeit: hoch	<b>Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich</b>
<b>Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung**</b>		
<b>Fatigue</b>	Median (Monate): 33,6 vs. n. e. HR: 0,91 [0,67; 1,24] p = 0,564	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Dyspnoe</b>	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 2,08 [0,99; 4,41] p = 0,0503	
<b>Schmerzen</b>	Median (Monate): 33,6 vs. 30,6 HR: 0,79 [0,55; 1,15] p = 0,216	
<b>Schlaflosigkeit</b>	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 1,21 [0,69; 2,12] p = 0,506	
<b>Appetitverlust</b>	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,89 [0,47; 1,70] p = 0,719	
<b>Übelkeit/Erbrechen</b>	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,83 [0,40; 1,72] p = 0,609	
<b>Obstipation</b>	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,85 [0,38; 1,90] p = 0,686	
<b>Diarrhö</b>	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 1,05 [0,32; 3,45] p = 0,938	

Endpunktkategorie Endpunkt Subgruppenmerkmal Subgruppe	Ribociclib + Letrozol vs. Letrozol Effektschätzer [95%-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit*	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23) – Zeit bis zur Verschlechterung**</b>		
<b>Nebenwirkungen der systemischen Therapie</b>	Median (Monate): 22,0 vs. 22,1 HR: 1,19 [0,94; 1,50] p = 0,159	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Brustsymptome</b>	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 1,09 [0,65; 1,83] p = 0,732	
<b>Armsymptome</b>	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,68 [0,43; 1,08] p = 0,104	
<b>Belastung durch Haarausfall</b>	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 3,69 [0,79; 17,21] p = 0,074	
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – Zeit bis zur Verschlechterung<sup>§</sup></b>		
<b>VAS Score</b>	Median (Monate): n. e. vs. 28,0 HR: 0,99 [0,72; 1,37] p = 0,960	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung<sup>§</sup></b>		
<b>Allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität</b>	Median (Monate): 27,7 vs. 27,6 HR: 0,91 [0,69; 1,19] p = 0,481	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Körperliche Funktion</b>	Median (Monate): 30,3 vs. n. e. HR: 1,04 [0,77; 1,41] p = 0,805	
<b>Rollenfunktion</b>	Median (Monate): 32,0 vs. n. e. HR: 0,93 [0,69; 1,25] p = 0,629	
<b>Emotionale Funktion</b>	Median (Monate): 28,8 vs. n. e. HR: 0,83 [0,62; 1,12] p = 0,227	
<b>Kognitive Funktion</b>	Median (Monate): 27,7 vs. 27,6 HR: 0,89 [0,68; 1,16] p = 0,376	
<b>Soziale Funktion</b>	Median (Monate): 28,8 vs. n. e. HR: 1,00 [0,73; 1,36] p = 0,979	

Endpunktkategorie Endpunkt Subgruppenmerkmal Subgruppe	Ribociclib + Letrozol vs. Letrozol Effektschätzer [95%-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit*	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23) – Zeit bis zur Verschlechterung<sup>§</sup></b>		
<b>Körperbild</b>	Median (Monate): 30,4 vs. 32,4 HR: 1,31 [0,97; 1,77] p = 0,081	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Sexuelle Funktion</b>	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,73 [0,49; 1,07] p = 0,104	
<b>Sexueller Genuss</b>	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 1,46 [0,52; 4,11] p = 0,476	
<b>Zukunftsperspektive</b>	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,79 [0,55; 1,14] p = 0,208	
<b>Verträglichkeit</b>		
<b>Unerwünschte Ereignisse – Zeit bis zum (ersten) Ereignis</b>		
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)</b>		
Gesamtpopulation	Median (Monate): 1,0 vs. n. e. HR: 4,21 [3,40; 5,21] p < 0,001	
<b>Leber- und/oder Lungenmetastasen</b>		
Ja	Median (Monate): 1,0 vs. n. e. HR: 5,25 [3,91; 7,05] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	<b>Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens</b>
Nein	Median (Monate): 1,0 vs. 21,2 HR: 3,28 [2,40; 4,47] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	<b>Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens</b>
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b>	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 1,65 [1,17; 2,34] p = 0,004 Wahrscheinlichkeit: niedrig	<b>Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens</b>
<b>Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse</b>	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 4,23 [2,31; 7,74] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	<b>Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens</b>

<b>Endpunktkategorie</b> <b>Endpunkt</b> <b>Subgruppenmerkmal</b> <b>Subgruppe</b>	<b>Ribociclib + Letrozol vs. Letrozol</b> <b>Effektschätzer [95%-KI]</b> <b>p-Wert</b> <b>Wahrscheinlichkeit*</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
<b>Spezifische unerwünschte Ereignisse (SOC) – Zeit bis zum (ersten) Ereignis</b>		
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad 3/4)</b>	Median (Monate): 13,1 vs. n. e. HR: 26,89 [13,76; 52,56] p < 0,001  Wahrscheinlichkeit: niedrig	<b>Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens</b>
<b>Herzerkrankungen</b>	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 1,38 [0,81; 2,35] p = 0,231	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
<b>Erkrankungen der Leber und der Gallenblase</b>	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 1,41 [0,63; 3,13] p = 0,401	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	Median (Monate): 8,8 vs. 12,9 HR: 1,24 [1,00; 1,53] p = 0,045  Wahrscheinlichkeit: niedrig	<b>Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens</b>
<b>Untersuchungen (CTCAE-Grad 3/4)</b>	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 5,47 [3,61; 8,29] p < 0,001  Wahrscheinlichkeit: niedrig	<b>Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens</b>
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	Median (Monate): 7,4 vs. 4,0 HR: 0,77 [0,64; 0,93] p = 0,006  Wahrscheinlichkeit: hoch <sup>§</sup>	<b>Geringerer Schaden, Ausmaß: gering</b>
<b>Gefäßerkrankungen</b>	Median (Monate): 26,7 vs. 19,4 HR: 0,87 [0,69; 1,10] p = 0,246	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
<p>* Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen</p> <p>† p-Wert aus einem einseitigen Test zum Signifikanzniveau von 0,025</p> <p>‡ Einstufung der Ergebnissicherheit als „hoch“, da sowohl Richtung als auch Größe der beobachteten Effekte mit denen von Zielgrößen mit niedrigem Verzerrungspotenzial wie dem progressionsfreien Überleben und dem Tumoransprechen korrelieren, die wiederum in direktem Zusammenhang mit dem Beginn einer Chemotherapie stehen</p> <p>** eine Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen</p> <p>§ Eine Verminderung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen</p> <p>§ Einstufung der Ergebnissicherheit als „hoch“, da trotz der längeren Beobachtungsdauer im Ribociclib-Arm weniger Ereignisse auftraten</p>		

<b>Endpunktkategorie</b> <b>Endpunkt</b> <b>Subgruppenmerkmal</b> <b>Subgruppe</b>	<b>Ribociclib + Letrozol vs. Letrozol</b> <b>Effektschätzer [95%-KI]</b> <b>p-Wert</b> <b>Wahrscheinlichkeit*</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Abkürzungen: CBR, clinical benefit rate; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-BR23, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D, European Quality of Life-5 Dimensions; HR, Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht; ORR, overall response rate; RR, Risk Ratio; SOC, System Organ Class; VAS, visuelle Analogskala		

#### 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 4-74: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	Beträchtlich

## **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 zutreffend.

### **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 zutreffend.

### **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<sup>33</sup>,

---

<sup>33</sup> Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

Molenberghs 2010<sup>34</sup>). 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<sup>35</sup>) 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<sup>36</sup>) 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)
- 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.*

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer, wurde die randomisierte, kontrollierte Studie MONALEESA-2 herangezogen. Der primäre Endpunkt dieser Studie war das progressionsfreie Überleben, das

---

<sup>34</sup> 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.

<sup>35</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

<sup>36</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Gesamtüberleben wurde entsprechend der Vorgaben der Zulassungsbehörden als sekundärer Endpunkt erhoben [6, 8, 16].

Für das Gesamtüberleben zeigte sich ein Trend zugunsten von Ribociclib + Letrozol in Vergleich zu Letrozol, der zum aktuellen Datenschnitt (02. Januar 2017) jedoch noch nicht statistisch signifikant ist: HR 0,75 [0,52; 1,08],  $p = 0,059$ . Zu dem betrachteten Datenschnitt sind erst 29 % der in der Planung präspezifizierten Ereignisse eingetreten und die Power reicht für einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil noch nicht aus. Da aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen auch die Mediane noch nicht erreicht sind, kann darüber hinaus keine valide Aussage über die tatsächlich gewonnene Überlebenszeit getroffen werden. Die Patientinnen werden bis zur finalen OS-Analyse weiter beobachtet (nach derzeitiger Schätzung bis zum 4. Quartal 2020).

Ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil wurde bereits zum aktuellen Datenschnitt für Patientinnen ohne Leber- und/oder Lungenmetastasen beobachtet: HR 0,53 [0,29; 0,998],  $p = 0,046$ , woraus sich ein beträchtlicher Zusatznutzen für die Kombination aus Ribociclib und Letrozol ergibt.

Mit der Zielsetzung, den bereits bestehenden Vorteil im Gesamtüberleben weiter zu stützen, wird an dieser Stelle eine Surrogatvalidierung vorgenommen, in der der Effekt auf das progressionsfreie Überleben (PFS) mit dem Effekt auf das Gesamtüberleben (OS) korreliert wird. PFS ist im vorliegenden Anwendungsgebiet selbst ein patientenrelevanter Endpunkt, der zusätzlich als Surrogat für das OS herangezogen wird. Das Vorgehen ist in Übereinstimmung mit dem Verständnis des IQWiG, nach dem ein „Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt [...] selbst patientenrelevant sein“ kann [42].

### **Surrogatvalidierung (Zusammenfassung, Details in [126])**

Für die Validierung des PFS als ein Surrogat, das eine Vorhersage eines OS-Effektes zulässt, wurde in einem ersten Schritt ein korrelationsbasierter Ansatz gewählt. Für die Korrelationsanalyse auf Endpunktebene (82 PFS/TTP- bzw. OS-Beobachtungen aus 41 RCTs) wurde ein Korrelationskoeffizient nach Pearson von 0,717 [0,592; 0,808] berechnet.

Auf Studienebene wurden in einer gewichteten multivariaten linearen Regressionsanalyse die Änderungen der progressionsfreien Zeit und der Überlebenszeit untersucht (41 Beobachtungen). Das Ergebnis dieser Analyse ( $R^2 = 0,485$ ) lässt keine abschließende Aussage zur Validität des Surrogates zu. Eine Vorhersage eines konkreten Behandlungseffektes auf Basis des Surrogatendpunktes kann daher allein auf Basis der Korrelationsanalysen und der Regression nicht mit Sicherheit erfolgen.

Dementsprechend wurde zusätzlich eine Surrogate-Threshold-Analyse durchgeführt, die eine sicherere Aussage erlaubt. Der Analyse liegt das o. g. Regressionsmodell zugrunde. Auf Basis der Prädiktionsintervalle wurde der minimale Effekt abgeleitet, der für das PFS bzw. TTP beobachtet werden muss, damit ein Effekt auf das Gesamtüberleben erwartet werden kann. Dieser Surrogate-Threshold-Effekt (STE) wurde mit 2,893 Monaten bestimmt. Der in der

Studie MONALEESA-2 beobachtete Effektschätzer von 9,3 Monaten liegt deutlich über dem ermittelten STE.

### **Surrogatvalidierung von Pfizer (Nutzenbewertungsverfahren zu Palbociclib)**

Die formale Validierung des progressionsfreien Überlebens als Surrogat für das Gesamtüberleben ist durch das relativ gesehen lange Überleben und den Einfluss nachfolgender Therapielinien erschwert [13]. Um vor dem Hintergrund dieser Einschränkungen einen ausreichend großen Studienpool zur Surrogatvalidierung vorliegen zu haben, wurde im vorliegenden Dossier **keine** Beschränkung auf die Therapielinie oder endokrine Therapie vorgenommen.

Pfizer wählte im Dossier zur Nutzenbewertung von Palbociclib einen abweichenden Ansatz mit einer entsprechenden Einschränkung, wodurch nur 15 Studien in die Analyse eingeschlossen werden konnten [127]. Vorgehen und Fragestellung (1. Korrelation, 2. STE-Analyse) sind grundsätzlich jedoch vergleichbar. Eine Beurteilung, welcher konzeptionelle Ansatz zur besseren Übertragbarkeit der Validierung auf CDK4/6-Inhibitoren zulässt, wird an dieser Stelle nicht vorgenommen.

Das Ergebnis von Pfizer war, dass ein STE von 0,83 in Bezug auf das Hazard Ratio des PFS abgeleitet werden konnte. Ein niedrigeres beobachtetes HR in Bezug auf das PFS lässt dementsprechend die Ableitung eines Überlebensvorteils zu. In der Studie MONALEESA-2 betrug das beobachtete Hazard Ratio 0,568 (s. Abschnitt 4.3.1.3.1.2). Entsprechend kann nach Verwendung der Methodik von Pfizer aus den Studienergebnissen zu Ribociclib/Letrozol ein Überlebensvorteil gegenüber Letrozol abgeleitet werden. Diese Beobachtung ist konsistent mit der eigenen Surrogatvalidierung von Novartis (s. o.), dem in der MONALEESA-2-Studie gesehenen positivem Trend zum Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation sowie dem signifikant verlängertem Gesamtüberleben in der Subgruppe ohne Leber- und/oder Lungenmetastasen und mit Beobachtungen aus der therapeutischen Praxis (s. folgende Ausführungen zum Tumorregister Mammakarzinom).

### **Tumorregister Mammakarzinom**

Daten aus der prospektiven Kohortenstudie „Tumorregister Mammakarzinom“ (TMK) lassen darauf schließen, dass ein kurzes PFS auch ein kurzes Gesamtüberleben zur Folge hat und ein langes PFS entsprechend ein langes Gesamtüberleben [14]. Dafür wurden die Patientinnen mit HR-positiven, HER2-negativem Mammakarzinom in 2 gleich große Gruppen eingeteilt (kurzes PFS vs. langes PFS). In den beiden Gruppen wurden die Patientinnen sowohl gemeinsam als auch nach Erstlinientherapie (endokrine Therapie oder Chemotherapie) beurteilt. In allen Auswertungen zeigt sich ein deutlicher Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den beiden Gruppen zugunsten der Gruppe mit einem langen PFS. Im TMK wurde darauf geachtet, keine Selektion von Patientengruppen vorzunehmen, so dass die Stichprobe für die deutsche Bevölkerung repräsentativ ist. Dahingehend ist es möglich, dass im TMK

insgesamt mehr ältere Patientinnen mit mehr Komorbiditäten eingeschlossen sind als dies in Zulassungsstudien üblicherweise der Fall ist [14].

In der folgenden Tabelle 4-75 sind die Ergebnisse der beschriebenen Analyse dargestellt.

Tabelle 4-75: Progressionsfreies(PFS<sub>REG</sub><sup>37</sup>) und Gesamtüberleben

	Kurzes PFS <sub>REG</sub>			Langes PFS <sub>REG</sub>		
	Erstlinie endokrine Therapie	Erstlinie Chemo- therapie	Alle Patientinnen	Erstlinie endokrine Therapie	Erstlinie Chemo- therapie	Alle Patientinnen
Anzahl Patientinnen	113	122	235	114	120	234
<b>Progressionsfreies Überleben</b>						
Median (Monate) [95%-KI]	5,4 [4,8; 6,1]	4,9 [3,9; 5,8]	5,1 [4,6; 5,6]	26,4 [22,1; 30,6]	12,0 [6,8; 17,1]	19,1 [15,9; 22,4]
Ereignisse	48 (42,5 %)	40 (32,8 %)	88 (37,4)	54 (47,4 %)	65 (54,2 %)	119 (50,9 %)
<b>Gesamtüberleben</b>						
Median (Monate) [95%-KI]	18,4 [14,7; 25,3]	19,8 [13,7; 25,7]	18,8 [16,5; 22,5]	n. e. *	29,8 [21,9; 40,2]	44,0 [39,0; n. e.]
Ereignisse	36 (31,9%)	46 (37,7 %)	84 (35,7)	15 (13,2%)	47 (39,2 %)	60 (25,6 %)
* Das 25%-Quantil lag in dieser Gruppe bei 40,5 Monaten, im Vergleich zu 12,3 Monaten in der Gruppe mit kurzem PFS n. e. = nicht erreicht						

Ein kürzeres progressionsfreies Überleben in der ersten Therapielinie führt bei den Patientinnen in der Zielpopulation von Ribociclib deutlich zu einem kürzeren Gesamtüberleben.

Die Beobachtung zeigt zudem, dass in der Behandlungsrealität ca. die Hälfte der Patientinnen in der Erstlinie bereits eine Chemotherapie erhält. Bei den Patientinnen mit kurzem PFS scheint weder PFS noch Gesamtüberleben maßgeblich davon abzuhängen, ob in der Erstlinie mit einer endokrinen Therapie oder einer Chemotherapie behandelt wurde. Bei den Patientinnen mit längerem PFS hingegen scheinen es vor allem die Patientinnen mit schlechterer Prognose zu sein, die eine Chemotherapie als Erstlinie erhalten. Dies entspricht den Leitlinienempfehlungen. Bei allen drei Betrachtungsweisen (endokrine Therapie als Erstlinie, Chemotherapie und alle Patientinnen) liegt bei einem PFS von im Median 4 – 6 Monaten in der Erstlinie das Gesamtüberleben bei 18 – 20 Monaten. Liegt das PFS bei ca. 20

<sup>37</sup> PFS<sub>REG</sub> ist das „Register-PFS“. In den klinischen Studien wird die Progression in der Regel mit den standardisierten RECIST-Kriterien erhoben. Das Tumorregister bildet den Behandlungsalltag ab, in dem nicht genau vorgeschrieben ist, wann genau, wie oft und mit welcher Methode der behandelnde Arzt den Krankheitsverlauf zu überprüfen hat. Deswegen kann das PFS im Register nicht grundsätzlich mit dem PFS aus den klinischen Studien identisch sein, es stellt jedoch eine bestmögliche Näherung dar.

Monaten, überleben die Patientinnen im Gegensatz dazu im Median mehr als 3 Jahre. Ein längeres PFS stellt in der Behandlungsrealität einen deutlichen Überlebensvorteil dar. Damit entsprechen die Daten aus der medizinischen Praxis mit den Ergebnissen der Surrogatvalidierung und der Studie MONALEESA-2 überein und es ergibt sich insgesamt ein konsistentes klinisches Bild.

In der Studie MONALEESA-2 wurde das progressionsfreie Überleben in einem solch deutlichen Ausmaß verlängert, dass bereits zum Zeitpunkt der 2. Interimsanalyse nachdem erst 29 % der geplanten OS-Ereignisse eingetreten sind ein Vorteil für den Endpunkt Gesamtüberleben abgeleitet werden kann.

#### 4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Tabelle 4-76: Für die Nutzenbewertung berücksichtigte Studien und Untersuchungen

Studie/Untersuchung	Studienbezeichnung und Quellen
MONALEESA-2	MONALEESA-2 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studienbericht [20]</li> <li>• Studienprotokoll [19]</li> <li>• Publikation [18]</li> <li>• Studienregistereinträge [113-117]</li> </ul>

#### 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. Novartis Pharma GmbH (2017): Kisqali; Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation).
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2016-B-114 [VERTRAULICH].
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2017): Allgemeine Methoden, Version 5.0. [Zugriff: 13.07.2017]. URL: <http://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf>.
4. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2010 (zuletzt geändert 27.03.2014)): Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-

- Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). [Zugriff: 19.02.2015]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
5. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc*; 94(4):451-5.
  6. European Medicines Agency (EMA) (2012): Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. [Zugriff: 25.01.2017]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/01/WC500137128.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf).
  7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2008 (zuletzt geändert April 2017)): Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. [Zugriff: 08.08.2017]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/62-492-1436/VerfO\\_2017-04-20\\_iK-2017-08-05.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/62-492-1436/VerfO_2017-04-20_iK-2017-08-05.pdf).
  8. Food and Drug Administration (FDA) (2007): Guidance for Industry; Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. [Zugriff: 15.03.2017]. URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm071590.pdf>.
  9. Pazdur R (2008): Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *Oncologist*; 13 Suppl 2:19-21.
  10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2011): Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. [Zugriff: 25.01.2017]. URL: [http://www.iqwig.de/download/A10-05\\_Rapid\\_Report\\_Surrogatendpunkte\\_in\\_der\\_Onkologie..pdf](http://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie..pdf).
  11. Korn EL, Freidlin B, Abrams JS (2011): Overall survival as the outcome for randomized clinical trials with effective subsequent therapies. *Journal of Clinical Oncology*; 29(17):2439-42.
  12. Aidelsburger P, Wasem W (2008): Kosten-Nutzen-Bewertungen von onkologischen Therapien. [Zugriff: 09.07.2017]. URL: [http://www.wipo.wiwi.uni-due.de/fileadmin/fileupload/BWL-MEDMAN/Publikationen/24-07-08\\_gutachten\\_2.pdf](http://www.wipo.wiwi.uni-due.de/fileadmin/fileupload/BWL-MEDMAN/Publikationen/24-07-08_gutachten_2.pdf).
  13. Beauchemin C, Cooper D, Lapierre ME, Yelle L, Lachaine J (2014): Progression-free survival as a potential surrogate for overall survival in metastatic breast cancer. *OncoTargets and Therapy*; 7:1101-10.
  14. iOMEDICO Tumorregister Mammakarzinom TMK (2017): Sonderauswertung 2017: Gesamtüberleben bezüglich des PFS [VERTRAULICH].
  15. iOMEDICO Tumorregister Mammakarzinom TMK (2017): Sonderauswertung 2017: Gesamtüberleben, Anzahl Behandlungslinien, Behandlungsdauer pro Linie [VERTRAULICH].
  16. European Medicines Agency (EMA) (2012): Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man [Zugriff: 17.03.2017]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/01/WC500137126.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137126.pdf).
  17. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. (2009): New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer (Oxford, England : 1990)*; 45(2):228-47.
  18. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. (2016): Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*; 375(18):1738-48.

19. Novartis Pharma GmbH (2016): Studienprotokoll der Studie MONALEESA-2, Version 5 [VERTRAULICH].
20. Novartis Pharma GmbH (2016): Studienbericht (Interimsanalyse) der Studie MONALEESA-2 [VERTRAULICH].
21. Kaklamani VG (2016): Clinical Implications of the Progression-Free Survival Endpoint for Treatment of Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *Oncologist*; 21(8):922-30.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2011): Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Aktualisierung von Anlage 3 zur Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (Strukturierte Behandlungsprogramme für Patientinnen mit Brustkrebs). [Zugriff: 09.02.2017]. URL: <http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1309/2011-03-17-DMP-Brustkrebs-Empfehlungen%20zur%20Aktualisierung.pdf>.
23. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) (2012): Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. [Zugriff: 18.07.2017]. URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-045OL1S3\\_Brustkrebs\\_Mammakarzinom\\_Diagnostik\\_Therapie\\_Nachsorge\\_2012-07-abgelaufen.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OL1S3_Brustkrebs_Mammakarzinom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2012-07-abgelaufen.pdf).
24. Wallwiener M, Simoes E, Sokolov AN, Brucker SY, Fasching PA, Graf J (2016): Health-related Quality of Life in Metastatic and Adjuvant Breast Cancer Patients. *Geburtshilfe Frauenheilkd*; 76(10):1065-73.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die 8. Änderung der DMP-Anforderungen-Richtlinie (DMP-A-RL): Ergänzung der Anlage 3 (DMP Brustkrebs) und Anlage 4 (Brustkrebs Dokumentation). [Zugriff: 19.05.2017]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/40-268-4358/2017-04-20\\_DMP-A-RL\\_Ergaenzung-Anlage-3-DMP-Brustkrebs-4-Doku-Brustkrebs\\_TrG.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-4358/2017-04-20_DMP-A-RL_Ergaenzung-Anlage-3-DMP-Brustkrebs-4-Doku-Brustkrebs_TrG.pdf).
26. lebensmut e. V. (2012): Ungekürztes Interview mit Frau Professor Nadia Harbeck vom November 2012. [Zugriff: 22.03.2017]. URL: [http://www.lebensmut.org/wp-content/uploads/2014/01/Interview\\_Metastasierter-Brustkrebs\\_Harbeck\\_Nov\\_2012.pdf](http://www.lebensmut.org/wp-content/uploads/2014/01/Interview_Metastasierter-Brustkrebs_Harbeck_Nov_2012.pdf).
27. Eniu A, Palmieri FM, Perez EA (2005): Weekly administration of docetaxel and paclitaxel in metastatic or advanced breast cancer. *Oncologist*; 10(9):665-85.
28. Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, Barton DL, Connolly HK, Dickler MN, et al. (2016): Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *Journal of Clinical Oncology*; 34(25):3069-103.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA; hier: Wirkstoff Palbociclib. [Zugriff: 25.04.2017]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/91-1031-269/2017\\_04\\_11\\_Wortprotokoll\\_Palbociclib\\_D-264.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/91-1031-269/2017_04_11_Wortprotokoll_Palbociclib_D-264.pdf).
30. Herschbach P, Dinkel A (2014): Fear of progression. *Recent Results in Cancer Research*; 197:11-29.
31. Hoyer M, Johansson B, Nordin K, Bergkvist L, Ahlgren J, Lidin-Lindqvist A, et al. (2011): Health-related quality of life among women with breast cancer - a population-based study. *Acta Oncologica*; 50(7):1015-26.

32. Normanno N, Di Maio M, De Maio E, De Luca A, de Matteis A, Giordano A, et al. (2005): Mechanisms of endocrine resistance and novel therapeutic strategies in breast cancer. *Endocrine-Related Cancer*; 12(4):721-47.
33. Walker MS, Hasan M, Yim YM, Yu E, Stepanski EJ, Schwartzberg LS (2011): Retrospective study of the effect of disease progression on patient reported outcomes in HER-2 negative metastatic breast cancer patients. *Health Qual Life Outcomes*; 46:1-9.
34. Hurvitz SA, Lalla D, Crosby RD, Mathias SD (2013): Use of the metastatic breast cancer progression (MBC-P) questionnaire to assess the value of progression-free survival for women with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*; 142(3):603-9.
35. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2016): Aromatasehemmer beim Mammakarzinom der Frau, Abschlussbericht, A10-03. [Zugriff: 23.11.2016]. URL: [http://www.iqwig.de/download/A10-03\\_Abschlussbericht\\_Aromatasehemmer-beim-Mammakarzinom.pdf](http://www.iqwig.de/download/A10-03_Abschlussbericht_Aromatasehemmer-beim-Mammakarzinom.pdf).
36. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2015): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Eribulin (neues Anwendungsgebiet). [Zugriff: 09.12.2016]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/40-268-3085/2015-01-22\\_AM-RL-XII\\_Eribulin\\_2014-08-01-D-125\\_TrG.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-3085/2015-01-22_AM-RL-XII_Eribulin_2014-08-01-D-125_TrG.pdf).
37. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) (2017): Onkopedia Leitlinien: Mammakarzinom der Frau. [Zugriff: 08.08.2017]. URL: <http://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/html/index.html>.
38. Possinger K, Regierer AC (2012): Mammakarzinom. In: Dietel M, Suttrop N, Zeitz M: *Harrisons; Innere Medizin*. ABW Wissenschaftsverlag; 807-17.
39. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet). [Zugriff: 09.03.2017]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/40-268-3610/2016-02-18\\_AM-TL-XII\\_Pertuzumab-nAWG\\_2015-09-01-D-177\\_TrG.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-3610/2016-02-18_AM-TL-XII_Pertuzumab-nAWG_2015-09-01-D-177_TrG.pdf).
40. Herschbach P, Keller M, Knight L, Brandl T, Huber B, Henrich G, et al. (2004): Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire. *Br J Cancer*; 91(3):504-11.
41. Chakravarty A, Sridhara R (2008): Use of progression-free survival as a surrogate marker in oncology trials: some regulatory issues. *Stat Methods Med Res*; 17(5):515-8.
42. Schürmann C (2012): Warum führen Surrogatendpunkte zu erhöhter Unsicherheit? [Zugriff: 13.07.2017]. URL: [http://www.iqwig.de/download/2012-06-22\\_Christoph\\_Schuermann\\_Unsicherheit\\_bei\\_Surrogaten.pdf](http://www.iqwig.de/download/2012-06-22_Christoph_Schuermann_Unsicherheit_bei_Surrogaten.pdf).
43. Singer S, Blettner M, Kreienberg R, Janni W, Wöckel A, Kühn T, et al. (2015): Breast Cancer Patients' Fear of Treatment: Results from the Multicenter Longitudinal Study BRENDA II. *Breast Care (Basel)*; 10(2):95-100.
44. Lindberg P, Koller M, Steinger B, Lorenz W, Wyatt JC, Inwald EC, et al. (2015): Breast cancer survivors' recollection of their illness and therapy seven years after enrolment into a randomised controlled clinical trial. *BMC Cancer*; 15:554.

45. Gupta S, Zhang J, Jerusalem G (2014): 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*; 14(6):929-40.
46. Mehnert A, Berg P, Henrich G, Herschbach P (2009): Fear of cancer progression and cancer-related intrusive cognitions in breast cancer survivors. *Psychooncology*; 18(12):1273-80.
47. Celgene (2008): Abraxane 5 mg/ml; Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension; Fachinformation. Stand: November 2016 [Zugriff: 09.06.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
48. Sanofi GENZYME (1995): TAXOTERE 20mg/1ml, TAXOTERE 80mg/4ml, TAXOTERE 160mg/8ml Fachinformation. Stand: Mai 2017 [Zugriff: 18.07.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
49. medac (2010): Adrimedac 2 mg/ml Infusionslösung; Fachinformation. Stand: September 2013 [Zugriff: 15.12.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
50. Ribosepharm (2004): Riboepi; Fachinformation. Stand: Februar 2017 [Zugriff: 18.07.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
51. Janssen (1996): Caelyx 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Januar 2017 [Zugriff: 18.07.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
52. Baxter Oncology (2003): Onkotrone; Fachinformation. Stand: Januar 2015 [Zugriff: 15.12.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
53. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Kommission Mamma (2017): Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasiertem Brustkrebs; Alle aktuellen Empfehlungen 2017. [Zugriff: 08.03.2017]. URL: [http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2017-03/AGO\\_deutsch/PDF\\_Gesamtdatei\\_deutsch/Alle%20aktuellen%20Empfehlungen\\_2017.pdf](http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2017-03/AGO_deutsch/PDF_Gesamtdatei_deutsch/Alle%20aktuellen%20Empfehlungen_2017.pdf).
54. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Kommission Mamma (2016): Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasiertem Brustkrebs. [Zugriff: 07.11.2016]. URL: [http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/Maerz2016/de/Alle\\_aktuellen\\_Empfehlungen\\_2016.pdf](http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/Maerz2016/de/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2016.pdf).
55. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2009 (Update 2014)): Advanced breast cancer: diagnosis and treatment. [Zugriff: 12.12.2016]. URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg81/resources/advanced-breast-cancer-diagnosis-and-treatment-975683850181>.
56. European Medicines Agency (EMA) (2016): Ibrance - European Public Assessment Report (EPAR). [Zugriff: 06.03.2017]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003853/WC500217198.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003853/WC500217198.pdf).
57. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2017): Palbociclib with an aromatase inhibitor for previously untreated metastatic, hormone receptor - positive, HER2-negative breast cancer. [Zugriff: 30.06.2017]. URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10068/documents/appraisal-consultation-document>.

58. Brufsky AM (2015): Delaying Chemotherapy in the Treatment of Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer. *Clinical Medicine Insights Oncology*; 9:137-47.
59. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2017): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines); Breast Cancer; Version 2.2017.
60. Bendalis (2010): Bendatax 6 mg/ml; Fachinformation. Stand: Februar 2013 [Zugriff: 15.12.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
61. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, Carson KR, Crawford J, Cross SJ, et al. (2015): Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*; 33(28):3199-212.
62. Hu W, Sung T, Jessen BA, Thibault S, Finkelstein MB, Khan NK, et al. (2016): Mechanistic Investigation of Bone Marrow Suppression Associated with Palbociclib and its Differentiation from Cytotoxic Chemotherapies. *Clin Cancer Res*; 22(8):2000-8.
63. Finn RS, Aleshin A, Slamon DJ (2016): Targeting the cyclin-dependent kinases (CDK) 4/6 in estrogen receptor-positive breast cancers. *Breast Cancer Res*; 18(1):17.
64. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2015): IQWiG-Berichte – Nr. 291; Enzalutamid (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 26.01.2017]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/92-975-750/Nutzenbewertung%20IQWiG\\_Enzalutamid\\_nAWG.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-750/Nutzenbewertung%20IQWiG_Enzalutamid_nAWG.pdf).
65. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2015): IQWiG-Berichte – Nr. 290; Nintedanib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 26.01.2017]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/92-975-738/2015-03-30\\_A15-01\\_Nintedanib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-738/2015-03-30_A15-01_Nintedanib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
66. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2015): IQWiG-Berichte – Nr. 318; Afatinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 26.01.2017]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/92-975-853/2015-08-13\\_A15-17\\_Afatinib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-853/2015-08-13_A15-17_Afatinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
67. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. (1993): The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute*; 85(5):365-76.
68. Teckle P, Peacock S, McTaggart-Cowan H, van der Hoek K, Chia S, Melosky B, et al. (2011): The ability of cancer-specific and generic preference-based instruments to discriminate across clinical and self-reported measures of cancer severities. *Health Qual Life Outcomes*; 9:106.
69. Bjordal K, de Graeff A, Fayers PM, Hammerlid E, van Pottelsberghe C, Curran D, et al. (2000): A 12 country field study of the EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and the head and neck cancer specific module (EORTC QLQ-H&N35) in head and neck patients. EORTC Quality of Life Group Quality of life evaluation in oncological clinical trials - the EORTC model. The EORTC Quality of Life Study Group Assessing the consistency of psychometric properties of the HRQoL scales within the EORTC QLQ-C30 across populations by means of the Mokken Scaling Model. *European Journal of Cancer*; 36(14):1796-807.
70. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J (1998): Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *Journal of Clinical Oncology*; 16(1):139-44.

71. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Crizotinib (neues Anwendungsgebiet). [Zugriff: 13.02.2017]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/40-268-3830/2016-06-16\\_AM-RI-XII\\_Crizotinib\\_nAWG\\_D-205\\_TrG.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-3830/2016-06-16_AM-RI-XII_Crizotinib_nAWG_D-205_TrG.pdf).
72. Sprangers MA, Groenvold M, Arraras JI, Franklin J, te Velde A, Muller M, et al. (1996): The European Organization for Research and Treatment of Cancer breast cancer-specific quality-of-life questionnaire module: first results from a three-country field study. *Journal of Clinical Oncology*; 14(10):2756-68.
73. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Palbociclib. [Zugriff: 22.05.2017]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/39-261-2947/2017-05-18\\_AM-RL-XII\\_Palbociclib\\_D-264.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/39-261-2947/2017-05-18_AM-RL-XII_Palbociclib_D-264.pdf).
74. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Palbociclib [Zugriff: 22.05.2017]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/40-268-4388/2017-05-18\\_AM-RL-XII\\_Palbociclib\\_D-264\\_TrG.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-4388/2017-05-18_AM-RL-XII_Palbociclib_D-264_TrG.pdf).
75. Ousmen A, Conroy T, Guillemin F, Velten M, Jolly D, Mercier M, et al. (2016): Impact of the occurrence of a response shift on the determination of the minimal important difference in a health-related quality of life score over time. *Health Qual Life Outcomes*; 14(1):167.
76. Rabin R, de Charro F (2001): EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Annals of Medicine*; 33(5):337-43.
77. Springer Gabler Verlag (Herausgeber) (0000): Gabler Wirtschaftslexikon; Stichwort EQ-5D (EuroQol). [Zugriff: 13.02.2017]. URL: <http://wirtschaftslexikon.gabler.de/Archiv/18104/eq-5d-euroqol-v10.html>.
78. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2015): IQWiG-Berichte – Nr. 313; Fingolimod – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [Zugriff: 29.03.2017]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/92-975-822/2015-06-29\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Fingolimod.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-822/2015-06-29_Nutzenbewertung-IQWiG_Fingolimod.pdf).
79. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2016): IQWiG-Berichte – Nr. 460; Eribulin (Liposarkom) – Addendum zum Auftrag A16-31 [Zugriff: 13.07.2017]. URL: [http://www.iqwig.de/download/A16-65\\_Eribulin\\_Addendum-zum-Auftrag-A16-31.pdf](http://www.iqwig.de/download/A16-65_Eribulin_Addendum-zum-Auftrag-A16-31.pdf).
80. Müller T (2017): „Lebensqualität in der frühen Nutzenbewertung“ –Sichtweise des G-BA. [Zugriff: 13.06.2017]. URL: [http://www.google.de/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0ahUKEwjJwufX1brUAhWH0xQKHYNCO0QFggmMAA&url=https%3A%2F%2Fwww.vfa-patientenportal.de%2Fdownload%2Fpraesentation-mueller&usq=AFOjCNGYgyatTUSk2HOT1Sg3o\\_Bsajw2Tw&cad=rja](http://www.google.de/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0ahUKEwjJwufX1brUAhWH0xQKHYNCO0QFggmMAA&url=https%3A%2F%2Fwww.vfa-patientenportal.de%2Fdownload%2Fpraesentation-mueller&usq=AFOjCNGYgyatTUSk2HOT1Sg3o_Bsajw2Tw&cad=rja).
81. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2015): IQWiG-Berichte – Nr. 353; Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 13.02.2017]. URL: <http://www.g->

- [ba.de/downloads/92-975-1186/2015-12-28\\_A15-39\\_Dabrafenib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1186/2015-12-28_A15-39_Dabrafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
82. Pickard AS, Neary MP, Cella D (2007): Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes*; 5:70.
83. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet). [Zugriff: 06.07.2017]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/39-261-2532/2016-03-17\\_AM-RL-XII\\_Dabrafenib-neues%20AWG\\_2015-10-01-D-182\\_BAnz.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/39-261-2532/2016-03-17_AM-RL-XII_Dabrafenib-neues%20AWG_2015-10-01-D-182_BAnz.pdf).
84. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Trametinib [Zugriff: 06.07.2017]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/39-261-2531/2016-03-17\\_AM-RL-XII\\_Trametinib\\_2015-10-01-D-183\\_BAnz.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/39-261-2531/2016-03-17_AM-RL-XII_Trametinib_2015-10-01-D-183_BAnz.pdf).
85. Klakow-Franck (2013): Die Bedeutung von Lebensqualität für die Arbeit des Gemeinsamen Bundesausschusses. [Zugriff: 31.03.2016]. URL: [http://www.iqwig.de/download/HS13\\_Klakow-Franck\\_Die\\_Bedeutung\\_von\\_Lebensqualitaet\\_fuer\\_den\\_G-BA.pdf](http://www.iqwig.de/download/HS13_Klakow-Franck_Die_Bedeutung_von_Lebensqualitaet_fuer_den_G-BA.pdf).
86. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2017): IQWiG-Berichte – Nr. 509; Pembrolizumab (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [Zugriff: 12.07.2017]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1804/2017-02-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Pembrolizumab-D-274.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1804/2017-02-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Pembrolizumab-D-274.pdf).
87. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ceritinib (Ablauf der Befristung) [Zugriff: 29.03.2017]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/39-261-2876/2017-03-16\\_AM-RL-XII\\_Ceritinib\\_D-259.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/39-261-2876/2017-03-16_AM-RL-XII_Ceritinib_D-259.pdf).
88. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2015): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nintedanib. [Zugriff: 12.07.2017]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/39-261-2262/2015-06-18\\_AM-RL-XII\\_Nintedanib\\_2015-01-01-D-147\\_BAnz.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/39-261-2262/2015-06-18_AM-RL-XII_Nintedanib_2015-01-01-D-147_BAnz.pdf).
89. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Eribulin (neues Anwendungsgebiet) [Zugriff: 06.07.2017]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/39-261-2148/2015-01-22\\_AM-RL-XII\\_Eribulin\\_2014-08-01-D-125\\_BAnz.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/39-261-2148/2015-01-22_AM-RL-XII_Eribulin_2014-08-01-D-125_BAnz.pdf).
90. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2015): IQWiG-Berichte – Nr. 354; Trametinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 26.01.2017]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1180/2015-12-28\\_A15-40\\_Trametinib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1180/2015-12-28_A15-40_Trametinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).

91. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2014): IQWiG-Berichte – Nr. 204; Addendum zum Auftrag A13-33 (Enzalutamid) [Zugriff: 19.05.2017]. URL: [http://www.iqwig.de/download/A14-06\\_Addendum-zum-Auftrag-A13-33\\_Enzalutamid.pdf](http://www.iqwig.de/download/A14-06_Addendum-zum-Auftrag-A13-33_Enzalutamid.pdf).
92. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2012): IQWiG-Berichte – Nr. 149; Axitinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 11.07.2017]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/92-975-157/2012-12-21\\_A12-14\\_Axitinib\\_Nutzenbewertung-%C2%A735a.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-157/2012-12-21_A12-14_Axitinib_Nutzenbewertung-%C2%A735a.pdf).
93. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2013): IQWiG-Berichte – Nr. 151; Crizotinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 13.02.2017]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/92-975-168/2013-02-13\\_A12-15\\_Crizotinib\\_Nutzenbewertung%20%C2%A7%2035a%20SGB%20V.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-168/2013-02-13_A12-15_Crizotinib_Nutzenbewertung%20%C2%A7%2035a%20SGB%20V.pdf).
94. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2011): IQWiG-Berichte – Nr. 107; Boceprevir – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 10.07.2017]. URL: [http://www.iqwig.de/download/A11-17\\_Boceprevir\\_Nutzenbewertung\\_gemaess\\_35a\\_SGB\\_V.pdf](http://www.iqwig.de/download/A11-17_Boceprevir_Nutzenbewertung_gemaess_35a_SGB_V.pdf).
95. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2013): IQWiG-Berichte – Nr. 169; Vandetanib – Erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V. [Zugriff: 10.07.2017]. URL: [http://www.iqwig.de/download/A13-09\\_Vandetanib\\_Erneute-Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](http://www.iqwig.de/download/A13-09_Vandetanib_Erneute-Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
96. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2013): IQWiG-Berichte – Nr. 160; Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 10.07.2017]. URL: [http://www.iqwig.de/download/A13-06\\_Abirateronacetat\\_neues\\_Anwendungsgebiet\\_Nutzenbewertung\\_35a\\_SGB\\_V.pdf](http://www.iqwig.de/download/A13-06_Abirateronacetat_neues_Anwendungsgebiet_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf).
97. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2012): IQWiG-Berichte – Nr. 133; Vemurafenib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 11.07.2017]. URL: [http://www.iqwig.de/download/A12-08\\_Vemurafenib\\_Nutzenbewertung\\_35a\\_SGB\\_V.pdf](http://www.iqwig.de/download/A12-08_Vemurafenib_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf).
98. Pfizer Pharma GmbH (2015): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Crizotinib (XALKORI®); Modul 4A. [Zugriff: 11.07.2017]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1293/2015-12-18\\_Modul4A\\_Crizotinib.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1293/2015-12-18_Modul4A_Crizotinib.pdf).
99. Novartis Pharma GmbH (1997): Femara® 2,5 mg; Fachinformation. Stand: August 2016 [Zugriff: 31.10.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
100. Novartis Pharma GmbH (2017): Zusätzliche Auswertungen zur 2. Interimsanalyse (Safety) [VERTRAULICH].
101. European Medicines Agency (EMA) (2017): CHMP Assessment Report zu Ribociclib (Kisqali) [VERTRAULICH].
102. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom nach vorheriger Chemotherapie) [Zugriff: 02.08.2017]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/39-261-2853/2017-02-02\\_AM-RL-XII\\_Pembrolizumab\\_D-251\\_BAnz.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/39-261-2853/2017-02-02_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-251_BAnz.pdf).
103. European Medicines Agency (EMA) (1994): NOTE FOR GUIDANCE ON STUDIES IN SUPPORT OF SPECIAL POPULATIONS: GERIATRICS (CPMP/ICH/379/95). [Zugriff: 19.05.2017]. URL:

- [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002875.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002875.pdf).
104. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2014): IQWiG-Berichte – Nr. 215; Radium-223-dichlorid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [Zugriff: 19.05.2017]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/92-975-420/A14-02\\_Radium-223-dichlorid\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-420/A14-02_Radium-223-dichlorid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
  105. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2016): IQWiG-Berichte – Nr. 415; Nivolumab (Nierenzellkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 29.03.2017]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1445/2016-05-01\\_D-230\\_Nivolumab\\_nAWG-Niere\\_Nutzenbewertung-IQWiG.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1445/2016-05-01_D-230_Nivolumab_nAWG-Niere_Nutzenbewertung-IQWiG.pdf).
  106. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2016): IQWiG-Berichte – Nr. 396; Crizotinib – Addendum zum Auftrag A15-59. [Zugriff: 11.07.2017]. URL: [http://www.iqwig.de/download/A16-26\\_Crizotinib\\_Addendum-zum-Auftrag-A15-59.pdf](http://www.iqwig.de/download/A16-26_Crizotinib_Addendum-zum-Auftrag-A15-59.pdf).
  107. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2016): IQWiG-Berichte – Nr. 459; Pembrolizumab (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [Zugriff: 11.07.2017]. URL: [http://www.iqwig.de/download/A16-55\\_Pembrolizumab\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](http://www.iqwig.de/download/A16-55_Pembrolizumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
  108. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2015): IQWiG-Berichte – Nr. 330; Belatacept – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [Zugriff: 21.07.2017]. URL: [http://www.iqwig.de/download/A15-25\\_Belatacept\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](http://www.iqwig.de/download/A15-25_Belatacept_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
  109. Rothwell PM (2005): Treating individuals 2. Subgroup analysis in randomised controlled trials: importance, indications, and interpretation. *Lancet*; 365(9454):176-86.
  110. Cook DI, GebSKI VJ, Keech AC (2004): Subgroup analysis in clinical trials. *The Medical Journal of Australia*; 180(6):289-91.
  111. Assmann SF, Pocock SJ, Enos LE, Kasten LE (2000): Subgroup analysis and other (mis)uses of baseline data in clinical trials. *Lancet*; 355(9209):1064-9.
  112. Oxman AD, Guyatt GH (1992): A consumer's guide to subgroup analyses. *Annals of Internal Medicine*; 116(1):78-84.
  113. Novartis Pharma GmbH (2013): Study of Efficacy and Safety of LEE011 in Postmenopausal Women With Advanced Breast Cancer.(MONALEESA-2) [Zugriff: 19.04.2017]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01958021>
  114. Novartis Pharma GmbH (2013): A randomized double-blind, placebo-controlled study of LEE011 in combination with letrozole for the treatment of postmenopausal women with hormone receptor positive, HER2-negative, advanced breast cancer who received no prior therapy for advanced disease (2013-003084-61). [Zugriff: 19.04.2017]. URL: <http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/>
  115. Novartis Pharma Services AG (2014): CLEE011A2301 - A randomized double-blind, placebo-controlled study of LEE011 in combination with letrozole for the treatment of postmenopausal women with hormone receptor positive, HER2-negative, advanced breast cancer (2013-003084-61). [Zugriff: 19.04.2017]. URL: [http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2013-003084-61](http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003084-61)

116. Novartis Pharmaceuticals (2013): 2013-003084-61;CLEE011A2301 - A Randomized Double-blind, Placebo-controlled Study of LEE011 in Combination With Letrozole for the Treatment of Postmenopausal Women With Hormone Receptor Positive, HER2 Negative, Advanced Breast Cancer Who Received no Prior Therapy for Advanced Disease (NCT01958021). Stand des Eintrags: 29 August 2016. [Zugriff: 19.04.2017]. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01958021>
117. Novartis Pharma GmbH (2017): MONALEESA-2 clinicaltrials.gov - Study Results. [Zugriff: 12.06.2017]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01958021?term=MONALEESA&rank=2&sect=X4301256#othr>.
118. Driscoll JJ, Rixe O (2009): Overall survival: still the gold standard: why overall survival remains the definitive end point in cancer clinical trials. *Cancer J*; 15(5):401-5.
119. iOMEDICO Tumorregister Mammakarzinom TMK (2017): Sonderauswertung 2017: Folgetherapien nach Progress [VERTRAULICH].
120. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, et al. (2001): The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). [Zugriff: 30.01.2017]. URL: <http://www.eortc.be/qol/files/SCManualQLQ-C30.pdf>.
121. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2017): IQWiG-Berichte – Nr. 491; Palbociclib (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 05.03.2017]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1746/2017-03-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Palbociclib-D-264.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1746/2017-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Palbociclib-D-264.pdf).
122. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2013): IQWiG-Berichte – Nr. 177; Pertuzumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 12.07.2017]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/92-975-257/2013-06-27\\_A13-10\\_Pertuzumab\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-257/2013-06-27_A13-10_Pertuzumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
123. National Institutes of Health (NIH), National Cancer Institute (NCI) (2009): Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 (v. 4.03). [Zugriff: 27.03.2017]. URL: [http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_8.5x11.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf).
124. Lyman GH, Dale DC, Legg JC, Abella E, Morrow PK, Whittaker S, et al. (2015): Assessing patients' risk of febrile neutropenia: is there a correlation between physician-assessed risk and model-predicted risk? *Cancer Med*; 4(8):1153-60.
125. Food and Drug Administration (FDA) (2009): Guidance for Industry; Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation. [Zugriff: 08.08.2017]. URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM174090.pdf>.
126. Purple Squirrel Economics (2017): Systematic Literature Review and Correlation Analyses between PFS/TTP and OS in HR+, HER2- MBC [VERTRAULICH].
127. Pfizer Pharma GmbH (2016): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Palbociclib (IBRANCE®); Modul 4A. [Zugriff: 10.03.2017]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1744/2016-11-22\\_Palbociclib\\_Modul4A.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1744/2016-11-22_Palbociclib_Modul4A.pdf).
128. Novartis Pharma GmbH (2017): Report zur 2. Interimsanalyse der Studie MONALEESA-2 [VERTRAULICH].

**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):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010	
<b>Zeitsegment</b>	1980 to 2010 week 50	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>38</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
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

<sup>38</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

**Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel****Thema**

Randomisierte Studien zu Ribociclib (Kisqali®) in Kombination mit Letrozol bei postmenopausalen Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs.

**Datenbanken**

MEDLINE, EMBASE, COCHRANE Central Register of Controlled Trials

(keine generellen Einschränkungen)

**Suchstrategien**

Tabelle 4-77: Suchstrategie in MEDLINE (RCT mit Ribociclib bei Brustkrebs)

Datenbank	Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	04.07.2017	
Zeitsegment	1946 to Present	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach 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. [5]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(Ribociclib\$ or LEE011\$ or lee-011\$ or "lee 011" or lee011a or lee-011a or "lee 011a" or LEE11\$ or lee-11\$ or "lee 11" or lee11a or lee-11a or "lee 11a" or Kisqali\$).mp.	81
2	exp Breast Neoplasms/	261526
3	((breast adj6 cancer\$) or (breast adj6 neoplasm\$) or (breast adj6 carcinoma\$) or (breast adj6 tumour\$) or (breast adj6 tumor\$) or (breast adj6 adenocarcinom\$) or (breast adj6 malignanc\$)).mp.	350629
4	((mamma\$ adj6 cancer\$) or (mamma\$ adj6 neoplasm\$) or (mamma\$ adj6 carcinoma\$) or (mamma\$ adj6 tumour\$) or (mamma\$ adj6 tumor\$) or (mamma\$ adj6 adenocarcinom\$) or (mamma\$ adj6 malignanc\$)).mp.	44746
5	or/2-4	374943
6	randomized controlled trial.pt.	467756
7	randomized.mp.	739415
8	placebo.mp.	197066
9	or/6-8	797758
10	and/1,5,9	8
11	remove duplicates from 10	7

Tabelle 4-78: Suchstrategie in EMBASE (RCT mit Ribociclib bei Brustkrebs)

Datenbank	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	04.07.2017	
Zeitsegment	1974 to 2017 July 03	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach 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. [5]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp ribociclib/	270
2	(Ribociclib\$ or LEE011\$ or lee-011\$ or "lee 011" or lee011a or lee-011a or "lee 011a" or LEE11\$ or lee-11\$ or "lee 11" or lee11a or lee-11a or "lee 11a" or Kisqali\$).mp.	317
3	1374639-75-4.rn.	138
4	or/1-3	317
5	exp breast tumor/	447071
6	((breast adj6 cancer\$) or (breast adj6 neoplasm\$) or (breast adj6 carcinoma\$) or (breast adj6 tumour\$) or (breast adj6 tumor\$) or (breast adj6 adenocarcinom\$) or (breast adj6 malignanc\$)).mp.	516363
7	((mamma\$ adj6 cancer\$) or (mamma\$ adj6 neoplasm\$) or (mamma\$ adj6 carcinoma\$) or (mamma\$ adj6 tumour\$) or (mamma\$ adj6 tumor\$) or (mamma\$ adj6 adenocarcinom\$) or (mamma\$ adj6 malignanc\$)).mp.	44963
8	or/5-7	532854
9	random:.tw.	1213350
10	placebo:.mp.	400233
11	double-blind:.tw.	180274
12	or/9-11	1453587
13	and/4,8,12	49
14	remove duplicates from 13	47

Tabelle 4-79: Suchstrategie im COCHRANE Central Register of Controlled Trials (RCT mit Ribociclib bei Brustkrebs)

Datenbank	COCHRANE Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	04.07.2017	
Zeitsegment	May 2017	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(Ribociclib\$ or LEE011\$ or lee-011\$ or "lee 011" or lee011a or lee-011a or "lee 011a" or LEE11\$ or lee-11\$ or "lee 11" or lee11a or lee-11a or "lee 11a" or KISQALI\$.mp.	31
2	remove duplicates from 1	28

**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**

Nicht zutreffend.

**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](http://www.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:

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010
<b>Suchstrategie</b>	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
<b>Treffer</b>	23

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel****Thema**

Randomisierte Studien zu Ribociclib (Kisqali®) in Kombination mit Letrozol bei postmenopausalen Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs.

**Datenbanken**

Clinicaltrials.gov, EU-CTR, Pharmnet.Bund, WHO ICTRP

(keine generellen Einschränkungen)

**Suche in Studienregister: Clinicaltrials.gov (<http://clinicaltrials.gov/>)**

Recherche am: 03.07.2017

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Search Terms = Ribociclib OR LEE011 OR lee-011 OR lee011a OR lee-011a OR LEE11 OR lee-11 OR lee11a OR lee-11a OR Kisqali	64

Suche nach Ribociclib - nicht eingeschränkt nach Indikation.

**Suche in Studienregister: EU-CTR ([www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu))**

Recherche am: 03.07.2017

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Search Terms= Ribociclib OR LEE011 OR lee-011 OR "lee 011" OR lee011a OR lee-011a OR "lee 011a" OR LEE11 OR lee-11 OR "lee 11" OR lee11a OR lee-11a OR "lee 11a" OR Kisqali	21

Suche nach Ribociclib - nicht eingeschränkt nach Indikation.

**Suche in Studienregister: Pharmnet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>)**

Recherche am: 03.07.2017

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Search Terms= Ribociclib [Active substance] OR Kisqali [Active substance] OR LEE011 [Active substance] OR lee011a [Active substance] OR LEE11 [Active substance] OR lee11a [Active substance]	9

Suche nach Ribociclib - nicht eingeschränkt nach Indikation.

**Suche in Studienregister: WHO ICTRP (<http://www.who.int/trialsearch>)**

Recherche am: 03.07.2017

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Search Terms= Ribociclib OR LEE011 OR lee-011 OR lee011a OR lee-011a OR LEE11 OR lee-11 OR lee11a OR lee-11a OR Kisqali	156 Einträge für 74 Studien

Suche nach Ribociclib - nicht eingeschränkt nach Indikation.

**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**

Nicht zutreffend. Alle im Volltext gesichteten Dokumente wurden in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

**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**

Nicht zutreffend.

#### 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

Tabelle 4-80: Studienregisterrecherche – Ausgeschlossene Studien mit Ausschlussgrund

#	Studien-ID	Bezeichnung	Ausschlussgrund
<b>Register: clinicaltrials.gov</b>			
1	NCT02934568	Novartis Pharmaceuticals (2016): CLEE011X2X01B - An Open-label, Multi-center Rollover Protocol for Patients Who Have Participated in a Novartis-sponsored Ribociclib (LEE011) Study and Are Continuing to Benefit From Ribociclib as Single Agent or in Combination With Other Investigational Treatments (NCT02934568). Stand des Eintrags: 17.05.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02934568">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02934568</a>	Einschlussgrund E5 nicht erfüllt
2	NCT02420691	M.D. Anderson Cancer Center (2015): 2014-0371 NCI-2015-01017 ( Other Identifier: NCI CTRP ) - A Phase II Study of LEE011 (Ribociclib) in Patients With Advanced Neuroendocrine Tumors of Foregut Origin (CLEE011 XUS02T) (NCT02420691). Stand des Eintrags: 19.09.2016. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02420691">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02420691</a>	Einschlussgrund E1 nicht erfüllt
3	NCT02933736	St. Joseph's Hospital and Medical Center, Phoenix (2016): PHX-16-0116-80-12 - A Phase 0/II Study of Ribociclib (LEE011) in Preoperative Rb-Positive Recurrent High-Grade Glioma and Meningioma Patients Scheduled for Resection to Evaluate Central Nervous System (CNS) Penetration (NCT02933736). Stand des Eintrags: 04.01.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02933736">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02933736</a>	Einschlussgrund E1 nicht erfüllt
4	NCT02345824	University of Virginia (2015): D13223 18729 ( Other Identifier: IRB ) - Early-Phase Study to Assess Tumor Pharmacokinetics and Efficacy of the CDK4/6 Inhibitor Ribociclib (LEE011) in Patients With Recurrent Glioblastoma or Anaplastic Glioma (NCT02345824). Stand des Eintrags: 27.10.2016. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02345824">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02345824</a>	Einschlussgrund E1 nicht erfüllt
5	NCT02187783	Novartis Pharmaceuticals (2014): CLEE011XUS03 - Modular Phase II Study to Link Targeted Therapy to Patients With Pathway Activated Tumors: Module 8 - LEE011 for Patients With CDK4/6 Pathway Activated	Einschlussgrund E5 nicht erfüllt

		Tumors (NCT02187783). Stand des Eintrags: 28.04.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02187783">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02187783</a>	
6	NCT03096912	Assaf-Harofeh Medical Center (2016): CLEE011 - A Phase II Single Arm Study Assessing Efficacy & Safety of Ribociclib in Patients With Advanced Well-Differentiated or Dedifferentiated Liposarcoma (NCT03096912). Stand des Eintrags: 31.03.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03096912">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03096912</a>	Einschlussgrund E1 und E2 nicht erfüllt
7	NCT02754011	UNICANCER (2016): UC-0101/1504 - Dose-escalation, Phase I Multicentric Trial, Evaluating the Combination of Ribociclib and Capecitabine in Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer HER2 Negative in Patients Previously Treated With Anthracyclines and Taxanes (NCT02754011). Stand des Eintrags: 09.02.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02754011">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02754011</a>	Einschlussgrund E2 nicht erfüllt
8	NCT01237236	Novartis Pharmaceuticals (2010): CLEE011X2101 2009-017017-30 ( EudraCT Number ) - A phase I Multi-center, Open Label, Dose-escalation Study of Oral LEE011 in Patients With Advanced Solid Tumors or Lymphoma (NCT01237236). Stand des Eintrags: 14.03.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01237236">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01237236</a>	Einschlussgrund E1 nicht erfüllt
9	NCT03070301	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2017): 16-1535 - A Phase II Trial of LEE011 in Combination With Everolimus in the Treatment of Advanced Well Differentiated Neuroendocrine Tumors of Foregut Origin (NCT03070301). Stand des Eintrags: 30.05.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03070301">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03070301</a>	Einschlussgrund E1 und E2 nicht erfüllt
10	NCT02388620	Novartis Pharmaceuticals (2015): CLEE011A2109 - A Phase I, Open Label, Multi-center, Parallel Cohort, Single Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics of LEE011 in Healthy Subjects With Normal Hepatic Function and Subjects With Impaired Hepatic Function. (NCT02388620). Stand des Eintrags: 27.05.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02388620">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02388620</a>	Einschlussgrund E1 nicht erfüllt
11	NCT03008408	M.D. Anderson Cancer Center (2016): 2015-0961 - A Phase II, Single-Arm Study of Ribociclib (LEE011), Everolimus, and Letrozole, in Patients With Advanced or Recurrent Endometrial Carcinoma (NCT03008408). Stand des Eintrags: 24.05.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03008408">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03008408</a>	Einschlussgrund E1 nicht erfüllt
12	NCT02712723	University of Kansas Medical Center (2016): CLEE011XUS10T - Femara (Letrozole) Plus Ribociclib (LEE011) or Placebo as Neo-adjuvant Endocrine Therapy for Women With ER-positive, HER2-negative Early Breast Cancer (NCT02712723). Stand des Eintrags: 29.06.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02712723">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02712723</a>	Einschlussgrund E1 nicht erfüllt
13	NCT02571829	Hadassah Medical Organization (2015): CLEE011-HMO-	Einschlussgrund

		CTIL - A Phase II Single Arm Study Assessing Efficacy & Safety of Ribociclib in Patients With Advanced Well-Differentiated or Dedifferentiated Liposarcoma (NCT02571829). Stand des Eintrags: 22.11.2016. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02571829">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02571829</a>	E1 nicht erfüllt
14	NCT02586675	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (2015): MCC-18332 - The TEEL Study: A Phase I Trial of Tamoxifen With Ribociclib (LEE011) in Adult Patients With Advanced ER+ (HER2 Negative) Breast Cancer (NCT02586675). Stand des Eintrags: 16.05.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02586675">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02586675</a>	Einschlussgrund E2 nicht erfüllt
15	NCT01777776	Array BioPharma (2013): CLEE011X2105 - A Phase Ib/II, Multicenter, Study of LEE011 in Combination With LGX818 in Adult Patients With BRAF Mutant Melanoma. (NCT01777776). Stand des Eintrags: 27.07.2016. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01777776">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01777776</a>	Einschlussgrund E1 und E2 nicht erfüllt
16	NCT01919229	Novartis Pharmaceuticals (2013): CLEE011A2201 2013-002588-24 ( EudraCT Number ) - A Randomized Pre-surgical Pharmacodynamics Study to Assess the Biological Activity of LEE011 Plus Letrozole Versus Single Agent Letrozole in Primary Breast Cancer (NCT01919229). Stand des Eintrags: 30.11.2015. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01919229">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01919229</a>	Einschlussgrund E1 nicht erfüllt
17	NCT03050398	Novartis Pharmaceuticals (2017): CLEE011AUS42 - A Companion Sample Collection Protocol to Support the Discovery of Breast Cancer Aberrations With Treatment of CDK4/6 Therapy/LEE011/Ribociclib (NCT03050398). Stand des Eintrags: 16.06.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03050398">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03050398</a>	Einschlussgrund E5 nicht erfüllt
18	NCT02343172	Novartis Pharmaceuticals (2015): CHDM201X2103C - A Phase Ib/II, Open-label, Multicenter Study of Oral HDM201 in Combination With Oral LEE011 in Adult Patients With Liposarcoma (NCT02343172). Stand des Eintrags: 23.06.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02343172">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02343172</a>	Einschlussgrund E1 nicht erfüllt
19	NCT03056833	University of Michigan Cancer Center (2017): UMCC 2016.131 HUM00120177 ( Other Identifier: University of Michigan ) - Phase I Trial of Ribociclib (Ribociclib (LEE-011)) With Platinum-based Chemotherapy in Recurrent Platinum Sensitive Ovarian Cancer (NCT03056833). Stand des Eintrags: 15.06.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03056833">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03056833</a>	Einschlussgrund E1 und E2 nicht erfüllt
20	NCT03090165	Ruth O'Regan, M.D. (2017): BTCRC BRE15-024 - A Phase I/II, Single Arm, Non-randomized Study of Ribociclib (LEE011), a CDK 4/6 Inhibitor, in Combination With Bicalutamide, an Androgen Receptor (AR) Inhibitor, in Advanced AR+ Triple-negative Breast Cancer: Big Ten Cancer Research Consortium BRE15-024	Einschlussgrund E2 nicht erfüllt

		(NCT03090165). Stand des Eintrags: 26.04.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03090165">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03090165</a>	
21	NCT02414724	Roswell Park Cancer Institute (2015): I 262914 NCI-2015-00280 ( Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program) ) I 262914 ( Other Identifier: Roswell Park Cancer Institute ) P30CA016056 ( U.S. NIH Grant/Contract ) - A Phase I Study of CDK4/6 Inhibitor LEE011 Combined With Gemcitabine in Patients With Advanced Solid Tumors or Lymphoma (NCT02414724). Stand des Eintrags: 09.09.2016. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02414724">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02414724</a>	Einschlussgrund E1 nicht erfüllt
22	NCT02431481	Novartis Pharmaceuticals (2015): CLEE011A2116 - A Phase I, Open Label, Multicenter, Parallel-group, Single Dose Two-staged Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of a Single 400 mg Oral Dose of LEE011 in Subjects With Varying Degrees of Impaired Renal Function Compared to Matched Healthy Volunteers With Normal Renal Function (NCT02431481). Stand des Eintrags: 08.05.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02431481">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02431481</a>	Einschlussgrund E1 nicht erfüllt
23	NCT02292550	Novartis Pharmaceuticals (2014): CLEE011X2110C - A Phase Ib/II Study of the ALK Inhibitor Ceritinib in Combination With the CDK4/6 Inhibitor LEE011 in Patients With ALK-positive Non-Small Cell Lung Cancer (NCT02292550). Stand des Eintrags: 26.06.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02292550">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02292550</a>	Einschlussgrund E1 und E2 nicht erfüllt
24	NCT02429089	Cliniques universitaires Saint-Luc- Université Catholique de Louvain (2015): UCL-ONCO 2015-01 - Phase I Study of LEE011plus Cetuximab in Patients With Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (NCT02429089). Stand des Eintrags: 13.10.2016. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02429089">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02429089</a>	Einschlussgrund E1 und E2 nicht erfüllt
25	NCT03078751	Novartis Pharmaceuticals (2017): CLEE011G2301 2014-001795-53 ( EudraCT Number ) - A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate Efficacy and Safety of Ribociclib With Endocrine Therapy as an Adjuvant Treatment in Patients With Hormone Receptor-positive, HER2-negative, High Risk Early Breast Cancer (NCT03078751). Stand des Eintrags: 28.06.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03078751">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03078751</a>	Einschlussgrund E1 nicht erfüllt
26	NCT03081234	Novartis Pharmaceuticals (2017): CLEE011H2301 - A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate Efficacy and Safety of Ribociclib With Endocrine Therapy as an Adjuvant Treatment in Patients With Hormone Receptor-positive, HER2-negative, Intermediate Risk Early Breast Cancer (NCT03081234). Stand des Eintrags: 19.04.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03081234">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03081234</a>	Einschlussgrund E1 nicht erfüllt

		<a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03081234">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03081234</a>	
27	NCT01898845	Novartis Pharmaceuticals (2013): CLEE011X1101 - A Phase I Study of LEE011 in Asian Patients With Advanced Solid Tumors (NCT01898845). Stand des Eintrags: 26.02.2015. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01898845">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01898845</a>	Einschlussgrund E2 nicht erfüllt
28	NCT01872260	Novartis Pharmaceuticals (2013): CLEE011X2107 2013-001219-57 ( EudraCT Number ) - A Phase Ib/II, Multicenter Study of the Combination of LEE011 and BYL719 With Letrozole in Adult Patients With Advanced ER+ Breast Cancer (NCT01872260). Stand des Eintrags: 14.06.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01872260">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01872260</a>	Einschlussgrund E3 nicht erfüllt
29	NCT03114527	Fox Chase Cancer Center (2017): SAR-096 17-1013 ( Other Identifier: Fox Chase Cancer Center Institutional Review Board ) - Phase II Trial of Ribociclib in Combination With Everolimus in Advanced Dedifferentiated Liposarcoma (DDL) and Leiomyosarcoma (LMS) (NCT03114527). Stand des Eintrags: 06.06.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03114527">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03114527</a>	Einschlussgrund E1 nicht erfüllt
30	NCT01857193	Novartis Pharmaceuticals (2013): CLEE011X2106 - A Phase Ib Trial of LEE011 in Combination With Everolimus (RAD001) and Exemestane in the Treatment of Postmenopausal Women With Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer (NCT01857193). Stand des Eintrags: 28.05.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01857193">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01857193</a>	Einschlussgrund E2 nicht erfüllt
31	NCT02555189	Sidney Kimmel Cancer Center at Thomas Jefferson University (2015): 15G.322 CLEE011XUS12T ( Other Identifier: Novartis ) c15-153 ( Other Identifier: PCCTC ) - Randomized Phase IB/II Study of Enzalutamide With and Without Ribociclib in Patients With Metastatic Castrate Resistant, Chemotherapy Naïve Prostate Cancer That Retains RB Expression (NCT02555189). Stand des Eintrags: 22.06.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02555189">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02555189</a>	Einschlussgrund E1 und E2 nicht erfüllt
32	NCT02985125	Georgetown University (2016): 2016-0232 - A Phase I/II Study of LEE011 Plus Everolimus in Patients With Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma Refractory to Chemotherapy (NCT02985125). Stand des Eintrags: 07.06.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02985125">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02985125</a>	Einschlussgrund E1 und E2 nicht erfüllt
33	NCT03096847	Novartis Pharmaceuticals (2017): CLEE011XDE01 CLEE011XDE01 ( Other Identifier: Novartis ) 2016-002556-24 ( EudraCT Number ) - A National Phase IIIb, Multi-center, Open Label Study for Women and Men With Hormone-receptor Positive, HER-2 Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Treated With Ribociclib (LEE011) in Combination With Letrozole (NCT03096847). Stand des Eintrags: 30.06.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03096847">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03096847</a>	Einschlussgrund E5 nicht erfüllt

34	NCT02607124	Children's Hospital Medical Center, Cincinnati (2015): CLEE011XUS17T - A Phase I/II Study of Ribociclib, a CDK4/6 Inhibitor, Following Radiation Therapy in Children With Newly Diagnosed Non-biopsied Diffuse Pontine Gliomas (DIPG) and RB+ Biopsied DIPG and High Grade Gliomas (HGG) (NCT02607124). Stand des Eintrags: 13.04.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02607124">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02607124</a>	Einschlussgrund E1 nicht erfüllt
35	NCT02300987	Novartis Pharmaceuticals (2014): CLEE011X2201 2014-000428-12 ( EudraCT Number ) - A Randomized, Blinded, Placebo-controlled, Phase II Trial of LEE011 in Patients With Relapsed, Refractory, Incurable Teratoma With Recent Progression (NCT02300987). Stand des Eintrags: 15.05.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02300987">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02300987</a>	Einschlussgrund E1 nicht erfüllt
36	NCT02941926	Novartis Pharmaceuticals (2016): CLEE011A2404 - COMPLEMENT-1: An Open-label, Multicenter, Phase IIIb Study to Assess the Safety and Efficacy of Ribociclib (LEE011) in Combination With Letrozole for the Treatment of Men and Pre/Postmenopausal Women With Hormone Receptor-positive (HR+) HER2-negative (HER2-) Advanced Breast Cancer (aBC) With no Prior Hormonal Therapy for Advanced Disease (NCT02941926). Stand des Eintrags: 16.05.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02941926">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02941926</a>	Einschlussgrund E5 nicht erfüllt
37	NCT02657928	Mayo Clinic (2016): MC1561 NCI-2015-02181 ( Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program) ) MC1561 ( Other Identifier: Mayo Clinic in Florida ) P30CA015083 ( U.S. NIH Grant/Contract ) - A Phase 2 Trial of Ribociclib (LEE011) and Letrozole in ER Positive Relapsed Ovarian Cancer, Fallopian Tube Cancer, Primary Peritoneal Carcinomas, and Endometrial Cancers. (NCT02657928). Stand des Eintrags: 08.05.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02657928">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02657928</a>	Einschlussgrund E1 nicht erfüllt
38	NCT03009201	OHSU Knight Cancer Institute (2016): STUDY00016070 NCI-2016-01794 ( Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program) ) STUDY00016070 ( Other Identifier: OHSU Knight Cancer Institute ) P30CA069533 ( U.S. NIH Grant/Contract ) - A Phase 1B Study of Ribociclib in Combination With Doxorubicin in Advanced Soft Tissue Sarcomas (NCT03009201). Stand des Eintrags: 10.04.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03009201">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03009201</a>	Einschlussgrund E1 und E2 nicht erfüllt
39	NCT02734615	Novartis Pharmaceuticals (2016): CLSZ102X2101 2015-004016-38 ( EudraCT Number ) - A Phase I/Ib, Open Label Study of LSZ102 Single Agent and LSZ102 in Combination With Either LEE011 (LSZ102 + LEE011) or BYL719 (LSZ102 + BYL719) in Patients With Advanced or Metastatic ER+ Breast Cancer Who Have Progressed After Endocrine Therapy (NCT02734615). Stand des Eintrags: 26.06.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02734615">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02734615</a>	Einschlussgrund E2 und E5 nicht erfüllt

40	NCT01958021	Novartis Pharmaceuticals (2013): CLEE011A2301 2013-003084-61 ( EudraCT Number ) - A Randomized Double-blind, Placebo-controlled Study of LEE011 in Combination With Letrozole for the Treatment of Postmenopausal Women With Hormone Receptor Positive, HER2 Negative, Advanced Breast Cancer Who Received no Prior Therapy for Advanced Disease (NCT01958021). Stand des Eintrags: 24.05.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01958021">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01958021</a>	Eingeschlossen
41	NCT02088684	Novartis Pharmaceuticals (2014): CLEE011X2108 - A Phase Ib/II Study of LEE011 in Combination With Fulvestrant and BYL719 or BKM120 in the Treatment of Postmenopausal Women With Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Locally Recurrent or Advanced Metastatic Breast Cancer (NCT02088684). Stand des Eintrags: 30.01.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02088684">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02088684</a>	Einschlussgrund E2 nicht erfüllt
42	NCT02632045	Kevin Kalinsky (2015): AAAP9506 - A Randomized Phase II Trial of Fulvestrant With or Without Ribociclib After Progression on Aromatase Inhibition Plus Cyclin-dependent Kinase 4/6 Inhibition in Patients With Unresectable or Metastatic Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Breast Cancer (NCT02632045). Stand des Eintrags: 03.03.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02632045">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02632045</a>	Einschlussgrund E2 nicht erfüllt
43	NCT02333370	Novartis Pharmaceuticals (2015): CLEE011A2115C - A Phase Ib Dose Escalation Study of the Combination of LEE011 With Letrozole and Dose Expansion of LEE011 With Hormonal Therapy for the Treatment of Pre-(With Goserelin) and Postmenopausal Women With Hormone Receptor Positive, HER2-negative, Advanced Breast Cancer (NCT02333370). Stand des Eintrags: 28.06.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02333370">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02333370</a>	Einschlussgrund E5 nicht erfüllt
44	NCT01747876	Novartis Pharmaceuticals (2012): CLEE011X2102 - A Phase I, Multi-center, Open-label Study of LEE011 in Patients With Malignant Rhabdoid Tumors and Neuroblastoma (NCT01747876). Stand des Eintrags: 15.05.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01747876">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01747876</a>	Einschlussgrund E1 nicht erfüllt
45	NCT02154776	Novartis Pharmaceuticals (2014): CLEE011A2112C - A Phase 1 Dose Escalation Study of LEE011 in Combination With Buparlisib and Letrozole for the Treatment of HR+, HER2-negative Post-menopausal Women With Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. (NCT02154776). Stand des Eintrags: 15.09.2016. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02154776">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02154776</a>	Einschlussgrund E2 und E5 nicht erfüllt
46	NCT03179956	Fox Chase Cancer Center (2017): HN-089 - Biomarker Window of Opportunity Study to Evaluate the Impact of Ribociclib on Head and Neck Squamous Cell Cancer (NCT03179956). Stand des Eintrags: 06.06.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03179956">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03179956</a>	Einschlussgrund E1 und E2 nicht erfüllt

		<a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03179956">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03179956</a>	
47	NCT01781572	Array BioPharma (2013): CMEK162X2114 - A Phase Ib/II, Multicenter, Open Label, Study of LEE011 in Combination With MEK162 in Adult Patients With NRAS Mutant Melanoma (NCT01781572). Stand des Eintrags: 17.02.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01781572">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01781572</a>	Einschlussgrund E1 und E2 nicht erfüllt
48	NCT02732119	Novartis Pharmaceuticals (2016): CLEE011XUS29 - A Phase I/II, Single Arm, Open-label Study of Ribociclib in Combination With Everolimus + Exemestane in the Treatment of Men and Postmenopausal Women With HR+, HER2- Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Following Progression on a CDK 4/6 Inhibitor (NCT02732119). Stand des Eintrags: 23.02.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02732119">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02732119</a>	Einschlussgrund E2 nicht erfüllt
49	NCT02657343	Dana-Farber Cancer Institute (2016): 15-530 CLEE011XUS20T ( Other Identifier: Novartis ) - An Open-Label, Phase Ib/II Clinical Trial Of Cdk 4/6 Inhibitor, Ribociclib (Lee011), In Combination With Trastuzumab Or T-Dm1 For Advanced/Metastatic Her2-Positive Breast Cancer. (NCT02657343). Stand des Eintrags: 24.03.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02657343">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02657343</a>	Einschlussgrund E2 nicht erfüllt
50	NCT02422615	Novartis Pharmaceuticals (2015): CLEE011F2301 - A Randomized Double-blind, Placebo-controlled Study of Ribociclib in Combination With Fulvestrant for the Treatment of Men and Postmenopausal Women With Hormone Receptor Positive, HER2-negative, Advanced Breast Cancer Who Have Received no or Only One Line of Prior Endocrine Treatment (NCT02422615). Stand des Eintrags: 05.04.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02422615">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02422615</a>	Einschlussgrund E2 nicht erfüllt
51	NCT02599363	Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania (2015): UPCC 06115 - A Phase I Trial of Ribociclib (LEE011) and Weekly Paclitaxel in Patients With Rb+ Advanced Breast Cancer (NCT02599363). Stand des Eintrags: 23.09.2016. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02599363">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02599363</a>	Einschlussgrund E2 nicht erfüllt
52	NCT02703571	Novartis Pharmaceuticals (2016): CTMT212X2106 2015-005019-34 ( EudraCT Number ) - A Phase I/II Study of Safety and Efficacy of Ribociclib (LEE011) in Combination With Trametinib (TMT212) in Patients With Metastatic or Advanced Solid Tumors (NCT02703571). Stand des Eintrags: 24.06.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02703571">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02703571</a>	Einschlussgrund E2 und E5 nicht erfüllt
53	NCT02494921	Rahul Aggarwal (2015): 145515 - A Phase Ib/2 Study of the Oral CDK4/6 Inhibitor LEE011 (Ribociclib) in Combination With Docetaxel Plus Prednisone in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (NCT02494921). Stand des Eintrags: 06.06.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL:	Einschlussgrund E1 und E2 nicht erfüllt

		<a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02494921">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02494921</a>	
54	NCT02608216	University of Pennsylvania (2015): 822997 - [18F]Fluorothymidine (FLT) PET/CT Imaging in Rb+ Metastatic Breast Cancer Patients Undergoing LEE011 and Weekly Paclitaxel Therapy (NCT02608216). Stand des Eintrags: 24.08.2016. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02608216">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02608216</a>	Einschlussgrund E2 nicht erfüllt
55	NCT02370706	Novartis Pharmaceuticals (2015): CPIM447X2104C 2014-003801-14 ( EudraCT Number ) - A Phase Ib, Multi-center, Open-label, Dose-escalation Study of PIM447 in Combination With Ruxolitinib (INC424) and LEE011 Administered Orally in Patients With Myelofibrosis (NCT02370706). Stand des Eintrags: 18.05.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02370706">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02370706</a>	Einschlussgrund E1 und E2 nicht erfüllt
56	NCT02524119	University of Texas Southwestern Medical Center (2015): STU 052015-073 - A Phase II Study of LEE011 and Chemoembolization In Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma (NCT02524119). Stand des Eintrags: 07.06.2016. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02524119">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02524119</a>	Einschlussgrund E1 nicht erfüllt
57	NCT02774473	Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania (2016): UPCC 11115 - [18F]Fluorothymidine (FLT) PET/CT Imaging In Rb+ Metastatic Breast Cancer Patients Undergoing LEE011 And Weekly Paclitaxel Therapy (NCT02774473). Stand des Eintrags: 06.12.2016. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02774473">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02774473</a>	Einschlussgrund E2 nicht erfüllt
58	NCT02278120	Novartis Pharmaceuticals (2014): CLEE011E2301 - A Phase III Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of LEE011 or Placebo in Combination With Tamoxifen and Goserelin or a Non-steroidal Aromatase Inhibitor (NSAI) and Goserelin for the Treatment of Premenopausal Women With Hormone Receptor Positive, HER2-negative, Advanced Breast Cancer (NCT02278120). Stand des Eintrags: 28.06.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02278120">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02278120</a>	Einschlussgrund E1 nicht erfüllt
59	NCT01543698	Array BioPharma (2012): CMEK162X2110 2011-005875-17 ( EudraCT Number ) - A Phase Ib/II, Multicenter, Open-label, Dose Escalation Study of LGX818 in Combination With MEK162 in Adult Patients With BRAF V600 - Dependent Advanced Solid Tumors (NCT01543698). Stand des Eintrags: 17.02.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01543698">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01543698</a>	Einschlussgrund E2 nicht erfüllt
60	NCT02159066	Array BioPharma (2014): CLGX818X2109 - A Phase II, Multi-center, Open-label Study of Sequential LGX818/MEK162 Combination Followed by a Rational Combination With Targeted Agents After Progression, to Overcome Resistance in Adult Patients With Locally Advanced or Metastatic BRAF V600 Melanoma (NCT02159066). Stand des Eintrags: 29.03.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02159066">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02159066</a>	Einschlussgrund E1 und E2 nicht erfüllt

		<a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02159066">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02159066</a>	
61	NCT01820364	Array BioPharma (2013): CLGX818X2102 2012-004798-17 ( EudraCT Number ) - Phase II, Multi-center, Open-label Study of Single-agent LGX818 Followed by a Rational Combination With Agents After Progression on LGX818, in Adult Patients With Locally Advanced or Metastatic BRAF V600 Melanoma (NCT01820364). Stand des Eintrags: 10.11.2016. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01820364">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01820364</a>	Einschlussgrund E1 und E2 nicht erfüllt
62	NCT02780128	Yael P Mosse (2016): 14-011071 - Next Generation Personalized Neuroblastoma Therapy (The NEPENTHE Trial) (NCT02780128). Stand des Eintrags: 04.01.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02780128">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02780128</a>	Einschlussgrund E1 nicht erfüllt
63	NCT03195192	Translational Drug Development (2017): SO-BCA-003 - Utilizing Multiomic Advanced Diagnostics to Identify CDK 4/6 Inhibitor Response Predictors and a Post-treatment Multiomic Signature for Patients With ER+/HER2- Metastatic Breast Cancer (NCT03195192). Stand des Eintrags: 19.06.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03195192">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03195192</a>	Einschlussgrund E4 nicht erfüllt
64	NCT02813135	Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris (2016): 2016-000133-40 2016/2396 ( Other Identifier: CSET Number ) - European Proof-of-Concept Therapeutic Stratification Trial of Molecular Anomalies in Relapsed or Refractory Tumors (NCT02813135). Stand des Eintrags: 22.08.2016. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02813135">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02813135</a>	Einschlussgrund E1 nicht erfüllt
<b>Register: EU clincicaltrials</b>			
65	2016-000293-37	Novartis Farmacéutica, S.A. (2016): CLEE011X2X01B - An open-label, multi-center rollover protocol for patients who have participated in a Novartis-sponsored ribociclib (LEE011) study and are continuing to benefit from ribociclib as single agent or in combination with other investigational treatments (2016-000293-37). [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000293-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000293-37</a>	Einschlussgrund E5 nicht erfüllt
66	2016-002556-24	Novartis Pharma GmbH (2016): CLEE011XDE01 - A national phase IIIb, multi-center, open label study for women and men with hormone-receptor positive, HER2-negative locally advanced or metastatic breast cancer treated with ribociclib (LEE011) in combination with letrozole (2016-002556-24). [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002556-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002556-24</a>	Einschlussgrund E5 nicht erfüllt
67	2016-003467-19	Novartis Pharma AG (2016): CLEE011A2404 - COMPLEMENT-1: An open-label, multicenter, Phase IIIb study to assess the safety and efficacy of ribociclib (LEE011) in combination with letrozole for the treatment of men and pre / postmenopausal women with hormone receptorpositive (HR+) HER2-negative (HER2-) advanced	Einschlussgrund E5 nicht erfüllt

		breast cancer (aBC) with no prior hormonal therapy for advanced disease (2016-003467-19). [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003467-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003467-19</a>	
68	2014-000428-12	Novartis Farmacéutica, S.A. (2014): CLEE011X2201 - A randomized, blinded, placebo-controlled, phase II trial of LEE011 in patients with relapsed, refractory, incurable teratoma with recent progression (2014-000428-12). [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000428-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000428-12</a>	Einschlussgrund E1 nicht erfüllt
69	2013-003084-61	Novartis Pharma Service AG (2013): CLEE011A2301 - A randomized double-blind, placebo-controlled study of LEE011 in combination with letrozole for the treatment of postmenopausal women with hormone receptor positive, HER2-negative, advanced breast cancer who received no prior therapy for advanced disease (2013-003084-61). [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003084-61">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003084-61</a>	Eingeschlossen
70	2015-000617-43	Novartis Pharma Services AG (2015): CLEE011F2301 - MONALEESA-3: A randomized double-blind, placebocontrolled study of ribociclib in combination with fulvestrant for the treatment of men and postmenopausal women with hormone receptor positive, HER2-negative, advanced breast cancer who have received no or only one line of prior endocrine treatment (2015-000617-43). [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000617-43">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000617-43</a>	Einschlussgrund E2 nicht erfüllt
71	2015-005019-34	Novartis Pharma Services AG (2016): CTMT212X2106 - A phase I/II study of safety and efficacy of ribociclib (LEE011) in combination with trametinib (TMT212) in patients with metastatic or advanced solid tumors (2015-005019-34). [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005019-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005019-34</a>	Einschlussgrund E1 und E2 nicht erfüllt
72	2016-003098-17	SOLTI (2017): SOLTI-1402 - CORALLEEN: A Phase 2 Clinical Trial of multi-agent Chemotherapy or letrozole plus Ribociclib (LEE001) as neoadjuvant treatment for postmenopausal patients with Luminal B/HER2-negative breast cancer. (2016-003098-17). [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003098-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003098-17</a>	Einschlussgrund E1 und E3 nicht erfüllt
73	2014-001931-36	Novartis Pharma Services AG (2014): CLEE011E2301 - A Phase III randomized, double-blind, placebo-controlled study of LEE011 or placebo in combination with tamoxifen and goserelin or a non-steroidal aromatase inhibitor (NSAI) and goserelin for the treatment of premenopausal women with hormone receptor positive, HER2-negative, advanced breast cancer (2014-001931-36). [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-</a>	Einschlussgrund E1 nicht erfüllt

		search/search?query=eudract_number:2014-001931-36	
74	2013-001219-57	Novartis Farmacéutica, S.A. (2013): CLEE011X2107 - A phase Ib/II, multicenter, study of the combination of LEE011 and BYL719 with letrozole in adult patients with advanced ER+ breast cancer (2013-001219-57). [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001219-57">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001219-57</a>	Einschlussgrund E3 nicht erfüllt
75	2013-002588-24	Novartis Pharma AG (2013): CLEE011A2201 - A randomized pre-surgical pharmacodynamics study to assess the biological activity of LEE011 plus letrozole versus single agent letrozole in primary breast cancer (2013-002588-24). [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002588-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002588-24</a>	Einschlussgrund E1 nicht erfüllt
76	2013-004587-65	Novartis Farma (2014): CLEE011X2108 - A phase Ib/II study of LEE011 in combination with fulvestrant and BYL719 or BKM120 in the treatment of postmenopausal women with hormone receptor positive, HER2 negative locally recurrent or advanced metastatic breast cancer (2013-004587-65). [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004587-65">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004587-65</a>	Einschlussgrund E2 nicht erfüllt
77	2014-003604-75	Novartis Pharma Services AG (2015): CHDM201X2103C - A Phase Ib/II, open-label, multicenter study of oral HDM201 in combination with oral LEE011 in adult patients with liposarcoma (2014-003604-75). [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003604-75">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003604-75</a>	Einschlussgrund E1 und E2 nicht erfüllt
78	2012-004551-36	Novartis Pharma Services AG (2013): CLEE011X2105 - A phase Ib/II, multicenter, study of LEE011 in combination with LGX818 in adult patients with BRAF mutant melanoma (2012-004551-36). [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004551-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004551-36</a>	Einschlussgrund E1 und E2 nicht erfüllt
79	2012-004228-40	Novartis Pharma Services AG (2013): CLEE011X2102 - A phase I, multi-center, open-label study of LEE011 in patients with malignant rhabdoid tumors and neuroblastoma (2012-004228-40). [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004228-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004228-40</a>	Einschlussgrund E1 nicht erfüllt
80	2012-005461-13	Novartis Pharma Services AG (2013): CLEE011X2106 - A phase Ib/II trial of LEE011 in combination with everolimus (RAD001) and exemestane in the treatment of postmenopausal women with estrogen receptor positive Her2 negative locally advanced or metastatic breast cancer (2012-005461-13). [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005461-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005461-13</a>	Einschlussgrund E2 nicht erfüllt
81	2014-003032-39	Novartis Farmacéutica, S.A. (2014): CLEE011X2110C - A phase Ib/II study of the ALK inhibitor ceritinib in	Einschlussgrund E2 nicht erfüllt

		combination with the CDK4/6 inhibitor LEE011 in patients with ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer (2014-003032-39). [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003032-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003032-39</a>	
82	2012-004104-35	Array BioPharma Inc. (2013): CMEK162X2114 - A phase IB/II, multicenter, open label, study of LEE011 in combination with MEK162 in adult patients with NRAS mutant melanoma (2012-004104-35). [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004104-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004104-35</a>	Einschlussgrund E1 und E2 nicht erfüllt
83	2012-004798-17	Novartis Pharma Services AG (2013): CLGX818X2102 - Phase II, Multi-center, Open-label Study of Single-agent LGX818 Followed by a Rational Combination With Agents After Progression on LGX818, in Adult Patients With Locally Advanced or Metastatic BRAF V600 Melanoma (2012-004798-17). [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004798-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004798-17</a>	Einschlussgrund E1 und E2 nicht erfüllt
84	2013-004552-38	Array BioPharma Inc. (2014): CLGX818X2109 - A Phase II, Multi-center, Open-label Study of sequential LGX818/MEK162 combination followed by a Rational Combination With targeted agents After Progression, to overcome resistance in Adult Patients With Locally Advanced or Metastatic BRAF V600 Melanoma (2013-004552-38). [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004552-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004552-38</a>	Einschlussgrund E1 und E2 nicht erfüllt
85	2011-005875-17	Novartis Farmaceutica S.A. (2012): CMEK162X2110 - A Phase Ib/II, multicenter, open-label, dose escalation study of LGX818 in combination with MEK162 in adult patients with BRAF V600 - dependent advanced solid tumors (2011-005875-17). [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005875-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005875-17</a>	Einschlussgrund E1 und E2 nicht erfüllt
<b>Register: ICTRP</b>			
86	2012-005461-13	Novartis Farmaceutica, S.A. (2013): CLEE011X2106 - A phase Ib/II trial of LEE011 in combination with everolimus (RAD001) and exemestane in the treatment of postmenopausal women with estrogen receptor positive Her2 negative locally advanced or metastatic breast cancer (EUCTR2012-005461-13-ES). Stand des Eintrags: 01.12.2016. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005461-13-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005461-13-ES</a>	Einschlussgrund E2 nicht erfüllt
87	2013-004587-65	Novartis Farma (2014): CLEE011X2108 - A phase Ib/II study of LEE011 in combination with fulvestrant and BYL719 or BKM120 in the treatment of postmenopausal women with hormone receptor positive, HER2 negative locally recurrent or advanced metastatic breast cancer (EUCTR2013-004587-65-IT). Stand des Eintrags: 08.08.2016. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004587-65-IT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004587-65-IT</a>	Einschlussgrund E2 nicht erfüllt

		R2013-004587-65-IT	
88	JPRN-JapicCTI-132168	Novartis Pharma K.K. (2016): - A phase I study of LEE011 in Asian patients with advanced solid tumors (JPRN-JapicCTI-132168). Stand des Eintrags: 02.06.2016. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-132168">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-132168</a>	E2 nicht erfüllt
89	NCT01237236	Novartis Pharmaceuticals (2010): 2009-017017-30 CLEE011X2101 - A phase I Multi-center, Open Label, Dose-escalation Study of Oral LEE011 in Patients With Advanced Solid Tumors or Lymphoma (NCT01237236). Stand des Eintrags: 03.04.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01237236">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01237236</a>	Einschlussgrund E1 nicht erfüllt
90	NCT01543698	Array BioPharma (2012): 2011-005875-17 CMEK162X2110 - A Phase Ib/II, Multicenter, Open-label, Dose Escalation Study of LGX818 in Combination With MEK162 in Adult Patients With BRAF V600 - Dependent Advanced Solid Tumors (NCT01543698). Stand des Eintrags: 02.02.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01543698">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01543698</a>	Einschlussgrund E2 nicht erfüllt
91	NCT01747876	Novartis Pharmaceuticals (2012): CLEE011X2102 - A Phase I, Multi-center, Open-label Study of LEE011 in Patients With Malignant Rhabdoid Tumors and Neuroblastoma (NCT01747876). Stand des Eintrags: 02.05.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01747876">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01747876</a>	Einschlussgrund E1 nicht erfüllt
92	NCT01777776	Novartis Pharmaceuticals (2013): CLEE011X2105 - A Phase Ib/II, Multicenter, Study of LEE011 in Combination With LGX818 in Adult Patients With BRAF Mutant Melanoma. (NCT01777776). Stand des Eintrags: 02.11.2015. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01777776">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01777776</a>	Einschlussgrund E1 und E2 nicht erfüllt
93	NCT01781572	Array BioPharma (2013): CMEK162X2114 - A Phase Ib/II, Multicenter, Open Label, Study of LEE011 in Combination With MEK162 in Adult Patients With NRAS Mutant Melanoma (NCT01781572). Stand des Eintrags: 02.02.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01781572">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01781572</a>	Einschlussgrund E1 und E2 nicht erfüllt
94	NCT01820364	Array BioPharma (2013): 2012-004798-17 CLGX818X2102 - Phase II, Multi-center, Open-label Study of Single-agent LGX818 Followed by a Rational Combination With Agents After Progression on LGX818, in Adult Patients With Locally Advanced or Metastatic BRAF V600 Melanoma (NCT01820364). Stand des Eintrags: 02.02.2016. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01820364">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01820364</a>	Einschlussgrund E1 und E2 nicht erfüllt

95	NCT01857193	Novartis Pharmaceuticals (2013): CLEE011X2106 - A Phase Ib Trial of LEE011 in Combination With Everolimus (RAD001) and Exemestane in the Treatment of Postmenopausal Women With Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer (NCT01857193). Stand des Eintrags: 05.06.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01857193">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01857193</a>	Einschlussgrund E2 nicht erfüllt
96	NCT01872260	Novartis Pharmaceuticals (2013): 2013-001219-57 CLEE011X2107 - A Phase Ib/II, Multicenter Study of the Combination of LEE011 and BYL719 With Letrozole in Adult Patients With Advanced ER+ Breast Cancer (NCT01872260). Stand des Eintrags: 01.06.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01872260">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01872260</a>	Einschlussgrund E3 nicht erfüllt
97	NCT01898845	Novartis Pharmaceuticals (2013): CLEE011X1101 - A Phase I Study of LEE011 in Asian Patients With Advanced Solid Tumors (NCT01898845). Stand des Eintrags: 09.03.2015. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01898845">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01898845</a>	Einschlussgrund E2 nicht erfüllt
98	NCT01919229	Novartis Pharmaceuticals (2013): 2013-002588-24 CLEE011A2201 - A Randomized Pre-surgical Pharmacodynamics Study to Assess the Biological Activity of LEE011 Plus Letrozole Versus Single Agent Letrozole in Primary Breast Cancer (NCT01919229). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01919229">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01919229</a>	Einschlussgrund E1 nicht erfüllt
99	NCT01958021	Novartis Pharmaceuticals (2013): 2013-003084-61 CLEE011A2301 - A Randomized Double-blind, Placebo-controlled Study of LEE011 in Combination With Letrozole for the Treatment of Postmenopausal Women With Hormone Receptor Positive, HER2 Negative, Advanced Breast Cancer Who Received no Prior Therapy for Advanced Disease (NCT01958021). Stand des Eintrags: 02.08.2016. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01958021">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01958021</a>	Eingeschlossen
100	NCT02154776	Novartis Pharmaceuticals (2014): CLEE011A2112C - A Phase 1 Dose Escalation Study of LEE011 in Combination With Buparlisib and Letrozole for the Treatment of HR+, HER2-negative Post-menopausal Women With Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. (NCT02154776). Stand des Eintrags: 02.09.2016. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02154776">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02154776</a>	Einschlussgrund E2 und E5 nicht erfüllt
101	NCT02159066	Array BioPharma (2014): CLGX818X2109 - A Phase II, Multi-center, Open-label Study of Sequential LGX818/MEK162 Combination Followed by a Rational	Einschlussgrund E1 und E2 nicht erfüllt

		Combination With Targeted Agents After Progression, to Overcome Resistance in Adult Patients With Locally Advanced or Metastatic BRAF V600 Melanoma (NCT02159066). Stand des Eintrags: 01.04.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02159066">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02159066</a>	
102	NCT02187783	Novartis Pharmaceuticals (2014): CLEE011XUS03 - Modular Phase II Study to Link Targeted Therapy to Patients With Pathway Activated Tumors: Module 8 - LEE011 for Patients With CDK4/6 Pathway Activated Tumors (NCT02187783). Stand des Eintrags: 02.05.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02187783">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02187783</a>	Einschlussgrund E5 nicht erfüllt
103	2013-004552-38	Array BioPharma Inc. (2014): CLGX818X2109 - A Phase II, Multi-center, Open-label Study of sequential LGX818/MEK162 combination followed by a Rational Combination With targeted agents After Progression, to overcome resistance in Adult Patients With Locally Advanced or Metastatic BRAF V600 Melanoma - LOGIC 2 (EUCTR2013-004552-38-NL). Stand des Eintrags: 01.04.2016. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004552-38-NL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004552-38-NL</a>	Einschlussgrund E1 und E2 nicht erfüllt
104	NCT02278120	Novartis Pharmaceuticals (2014): CLEE011E2301 - A Phase III Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of LEE011 or Placebo in Combination With Tamoxifen and Goserelin or a Non-steroidal Aromatase Inhibitor (NSAI) and Goserelin for the Treatment of Premenopausal Women With Hormone Receptor Positive, HER2-negative, Advanced Breast Cancer (NCT02278120). Stand des Eintrags: 05.06.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02278120">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02278120</a>	Einschlussgrund E1 nicht erfüllt
105	NCT02292550	Novartis Pharmaceuticals (2014): CLEE011X2110C - A Phase Ib/II Study of the ALK Inhibitor Ceritinib in Combination With the CDK4/6 Inhibitor LEE011 in Patients With ALK-positive Non-Small Cell Lung Cancer (NCT02292550). Stand des Eintrags: 05.06.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02292550">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02292550</a>	Einschlussgrund E1 und E2 nicht erfüllt
106	NCT02300987	Novartis Pharmaceuticals (2014): 2014-000428-12 CLEE011X2201 - A Randomized, Blinded, Placebo-controlled, Phase II Trial of LEE011 in Patients With Relapsed, Refractory, Incurable Teratoma With Recent Progression (NCT02300987). Stand des Eintrags: 02.05.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02300987">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02300987</a>	Einschlussgrund E1 nicht erfüllt
107	2014-001931-36	Novartis Pharma AG (2014): CLEE011E2301 - A Phase III randomized, double-blind, placebo-controlled study of	Einschlussgrund E1 nicht erfüllt

		LEE011 or placebo in combination with tamoxifen and goserelin or a non-steroidal aromatase inhibitor (NSAI) and goserelin for the treatment of premenopausal women with hormone receptor positive, HER2-negative, advanced breast cancer - Monaleesa-7 (EUCTR2014-001931-36-HU). Stand des Eintrags: 02.09.2016. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001931-36-HU">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001931-36-HU</a>	
108	NCT02333370	Novartis Pharmaceuticals (2015): CLEE011A2115C - A Phase Ib Dose Escalation Study of the Combination of LEE011 With Letrozole and Dose Expansion of LEE011 With Hormonal Therapy for the Treatment of Pre-(With Goserelin) and Postmenopausal Women With Hormone Receptor Positive, HER2-negative, Advanced Breast Cancer (NCT02333370). Stand des Eintrags: 02.05.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02333370">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02333370</a>	Einschlussgrund E5 nicht erfüllt
109	NCT02343172	Novartis Pharmaceuticals (2015): CHDM201X2103C - A Phase Ib/II, Open-label, Multicenter Study of Oral HDM201 in Combination With Oral LEE011 in Adult Patients With Liposarcoma (NCT02343172). Stand des Eintrags: 02.05.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02343172">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02343172</a>	Einschlussgrund E1 nicht erfüllt
110	2014-003032-39	Novartis Farmacéutica, S.A. (2014): CLEE011X2110C - A phase Ib/II study of the ALK inhibitor ceritinib in combination with the CDK4/6 inhibitor LEE011 in patients with ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer (EUCTR2014-003032-39-ES). Stand des Eintrags: 02.02.2015. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003032-39-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003032-39-ES</a>	Einschlussgrund E2 nicht erfüllt
111	NCT02345824	University of Virginia (2015): 18729 D13223 - Early-Phase Study to Assess Tumor Pharmacokinetics and Efficacy of the CDK4/6 Inhibitor Ribociclib (LEE011) in Patients With Recurrent Glioblastoma or Anaplastic Glioma (NCT02345824). Stand des Eintrags: 07.11.2016. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02345824">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02345824</a>	Einschlussgrund E1 nicht erfüllt
112	NCT02370706	Novartis Pharmaceuticals (2015): 2014-003801-14 CPIM447X2104C - A Phase Ib, Multi-center, Open-label, Dose-escalation Study of PIM447 in Combination With Ruxolitinib (INC424) and LEE011 Administered Orally in Patients With Myelofibrosis (NCT02370706). Stand des Eintrags: 02.05.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02370706">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02370706</a>	Einschlussgrund E1 und E2 nicht erfüllt
113	NCT02388620	Novartis Pharmaceuticals (2015): CLEE011A2109 - A Phase I, Open Label, Multi-center, Parallel Cohort, Single Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics of LEE011 in Healthy Subjects With Normal Hepatic Function and	Einschlussgrund E1 nicht erfüllt

		Subjects With Impaired Hepatic Function. (NCT02388620). Stand des Eintrags: 05.06.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02388620">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02388620</a>	
114	NCT02414724	Roswell Park Cancer Institute (2015): I 262914 NCI-2015-00280 P30CA016056 - A Phase I Study of CDK4/6 Inhibitor LEE011 Combined With Gemcitabine in Patients With Advanced Solid Tumors or Lymphoma (NCT02414724). Stand des Eintrags: 01.09.2016. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02414724">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02414724</a>	Einschlussgrund E1 nicht erfüllt
115	NCT02420691	M.D. Anderson Cancer Center (2015): 2014-0371 NCI-2015-01017 - A Phase II Study of LEE011 (Ribociclib) in Patients With Advanced Neuroendocrine Tumors of Foregut Origin (CLEE011 XUS02T) (NCT02420691). Stand des Eintrags: 03.10.2016. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02420691">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02420691</a>	Einschlussgrund E1 nicht erfüllt
116	NCT02422615	Novartis Pharmaceuticals (2015): CLEE011F2301 - A Randomized Double-blind, Placebo-controlled Study of Ribociclib in Combination With Fulvestrant for the Treatment of Men and Postmenopausal Women With Hormone Receptor Positive, HER2-negative, Advanced Breast Cancer Who Have Received no or Only One Line of Prior Endocrine Treatment (NCT02422615). Stand des Eintrags: 01.04.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02422615">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02422615</a>	Einschlussgrund E2 nicht erfüllt
117	NCT02429089	Cliniques universitaires Saint-Luc- Université Catholique de Louvain (2015): UCL-ONCO 2015-01 - Phase I Study of LEE011 plus Cetuximab in Patients With Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (NCT02429089). Stand des Eintrags: 02.10.2016. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02429089">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02429089</a>	Einschlussgrund E1 und E2 nicht erfüllt
118	NCT02431481	Novartis Pharmaceuticals (2015): CLEE011A2116 - A Phase I, Open Label, Multicenter, Parallel-group, Single Dose Two-staged Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of a Single 400 mg Oral Dose of LEE011 in Subjects With Varying Degrees of Impaired Renal Function Compared to Matched Healthy Volunteers With Normal Renal Function (NCT02431481). Stand des Eintrags: 02.05.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02431481">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02431481</a>	Einschlussgrund E1 nicht erfüllt
119	2014-003604-75	Novartis Farmacéutica, S.A. (2015): CHDM201X2103C - A Phase Ib/II, open-label, multicenter study of oral HDM201 in combination with oral LEE011 in adult patients with liposarcoma (EUCTR2014-003604-75-ES). Stand des Eintrags: 01.07.2015. [Zugriff: 03.07.2017].	Einschlussgrund E1 und E2 nicht erfüllt

		URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003604-75-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003604-75-ES</a>	
120	2015-000617-43	Novartis Pharma Services AG (2015): CLEE011F2301 - MONALEESA-3: A randomized double-blind, placebocontrolled study of ribociclib in combination with fulvestrant for the treatment of men and postmenopausal women with hormone receptor positive, HER2-negative, advanced breast cancer who have received no or only one line of prior endocrine treatment - Monaleesa-3 (EUCTR2015-000617-43-SE). Stand des Eintrags: 01.04.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000617-43-SE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000617-43-SE</a>	Einschlussgrund E2 nicht erfüllt
121	CTRI/2015/07/005991	Novartis Healthcare Pvt Ltd (2015): CLEE011E2301- Version 01 dated 28 April 2015 - A Phase III randomized, double-blind, placebo controlled study of LEE011 or placebo in combination with tamoxifen and goserelin or a non-steroidal aromatase inhibitor (NSAI)and goserelin for the treatment of premenopausal women with hormone receptor positive, HER2-negative, advanced breast cancer (CTRI/2015/07/005991). Stand des Eintrags: 01.06.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/07/005991">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/07/005991</a>	Einschlussgrund E1 nicht erfüllt
122	NCT02494921	Rahul Aggarwal (2015): 145515 - A Phase 1b/2 Study of the Oral CDK4/6 Inhibitor LEE011 (Ribociclib) in Combination With Docetaxel Plus Prednisone in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (NCT02494921). Stand des Eintrags: 01.06.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02494921">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02494921</a>	Einschlussgrund E1 und E2 nicht erfüllt
123	NCT02524119	University of Texas Southwestern Medical Center (2015): STU 052015-073 - A Phase II Study of LEE011 and Chemoembolization In Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma (NCT02524119). Stand des Eintrags: 02.06.2016. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02524119">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02524119</a>	Einschlussgrund E1 nicht erfüllt
124	NCT02555189	Sidney Kimmel Cancer Center at Thomas Jefferson University (2015): 15G.322 c15-153 CLEE011XUS12T - Randomized Phase IB/II Study of Enzalutamide With and Without Ribociclib in Patients With Metastatic Castrate Resistant, Chemotherapy Naïve Prostate Cancer That Retains RB Expression (NCT02555189). Stand des Eintrags: 09.01.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02555189">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02555189</a>	Einschlussgrund E1 und E2 nicht erfüllt
125	NCT02571829	Hadassah Medical Organization (2015): CLEE011-HMO-CTIL - A Phase II Single Arm Study Assessing Efficacy & Safety of Ribociclib in Patients With Advanced Well-Differentiated or Dedifferentiated Liposarcoma (NCT02571829). Stand des Eintrags: 05.12.2016. [Zugriff:	Einschlussgrund E1 nicht erfüllt

		03.07.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02571829">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02571829</a>	
126	NCT02586675	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (2015): MCC-18332 - The TEEL Study: A Phase I Trial of Tamoxifen With Ribociclib (LEE011) in Adult Patients With Advanced ER+ (HER2 Negative) Breast Cancer (NCT02586675). Stand des Eintrags: 02.05.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02586675">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02586675</a>	Einschlussgrund E2 nicht erfüllt
127	NCT02599363	Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania (2015): UPCC 06115 - A Phase I Trial of Ribociclib (LEE011) and Weekly Paclitaxel in Patients With Rb+ Advanced Breast Cancer (NCT02599363). Stand des Eintrags: 03.10.2016. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02599363">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02599363</a>	Einschlussgrund E2 nicht erfüllt
128	NCT02607124	Children's Hospital Medical Center, Cincinnati (2015): CLEE011XUS17T - A Phase I/II Study of Ribociclib, a CDK4/6 Inhibitor, Following Radiation Therapy in Children With Newly Diagnosed Non-biopsied Diffuse Pontine Gliomas (DIPG) and RB+ Biopsied DIPG and High Grade Gliomas (HGG) (NCT02607124). Stand des Eintrags: 08.05.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02607124">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02607124</a>	Einschlussgrund E1 nicht erfüllt
129	NCT02608216	University of Pennsylvania (2015): 822997 - [18F]Fluorothymidine (FLT) PET/CT Imaging in Rb+ Metastatic Breast Cancer Patients Undergoing LEE011 and Weekly Paclitaxel Therapy (NCT02608216). Stand des Eintrags: 05.09.2016. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02608216">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02608216</a>	Einschlussgrund E2 nicht erfüllt
130	NCT02632045	Kevin Kalinsky (2015): AAAP9506 - A Randomized Phase II Trial of Fulvestrant With or Without Ribociclib After Progression on Aromatase Inhibition Plus Cyclin-dependent Kinase 4/6 Inhibition in Patients With Unresectable or Metastatic Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Breast Cancer (NCT02632045). Stand des Eintrags: 01.03.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02632045">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02632045</a>	Einschlussgrund E2 nicht erfüllt
131	NCT02657343	Dana-Farber Cancer Institute (2016): 15-530 CLEE011XUS20T - An Open-Label, Phase Ib/II Clinical Trial Of Cdk 4/6 Inhibitor, Ribociclib (Lee011), In Combination With Trastuzumab Or T-Dm1 For Advanced/Metastatic Her2-Positive Breast Cancer. (NCT02657343). Stand des Eintrags: 03.04.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02657343">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02657343</a>	Einschlussgrund E2 nicht erfüllt
132	NCT02657928	Mayo Clinic (2016): MC1561 NCI-2015-02181	Einschlussgrund

		P30CA015083 - A Phase 2 Trial of Ribociclib (LEE011) and Letrozole in ER Positive Relapsed Ovarian Cancer, Fallopian Tube Cancer, Primary Peritoneal Carcinomas, and Endometrial Cancers. (NCT02657928). Stand des Eintrags: 02.05.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02657928">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02657928</a>	E1 nicht erfüllt
133	NCT02703571	Novartis Pharmaceuticals (2016): 2015-005019-34 CTMT212X2106 - A Phase I/II Study of Safety and Efficacy of Ribociclib (LEE011) in Combination With Trametinib (TMT212) in Patients With Metastatic or Advanced Solid Tumors (NCT02703571). Stand des Eintrags: 01.06.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02703571">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02703571</a>	Einschlussgrund E2 und E5 nicht erfüllt
134	NCT02712723	University of Kansas Medical Center (2016): CLEE011XUS10T - Femara (Letrozole) Plus Ribociclib (LEE011) or Placebo as Neo-adjuvant Endocrine Therapy for Women With ER-positive, HER2-negative Early Breast Cancer (NCT02712723). Stand des Eintrags: 02.02.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02712723">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02712723</a>	Einschlussgrund E1 nicht erfüllt
135	NCT02732119	Novartis Pharmaceuticals (2016): CLEE011XUS29 - A Phase I/II, Single Arm, Open-label Study of Ribociclib in Combination With Everolimus + Exemestane in the Treatment of Men and Postmenopausal Women With HR+, HER2- Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Following Progression on a CDK 4/6 Inhibitor (NCT02732119). Stand des Eintrags: 01.03.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02732119">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02732119</a>	Einschlussgrund E2 nicht erfüllt
136	NCT02734615	Novartis Pharmaceuticals (2016): 2015-004016-38 CLSZ102X2101 - A Phase I/Ib, Open Label Study of LSZ102 Single Agent and LSZ102 in Combination With Either LEE011 (LSZ102 + LEE011) or BYL719 (LSZ102 + BYL719) in Patients With Advanced or Metastatic ER+ Breast Cancer Who Have Progressed After Endocrine Therapy (NCT02734615). Stand des Eintrags: 02.05.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02734615">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02734615</a>	Einschlussgrund E2 und E5 nicht erfüllt
137	NCT02754011	UNICANCER (2016): UC-0101/1504 - Dose-escalation, Phase I Multicentric Trial, Evaluating the Combination of Ribociclib and Capecitabine in Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer HER2 Negative in Patients Previously Treated With Anthracyclines and Taxanes (NCT02754011). Stand des Eintrags: 02.02.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02754011">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02754011</a>	Einschlussgrund E2 nicht erfüllt
138	NCT02774473	Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania (2016): UPCC 11115 -	Einschlussgrund E2 nicht erfüllt

		[18F]Fluorothymidine (FLT) PET/CT Imaging In Rb+ Metastatic Breast Cancer Patients Undergoing LEE011 And Weekly Paclitaxel Therapy (NCT02774473). Stand des Eintrags: 09.01.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02774473">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02774473</a>	
139	NCT02780128	Yael P Mosse (2016): 14-011071 - Next Generation Personalized Neuroblastoma Therapy (The NEPENTHE Trial) (NCT02780128). Stand des Eintrags: 01.01.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02780128">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02780128</a>	Einschlussgrund E1 nicht erfüllt
140	NCT02813135	Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris (2016): 2016-000133-40 2016/2396 - European Proof-of-Concept Therapeutic Stratification Trial of Molecular Anomalies in Relapsed or Refractory Tumors (NCT02813135). Stand des Eintrags: 05.09.2016. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02813135">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02813135</a>	Einschlussgrund E1 nicht erfüllt
141	2016-002556-24	Novartis Pharma GmbH (2016): CLEE011XDE01 - A national phase IIIb, multi-center, open label study for women and men with hormone-receptor positive, HER2-negative locally advanced or metastatic breast cancer treated with ribociclib (LEE011) in combination with letrozole (EUCTR2016-002556-24-DE). Stand des Eintrags: 02.10.2016. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002556-24-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002556-24-DE</a>	Einschlussgrund E5 nicht erfüllt
142	NCT02933736	St. Joseph's Hospital and Medical Center, Phoenix (2016): PHX-16-0116-80-12 - A Phase 0/II Study of Ribociclib (LEE011) in Preoperative Rb-Positive Recurrent High-Grade Glioma and Meningioma Patients Scheduled for Resection to Evaluate Central Nervous System (CNS) Penetration (NCT02933736). Stand des Eintrags: 01.01.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02933736">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02933736</a>	Einschlussgrund E1 nicht erfüllt
143	NCT02934568	Novartis Pharmaceuticals (2016): CLEE011X2X01B - An Open-label, Multi-center Rollover Protocol for Patients Who Have Participated in a Novartis-sponsored Ribociclib (LEE011) Study and Are Continuing to Benefit From Ribociclib as Single Agent or in Combination With Other Investigational Treatments (NCT02934568). Stand des Eintrags: 02.05.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02934568">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02934568</a>	Einschlussgrund E5 nicht erfüllt
144	NCT02941926	Novartis Pharmaceuticals (2016): CLEE011A2404 - COMPLEMENT-1: An Open-label, Multicenter, Phase IIIb Study to Assess the Safety and Efficacy of Ribociclib (LEE011) in Combination With Letrozole for the Treatment of Men and Pre/Postmenopausal Women With Hormone Receptor-positive (HR+) HER2-negative (HER2-) Advanced Breast Cancer (aBC) With no Prior Hormonal Therapy for Advanced Disease	Einschlussgrund E5 nicht erfüllt

		(NCT02941926). Stand des Eintrags: 02.05.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02941926">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02941926</a>	
145	2016-000293-37	Novartis Farmacéutica, S.A. (2016): CLEE011X2X01B - An open-label, multi-center rollover protocol for patients who have participated in a Novartis-sponsored ribociclib (LEE011) study and are continuing to benefit from ribociclib as single agent or in combination with other investigational treatments (EUCTR2016-000293-37-ES). Stand des Eintrags: 01.12.2016. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000293-37-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000293-37-ES</a>	Einschlussgrund E5 nicht erfüllt
146	NCT02985125	Georgetown University (2016): 2016-0232 - A Phase I/II Study of LEE011 Plus Everolimus in Patients With Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma Refractory to Chemotherapy (NCT02985125). Stand des Eintrags: 01.06.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02985125">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02985125</a>	Einschlussgrund E1 und E2 nicht erfüllt
147	NCT03008408	M.D. Anderson Cancer Center (2016): 2015-0961 - A Phase II, Single-Arm Study of Ribociclib (LEE011), Everolimus, and Letrozole, in Patients With Advanced or Recurrent Endometrial Carcinoma (NCT03008408). Stand des Eintrags: 05.06.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03008408">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03008408</a>	Einschlussgrund E1 nicht erfüllt
148	NCT03009201	OHSU Knight Cancer Institute (2016): NCI-2016-01794 P30CA069533 STUDY00016070 - A Phase 1B Study of Ribociclib in Combination With Doxorubicin in Advanced Soft Tissue Sarcomas (NCT03009201). Stand des Eintrags: 08.05.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03009201">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03009201</a>	Einschlussgrund E1 und E2 nicht erfüllt
149	NCT03050398	Novartis Pharmaceuticals (2017): CLEE011AUS42 - A Companion Sample Collection Protocol to Support the Discovery of Breast Cancer Aberrations With Treatment of CDK4/6 Therapy/LEE011/Ribociclib (NCT03050398). Stand des Eintrags: 05.06.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03050398">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03050398</a>	Einschlussgrund E5 nicht erfüllt
150	NCT03056833	University of Michigan Cancer Center (2017): HUM00120177 UMCC 2016.131 - Phase I Trial of Ribociclib (Ribociclib (LEE-011)) With Platinum-based Chemotherapy in Recurrent Platinum Sensitive Ovarian Cancer (NCT03056833). Stand des Eintrags: 05.06.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03056833">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03056833</a>	Einschlussgrund E1 und E2 nicht erfüllt
151	NCT03070301	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2017): 16-1535 - A Phase II Trial of LEE011 in Combination With Everolimus in the Treatment of Advanced Well	Einschlussgrund E1 und E2 nicht erfüllt

		Differentiated Neuroendocrine Tumors of Foregut Origin (NCT03070301). Stand des Eintrags: 01.06.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03070301">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03070301</a>	
152	NCT03078751	Novartis Pharmaceuticals (2017): 2014-001795-53 CLEE011G2301 - A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate Efficacy and Safety of Ribociclib With Endocrine Therapy as an Adjuvant Treatment in Patients With Hormone Receptor-positive, HER2-negative, High Risk Early Breast Cancer (NCT03078751). Stand des Eintrags: 05.06.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03078751">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03078751</a>	Einschlussgrund E1 nicht erfüllt
153	NCT03081234	Novartis Pharmaceuticals (2017): CLEE011H2301 - A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate Efficacy and Safety of Ribociclib With Endocrine Therapy as an Adjuvant Treatment in Patients With Hormone Receptor-positive, HER2-negative, Intermediate Risk Early Breast Cancer (NCT03081234). Stand des Eintrags: 08.05.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03081234">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03081234</a>	Einschlussgrund E1 nicht erfüllt
154	2016-003098-17	SOLTI (2017): SOLTI-1402 - CORALLEEN: A Phase 2 Clinical Trial of multi-agent Chemotherapy or letrozole plus Ribociclib (LEE001) as neoadjuvant treatment for postmenopausal patients with Luminal B/HER2-negative breast cancer. - CORALLEEN (EUCTR2016-003098-17-ES). Stand des Eintrags: 03.04.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003098-17-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003098-17-ES</a>	Einschlussgrund E1 und E3 nicht erfüllt
155	NCT03090165	Ruth O'Regan, M.D. (2017): BTCRC BRE15-024 - A Phase I/II, Single Arm, Non-randomized Study of Ribociclib (LEE011), a CDK 4/6 Inhibitor, in Combination With Bicalutamide, an Androgen Receptor (AR) Inhibitor, in Advanced AR+ Triple-negative Breast Cancer: Big Ten Cancer Research Consortium BRE15-024 (NCT03090165). Stand des Eintrags: 02.05.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03090165">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03090165</a>	Einschlussgrund E2 nicht erfüllt
156	NCT03096912	Assaf-Harofeh Medical Center (2016): CLEE011 - A Phase II Single Arm Study Assessing Efficacy & Safety of Ribociclib in Patients With Advanced Well-Differentiated or Dedifferentiated Liposarcoma (NCT03096912). Stand des Eintrags: 01.04.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03096912">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03096912</a>	Einschlussgrund E1 und E2 nicht erfüllt
157	2016-003467-19	Novartis Pharma AG (2016): CLEE011A2404 - COMPLEMENT-1: An open-label, multicenter, Phase IIIb study to assess the safety and efficacy of ribociclib	Einschlussgrund E5 nicht erfüllt

		(LEE011) in combination with letrozole for the treatment of men and pre / postmenopausal women with hormone receptorpositive (HR+) HER2-negative (HER2-) advanced breast cancer (aBC) with no prior hormonal therapy for advanced disease - COMPLEEMENT-1 (EUCTR2016-003467-19-GB). Stand des Eintrags: 01.04.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003467-19-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003467-19-GB</a>	
158	NCT03114527	Fox Chase Cancer Center (2017): 17-1013 SAR-096 - Phase II Trial of Ribociclib in Combination With Everolimus in Advanced Dedifferentiated Liposarcoma (DDL) and Leiomyosarcoma (LMS) (NCT03114527). Stand des Eintrags: 01.06.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03114527">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03114527</a>	Einschlussgrund E1 nicht erfüllt
159	NCT03179956	Fox Chase Cancer Center (2017): HN-089 - Biomarker Window of Opportunity Study to Evaluate the Impact of Ribociclib on Head and Neck Squamous Cell Cancer (NCT03179956). Stand des Eintrags: 01.06.2017. [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03179956">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03179956</a>	Einschlussgrund E1 und E2 nicht erfüllt
<b>Register: Pharmnet.Bund</b>			
160	2016-002556-24	Novartis Pharma GmbH (2016): A national phase IIIb, multi-center, open label study for women and men with hormone-receptor positive, HER2-negative locally advanced or metastatic breast cancer treated with ribociclib (LEE011) in combination with letrozole (2016-002556-24). [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Einschlussgrund E5 nicht erfüllt
161	2015-000617-43	Novartis Pharma Services,A.G. (2015): MONALEESA-3: A randomized double-blind, placebocontrolled study of ribociclib in combination with fulvestrant for the treatment of men and postmenopausal women with hormone receptor positive, HER2-negative, advanced breast cancer who have received no or only one line of prior endocrine treatment (2015-000617-43). [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Einschlussgrund E2 nicht erfüllt
162	2014-003604-75	Novartis Pharma Services,A.G. (2014): A Phase Ib/II, open-label, multicenter study of oral HDM201 in combination with oral LEE011 in adult patients with liposarcoma (2014-003604-75). [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Einschlussgrund E1 und E2 nicht erfüllt
163	2014-001931-36	Novartis Pharma Services,A.G. (2014): A Phase III randomized, double-blind, placebo-controlled study of LEE011 or placebo in combination with tamoxifen and goserelin or a non-steroidal aromatase inhibitor (NSAI) and goserelin for the treatment of premenopausal women with hormone receptor positive, HER2-negative, advanced	Einschlussgrund E1 nicht erfüllt

		breast cancer (2014-001931-36). [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	
164	2013-003084-61	Novartis Pharma Service,A.G. (2013): A randomized double-blind, placebo-controlled study of LEE011 in combination with letrozole for the treatment of postmenopausal women with hormone receptor positive, HER2-negative, advanced breast cancer who received no prior therapy for advanced disease (2013-003084-61). [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Eingeschlossen
165	2012-004104-35	Array BioPharma Inc. (2012): A phase IB/II, multicenter, open label, study of LEE011 in combination with MEK162 in adult patients with NRAS mutant melanoma (2012-004104-35). [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Einschlussgrund E1 und E2 nicht erfüllt
166	2012-004798-17	Novartis Pharma Services,A.G. (2012): Phase II, Multi-center, Open-label Study of Single-agent LGX818 Followed by a Rational Combination With Agents After Progression on LGX818, in Adult Patients With Locally Advanced or Metastatic BRAF V600 Melanoma (2012-004798-17). [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Einschlussgrund E1 und E2 nicht erfüllt
167	2012-005461-13	Novartis Pharma Services,A.G. (2012): A phase Ib/II trial of LEE011 in combination with everolimus (RAD001) and exemestane in the treatment of postmenopausal women with estrogen receptor positive Her2 negative locally advanced or metastatic breast cancer (2012-005461-13). [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Einschlussgrund E2 nicht erfüllt
168	2012-004551-36	Novartis Pharma Services,A.G. (2012): A phase Ib/II, multicenter, study of LEE011 in combination with LGX818 in adult patients with BRAF mutant melanoma (2012-004551-36). [Zugriff: 03.07.2017]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Einschlussgrund E1 und E2 nicht erfüllt

#### 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 4-81 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 4-81 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-81 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MONALEESA-2

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><u>Primäres Studienziel:</u> Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) zwischen Ribociclib in Kombination mit Letrozol gegenüber Placebo plus Letrozol bei postmenopausalen Frauen mit HR-positiven, HER2-negativem fortgeschrittenem Brustkrebs, die noch keine Therapie für ihre fortgeschrittene Erkrankung erhalten haben.</p> <p><u>Sekundäre Studienziele:</u> Vergleich der beiden Studienarme in Bezug auf das Gesamtüberleben (OS = Overall survival) war das wesentliche sekundäre Zielkriterium. Weitere sekundäre Zielkriterien waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bewertung der beiden Behandlungsarme in Bezug auf die Gesamtansprechraten (ORR = Overall response rate) und Klinische Nutzenrate (CBR = clinical benefit rate)</li> <li>- Vergleich der beiden Studienarme in Bezug auf die Zeit bis zur Verschlechterung im ECOG-Performance-Status (ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group)</li> <li>- Charakterisierung des Sicherheitsprofils der Kombinationstherapie mit Ribociclib und Letrozol</li> <li>- Vergleich der beiden Studienarme in Bezug auf patientenberichtete Endpunkte</li> </ul>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit der Kombinationsbehandlung von Ribociclib und Letrozol im Vergleich zu Letrozol alleine (Letrozol + Placebo) zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit HR-positiven, HER2-negativem fortgeschrittenem Brustkrebs, die noch keine Therapie für ihre fortgeschrittene Erkrankung erhalten haben.</p> <p>Randomisierung der Patientinnen im Verhältnis 1:1, stratifiziert nach Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja versus nein). Die Behandlung wurde bis zur Tumorprogression, Tod, inakzeptabler Toxizität oder Abbruch der Studienmedikation aufgrund jedweden anderen</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Grundes fortgesetzt.</p> <p>Patientinnen in der Placebo/Letrozol-Behandlungsgruppe durften bei Progression <b>nicht</b> in den anderen Studienarm wechseln.</p>
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Das Studienprotokoll wurde insgesamt fünfmal geändert.</p> <p>Folgende <b>wesentliche</b> Änderungen ergaben sich:</p> <p><u>Amendment 2 vom 25. November 2014:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Um den Effekt der Kombination aus Ribociclib und Letrozol auf das Gesamtüberleben besser bewerten zu können, wurde die Fallzahl von 500 auf 650 Patientinnen erhöht. Die finale OS-Analyse wird nun durchgeführt, nachdem 400 Todesfälle aufgetreten sind, anstelle von 300, wie der ursprüngliche Plan dies vorgesehen hatte. Die erhöhte Anzahl an Ereignissen für die finale OS-Analyse hebt die Power der Studie von 80 % auf 90 % an, um ein Hazard Ratio von 0,72 zu detektieren (Unterschied im medianen Überleben von 34 gegenüber 47,2 Monaten)</li> </ul> <p><u>Amendment 3 vom 09. April 2015:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Revision der Planung der Interimsanalyse (Wirksamkeit): nach Auftreten von ungefähr 70 % anstatt von 80 % der angezielten PFS-Ereignisse. Gleichzeitig erfolgte eine Änderung des statistischen Monitoringplans der Interimsanalyse: Anstelle der <math>\alpha</math>-spending Funktion von Lan-Demets mit O'Brien-Typ Stopp-Grenze wurde nun eine Haybittle-Peto Grenze gewählt.</li> </ul> <p><u>Amendment 4 vom 08. Februar 2016:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Entfernung der Forderung einer zentralen radiologischen Befundung durch einen medizinischen Onkologen: weniger als 1% der Patientinnen in der Studie erfüllten die Kriterien für das onkologisches Review. Deshalb wurde dieses durch eine Standard-Befundung seitens eines verblindeten, unabhängigen Review-Komitees (BIRC = blinded independent review committee, BIRC) ersetzt.</li> </ul> <p><u>Amendment 5 vom 22. Dezember 2016:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Im Amendment 5 wurde der Zeitplan für die zweite Interimsanalyse für das Gesamtüberleben geändert. Die anvisierte Anzahl an eingetretenen Todesfällen wurde von 120 Ereignissen auf ca. 100 Ereignisse herabgesetzt.</li> </ul>
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Erwachsene postmenopausale Frauen (<math>\geq 18</math> Jahre)</li> <li>2. Unterschriebene Einwilligungserklärung</li> <li>3. Frauen mit fortgeschrittenem (lokal rezidivierend oder metastasierend) Brustkrebs, für die eine kurative Therapie nicht mehr in Frage kommt</li> <li>4. „Postmenopause“ wurde definiert als eines der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Beidseitige Entfernung der Eierstöcke oder</li> <li>- Alter <math>\geq 60</math> Jahre oder</li> <li>- Alter <math>&lt; 60</math> Jahre und Amenorrhoe für mindestens 12 Monate (ohne gleichzeitige Chemotherapie, Tamoxifen, Toremifen oder ovarieller Suppression) und FSH (Follikel stimulierendes Hormon) und Östradiol in einem normalen Bereich.</li> </ul> </li> </ol> <p>Anmerkung: Bei Frauen, die eine Therapie-induzierte Amenorrhoe haben, sind serielle Messungen von FSH und/oder Östradiol</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>notwendig, um bei der Feststellung des Status „Postmenopause“ sicher zu gehen (National Cancer Center Network (NCCN) Guidelines Version 2 2014). Bestrahlung der Eierstöcker oder Behandlung mit einem LH-RH-Agonist (LH-RHa = luteinizinghormone-releasing hormone agonist), d. h. Goserelinacetat oder Leuprolidacetat, war zur ovariellen Suppression in dieser Studie nicht erlaubt.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>5. Histologische und/oder cytologische Bestätigung des positiven ER- und oder PR-Status durch ein lokales Labor.</li> <li>6. Patientinnen mit der Diagnose eines HER2-negativen Brustkrebses, definiert als negativer <i>in situ</i>-Hybridisierungstest oder einem Immunohistochemie (IHC)-Status von 0, 1+ oder 2+. Bei einem IHC von 2+ war eine negatives FISH (fluorescent in situ hybridization), CISH (chromosome in situ hybridization) oder SISH (silver-enhanced in situ hybridization)-Ergebnis erforderlich (durchgeführt durch ein lokales Labor).</li> <li>7. Die Patientinnen hatten entweder <ul style="list-style-type: none"> <li>– „Measurable disease“, d. h. mindestens eine messbare Läsion nach den RECIST 1.1-Kriterien (Tumor-Läsionen, die bereits einer Bestrahlung oder einer anderen lokoregionalen Therapie unterzogen worden waren, wurden nur dann als „messbar“ eingestuft, wenn klar dokumentiert war, dass eine Krankheitsprogression nach Abschluss der Behandlung an der behandelten Stelle aufgetreten ist)</li> <li>ODER</li> <li>– Mindestens eine prädominant lytische Knochenläsion (Patientinnen mit nur einer prädominant lytischen Knochenläsion, die vorher bestrahlt wurde, konnten entsprechend RECIST 1.1 in die Studie eingeschlossen werden, wenn ein dokumentierter Nachweis der Krankheitsprogression für diese Knochenläsion nach der Bestrahlung vorlag)</li> </ul> </li> <li>8. ECOG-Performance-Status 0 oder 1</li> <li>9. Patientinnen mit ausreichend Knochenmark und adäquater Organfunktion, definiert über die folgenden Laborwerte (bestimmt von einem zentralen Labor) <ul style="list-style-type: none"> <li>– Absolute Neutrophilenzahl <math>\geq 1,5 \times 10^9/L</math></li> <li>– Thrombozyten <math>\geq 100 \times 10^9/L</math></li> <li>– Hämoglobin <math>\geq 9,0</math> g/dL</li> <li>– Werte für Kalium, Natrium, Calcium (korrigiert in Bezug auf Serumalbumin), Magnesium und Phosphor, im Normbereich (vorgegeben durch das zentrale Labor)</li> <li>– International Normalized Ratio (INR) <math>\leq 1,5</math></li> <li>– Serum-Kreatinin im Normbereich (vorgegeben durch das zentrale Labor)</li> <li>– In Abwesenheit von Lebermetastasen: Alaninaminotransferase (ALT) und Aspartataminotransferase (AST) <math>&lt; 2,5 \times ULN</math> (Upper Limit of Normal). Bei Vorliegen von Lebermetastasen: ALT und AST <math>&lt; 5 \times ULN</math>.</li> <li>– Gesamtserumbilirubin <math>&lt; ULN</math>; oder Gesamtbilirubin <math>\leq 3,0 \times ULN</math> mit dem direkten Bilirubin innerhalb der Normgrenzen (vorgegeben durch das zentrale Labor) bei Patientinnen mit gut dokumentiertem Gilbert's Syndrome.</li> </ul> </li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vorbehandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor</li> <li>2. Patientinnen mit bekannter Überempfindlichkeit gegen einer der Inhaltsstoffe von Ribociclib oder Letrozol</li> <li>3. Patientinnen mit entzündlichem (inflammatorischem) Brustkrebs</li> <li>4. Patientinnen, die für fortgeschrittenen Brustkrebs bereits mit systemischer Krebstherapie vorbehandelt waren (inklusive Hormontherapie und Chemotherapie) <ul style="list-style-type: none"> <li>Anmerkung: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Patientinnen, die eine (neo)adjuvante Therapie für Brustkrebs erhalten hatten, konnten in die Studie eingeschlossen werden. Wenn die vorherige (neo)adjuvante Therapie Letrozol oder Anastrozol eingeschlossen hat, musste das krankheitsfreie Intervall ab Beendigung der Behandlung bis zur Randomisierung größer als 12 Monate sein. Patientinnen, die vor Randomisierung für die fortgeschrittene Behandlung 14 Tage oder weniger mit Letrozol oder Anastrozol behandelt worden waren, konnten generell eingeschlossen werden.</li> <li>– Jede vorherige (neo)adjuvante Krebstherapie musste mindestens 5 Halbwertszeiten oder 7 Tage (je nachdem, was dem längeren Zeitraum entsprach) vor der Randomisierung beendet werden.</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>5. Behandlung mit anderen Krebstherapien</li> <li>6. Große chirurgische Eingriffe innerhalb von 14 Tagen vor Beginn der Einnahme der Studienmedikation oder Patientinnen, die sich von wesentlichen Nebenwirkungen noch nicht erholt hatten.</li> <li>7. Patientinnen, die sich von akuten toxischen Effekten einer vorherigen Krebstherapie noch nicht erholt hatten, so dass ein NCI-Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03 grade <math>\leq 1</math> erreicht werden konnte (Ausgenommen Alopezie oder andere Toxizitäten, die vom Prüfarzt nicht als Sicherheitsrisiko bewertet wurden)</li> <li>8. Strahlentherapie <math>\leq 4</math> Wochen oder Bestrahlung eines eingeschränkten Feldes zur Palliation <math>\leq 2</math> Wochen vor Randomisierung und keine Erholung bis Grad1 oder besser in Bezug auf die Nebenwirkungen einer solchen Therapie (ausgenommen Alopezie) und/oder eine Bestrahlung von <math>\geq 25\%</math> des Knochenmarks</li> <li>9. Patientinnen mit maligner Erkrankung (Ausnahmen: Patienten, die seit mindestens 3 Jahren krankheitsfrei sind, oder Patienten mit einem vollständig reseziertem, nicht-melanozytärem Hautkrebs)</li> <li>10. Patientinnen mit Metastasen im zentralen Nervensystem (ZNS)</li> <li>11. Patientinnen mit funktionaler Beeinträchtigung des Gastrointestinaltrakts (GIT) oder eine Magen-Darm-Erkrankung, die die Aufnahme der Studienmedikation wesentlich beeinflussen würde (z. B. ulcerative Erkrankungen, unkontrollierte Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Malabsorptionssyndrom oder Dünndarmresektion).</li> <li>12. Bekannte Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV), Test nicht vorgeschrieben</li> <li>13. Schwerwiegende oder instabile vorbestehende Erkrankung, die nach Einschätzung des Prüfarztes eine Kontraindikation für die Aufnahme in diese klinische Studie darstellen würde (z. B. chronische Pankreatitis, chronische aktive Hepatitis, etc.)</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>14. Patientinnen, die eine aktive Herzerkrankung hatten oder eine Vorgeschichte mit kardialer Dysfunktion inklusive:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vorgeschichte mit Angina pectoris, symptomatischer Perikarditis oder Myokardinfarkt innerhalb von 12 Monaten vor Studieneintritt</li> <li>- Vorgeschichte von dokumentierter kongestiver Herzinsuffizienz (New York Heart Association functional classification III-IV)</li> <li>- Dokumentierte Kardiomyopathie</li> <li>- LVEF (Left Ventricular Ejection Fraction) &lt;50% bestimmt durch Multiple Gated Acquisition (MUGA) Scan oder Echokardiogramm (ECHO)</li> <li>- Vorgeschichte jedweder Herzrhythmusstörung, z. B. ventrikulär, supraventrikulär, nodal</li> <li>- Arrhythmie oder Reizleitungsstörung in den vorangegangenen 12 Monaten</li> </ul> <p>15. Zum Screening-Zeitpunkt einer der folgenden Parameter:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bradykardie (Ruhepuls &lt;50), Tachykardie (Ruhepuls &gt;90), Puls &gt;220 msec, QRS Intervall 109 msec, oder QTcF &gt;450 msec.</li> <li>- Systolischer Blutdruck &gt;160 oder &lt;90 mmHg.</li> </ul> <p>16. Einnahme von einem der folgenden Medikamente ohne die Möglichkeit diese 7 Tage vor Start der Studienbehandlung abzusetzen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bekannte starke Inhibitoren von CYP3A4/5</li> <li>- Medikamente mit bekanntem Risiko, das QT-Intervall zu verlängern oder eine Torsade de Pointes auszulösen</li> <li>- Medikamente mit einem engen therapeutischen Fenster mit CYP3A4/5 als wesentlichem Metabolisierungsweg</li> <li>- Pflanzliche Zubereitungen/Medikamente</li> </ul> <p>17. Aktuelle oder eine innerhalb der letzten 2 Wochen vor Randomisierung bestehende Einnahme von systemischen Kortikosteroiden oder eine unzureichende Erholung von den Nebenwirkungen einer solchen Behandlung</p> <p>Anmerkung: Die Verwendung folgender Kortikosteroide war erlaubt: Einzeldosen topischer Applikation (z. B. gegen einen Ausschlag), inhalative Anwendung (z. B. bei obstruktiven Atemwegserkrankungen, Augentropfen und lokale Injektionen (z. B. ins Gelenk).</p>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>223 Studienzentren in 29 Ländern haben Patientinnen in die Studie eingeschlossen.</p> <p>Länder und Anzahl der Zentren: Argentinien (3), Australien(3), Österreich (3), Belgien (5), Brasilien (3), Kanada (8), Tschechische Republik (4), Dänemark (4), Finnland (2), Frankreich (12), Deutschland (20), Ungarn (4), Irland (2), Israel (3), Italien (16), Libanon (4), Niederlande (10), Norwegen (2), Provinz China Taiwan (5), Republik Korea (5), Russische Föderation (3), Singapur (1), Südafrika (1), Spanien (12), Schweden (6), Thailand (1), Türkei (5), Vereinigtes Königreich (2), Vereinigte Staaten von Amerika (74).</p>
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur	<p><u>Interventionsgruppe (N = 334):</u> Ribociclib (600 mg, 1x täglich) zur oralen Anwendung wird in an Tagen 1-21 eines 28-Tage-Zyklus verabreicht. Letrozol (2,5 mg, 1x täglich) wird kontinuierlich an Tagen 1- 28 des 28-</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Administration etc.	<p>Tage-Zyklus verabreicht.</p> <p><u>Kontrollgruppe (N = 330):</u> Ribociclib-Placebo wird in an Tagen 1-21 eines 28-Tage-Zyklus verabreicht. Letrozol (2,5 mg, 1x täglich) wird kontinuierlich an Tagen 1- 28 des 28-Tage-Zyklus verabreicht.</p> <p>Die Patientinnen sollen angewiesen werden die Kombination der Studien-Medikamente (Ribociclib- oder Placebo-Kapseln und Letrozol-Tabletten) mit einem großen Glas Wasser ungefähr zur gleichen Zeit jeden Morgen einzunehmen. Die Einnahme kann unabhängig von der Mahlzeit erfolgen. Die Patientinnen sollten angewiesen werden, weder die Kapseln noch die Tabletten zu kauen, zu zerdrücken oder zu öffnen, sondern im Ganzen zu schlucken.</p> <p>Sollte sich die Patientin während der Behandlung übergeben, ist keine zusätzliche Dosierung bis zur nächsten geplanten Einnahme erlaubt. Das Auftreten und die Häufigkeit von Erbrechen während eines Behandlungszyklus sind in den Abschnitt „Unerwünschte Ereignisse“ des eCRF aufzunehmen.</p> <p>Sollte eine Dosis ausgelassen worden sein (keine Einnahme innerhalb von 6 Stunden von der geplanten Zeit), sollte die Einnahme <b>nicht</b> nachgeholt oder die folgende Dosis verdoppelt werden.</p> <p>Patientinnen sollten auf den Konsum folgender Lebensmittel verzichten: Grapefruit, Bitterorange oder Säfte derselben. Dies gilt für den gesamten Zeitraum der Studie, besser aber schon in den 7 Tagen bevor die erste Studienmedikation eingenommen wird. Grund ist die bekannte Interaktion mit CYP4A4. Orangensaft ist erlaubt.</p>
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	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	<p><u>Primäres Studienziel:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Progressionsfreies Überleben (progression-free survival, PFS) <ul style="list-style-type: none"> <li>– Zeit von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Progression oder zum Tod durch jedwede Ursache</li> <li>– Evaluation der Krankheitsprogression mittels radiologischer Evidenz auf Basis der RECIST-Kriterien (Version 1.1)</li> </ul> </li> </ol> <p><u>Sekundäre Studienziele:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Gesamtüberleben (overall survival, OS) <ul style="list-style-type: none"> <li>– Zeit von der Randomisierung bis zum Tod durch jedwede Ursache</li> </ul> </li> <li>2. Gesamtansprechrates (overall response rate, ORR) <ul style="list-style-type: none"> <li>– Anteil der Patienten mit bestem Gesamtansprechen eines bestätigten kompletten (complete response, CR) oder partiellen Ansprechens (partial response, PR); nach RECIST 1.1</li> </ul> </li> <li>3. Klinische Nutzenrate (clinical benefit rate, CBR) <ul style="list-style-type: none"> <li>– Anteil an Patientinnen mit dem besten Gesamtansprechen einer bestätigten CR oder PR oder einer stabilen Erkrankung (SD) für 24</li> </ul> </li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Wochen oder länger; nach RECIST 1.1</p> <p>4. Zeit bis zum Ansprechen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zeitintervall zwischen Randomisierung und erstem dokumentiertem Ansprechen (CR oder PR mit anschließender Bestätigung); nach RECIST 1.1</li> </ul> <p>5. Dauer des Ansprechens</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zeit von dokumentieren Ansprechen des Tumors bis zur Krankheitsprogression.</li> </ul> <p>6. Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG PS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vergleich der beiden Studienarme in Bezug auf die Zeit bis zur Verschlechterung im ECOG-Performance-Status (ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group)</li> </ul> <p>7. Patientenberichtete Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde über die Zeit analysiert unter Verwendung des EORTC QLQ-30-Fragebogens und dem spezifischen Modul QLQ-BR23 (breast), sowie dem EQ5D-5L.</li> </ul> <p>8. Sicherheit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kontinuierliche Überwachung und Klassifikation unerwünschter Ereignisse nach NCI (National Cancer Institute) CTCAE Version 4.03</li> </ul> <p><u>Erhebungszeitpunkte</u></p> <p>Eine Tumorevaluation fand in der Studie während der ersten 18 Monate alle 8 Wochen statt und anschließend alle 12 Wochen bis zur Krankheitsprogression oder zum Behandlungsende.</p> <p>Weitere Angaben zu Erhebungszeitpunkten sind in die Beschreibungen der Operationalisierungen der einzelnen Endpunkte in Abschnitt 4.3.1.3.1 integriert.</p>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.
<b>7</b>	Fallzahl	<p>Geplante Rekrutierungszahl: 650</p> <p>Zahl der tatsächlich rekrutierten Patienten: 668</p> <p>(nach einer Randomisierung im Verhältnis 1: 1 wurden 334 Patientinnen Ribociclib plus Letrozol und 334 Patientinnen Placebo plus Letrozol zugewiesen)</p>
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Fallzahl wurde unter Berücksichtigung des <b>primären Endpunkts PFS</b> bestimmt. Die Berechnung beruht auf der Schätzung dass die mediane Dauer des PFS in der Kontrollgruppe 9,0 Monate betragen und die Behandlung in der Interventionsgruppe zu einer 33%igen Reduktion der Hazard-Rate führen würde. Dies entspricht einer Erhöhung des medianen PFS auf 13,43 Monate.</p> <p>Wenn das wahre Hazard Ratio (HR) 0,67 betragen würde (unter der Alternativhypothese), wären insgesamt 302 PFS-Ereignisse (events) erforderlich, um mit einer Power von 93,5 % und auf einem einseitigen Gesamtsignifikanzniveau von 2,5 % die Nullhypothese (HR = 1) abzulehnen. Die Berechnung basierte auf der Verwendung des Logrank-Tests und einem zweistufigen gruppensequenziellen Design mit der</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Haybittle-Peto-Methode. Auf diese Weise wurden die Wirksamkeitsgrenzen für die Zwischenauswertung (Interims-Analyse) bestimmt.</p> <p>Ausgehend von einer 16-monatigen Rekrutierungsperiode bei einer gleichbleibenden Rekrutierungsrate von 37 Patienten/ Monat wurde berechnet, dass 592 Patienten 1:1 in die beiden Behandlungsgruppen randomisiert werden mussten.</p> <p>Unter der Annahme, dass für PFS ca. 10 % der Patienten nicht mehr für ein Follow-up zur Verfügung stehen würden („lost to follow-up“), ergaben sich insgesamt 650 zu randomisierende Patienten.</p> <p>Unter den oben genannten Voraussetzungen wurde geschätzt, dass das 302te PFS-Ereignis ca. 20 Monate nach der Randomisierung des ersten Patienten auftreten würde.</p> <p>Neben dem PFS wurde das Gesamtüberleben (OS) untersucht, wobei eine hierarchische Teststrategie angewendet wurde, nach der OS nur dann statistisch ausgewertet und interpretiert wird, sofern der primäre Endpunkt PFS signifikant wäre. Die Einhaltung des globalen Signifikanzniveaus ist somit gewährleistet.</p> <p>Der Median im <b>Gesamtüberleben</b> wurde für die Kontrollgruppe nach ca. 34 Monaten erwartet. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass die Behandlung mit Ribociclib/Letrozol zu einer 28%igen Reduktion der Hazard-Rate im Gesamtüberleben führen würde. Dies entspricht einer Verlängerung des medianen Überlebens auf 47,2 Monate.</p> <p>Wenn das wahre Hazard Ratio (HR) 0,72 betragen würde (unter der Alternativhypothese), wäre, um mit einer Power von 90 % auf einem einseitigen Gesamt-Signifikanzniveau von 2,5 % die Nullhypothese (HR = 1) abzulehnen, die Beobachtung von insgesamt 400 Todesfällen notwendig. Die Berechnung basierte auf der Verwendung des Logrank-Tests und einem vierstufigen gruppensequenziellen Design</p>
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Eine formelle Zwischenanalyse auf Überlegenheit war geplant, nachdem ungefähr 211 (70 % Informationsanteil) der lokalen PFS-Ereignisse (Bewertung durch den Prüfarzt) beobachtet wurden. Basierend auf der fortlaufenden Datenerhebung und deren Bewertung wurde der erste Datenschnitt für den 29. Januar 2016 festgelegt, für den erwartet wurde, dass diese Ereignisse vorliegen würden. Während des anschließenden Reviews der Daten wurden zusätzliche PFS-Ereignisse identifiziert, die vor dem Cut-off-Datum eingetreten, aber noch nicht in die Datenbank eingetragen waren („entry lag“). In die Zwischenauswertung gingen tatsächlich 243/302 Ereignissen ein (80 % Informationsanteil).</p> <p>Ein zweistufiges gruppensequenzielles Design mit Haybittle-Peto Grenze wurde verwendet, um die Schwelle für Signifikanz zum Zeitpunkt der Zwischenauswertung und der finalen PFS-Analyse festzulegen: Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse, musste der beobachtete p-Wert kleiner sein als <math>p = 1,29 \times 10^{-5}</math> (oder <math>Z = 4,2077</math>, <math>HR = 0,56</math>) um aus den Ergebnissen eine überlegene Wirksamkeit abzuleiten.</p>
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Zuteilung erfolgte mit Hilfe eines IRT (Interactive Response Technology, beinhaltet IVRS (Interactive Voice Response System) und Interactive Web Response System). Die Randomisierungsliste wurde durch

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		den IRT-Anbieter über ein validiertes automatisches System erstellt.
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 und war stratifiziert nach Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja/nein).
<b>9</b>	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 Zuteilung in die Gruppen erfolgt unverzerrt und verdeckt, weder Patientinnen, noch Sponsor noch Prüfpersonal waren über die Zuteilung informiert. Jedem Patient wurde mit Hilfe des IRT eine Randomisierungsnummer zugeteilt, über die der Patient einem Behandlungsarm zugewiesen war und eine eindeutige Medikationsnummer, die den Behälter mit der ersten Studienmedikation identifizierte. Die Behandlungsfolge war weder für das Studienpersonal noch für die Patientinnen vorherzusehen.
<b>10</b>	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?	Die Randomisierungsliste wurde durch den IRT-Anbieter erstellt (über ein validiertes System). Nach Verifizierung aller verfügbaren Anforderungen kontaktierte das Studienpersonal des Zentrums das IRT, durch das der Patient einem der beiden Studienarme zugewiesen wurde.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	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?	a) die Probanden/Patienten waren verblindet b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, waren verblindet c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, waren verblindet  Die Verblindung wurde durchgeführt, indem die Studienmedikation (Ribociclib oder passendes Placebo) in Verpackung, Etikettierung, Dosierungsschema und Aussehen identisch waren. Die Medikationskits wurden den Patienten über ihre Randomisierungsnummer zugeteilt.
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	s. 11a In beiden Studienarmen erhielten die Patientinnen Letrozol in gleicher Dosierung. Kombiniert wurde Letrozol entweder mit Ribociclib-Kapseln oder Placebo-Kapseln, letztere waren äußerlich nicht unterscheidbar.
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der	<u>Es wurden folgende relevante Analysepopulationen festgelegt:</u>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	primären und sekundären Zielkriterien	<p>1. FAS (Full Analysis Set)-Population</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Auswertung aller randomisierten Patienten entsprechend dem ITT-Prinzip.</li> </ul> <p>2. Sicherheitspopulation</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Auswertung aller Patienten, die mindestens eine Dosis der vorgesehenen Studienmedikation erhalten hatten, entsprechend der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation („as treated“) und für die zumindest ein post-Baseline Sicherheits-Assessment vorlag. Wenn die Patientin zumindest eine Dosis der Studienmedikation eingenommen hatte, die sie entsprechen der Gruppe, in die sie randomisiert war, auch einnehmen sollte, dann wurde dies als die „as treated“-Medikation angenommen. Die Aussage, dass eine Patientin keine unerwünschten Ereignisse hatte, ist als Sicherheits-Assessment zu werten, gleiches gilt für das Eintreten des Ereignisses „Tod“. Patienten ohne post-Baseline Sicherheits-Assessment wurden gelistet.</li> </ul> <p>3. Per-protocol set (PPS)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Subpopulation des FAS, beinhaltet die Patienten ohne relevante Protokollverletzungen und Einnahme von mindestens einer Dosis Studienmedikation.</li> </ul> <p><u>Statistische Methoden zur Bewertung relevanter Zielkriterien:</u></p> <p>2. Progressionsfreies Überleben</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Schätzung des progressionsfreien Überlebens mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode</li> <li>- Vergleich der Gruppen mittels stratifiziertem Logrank-Test (Stratifizierung entsprechend der Randomisierung). Einseitiges globales Signifikanzniveau von 2,5 %. Ein „2-look“-gruppensequenzielles Design mit Haybittle-Peto-Grenze wurde verwendet, um die Signifikanzschwelle für die Interimsanalyse und die finale Analyse zu bestimmen.</li> </ul> <p>Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse, muss der beobachtete p-Wert kleiner sein als <math>p=1,29 \times 10^{-5}</math> (or <math>Z=4,2077</math>, <math>HR=0,56</math>) um aus den Ergebnissen eine überlegene Wirksamkeit abzuleiten.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Schätzung des Hazard Ratios und des zugehörigen zweiseitigen 95%-Konfidenzintervall anhand des Cox-Proportional-Hazards-Modells</li> </ul> <p>3. Gesamtüberleben</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Schätzung des Gesamtüberlebens mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode</li> <li>- Das Gesamtüberleben als Endpunkt wurde nur ausgewertet, wenn für PFS ein signifikanter Vorteil gezeigt werden konnte (hierarchische Teststrategie zur Einhaltung des globalen Signifikanzniveaus)</li> </ul> <p>Maximal 4 Analysen für das Gesamtüberleben waren geplant: Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse und der finalen Analyse von PFS (76 bzw. 120 Todesfälle waren ursprünglich für die beiden Zeitpunkte erwartet<sup>39</sup>), nachdem 300 Todesfälle dokumentiert sind,</p>

<sup>39</sup> Im Amendment 5 vom 22. Dezember 2016 wurde die Anzahl an Todesfällen für die zweite Interimsanalyse auf 100 Ereignisse geändert.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>und eine finale Analyse nachdem 400 Todesfälle beobachtet wurden (ursprünglich erwartet ca. 65 Monate nachdem der erste Patient randomisiert wurde<sup>40</sup>).</p> <p>Der Fehler 1. Art wurde mit einer „<math>\alpha</math>-spending“-Funktion kontrolliert (Lan KK and DeMets DL 1983), die Stopp-Grenzen nach O'Brien-Fleming approximiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vergleich der Gruppen mittels stratifiziertem Logrank-Test (Stratifizierung entsprechend der Randomisierung). Einseitiges globales Signifikanzniveau von 2,5 %.</li> <li>- Schätzung des Hazard Ratios und des zugehörigen zweiseitigen 95%-Konfidenzintervall anhand des Cox-Proportional-Hazards-Modells</li> </ul> <p>4. Gesamtansprechrates und Klinische Nutzenrate</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anteil der Patienten, nach Behandlungsgruppe zusammengefasst, mit asymptotischen 95%-Konfidenzintervallen (standard Wald asymptotic, i.e. normal approximated 95% CI)</li> <li>- Für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen in Bezug auf ORR und CBR (2,5 % einseitiges Signifikanzniveau) wurde ein Cochran-Mantel Haenzel Chi-Quadrat-Test verwendet (Strata entsprechend Stratifizierungsfaktor der Randomisierung)</li> </ul> <p>5. Zeit bis zum Ansprechen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Schätzung der Zeit bis zum Ansprechen mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode</li> <li>- Die mediane Zeit bis zum Ansprechen mit zugehörigem 95%-Konfidenzintervall wurde nur präsentiert, wenn genug Ereignisse pro Behandlungsgruppe eingetreten waren.</li> </ul> <p>6. Dauer des Ansprechens</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Startzeitpunkt war das Datum des ersten dokumentierten Ansprechens (CR oder PR), Endzeitpunkt war das Datum eines Ereignisses (dokumentierte Progression oder Tod durch die zugrundeliegende Krebserkrankung)</li> <li>- Die Verteilung der Dauer des Ansprechens wurde durch die Kaplan-Meier-Methode geschätzt, Angabe des zugehörigen 95%-Konfidenzintervalls erfolgte nur, wenn genug Ereignisse pro Behandlungsgruppe eingetreten waren.</li> </ul> <p>7. Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG PS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Schätzung der Zeit bis zur definitiven Verschlechterung des ECOG-Performance-Status mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode</li> <li>- Die Verschlechterung wurde als „definitiv“ eingestuft, wenn der ECOG-PS sich im Vergleich zur Baseline um mindestens 1 Kategorie verschlechtert hat, oder die Patientin verstorben ist (jedweder Grund)</li> <li>- Vergleich der Gruppen mittels stratifiziertem Logrank-Test. Einseitiges Signifikanzlevel von 2,5 %.</li> </ul> <p>8. Sicherheit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zusammenfassung der Daten mittels deskriptiver Statistik</li> </ul> <p>9. Patientenberichtete Endpunkte</p>

<sup>40</sup> Nach einer aktuelleren Einschätzung im Januar 2017 wird der Zeitpunkt der finalen Analyse erst nach 82 Monaten nach Beginn der Randomisierung erreicht sein.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patientenberichtete Endpunkte wurden über die Zeit analysiert</li> <li>- Die Änderung gegenüber dem Baseline-Wert wurde mit einem linearen gemischten Modell analysiert.</li> <li>- Zusätzlich wurde die Zeit bis zu einer 10%igen Verschlechterung im globalen Gesundheitsstatus mit einem stratifizierten Logrank-Test zwischen den beiden Behandlungsgruppen verglichen (Zweiseitiges Signifikanzniveau von 5 %)</li> </ul>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><u>Subgruppenanalysen:</u></p> <p>Um Erkenntnisse über die Konsistenz des Therapieeffekts zu erhalten, wurde für den primären Endpunkt “Progressionsfreies Überleben” eine Analyse des Effekts in folgenden präspezifizierten Subgruppen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Baseline ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)</li> <li>- Alter (&lt;65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)</li> <li>- Rasse (asiatisch vs. andere)</li> <li>- Region (Europa, Nordamerika, Asien, Lateinamerika und andere)</li> <li>- Vorherige adjuvante oder neoadjuvante Chemotherapie (nein vs. ja)</li> <li>- Hormontherapie in einem (neo)adjuvanten Setting (NSAI und andere, keine, Tamoxifen)</li> <li>- De Novo (nein vs. ja)</li> <li>- Progesteron-Rezeptor-Status (+/-)</li> <li>- Östrogen-Rezeptor und Progesteron-Rezeptor-Status (+ + vs. andere)</li> <li>- Anzahl Metastaselokalisationen (&lt;3 vs. ≥ 3)</li> <li>- Lungenmetastasen (nein vs. ja)</li> <li>- Lebermetastasen (nein vs. ja)</li> <li>- Leber- und/oder Lungenmetastasen (nein vs. ja)</li> <li>- Ausschließlich Knochenmetastasen (nein vs. ja)</li> <li>- Ki67 (≤ 14% vs. &gt;14%)</li> <li>- Cyclin D1 (≤ 2001.6 vs. &gt;2001.6)</li> <li>- Total Rb by H-score (low (&lt;100) vs. vs. high (≥ 100))</li> <li>- P16 mRNA by nanostring (≤ 31.5 vs. &gt;31.5)</li> <li>- P16 protein by H-score (low (&lt;50) vs. medium (≥ 50 - &lt;150) vs. high (≥ 150))</li> </ul> <p>Zusätzlich zum PFS waren für Verträglichkeit Subgruppenanalysen prädefiniert und für das Gesamtüberleben, in dem Fall einer statistischen Signifikanz der Hauptanalyse, für eine detaillierte Beschreibung der geplanten und durchgeführten Analysen s. Abschnitt 4.2.5.5.</p> <p><u>Sensitivitätsanalysen:</u></p> <p>Die Robustheit der primären Analyse wurde anhand der Analyse des PFS auf Basis der Befundung des zentralen BIRC Reviews bestätigt.</p> <p>Des Weiteren wurde eine Analyse auf Basis des Per-Protokoll-Sets durchgeführt und das Ergebnis auf Konsistenz mit dem Ergebnis der Primäranalyse geprüft.</p> <p>Weitere Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt:</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Logrank-Test und Cox-Proportional-Hazards-Modell ohne Stratifizierung</li> <li>- Stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Adjustierung nach Baseline-Variablen</li> <li>- Mit „actual event“- und „backdating“-Analysen wurde der Einfluss von fehlenden radiologischen Scans auf das Gesamtergebnis untersucht</li> <li>- Keine Zensierung bei antineoplastischer Therapie</li> </ul>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	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	<p>a) Anzahl der randomisierten Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ribociclib plus Letrozol: N = 334</li> <li>- Placebo plus Letrozol: N = 334</li> </ul> <p>b) Anzahl der tatsächlich behandelten Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ribociclib plus Letrozol: N = 334</li> <li>- Placebo plus Letrozol: N = 330</li> </ul> <p>c) Anzahl der bei der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigten Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ribociclib plus Letrozol: N = 334</li> <li>- Placebo plus Letrozol: N = 334</li> </ul>
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><b>Datenschnitt 2. Januar 2017</b></p> <p>1. Ribociclib plus Letrozol Beendigung der Therapie mit Ribociclib/Letrozol: 203 von 334 (41,6 %)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Krankheitsprogression: n = 133 (39,8 %)</li> <li>- Unerwünschtes Ereignis: n = 27 (8,1 %)<sup>41</sup></li> <li>- Entscheidung des Patienten/Betreuers: n = 20 (6,0 %)</li> <li>- Entscheidung des behandelnden Arztes: n = 16 (4,8 %)</li> <li>- Protokollverletzung: n = 3 (0,9 %)</li> <li>- Tod: n = 4 (1,2 %)</li> </ul> <p>2. Placebo plus Letrozol Beendigung der Therapie mit Placebo/Letrozol: 246 von 334 (53,9 %)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Krankheitsprogression: n = 203 (60,8 %)</li> </ul>

<sup>41</sup> An dieser Stelle dargestellt sind lediglich die Patienten, die sowohl die Behandlung mit Ribociclib als auch die Behandlung mit Letrozol abgebrochen haben, Patienten, die nur Ribociclib abgesetzt aber mit Letrozol weiterbehandelt worden sind, sind an dieser Stelle nicht dargestellt.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Unerwünschtes Ereignis: n = 8 (2,4 %)</li> <li>- Entscheidung des Patienten/Betreuers: n = 17 (5,1 %)</li> <li>- Entscheidung des behandelnden Arztes: n = 16 (4,8 %)</li> <li>- Protokollverletzung: n = 1 (0,3 %)</li> <li>- Tod: n = 1 (0,3 %)</li> </ul>
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Der erste Patient wurde am 17. Dezember 2013 in die Studie aufgenommen (first patient first visit)</p> <p>Die Rekrutierung ist abgeschlossen. Die Studie läuft bis zur finalen Auswertung für das Gesamtüberleben weiter (voraussichtlich bis zum 4. Quartal 2020)</p> <p>Datenschnitt für die 1. Interimsanalyse: 29. Januar 2016</p> <p>Datenschnitt für die 2. Interimsanalyse: 02. Januar 2017</p>
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	<p>Nach den Ergebnissen der Zwischenanalyse vom 29. Januar 2016, hat die Studie MONALEESA-2 ihren primären Endpunkt bereits erreicht. Es konnte eine klinisch bedeutsame, signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) gezeigt werden.</p> <p>Die Datenerhebung hinsichtlich des Gesamtüberlebens wird im Rahmen von MONALEESA-2 weiter fortgesetzt.</p>
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

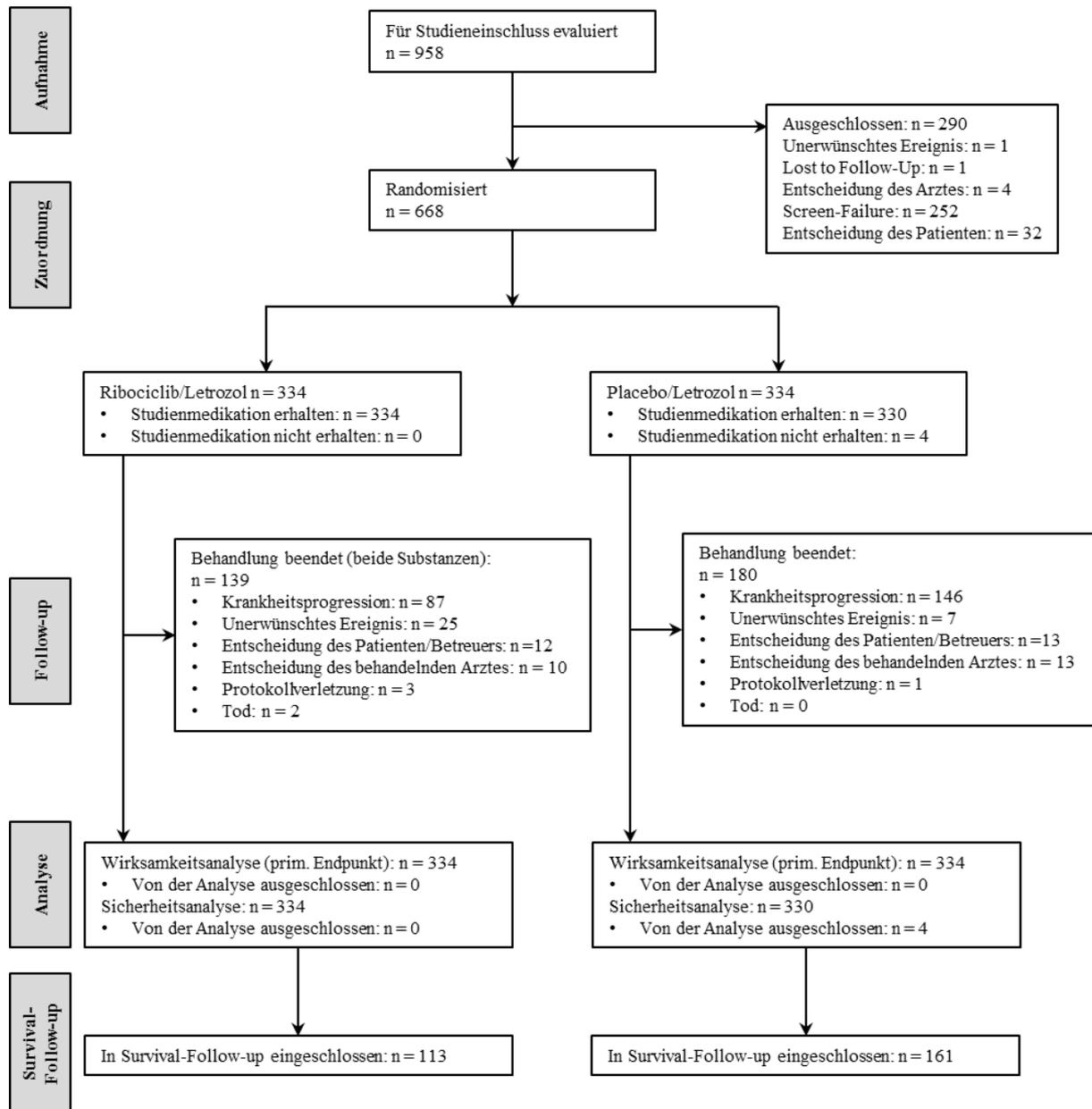
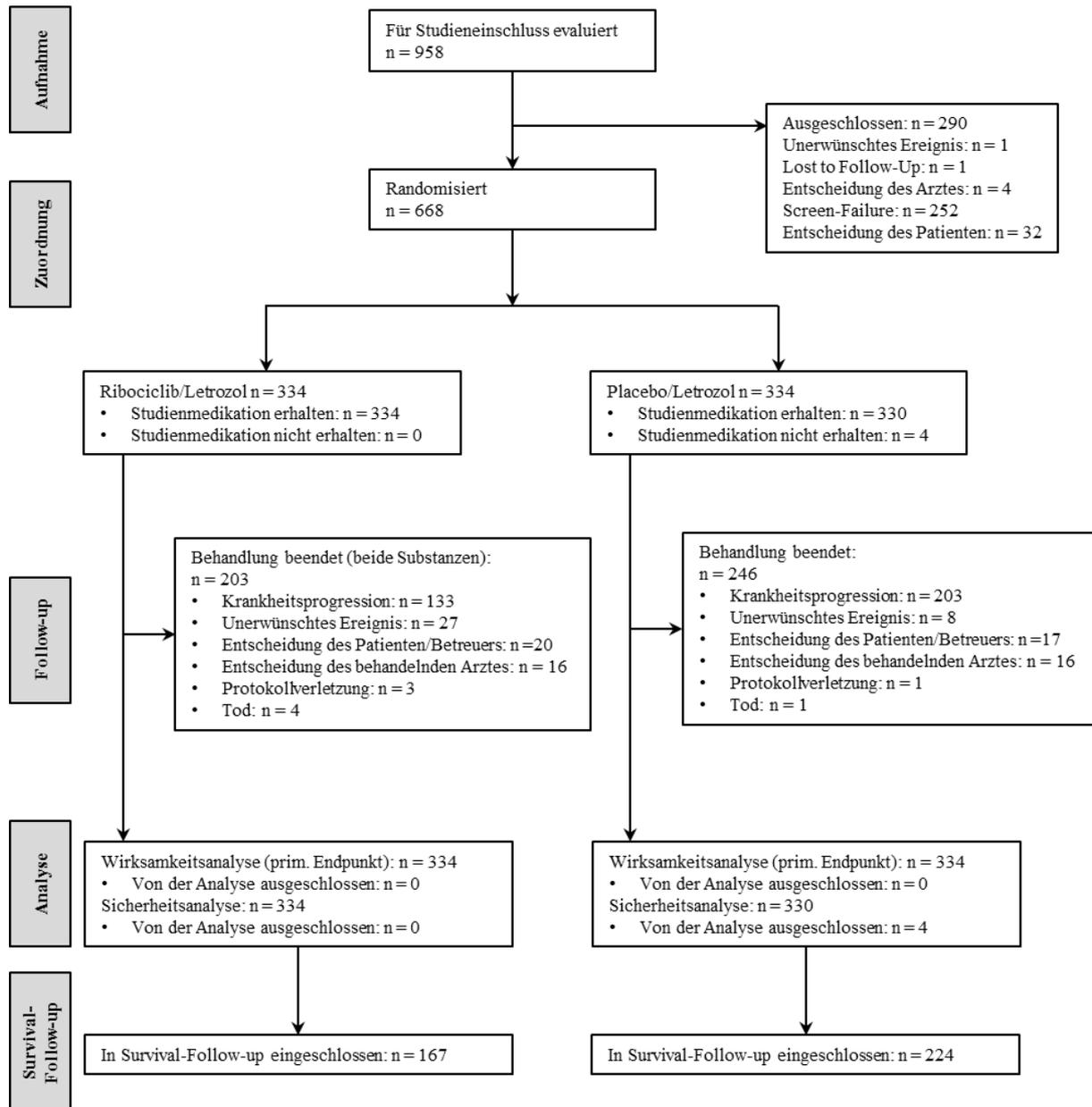


Abbildung 4-46: Flow-Chart der Studie MONALEESA-2 (1. Datenschnitt 29. Januar 2016, geplante Interimsanalyse)<sup>42</sup>

<sup>42</sup> Die Angaben in Abbildung 4-46 beziehen sich auf alle randomisierten Patientinnen. Dementsprechend sind unter den Patientinnen in der Placebogruppe auch die Patientinnen und „Behandlung abgebrochen“ aufgeführt, die keine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Abbildung 4-47: Flow-Chart der Studie MONALEESA-2 (Datenschnitt 02. Januar 2017)<sup>43</sup>

<sup>43</sup> Die Angaben in Abbildung 4-47 beziehen sich auf alle randomisierten Patientinnen. Dementsprechend sind unter den Patientinnen in der Placebogruppe auch die Patientinnen und „Behandlung abgebrochen“ aufgeführt, die keine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

**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 4-82 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MONALEESA-2

**Studie: MONALEESA-2**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht (Interimsanalyse) MONALEESA-2	CSR Interim [20]
Publikation der wesentlichen Ergebnisse der Studie MONALEESA-2	Hortobagyi et al. 2016 [18]
Studienprotokoll der Studien MONALEESA-2	CSP MONALEESA-2 [19]
Ergebnisse der 2. Interimsanalyse	Interimsanalyse 2[128]

**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:

---



---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

In beiden Studienarmen erhielten die Patientinnen Letrozol in gleicher Dosierung. Kombiniert wurde Letrozol entweder mit Ribociclib-Kapseln oder Placebo-Kapseln, letztere waren äußerlich nicht unterscheidbar.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

In beiden Studienarmen erhielten die Patientinnen Letrozol in gleicher Dosierung. Kombiniert wurde Letrozol entweder mit Ribociclib-Kapseln oder Placebo-Kapseln, letztere waren äußerlich nicht unterscheidbar. Die behandelnden Personen hatten keinen Zugang zu den Randomisierungslisten, die Zuteilung erfolgte Computer-gesteuert mittels IRT.

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben 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:

---

Es handelt sich um eine pivotale Phase-III-Zulassungsstudie, die in Übereinstimmung mit den Leitlinien nach ICH Good Clinical Practice (GCP) und der Deklaration von Helsinki durchgeführt wurde. Randomisierung und Verblindung wurden adäquat durchgeführt. Es konnten keine weiteren, das Verzerrungspotenzial erhöhenden Aspekte identifiziert werden.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Gesamtüberleben (overall survival, OS)****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

In beiden Studienarmen erhielten die Patientinnen Letrozol in gleicher Dosierung. Kombiniert wurde Letrozol entweder mit Ribociclib-Kapseln oder Placebo-Kapseln, letztere waren äußerlich nicht unterscheidbar.

---

**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 Auswertung des Gesamtüberlebens wird insgesamt als potentiell niedrig verzerrt eingestuft. Todesfälle sind durch äußere Einflüsse nur gering verzerrt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, alle Patientinnen wurden in der Gruppe ausgewertet, in die sie randomisiert worden sind. Die Erhebung erfolgte verblindet.

---

**Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (progression-free survival, PFS)****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

In beiden Studienarmen erhielten die Patientinnen Letrozol in gleicher Dosierung. Kombiniert wurde Letrozol entweder mit Ribociclib-Kapseln oder Placebo-Kapseln, letztere waren äußerlich nicht unterscheidbar.

---

**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 Auswertung des progressionsfreien Überlebens wird insgesamt als niedrig verzerrt eingestuft. Die Erhebung erfolgte verblindet über die objektiven RECIST-Kriterien. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, alle Patientinnen wurden in der Gruppe ausgewertet, in die sie randomisiert worden sind.

---

**Endpunkt: Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

In beiden Studienarmen erhielten die Patientinnen Letrozol in gleicher Dosierung. Kombiniert wurde Letrozol entweder mit Ribociclib-Kapseln oder Placebo-Kapseln, letztere waren äußerlich nicht unterscheidbar.

---

**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:

Allerdings handelt es sich um eine post hoc durchgeführte Analyse, die im ursprünglichen Studienprotokoll nicht geplant war. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial für die „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ als „hoch“ eingestuft.

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ wird insgesamt als potenziell hoch verzerrt eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, alle Patientinnen wurden in der Gruppe ausgewertet, in die sie randomisiert worden sind. Es liegen jedoch sonstige, das Verzerrungspotenzial erhöhende Aspekte vor (s. dort).

**Endpunkt: Tumoransprechen**

Der Endpunkt „Tumoransprechen“ wurde für das vorliegende Dossier in vier unterschiedlichen Operationalisierungen ausgewertet:

- Gesamtansprechrates (ORR)
- Klinische Nutzenrate (CBR)
- Zeit bis zum Ansprechen
- Dauer des Ansprechens

Grundsätzlich können die unterschiedlichen Operationalisierungen durch unterschiedliche Aspekte potentiell verzerrt sein, von einer generell gleichen Verzerrung wird nicht ausgegangen. Im Folgenden werden die vier Operationalisierungen dennoch gemeinsam bewertet, da sie unterschiedliche Aspekte des gleichen Endpunktes abdecken, sollten einzelne Aspekte nicht für alle Operationalisierungen gleichermaßen zutreffen, so wird differenzierend darauf hingewiesen.

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In beiden Studienarmen erhielten die Patientinnen Letrozol in gleicher Dosierung. Kombiniert wurde Letrozol entweder mit Ribociclib-Kapseln oder Placebo-Kapseln, letztere waren äußerlich nicht unterscheidbar.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die „Dauer des Ansprechens“ wurden die Patientinnen mit einem Ansprechen (Responder) als relevante Bezugsgröße für die Auswertungen herangezogen. Eine Auswertung streng nach dem ITT-Prinzip im Sinne einer Auswertung aller Patientinnen wäre im vorliegenden Fall nicht sinnvoll.

---

### 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 Auswertung des Tumoransprechens wird insgesamt als niedrig verzerrt eingestuft. Die Erhebung erfolgte verblindet über die objektiven RECIST-Kriterien. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt (s. auch Angaben zu Punkt 2), alle Patientinnen wurden in der Gruppe ausgewertet, in die sie randomisiert worden sind.

---

## Endpunkt: Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)

### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

In beiden Studienarmen erhielten die Patientinnen Letrozol in gleicher Dosierung. Kombiniert wurde Letrozol entweder mit Ribociclib-Kapseln oder Placebo-Kapseln, letztere waren äußerlich nicht unterscheidbar.

---

### 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       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die patientenberichteten Endpunkt (so auch EORTC QLQ-C30) wurden in der Studie nur bis zur Progression oder bis zum Therapieabbruch aufgrund von Tod, Zurückziehen der Einverständniserklärung oder Loss to Follow-up erhoben, d. h. es finden potenziell informative Zensierungen statt. Eine Verschlechterung der Symptomatik, die krankheitsbedingt erst nach der Progression erwartet wird, wird damit nicht mehr erfasst.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hochBegründung für die Einstufung:

---

Die Auswertung der Krankheitssymptomatik erhoben mittels EORTC QLQ C30 wird insgesamt als hoch verzerrt eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, alle Patientinnen wurden in der Gruppe ausgewertet, in die sie randomisiert worden sind, aber es bestehen sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu Verzerrungen führen können (s. dort).

---

**Endpunkt: Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

In beiden Studienarmen erhielten die Patientinnen Letrozol in gleicher Dosierung. Kombiniert wurde Letrozol entweder mit Ribociclib-Kapseln oder Placebo-Kapseln, letztere waren äußerlich nicht unterscheidbar.

---

**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:

---

Die patientenberichteten Endpunkt (so auch EORTC QLQ-BR23) wurden in der Studie nur bis zur Progression oder bis zum Therapieabbruch aufgrund von Tod, Zurückziehen der Einverständniserklärung oder Loss to Follow-up erhoben, d. h. es finden potenziell informative Zensierungen statt. Eine Verschlechterung der Symptomatik, die krankheitsbedingt erst nach der Progression erwartet wird, wird damit nicht mehr erfasst.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Auswertung der Krankheitssymptomatik erhoben mittels EORTC QLQ BR23 wird insgesamt als hoch verzerrt eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, alle Patientinnen wurden in der Gruppe ausgewertet, in die sie randomisiert worden sind, aber es bestehen sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu Verzerrungen führen können (s. dort).

---

**Endpunkt: Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

In beiden Studienarmen erhielten die Patientinnen Letrozol in gleicher Dosierung. Kombiniert wurde Letrozol entweder mit Ribociclib-Kapseln oder Placebo-Kapseln, letztere waren äußerlich nicht unterscheidbar.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die patientenberichteten Endpunkt (so auch EQ-5D VAS) wurden in der Studie MONALEESA-2 nur bis zur Progression oder bis zum Therapieabbruch aufgrund von Tod, Zurückziehen der Einverständniserklärung oder Loss to Follow-up erhoben, d. h. es finden potenziell informative Zensierungen statt. Eine Verschlechterung der Symptomatik, die krankheitsbedingt erst nach der Progression erwartet wird, wird damit nicht mehr erfasst.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Auswertung des Gesundheitszustandes erhoben mittels EQ-5D VAS wird insgesamt als hoch verzerrt eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, alle Patientinnen wurden in der Gruppe ausgewertet, in die sie randomisiert worden sind, aber es bestehen sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu Verzerrungen führen können (s. dort).

---

**Endpunkt: Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

In beiden Studienarmen erhielten die Patientinnen Letrozol in gleicher Dosierung. Kombiniert wurde Letrozol entweder mit Ribociclib-Kapseln oder Placebo-Kapseln, letztere

---

waren äußerlich nicht unterscheidbar.

---

**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:

---

Die patientenberichteten Endpunkt (so auch EORTC QLQ-C30) wurden in der Studie nur bis zur Progression oder bis zum Therapieabbruch aufgrund von Tod, Zurückziehen der Einverständniserklärung oder Loss to Follow-up erhoben, d. h. es finden potenziell informative Zensierungen statt. Eine Verschlechterung der Symptomatik, die krankheitsbedingt erst nach der Progression erwartet wird, wird damit nicht mehr erfasst.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Auswertung der Lebensqualität erhoben mittels EORTC QLQ C30 wird insgesamt als hoch verzerrt eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, alle Patientinnen wurden in der Gruppe ausgewertet, in die sie randomisiert worden sind, aber es bestehen sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu Verzerrungen führen können (s. dort).

---

**Endpunkt: Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

In beiden Studienarmen erhielten die Patientinnen Letrozol in gleicher Dosierung. Kombiniert wurde Letrozol entweder mit Ribociclib-Kapseln oder Placebo-Kapseln, letztere waren äußerlich nicht unterscheidbar.

---

**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:

---

Die patientenberichteten Endpunkt (so auch EORTC QLQ-BR23) wurden in der Studie nur bis zur Progression oder bis zum Therapieabbruch aufgrund von Tod, Zurückziehen der Einverständniserklärung oder Loss to Follow-up erhoben, d. h. es finden potenziell informative Zensierungen statt. Eine Verschlechterung der Symptomatik, die krankheitsbedingt erst nach der Progression erwartet wird, wird damit nicht mehr erfasst.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Auswertung der Lebensqualität erhoben mittels EORTC QLQ BR23 wird insgesamt als hoch verzerrt eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, alle Patientinnen wurden in der Gruppe ausgewertet, in die sie randomisiert worden sind, aber es bestehen sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu Verzerrungen führen können (s. dort).

---

**Endpunkt: Verträglichkeit**

Die Verträglichkeit wird im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung in verschiedenen Operationalisierungen untersucht:

- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
- Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt haben
- Spezifische unerwünschte Ereignisse (auf Ebene ausgewählter Systemorganklassen)

Grundsätzlich ist das Verzerrungspotenzial für unterschiedliche Operationalisierungen differenziert zu betrachten, da potenziell unterschiedliche Aspekte die Erhebung und Auswertung beeinflussen können. Grundsätzlich liegen allen genannten Ereignisse, die Erhebungen innerhalb der Studie und entsprechende Kodierung nach MedDRA zugrunde. Aspekte, die für einzelne Operationalisierungen unterschiedlich bewertet werden, werden entsprechend angeführt.

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

In beiden Studienarmen erhielten die Patientinnen Letrozol in gleicher Dosierung. Kombiniert wurde Letrozol entweder mit Ribociclib-Kapseln oder Placebo-Kapseln, letztere waren äußerlich nicht unterscheidbar.

---

**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:

Da die mediane Follow-up-Zeit für unerwünschte Ereignisse in den Behandlungsarmen unterschiedlich war 21,2 Monate versus 15,1 Monate ist eine informative Zensierung von Beobachtungen und eine daraus resultierende Verzerrung nicht auszuschließen.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig                       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Auswertung der Verträglichkeit wird insgesamt als hoch verzerrt eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, alle Patientinnen wurden in der Gruppe ausgewertet, in die sie randomisiert worden sind, es liegen jedoch potenziell informative Zensierungen vor, die das Verzerrungspotenzial erhöhen.

Das Verzerrungspotenzial ist potenziell für alle Operationalisierungen gleichermaßen erhöht. Diese Tatsache schränkt nicht zwingend die Aussagesicherheit der Ergebnisse ein. Werden mehr Ereignisse in dem Behandlungsarm mit kürzerer Beobachtungszeit beobachtet resultiert aufgrund der bekannten Effektrichtung eine hohe Aussagesicherheit der Ergebnisse. Diese Bewertung ist jedoch von den beobachteten Ergebnissen abhängig und fließt in die vorab vorgenommene Bewertung des Verzerrungspotenzials nicht ein.

---

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 zu 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 Patientenzahlen 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:

---

---