

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ribociclib (Kisqali®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 4 A

Kombinationstherapie mit Fulvestrant zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	23
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	27
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	28
4.2 Methodik	42
4.2.1 Fragestellung	42
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	43
4.2.3 Informationsbeschaffung	48
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	48
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	48
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	49
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	50
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	51
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	52
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	52
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	53
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	67
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	68
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	69
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	77
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	79
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	79
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	81
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	83
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	85
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	99
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	100
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	101
4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben (OS) – RCT.....	101
4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben (PFS) – RCT	107
4.3.1.3.1.3 Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie (PFS2) – RCT	113
4.3.1.3.1.4 Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie – RCT.....	119

4.3.1.3.1.5	Tumoransprechen – RCT.....	125
4.3.1.3.1.6	Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) – RCT	133
4.3.1.3.1.7	Krankheitssymptomatik (BPI-SF) – RCT	144
4.3.1.3.1.8	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – RCT	150
4.3.1.3.1.9	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) – RCT	156
4.3.1.3.1.10	Verträglichkeit – RCT	165
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	184
4.3.1.3.2.1	Subgruppenanalysen zum Gesamtüberleben – RCT	185
4.3.1.3.2.2	Subgruppenanalysen zum progressionsfreien Überleben – RCT ..	186
4.3.1.3.2.3	Subgruppenanalysen zum progressionsfreien Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie (PFS2) – RCT	187
4.3.1.3.2.4	Subgruppenanalysen zur Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie – RCT	188
4.3.1.3.2.5	Subgruppenanalysen zum Tumoransprechen – RCT	188
4.3.1.3.2.6	Subgruppenanalysen zur Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) – RCT	189
4.3.1.3.2.7	Subgruppenanalysen zur Krankheitssymptomatik (BPI-SF) – RCT	190
4.3.1.3.2.8	Subgruppenanalysen zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – RCT	190
4.3.1.3.2.9	Subgruppenanalysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) – RCT	191
4.3.1.3.2.10	Subgruppenanalysen zur Verträglichkeit – RCT.....	191
4.3.1.3.2.11	Zusammenfassung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen – RCT	208
4.3.1.3.3	Subgruppenanalysen nach vorheriger endokriner Therapie.....	211
4.3.1.3.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	273
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	276
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	276
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	276
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	276
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	277
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	277
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	279
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	280
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	280
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	280
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	281
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	281
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	282
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	283
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	283
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	283

4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	283
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	283
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	284
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	284
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	285
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	285
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	287
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	296
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	296
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	296
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	296
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	297
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	297
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	298
4.7	Referenzliste.....	298
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		312
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		316
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		319
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		320
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		349
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		372
Anhang 4-G : Ergebnisse für „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT)		393

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien für die Bewertung ..	29
Tabelle 4-2: Ausmaß des Zusatznutzens Ribociclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant	37
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien für die Bewertung ..	47
Tabelle 4-4: Akute Toxizitäten der „Chemotherapie“ (Auswahl* aus [57])	61
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	100
Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	101
Tabelle 4-14: Operationalisierung von „Gesamtüberleben“	103
Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesamtüberleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	103
Tabelle 4-16: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Tabelle 4-17: Operationalisierung von „Progressionsfreies Überleben“	108
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Progressionsfreies Überleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	108
Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	109
Tabelle 4-20: Operationalisierung von „Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie (PFS2)“	114
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie (PFS2)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	114
Tabelle 4-22: Erste antineoplastische Therapien nach Absetzen der Studienmedikation.....	115

Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie (PFS2)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	116
Tabelle 4-24: Operationalisierung von „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“	120
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	120
Tabelle 4-22: Jegliche antineoplastische Therapien nach Absetzen der Studienmedikation.	121
Tabelle 4-26: Chemotherapeutika in der MONALEESA-3-Studie	121
Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	122
Tabelle 4-28: Operationalisierung von „Tumoransprechen“	126
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Tumoransprechen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	127
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt „Tumoransprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	128
Tabelle 4-31: Operationalisierung von „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“.....	134
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	135
Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	136
Tabelle 4-34: Operationalisierung von „Krankheitssymptomatik (BPI-SF)“	145
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Krankheitssymptomatik (BPI- SF)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	146
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (BPI-SF)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	147
Tabelle 4-37: Operationalisierung von „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“	151
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	152
Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	153
Tabelle 4-40: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“.....	157
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	158
Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	159
Tabelle 4-43: Operationalisierung von „Verträglichkeit“	166
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Verträglichkeit“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	167

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse unterschiedlichen Schweregrads.....	168
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Spezifische unerwünschte Ereignisse.....	169
Tabelle 4-47: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Interaktionstests	185
Tabelle 4-48: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Interaktionstests	186
Tabelle 4-49: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie (PFS2)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Interaktionstests	187
Tabelle 4-50: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Interaktionstests.....	188
Tabelle 4-51: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Tumoransprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Interaktionstests	188
Tabelle 4-52: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Interaktionstests	189
Tabelle 4-53: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (BPI-SF)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Interaktionstests.....	190
Tabelle 4-54: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Interaktionstests.....	190
Tabelle 4-55: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Interaktionstests.....	191
Tabelle 4-56: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse unterschiedlichen Schweregrads: Interaktionstests.....	191
Tabelle 4-57: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse unterschiedlichen Schweregrads: Ergebnisse der einzelnen Subgruppen.....	193
Tabelle 4-58: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Spezifische unerwünschte Ereignisse: Interaktionstests.....	200
Tabelle 4-59: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Spezifische unerwünschte Ereignisse: Ergebnisse der einzelnen Subgruppen	204
Tabelle 4-60: Übersicht über die Ergebnisse aus Subgruppenanalysen.....	208
Tabelle 4-61: Subgruppenanalysen nach vorheriger endokriner Therapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Charakterisierung der beiden Teilpopulationen.....	212
Tabelle 4-62: Subgruppenanalysen nach vorheriger endokriner Therapie für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	223
Tabelle 4-63: Subgruppenanalysen nach vorheriger endokriner Therapie für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	225

Tabelle 4-64: Subgruppenanalysen nach vorheriger endokriner Therapie für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie (PFS2)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	227
Tabelle 4-65: Subgruppenanalysen nach vorheriger endokriner Therapie für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	229
Tabelle 4-66: Subgruppenanalysen nach vorheriger endokriner Therapie für den Endpunkt „Tumoransprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	231
Tabelle 4-67: Subgruppenanalysen nach vorheriger endokriner Therapie für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	232
Tabelle 4-68: Subgruppenanalysen nach vorheriger endokriner Therapie für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (BPI-SF)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	243
Tabelle 4-69: Subgruppenanalysen nach vorheriger endokriner Therapie für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	245
Tabelle 4-70: Subgruppenanalysen nach vorheriger endokriner Therapie für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	247
Tabelle 4-71: Subgruppenanalysen nach vorheriger endokriner Therapie für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse unterschiedlichen Schweregrads.....	255
Tabelle 4-72: Subgruppenanalysen nach vorheriger endokriner Therapie für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Spezifische unerwünschte Ereignisse	260
Tabelle 4-73: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	277
Tabelle 4-74: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	277
Tabelle 4-75: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	278
Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	278
Tabelle 4-77: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	279
Tabelle 4-78: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	281
Tabelle 4-79: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	281
Tabelle 4-80: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	282
Tabelle 4-81: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	284
Tabelle 4-82: Ausmaß des Zusatznutzens Ribociclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant	291
Tabelle 4-83: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	296

Tabelle 4-84: Für die Nutzenbewertung berücksichtigte Studien und Untersuchungen.....	298
Tabelle 4-85: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Embase.....	313
Tabelle 4-86: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Medline	314
Tabelle 4-87: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Central Register of Controlled Trials.....	315
Tabelle 4-88: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in clinicaltrials.gov.	316
Tabelle 4-89: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in WHO ICTRP.....	316
Tabelle 4-90: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EU-CTR.....	317
Tabelle 4-91: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen.....	317
Tabelle 4-92 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MONALEESA-3	349
Tabelle 4-93 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MONALEESA-3.....	373
Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse nach SOC	393
Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse nach PT	403
Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4) nach SOC	417
Tabelle 4-97: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4) nach PT	423
Tabelle 4-98: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC.....	428
Tabelle 4-99: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach PT.....	436
Tabelle 4-100: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC.....	437
Tabelle 4-101: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, nach PT.....	439

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Abbildung 4-2: Design der Phase-III-Studie MONALEESA-3	96
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	105
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	111
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	117
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	123
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Tumoransprechen: Zeit bis zum ersten Ansprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	131
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Tumoransprechen: Dauer des Ansprechens“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	132
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Fatigue“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	138
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Übelkeit/Erbrechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	138
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Schmerzen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	139
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Dyspnoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	139
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Schlaflosigkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	140
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Appetitverlust“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	140
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Obstipation“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	141
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Diarrhö“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	141
Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (BPI-SF): Stärkster Schmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	148
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): 7 Punkte-Kriterium“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	154

Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): 10 Punkte-Kriterium“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	154
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	160
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Körperliche Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	161
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Rollenfunktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	161
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Emotionale Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	162
Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Kognitive Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	162
Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Soziale Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	163
Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	172
Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	172
Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	173
Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	173
Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	174
Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Untersuchungen (SOC, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	174
Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	175
Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	175

Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen der Leber und Gallenblase (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	176
Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Herzerkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	176
Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	177
Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Augenerkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	177
Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	178
Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	178
Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Alter“: < 65 Jahre.....	195
Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Alter“: ≥ 65 Jahre.....	195
Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Rasse“: asiatisch	196
Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Rasse“: nicht asiatisch	196
Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region“: Europa/Australien.....	197
Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region“: Nordamerika.....	197
Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region“: Asien.....	198
Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region“: Lateinamerika.....	198
Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region“: andere	199

Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige Chemotherapie“: ja	199
Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige Chemotherapie“: nein	200
Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region“: Europa/Australien.....	205
Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region“: Nordamerika.....	205
Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region“: Asien.....	206
Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region“: Lateinamerika.....	206
Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region“: andere	207
Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation	224
Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation	224
Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation	226
Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation	226
Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie (PFS2)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation	228
Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie (PFS2)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation	228
Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel –	

Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation	230
Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation	230
Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Fatigue“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation	235
Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Fatigue“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation	235
Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Übelkeit/Erbrechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation	236
Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Übelkeit/Erbrechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation	236
Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Schmerzen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation	237
Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Schmerzen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation	237
Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Dyspnoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation	238
Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Dyspnoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation	238
Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Schlaflosigkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation	239
Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Schlaflosigkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel –	

Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation	239
Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Appetitverlust“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation	240
Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Appetitverlust“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation	240
Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Obstipation“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation	241
Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Obstipation“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation	241
Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Diarrhö“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation	242
Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Diarrhö“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation	242
Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (BPI-SF): Stärkster Schmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation	244
Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (BPI-SF): Stärkster Schmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation	244
Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation	246
Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation	246
Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Gesundheitszustand/ Lebensqualität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation	249

Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Gesundheitszustand/ Lebensqualität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation	249
Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Körperliche Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation	250
Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Körperliche Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation	250
Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Rollenfunktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation	251
Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Rollenfunktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation	251
Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Emotionale Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation	252
Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Emotionale Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation	252
Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Kognitive Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation	253
Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Kognitive Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation	253
Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Soziale Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation	254
Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Soziale Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation	254

Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation	257
Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation	257
Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation	258
Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation	258
Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation	259
Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation	259
Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation	263
Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation	263
Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Untersuchungen (SOC, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation	264
Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Untersuchungen (SOC, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation	264
Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation	265

Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation	265
Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation	266
Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation	266
Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen der Leber und Gallenblase (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation	267
Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen der Leber und Gallenblase (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation	267
Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Herzerkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation	268
Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Herzerkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation	268
Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation	269
Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation	269
Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Augenerkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation	270
Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Augenerkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation	270

Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation	271
Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation	271
Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation	272
Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation	272
Abbildung 4-122: Flow-Chart der Studie MONALEESA-3 (Datenschnitt 03. November 2017).....	371
Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	396
Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Augenerkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	397
Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	397
Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	398
Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	398
Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	399
Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Untersuchungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	399
Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	400
Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	400

Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	401
Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Psychiatrische Erkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	401
Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	402
Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	402
Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Gefäßerkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	403
Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Alopezie (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	408
Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Anämie (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	408
Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Arthralgie (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	409
Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Rückenschmerzen (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	409
Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Obstipation (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	410
Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Husten (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	410
Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Appetit vermindert (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	411
Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Diarrhö (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	411
Abbildung 4-145: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Ermüdung (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	412
Abbildung 4-146: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Kopfschmerz (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	412
Abbildung 4-147: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Hitzewallung (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	413
Abbildung 4-148: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Leukopenie (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	413
Abbildung 4-149: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Übelkeit (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	414
Abbildung 4-150: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Neutropenie (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	414

Abbildung 4-151: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	415
Abbildung 4-152: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schmerzen in den Extremitäten (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	415
Abbildung 4-153: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Pruritus (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	416
Abbildung 4-154: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Ausschlag (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	416
Abbildung 4-155: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erbrechen (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	417
Abbildung 4-156: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	419
Abbildung 4-157: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	420
Abbildung 4-158: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	420
Abbildung 4-159: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Untersuchungen (SOC, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	421
Abbildung 4-160: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	421
Abbildung 4-161: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	422
Abbildung 4-162: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Gefäßerkrankungen (SOC, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	422
Abbildung 4-163: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Alaninaminotransferase erhöht (PT, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	424
Abbildung 4-164: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Aspartataminotransferase erhöht (PT, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	425
Abbildung 4-165: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Leukopenie (PT, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	426
Abbildung 4-166: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Neutropenie (PT, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	426

Abbildung 4-167: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Neutrophilenzahl erniedrigt (PT, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	427
Abbildung 4-168: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Leukozytenzahl erniedrigt (PT, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	427
Abbildung 4-169: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Herzerkrankungen (SOC, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	431
Abbildung 4-170: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	431
Abbildung 4-171: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	432
Abbildung 4-172: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	432
Abbildung 4-173: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	433
Abbildung 4-174: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Untersuchungen (SOC, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	433
Abbildung 4-175: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	434
Abbildung 4-176: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Gutartige, bösartige und unspezifische Neoplasien (einschließlich Zysten und Polypen) (SOC, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	434
Abbildung 4-177: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	435
Abbildung 4-178: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	435
Abbildung 4-179: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Dyspnoe (PT, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	436
Abbildung 4-180: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Untersuchungen (SOC, Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	438

Abbildung 4-181: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Alaninaminotransferase erhöht (PT, Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 440

Abbildung 4-182: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Aspartataminotransferase erhöht (PT, Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 440

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AE	Adverse event (unerwünschtes Ereignis (s. UE))
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V.
AI	Aromataseinhibitor
AKT	Proteinkinase B
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)
CRF	Case Report Form (Prüfbogen)
CSR	Clinical Study Report (Studienbericht)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ctDNA	Circulating Tumor DNA (Zirkulierende Tumor-DNA)
CYP	Cytochrom P450
DFS	Disease-free survival (krankheitsfreies Überleben)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e. V.
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DNA	deoxyribonucleic acid (Desoxyribonukleinsäure)
ECHO	Echokardiogramm
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group (Europäische Organisation für Krebsforschung und -behandlung)
eCRF	electronic Case Report Form

Abkürzung	Bedeutung
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
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESR1	Estrogen receptor 1 (Östrogenrezeptor 1)
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
IRT	Interactive Response Technology (beinhaltet „Interactive Voice Response System“ und „Interactive Web Response System“)

Abkürzung	Bedeutung
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
MBC	Metastatic Breast Cancer
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities
MCID	Minimal clinically important difference
mRNA	messenger Ribonukleinsäure
MTC	Mixed Treatment Comparison
mTOR	mechanistic Target of Rapamycin (Ziel des Rapamycins im Säugetier)
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 (Gesamtansprechrte)
OS	Overall survival (Gesamtüberleben)
PD	Progressive disease (fortschreitende Erkrankung)
PFS	Progression-free survival (Progressionsfreies Überleben)
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinasen
PP	Per protocol
PPS	Per-protocol set
PR	Partial response (partiellles Ansprechen)
PRO	Patient reported outcome (Patientenberichteter Endpunkt)
PS	Performance status
PT	Preferred Term

Abkürzung	Bedeutung
qd	quaque die (einmal täglich)
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire-Core 30
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
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 4.5)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es, Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens von Ribociclib (Kisqali®) in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der Behandlung von postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie auf Grundlage der besten vorhandenen Evidenz zu beurteilen.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat die zweckmäßige Vergleichstherapie dabei wie folgt definiert [1]:

Für das Anwendungsgebiet A1 (Behandlung von postmenopausalen Patientinnen als initiale endokrine Therapie):

- Anastrozol *oder* Letrozol *oder* Fulvestrant *oder* gegebenenfalls Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind.

Für das Anwendungsgebiet B1 (Behandlung von postmenopausalen Patientinnen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten):

- Tamoxifen *oder*
- Anastrozol *oder*
- Fulvestrant (nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung) *oder*
- Letrozol (nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung) *oder*
- Exemestan (nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung) *oder*
- Everolimus in Kombination mit Exemestan (nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromataseinhibitor (NSAI) gekommen ist).

In Bezug auf Anwendungsgebiet B1 ist anzumerken, dass die Zulassung von Fulvestrant einen Einsatz bei endokrin vorbehandelten Frauen nur nach vorangegangener Antiöstrogenbehandlung vorsieht [2]. Wie auch der G-BA in der Niederschrift zum Beratungsgespräch feststellt, sieht der G-BA in der vorliegenden besonderen Therapie- und Versorgungssituation jedoch einen medizinischen Sachgrund, der es rechtfertigt, Fulvestrant auch bei Patientinnen nach Vorbehandlung mit Aromatasehemmern als Vergleich zu berücksichtigen [1]. Dementsprechend werden in die vorliegende Nutzenbewertung auch Studien eingeschlossen, in denen

Fulvestrant im Vergleichsarm bei Patientinnen eingesetzt wurde, die ausschließlich mit Aromatasehemmern vorbehandelt sind.

Die Bewertung erfolgt auf Basis patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien *Mortalität* (Gesamtüberleben), *Morbidität* (progressionsfreies Überleben (PFS), progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie (PFS2), Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie, Tumoransprechen, Krankheitssymptomatik, Gesundheitszustand), *gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Verträglichkeit*.

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.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

In die Nutzenbewertung wurden Studien eingeschlossen, die die Kriterien in Tabelle 4-1 erfüllen.

Tabelle 4-1: 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, bei denen die Behandlung als initiale endokrine Therapie erfolgt oder die bereits eine vorangegangene endokrine Therapie erhalten haben
E2	Intervention	Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant gemäß der jeweiligen Fachinformation
E3	Vergleichstherapie	Eine oder mehrere der folgenden Therapieoptionen: <ul style="list-style-type: none"> • Bei der Behandlung von Patientinnen als initiale endokrine Therapie: <ul style="list-style-type: none"> - Anastrozol - Letrozol - Fulvestrant - Tamoxifen (wenn AI nicht geeignet sind)

		<ul style="list-style-type: none"> • Bei der Behandlung von Patientinnen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten: <ul style="list-style-type: none"> - Tamoxifen - Anastrozol - Fulvestrant (für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen- oder AI-Behandlung) - Letrozol (für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung) - Exemestan (für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung) - Everolimus in Kombination mit Exemestan (für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen AI (NSAI) gekommen ist)
E4	Endpunkte	<p>Mindestens einer der folgenden Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • Progressionsfreies Überleben • Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie • Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie • Tumoransprechen • Krankheitssymptomatik • Gesundheitszustand • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Verträglichkeit
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: AI, Aromataseinhibitor; 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-3, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fulvestrant bei postmenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem Brustkrebs, die im Vorfeld keine oder nur eine vorausgegangene endokrine Therapielinie für ihre fortgeschrittene Erkrankung erhalten haben, untersucht wurden.

Die Studie MONALEESA-3 bildet die beiden Anwendungsgebiete A1 (Behandlung von postmenopausalen Patientinnen als initiale endokrine Therapie) sowie B1 (Behandlung von postmenopausalen Patientinnen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten) gemäß der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ab. Da das im Vergleichsarm der Studie eingesetzte Fulvestrant für beide Anwendungsgebiete der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht und sich im Rahmen der vorgelegten Subgruppenanalysen außerdem für keinen der untersuchten Endpunkte eine Effektmodifikation durch das Merkmal „vorherige endokrine Therapie“ (keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation vs. maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation) zeigten, wurden die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie für die Nutzenbewertung von Ribociclib in beiden Anwendungsgebieten herangezogen.

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

Gesamtüberleben (OS)

Die Ergebnisse der Studie MONALEESA-3 belegen ein statistisch signifikant verlängertes Gesamtüberleben unter der Kombinationstherapie mit Ribociclib + Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit einer Reduktion des Sterberisikos um 33 % (HR = 0,67 [0,47; 0,96]; $p = 0,030$). Das mediane Gesamtüberleben wurde bislang in keinem der beiden Studienarme erreicht.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Für den primären Studienendpunkt, das progressionsfreie Überleben, ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Therapie mit Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant. Das mediane progressionsfreie Überleben konnte um 7,7 Monate von 12,8 Monaten im Vergleichsarm auf 20,5 Monate im Ribociclib + Fulvestrant-Arm verlängert werden, was einer Reduktion des Risikos für Tod oder Progression unter Ribociclib um 41 % entspricht (HR = 0,59 [0,48; 0,73]; $p < 0,001$).

Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie (PFS2)

Auch für das progressionsfreie Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie (PFS2) zeigt die Studie MONALEESA-3 eine statistisch signifikante Überlegenheit der Ribociclib-Fulvestrant-Kombinationstherapie mit einer Reduktion des Progressions- bzw.

Mortalitätsrisikos um 33 % (HR = 0,67 [0,50; 0,89]; p = 0,005). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts lag der Median in der Vergleichsgruppe bei 25,1 Monaten, im Interventionsarm konnte wegen der geringen Zahl der Ereignisse bislang noch keine Schätzung vorgenommen werden.

Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie

Wie die Analyse der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie ergab, war die Einleitung einer Chemotherapie im Ribociclib + Fulvestrant-Arm statistisch signifikant später erforderlich als im Kontrollarm der Studie (HR = 0,73 [0,57; 0,94]; p = 0,013). Die mediane Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie unter der Kontrolltherapie lag bei 23,9 Monaten, im Ribociclib + Fulvestrant-Arm konnte wegen der geringen Zahl der Ereignisse bislang noch keine Schätzung vorgenommen werden.

Tumoransprechen

Sowohl die Gesamtansprechrates als auch die klinische Nutzenrate waren mit 32,4 % (vs. 21,5 %) bzw. mit 70,2 % (vs. 62,8 %) in der Ribociclib + Fulvestrant-Gruppe statistisch signifikant höher als in der Vergleichsgruppe (p = 0,002 bzw. p = 0,041) und bestätigen damit die klare Überlegenheit der Ribociclib-Therapie. Die Auswertung der Dauer des Ansprechens belegt außerdem die Nachhaltigkeit der erzielten Remissionen. So behielten über 70 % der Patientinnen in der Ribociclib + Fulvestrant-Gruppe ein bereits erreichtes Ansprechen bis zum Datenschnitt für die vorliegende Analyse bei.

Krankheitssymptomatik

Die krankheitsbedingten Symptome wurden in der Studie MONALEESA-3 mittels der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 sowie über den Fragebogen BPI-SF erfasst. Aufgrund der variablen Beobachtungszeiten in den Studienarmen erfolgte die Auswertung für alle patientenberichteten Endpunkte auf Basis von Überlebenszeitanalysen. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen wurden 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 erhoben. Auf Basis der Zeit bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Verträglichkeit

Da die mediane Behandlungs- und damit Beobachtungsdauer im Ribociclib + Fulvestrant-Arm länger war als im Vergleichsarm, wurde für alle Operationalisierungen eine Auswertung der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses mit Hilfe von Überlebenszeitanalysen durchgeführt. 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 (HR = 4,46 [3,45; 5,77]; $p < 0,001$ bzw. HR = 1,72 [1,21; 2,45]; $p = 0,002$ bzw. HR = 2,73 [1,58; 4,74]; $p < 0,001$). Diese Unterschiede wurden maßgeblich durch transiente und reversible Veränderungen von Laborparametern (insbesondere Neutropenien und Leukopenien sowie die Erhöhung von Leberwerten) bedingt. Diese sind zwar therapie- und bewertungsrelevant, da Maßnahmen ergriffen werden müssen, um dem jeweiligen Ereignis entgegenzuwirken, allerdings bleiben sie in der Regel ohne für die Patientinnen spürbare Konsequenzen. Bei Betrachtung von SOCs, die die patientenrelevanten Konzepte dieser Veränderungen und somit für die Patientinnen direkt wahrnehmbare Ereignisse erfassen, ergaben sich dagegen keine bzw. nur geringfügige Unterschiede zuungunsten von Ribociclib.

In Bezug auf weitere im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung untersuchte spezifische unerwünschte Ereignisse auf Basis von Systemorganklassen zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede sowohl zugunsten als auch zuungunsten von Ribociclib + Fulvestrant (Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: HR = 0,67 [0,55; 0,81]; $p < 0,001$; Augenerkrankungen: HR = 2,26 [1,43; 3,55]; $p < 0,001$; Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: HR = 1,88 [1,54; 2,28]; $p < 0,001$; Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: HR = 2,85 [2,16; 3,75]; $p < 0,001$).

Da die Wirkung von Ribociclib nicht wie bei einer Chemotherapie auf einer unspezifischen Zytotoxizität beruht, sondern auf einem reversiblen Eingriff in den Zellzyklus, sind die Nebenwirkungen von Ribociclib reversibel und lassen sich durch Dosisreduktionen und -unterbrechungen gut kontrollieren. Insbesondere führten die unerwünschten Ereignisse im Ribociclib + Fulvestrant-Arm im Vergleich zur alleinigen Behandlung mit Fulvestrant nicht zu einer Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des allgemeinen Gesundheitszustandes. Insgesamt werden die Nebenwirkungen somit als bedeutsam, aber überwiegend als transient und behandelbar eingestuft.

Zusammenfassung

Wie die vorgelegten Daten zeigen, führt die Therapie mit Ribociclib + Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fulvestrant zu einem statistisch signifikant verlängerten Gesamtüberleben, einer klaren Senkung des Progressionsrisikos, einer Verbesserung des Tumorsprechens sowie einer verzögerten Notwendigkeit zum Einsatz einer zytotoxischen Chemotherapie, ohne dass es dabei zu einer Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch unerwünschte Ereignisse kommt.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen

Zusatznutzen

Die Nutzenbewertung beruht auf der randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie MONALEESA-3, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fulvestrant 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 + Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Hinblick auf die Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit dabei wie folgt:

Mortalität

Wie die Ergebnisse der MONALEESA-3-Studie belegen, bewirkt die Kombinationstherapie mit Ribociclib und Fulvestrant im Vergleich zur alleinigen Fulvestrant-Therapie eine deutliche Verlängerung des Gesamtüberlebens. Bereits auf Basis der Primäranalyse vom November 2017 zeigte sich unter der Ribociclib + Fulvestrant-Therapie eine statistisch signifikante Reduktion des Sterberisikos um 33 % (HR = 0,67 [0,47; 0,96]; p = 0,030). Mit der statistisch signifikanten Senkung des Mortalitätsrisikos im Ribociclib-Arm liegt somit eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV vor. Gemäß den Vorgaben der AM-NutzenV ist der Zusatznutzen von Ribociclib plus Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Dimension „Mortalität“ daher als **beträchtlich** einzustufen.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben und Tumoransprechen

Die Überlegenheit von Ribociclib in Bezug auf das Gesamtüberleben wird außerdem durch weitere Vorteile bei den Morbiditätsendpunkten gestützt. Statistisch signifikante und klinisch relevante Unterschiede zugunsten von Ribociclib zeigten sich für das progressionsfreie Überleben, das progressionsfreie Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie (PFS2) sowie für das Tumoransprechen. 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 [3]. Diese Beobachtung stimmt überein mit Untersuchungen, die zeigen, dass alleine aufgrund des Wissens um eine drohende Krankheitsprogression Ängste und Depressionen auftreten können [4,5]. Die Wahrnehmung einer längerfristigen Krankheitskontrolle sowie der Abstand von einer

lebensbedrohlichen Situation sind somit für die Patientinnen als spürbare Linderung der Erkrankung erfahrbar.

- Wie die Ergebnisse der MONALEESA-3-Studie zeigen, ist die Verzögerung der Krankheitsprogression und die anhaltende Reduktion der Tumorlast zudem mit einer statistisch signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens verbunden. Die Vorteile von Ribociclib in Bezug auf progressionsfreies Überleben, PFS2 und Tumoransprechen werden somit direkt in eine verlängerte Überlebenszeit umgesetzt.

Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie

Auch für die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Ribociclib. Da die Einleitung einer zytotoxischen Chemotherapie häufig mit schwerwiegenden Nebenwirkungen sowie mit einer für die Patientinnen belastenden intravenösen Applikation verbunden ist und zugleich den Übergang in ein weiter fortgeschrittenes Krankheitsstadium signalisiert, ist die Verzögerung einer Chemotherapie-Behandlung für die Patientinnen von hoher Relevanz.

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Für die Endpunkte zur Krankheitssymptomatik und zum Gesundheitszustand ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass viele Patientinnen in der betrachteten frühen Phase des Krankheitsverlaufs noch 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.

Zusammenfassung

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 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Auch wenn der Zusatznutzen in der Kategorie „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ daher als **nicht belegt** einzustufen ist, zeigen die Ergebnisse der MONALEESA-3-Studie, dass die Lebensqualität unter der Behandlung mit der Ribociclib-Fulvestrant-Kombination auf einem vergleichbaren Niveau gehalten wird wie unter der Fulvestrant-Monotherapie und somit Vorteile der Ribociclib-Therapie in den Dimensionen „Mortality“ und „Morbidity“ nicht durch Einbußen in der Lebensqualität erkaufte werden.

Verträglichkeit

Für die Endpunkte „schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)“, „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ sowie „unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten“

ergab sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Ribociclib + Fulvestrant. Die beobachteten Unterschiede wurden jedoch maßgeblich durch Veränderungen von Laborparametern (insbesondere Neutropenien und Leukopenien sowie die Erhöhung von Leberwerten) bestimmt. Diese sind zwar therapie- und bewertungsrelevant, da Maßnahmen ergriffen werden müssen, um dem jeweiligen Ereignis entgegenzuwirken, allerdings sind sie transient und reversibel und bleiben in der Regel ohne für die Patientinnen spürbare Konsequenzen. Die Betrachtung von Systemorganklassen, die die patientenrelevanten Konzepte dieser Veränderungen und somit für die Patientinnen direkt wahrnehmbare Ereignisse erfassen, ergab dagegen keine bzw. nur geringfügige Unterschiede zuungunsten von Ribociclib + Fulvestrant. Insbesondere führten die unerwünschten Ereignisse im Vergleich zu Fulvestrant nicht zu einer Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des allgemeinen Gesundheitszustandes. 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 + Fulvestrant gegenüber Fulvestrant bei der Behandlung von postmenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie ergibt sich aus der Verlängerung des Gesamtüberlebens, der Verzögerung der Krankheitsprogression, der Erhöhung der Remissionsraten sowie der verzögerten Notwendigkeit zum Einsatz einer zytotoxischen Chemotherapie. Zugleich belegen die vorgelegten Daten, dass Vorteile von Ribociclib in den Kategorien „Mortalität“ und „Morbidity“ nicht mit einer Einschränkung der Lebensqualität verbunden sind, sondern diese unter der Therapie mit Ribociclib langfristig stabil gehalten wird. In der Gesamtschau verbleiben also überwiegend positive Effekte, wobei eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV erzielt wird. 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 + Fulvestrant vs. Fulvestrant

Endpunktkategorie Endpunkt	Ribociclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant	Ausmaß des Zusatznutzens
	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit*	
Mortalität		
Gesamtüberleben (OS)	Median (Monate): n. e. vs. n.e. HR: 0,67 [0,47; 0,96] p = 0,030 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben (PFS)	Median (Monate): 20,5 vs. 12,8 HR: 0,59 [0,48; 0,73] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie (PFS2)	Median (Monate): n. e. vs. 25,1 HR: 0,67 [0,50; 0,89] p = 0,005 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie	Median (Monate): n. e. vs. 23,9 HR: 0,73 [0,57; 0,94] p = 0,013 Wahrscheinlichkeit: hoch ^{§§}	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Tumoransprechen		Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Gesamtansprechrage (ORR)	32,4 % vs. 21,5 % RR: 1,5 [1,1; 2,0] p = 0,002	
Klinische Nutzenrate (CBR)	69,9 % vs. 48,5 % RR: 1,1 [1,0; 1,3] p = 0,041 Wahrscheinlichkeit: hoch	
Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung**		Zusatznutzen nicht belegt
Fatigue	Median (Monate): 22,4 vs. n. e. HR: 0,96 [0,71; 1,30] p = 0,810	

Endpunktkategorie Endpunkt	Ribociclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant Effektschätzer [95%-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit*	Ausmaß des Zusatznutzens
Übelkeit / Erbrechen Schmerzen Dyspnoe Schlaflosigkeit Appetitverlust Obstipation Diarrhö	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,91 [0,34; 2,40] p = 0,843 Median (Monate): 24,9 vs. n.e. HR: 1,04 [0,71; 1,52] p = 0,856 Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,62 [0,32; 1,19] p = 0,146 Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,96 [0,54; 1,71] p = 0,881 Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 2,35 [0,90; 6,15] p = 0,072 Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 1,33 [0,59; 2,99] p = 0,490 Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 16141989 [0,00; n.e.] p = 0,083	
Krankheitssymptomatik (BPI-SF) – Zeit bis zur Verschlechterung*** Stärkster Schmerz	Median (Monate): 25,4 vs. n.e. HR: 0,80 [0,57; 1,14] p = 0,220	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – Zeit bis zur Verschlechterung§ 7 Punkte-Kriterium 10 Punkte-Kriterium	Median (Monate): 22,2 vs. 19,7 HR: 0,95 [0,71; 1,26] p = 0,712 Median (Monate): 22,2 vs. 19,7 HR: 0,89 [0,66; 1,19] p = 0,440	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunktkategorie Endpunkt	Ribociclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant Effektschätzer [95%-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit*	Ausmaß des Zusatznutzens
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung^s Allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität Körperliche Funktion Rollenfunktion Emotionale Funktion Kognitive Funktion Soziale Funktion	 Median (Monate): n.e. vs. 19,4 HR: 0,80 [0,60; 1,06] p = 0,122 Median (Monate): 22,1 vs. n. e. HR: 0,96 [0,70; 1,30] p = 0,767 Median (Monate): 23,1 vs. n. e. HR: 1,22 [0,88; 1,68] p = 0,229 Median (Monate): 23,1 vs. 22,4 HR: 0,89 [0,66; 1,22] p = 0,478 Median (Monate): 22,1 vs. 22,4 HR: 1,21 [0,89; 1,64] p = 0,234 Median (Monate): 24,9 vs. 22,9 HR: 1,11 [0,79; 1,56] p = 0,544	Zusatznutzen nicht belegt
Verträglichkeit – Zeit bis zum (ersten) Ereignis		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)	Median (Monate): 1,9 vs. n. e. HR: 4,46 [3,45; 5,77] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 1,72 [1,21; 2,45] p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch**** führten	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 2,73 [1,58; 4,74] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens

Endpunktkategorie Endpunkt	Ribociclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant Effektschätzer [95%-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit*	Ausmaß des Zusatznutzens
Spezifische unerwünschte Ereignisse (SOC)		
Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems (CTCAE-Grad 3/4)	Median (Monate): 15,7 vs. n.e. HR: 29,17 [12,02; 70,80] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
Untersuchungen (CTCAE-Grad 3/4)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 5,59 [3,28; 9,51] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Median (Monate): 9,0 vs. 16,9 HR: 1,49 [1,18; 1,89] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (CTCAE-Grad 3/4)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 2,30 [0,95; 5,54] p = 0,057	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen der Leber und Gallenblase	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 1,03 [0,44; 2,38] p = 0,947	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Herzkrankungen	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,98 [0,58; 1,65] p = 0,932	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Median (Monate): 7,9 vs. 4,6 HR: 0,67 [0,55; 0,81] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch ^{\$\$}	Geringerer Schaden, Ausmaß: gering
Augenerkrankungen	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 2,26 [1,43; 3,55] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Median (Monate): 0,6 vs. 7,9 HR: 1,88 [1,54; 2,28] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens

Endpunktkategorie Endpunkt	Ribociclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant Effektschätzer [95%-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit*	Ausmaß des Zusatznutzens
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Median (Monate): 6,0 vs. n.e. HR: 2,85 [2,16; 3,75] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
<p>* Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen</p> <p>** Eine Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.</p> <p>*** Eine Zunahme des Scores um mindestens 2 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.</p> <p>**** Therapieabbruch definiert als Beendigung der Therapie mit Ribociclib bzw. Placebo, eine alleinige Beendigung der Fulvestrant-Behandlung war im Rahmen der Studie nicht gestattet.</p> <p>§ Eine Verminderung des Scores um mindestens 7 Punkte bzw. 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.</p> <p>§§ Einstufung der Ergebnissicherheit als „hoch“, da sowohl Richtung als auch Größe des beobachteten Effekts mit denen objektiv erfasster Zielgrößen wie dem Gesamtüberleben, dem progressionsfreien Überleben und dem Tumoransprechen korrelieren, die wiederum in direktem Zusammenhang mit dem Beginn einer nachfolgenden Chemotherapie stehen (vgl. Abschnitt 4.4.1)</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 (vgl. Abschnitt 4.4.1).</p> <p>Abkürzungen: BPI-SF, Brief Pain Index – Short Form; CBR, Clinical benefit rate; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D, EuroQol 5 Dimensionen Questionnaire; HR, Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht; ORR, Overall response rate; OS, Overall survival; PFS, Progression-free survival; RR, Risk Ratio; SOC, System Organ Class; VAS, Visual analogue scale</p>		

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, Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens von Ribociclib (Kisqali®) in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der Behandlung von postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie auf Grundlage der besten vorhandenen Evidenz zu beurteilen.

Gemäß der Festlegung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) wird die zweckmäßige Vergleichstherapie dabei wie folgt definiert [1]:

Für das Anwendungsgebiet A1 (Behandlung von postmenopausalen Patientinnen als initiale endokrine Therapie):

- Anastrozol *oder* Letrozol *oder* Fulvestrant *oder* gegebenenfalls Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind.

Für das Anwendungsgebiet B1 (Behandlung von postmenopausalen Patientinnen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten):

- Tamoxifen *oder*
- Anastrozol *oder*
- Fulvestrant (nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung) *oder*
- Letrozol (nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung) *oder*
- Exemestan (nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung) *oder*
- Everolimus in Kombination mit Exemestan (nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromataseinhibitor (NSAI) gekommen ist).

In Bezug auf Anwendungsgebiet B1 ist anzumerken, dass die Zulassung von Fulvestrant einen Einsatz bei endokrin vorbehandelten Frauen nur nach vorangegangener Antiöstrogenbehandlung vorsieht [2]. Wie auch der G-BA in der Niederschrift zum Beratungsgespräch feststellt, besteht diesbezüglich jedoch eine Diskrepanz zu der in Leitlinien empfohlenen sowie in der Versorgung etablierten Anwendung von Fulvestrant, die auch auf eine vorangegangene Therapie mit Aromatasehemmern abstellen. Aus diesem Grund sieht der G-BA in der vorliegenden besonderen Therapie- und Versorgungssituation einen medizinischen Sachgrund, der es rechtfertigt, Fulvestrant auch bei Patientinnen nach Vorbehandlung mit Aromatasehemmern als Vergleich zu berücksichtigen [1]. Dementsprechend werden in die vorliegende Nutzenbewertung auch Studien eingeschlossen, in denen Fulvestrant im Vergleichsarm bei Patientinnen eingesetzt wurde, die ausschließlich mit Aromatasehemmern vorbehandelt sind.

Die Bewertung erfolgt auf Basis patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien *Mortalität* (Gesamtüberleben), *Morbidität* (progressionsfreies Überleben (PFS), progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie (PFS2), Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie, Tumoransprechen, Krankheitssymptomatik, Gesundheitszustand), *gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Verträglichkeit*.

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.

Patientenpopulation

Die Patientenpopulation umfasst postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen die Behandlung als initiale endokrine Therapie erfolgt oder die bereits eine vorangegangene endokrine Therapie erhalten haben. Wie der G-BA in der Niederschrift zum Beratungsgespräch festhält, wird davon ausgegangen, dass sich die Patientinnen in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung befinden, in dem eine Therapie mit kurativer Zielsetzung nicht mehr indiziert ist [1].

Intervention

Die Intervention ist Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant. Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung für Ribociclib 600 mg einmal täglich an den Tagen 1–21 eines 28-Tage-Zyklus [6]. Fulvestrant soll entsprechend den Angaben der Fachinformation verabreicht werden.

Vergleichstherapie

Studienkomparator können eine oder mehrere der folgenden Therapieoptionen sein (vgl. Abschnitt 4.2.1):

- Bei der Behandlung von Patientinnen als initiale endokrine Therapie:
 - Anastrozol

- Letrozol
- Fulvestrant
- Tamoxifen (wenn Aromatasehemmer (AI) nicht geeignet sind).
- Bei der Behandlung von Patientinnen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten:
 - Tamoxifen
 - Anastrozol
 - Fulvestrant (nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen- oder AI-Behandlung)
 - Letrozol (nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung)
 - Exemestan (nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung)
 - Everolimus in Kombination mit Exemestan (nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromataseinhibitor (NSAI) gekommen ist).

Endpunkte

Als Zielgrößen zum Nachweis des Zusatznutzens sollen patientenrelevante Endpunkte herangezogen werden, die nach der Verfahrensordnung des G-BA den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit (als therapiebedingte Morbidität) zuzuordnen sind. Für das vorliegende Dossier werden daher folgende Endpunkte definiert:

Mortalität

- Gesamtüberleben (OS)

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben (PFS)
- Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie (PFS2)
- Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie
- Tumoransprechen
- Krankheitssymptomatik

- Gesundheitszustand

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Verträglichkeit (therapiebedingte Morbidität)

- Unerwünschte Ereignisse
- Schwere unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events (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, RCT) möglich und praktisch durchführbar. Da sie die höchste Ergebnissicherheit aufweisen, sollen bevorzugt RCTs in die Nutzenbewertung einbezogen werden [7,8]. 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 [7]. 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, bei denen die Behandlung als initiale endokrine Therapie erfolgt oder die bereits eine vorangegangene endokrine Therapie erhalten haben
E2	Intervention	Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant gemäß der jeweiligen Fachinformation
E3	Vergleichstherapie	<p>Eine oder mehrere der folgenden Therapieoptionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei der Behandlung von Patientinnen als initiale endokrine Therapie: <ul style="list-style-type: none"> - Anastrozol - Letrozol - Fulvestrant - Tamoxifen (wenn Aromataseinhibitoren (AI) nicht geeignet sind) • Bei der Behandlung von Patientinnen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten: <ul style="list-style-type: none"> - Tamoxifen - Anastrozol - Fulvestrant (für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen- oder AI-Behandlung) - Letrozol (für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung) - Exemestan (für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung) - Everolimus in Kombination mit Exemestan (für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen AI (NSAI) gekommen ist)
E4	Endpunkte	<p>Mindestens einer der folgenden Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • Progressionsfreies Überleben • Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie • Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie • Tumoransprechen • Krankheitssymptomatik • Gesundheitszustand • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Verträglichkeit
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: AI, Aromataseinhibitor; 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 weder eine Beschränkung in Bezug auf eine definierte Vergleichstherapie noch auf den Zeitpunkt der Veröffentlichung oder der Sprache vorgenommen.

In den Datenbanken EMBASE und MEDLINE wurde mit Hilfe des validierten Filters nach Wong et al. [9] eine Einschränkung hinsichtlich randomisierter kontrollierter Studien vorgenommen. Die Suche wurde am 23.11.2018 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), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

Die Recherche erfolgte in den Studienregistern [ClinicalTrials.gov](http://www.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 23.11.2018 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 potenziell 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 somit 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)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-

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

² Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health: the interventions TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

Statements³ 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 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-3 dargestellt.

In der Studie waren ausschließlich postmenopausale Patientinnen eingeschlossen. Die weitere Beschreibung der Patientenpopulation umfasst demographische Charakteristika wie Alter und

³ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

ethnische Zugehörigkeit, Region, Gewicht, sowie krankheitsspezifische Daten zur Erfassung der Krankheitsschwere. Dazu wurde der physische Zustand der Patientinnen und ihre Möglichkeit zur Teilnahme am alltäglichen Leben mit Hilfe des Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Performance Status und das Tumorstadium entsprechend der TNM (Tumor-Node-Metastasis)-Klassifikation angegeben. Weitere erfasste Charakteristika betrafen den histologischen Differenzierungsgrad des Tumors, Zahl und Lokalisation von Metastasen, Zeit seit initialer Diagnose des Primärtumors, Zeit zwischen initialer Diagnose und erster Progression, Rezeptorstatus (HR, HER2) sowie eventuelle Vorbehandlungen.

Endpunkte

Als patientenrelevant werden Effekte der Interventionen verstanden, die die Gefühle, die Wahrnehmung von Funktionen und Aktivitäten oder das Überleben des Patienten betreffen [8]. In die Nutzenbewertung wurden 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“ zu treffen [8].

Dabei wurden die folgenden in der für die Bewertung relevanten Studie MONALEESA-3 erhobenen Endpunkte als unmittelbar patientenrelevant eingestuft und für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen:

Mortalität

- Gesamtüberleben (OS)

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben (PFS)
- Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie (PFS2)
- 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)
 - Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF)
- Gesundheitszustand
 - Visuelle Analogskala des EuroQol 5 Dimensionen Questionnaire (EQ-5D VAS)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Verträglichkeit (therapiebedingte Morbidität)

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

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 [10–13,8].

Speziell in der Onkologie ist das Gesamtüberleben als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt und auch in einem Rapid Report des Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zur Bewertung von Surrogatendpunkten in der Onkologie wird eine Verlängerung des Gesamtüberlebens als herausragendes Therapieziel beschrieben [14].

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 European Medicines Agency (EMA) [10,15] und Food and Drug Administration (FDA) [13] anhand der standardisierten und etablierten Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)-Kriterien, Version 1.1 [16].

Im Gegensatz zum Gesamtüberleben ermöglicht das progressionsfreie Überleben die Beurteilung des therapiespezifischen Nutzens ohne Beeinflussung durch Effekte eventueller Folge-therapien, da ein Therapiewechsel erst nach der Progression erfolgt [13,17–20]. Darüber hinaus tritt die erste Progression im vorliegenden Anwendungsgebiet zeitlich deutlich vor dem Tod der Patientinnen ein [21,22] und ist damit im Rahmen einer klinischen Studie auch nach kürzerer Nachbeobachtungszeit messbar [23].

Das im Rahmen der Nutzenbewertung von Ribociclib betrachtete Anwendungsgebiet, die Therapie des HR-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten 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) [24–26]. Diese Therapieziele können nur dann optimal erreicht werden, wenn das Ansprechen regelmäßig kontrolliert und bei Progression rechtzeitig adäquate Maßnahmen eingeleitet werden [27,25]. Die Situation der Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom ist dabei nicht mit der Situation von Patientinnen mit primärem Brustkrebs zu vergleichen [28], für die eine Heilung prinzipiell noch möglich ist.

Dem Progress 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 [22,29–31]. Solange die Krankheit stabil ist, sind die Patientinnen in ihrer körperlichen Funktion noch nicht wesentlich eingeschränkt [32]. 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 [4,33]. Wenn die Erstlinientherapie versagt, ist darüber hinaus die Wahrscheinlichkeit für ein schnelles Versagen der Folgetherapien sehr hoch [34,15]. Nicht zuletzt ist der Krankheitsprogress in dieser Therapiesituation mit einer Zunahme der Symptomlast verbunden [35]. 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 [3].

Das PFS wird durch das IQWiG regelhaft dann nicht als patientenrelevanter Endpunkt herangezogen, wenn die Erfassung auf Basis bildgebender Verfahren erfolgt [36]. 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 [10,13,15]. Auch im klinischen Alltag erfolgt aufgrund eines Progresses eine Anpassung der Therapiestrategie [25]. 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“ [24].

In der klinischen Versorgung hat eine Progression damit direkte und unmittelbare Konsequenzen, die sowohl als therapie relevant als auch als patienten relevant 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 [37]. 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 [35,38,39]. 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 [40], weist analog dazu ein zusätzliches Intervall ohne Progression der Erkrankung im vorliegenden Anwendungsgebiet einen hohen patientenrelevanten Nutzen auf [5].

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 [5].

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 such, however, is considered to be of benefit to the patient“ [10].

Auswertungen des Tumorregisters Mammakarzinom (TMK) zeigen, dass ein längeres PFS außerdem mit einem längeren Überleben einhergeht [42]. Dies gilt in der Behandlungsrealität für alle Patientinnen der Zielpopulation von Ribociclib, d. h. solche, bei denen die Behandlung als initiale endokrine Therapie erfolgt und solche, die bereits eine vorangegangene endokrine Therapie erhalten haben.

Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie (PFS2)

Das progressionsfreie Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie (PFS2) ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression unter der auf die Studienbehandlung nachfolgenden Therapielinie oder dem Tod durch jedwede Ursache [15]. Während der Beobachtungszeitraum des PFS nur Aussagen über den Behandlungserfolg unter der experimentellen Studienmedikation zulässt, erhebt das PFS2 entsprechend Daten über die Progression hinaus. Die EMA hat eine präzise Definition für den Endpunkt in ihre Richtlinien zur Evaluierung von Krebsmedikamenten aufgenommen und fordert aktiv die Erhebung des PFS2 bei Indikationen, in denen eine Erhebung des Gesamtüberlebens nicht oder nur schwer machbar ist [10,15]. PFS2 findet in klinischen Studien als patientenrelevanter Endpunkt bereits Verwendung und bietet die Möglichkeit einer weitergehenden Bewertung des beobachteten Behandlungseffekts, da theoretisch ein signifikanter Unterschied zugunsten der experimentellen Behandlung im Endpunkt PFS vorliegen kann, welcher jedoch für das Gesamtüberleben zeitlich noch nicht verifizierbar oder aufgrund von Folgetherapien nur schwer messbar ist [15,43–46]. Vor allem im Fall des fortgeschrittenen Brustkrebses leben die Patientinnen im Median verhältnismäßig lange, wodurch die Zeitspanne zwischen Progression (erhoben durch PFS) und dem Eintritt des Ereignisses Tod (erhoben durch Gesamtüberleben) relativ lang sein kann. Patientinnen erhalten im weiteren Therapieverlauf auf ihre Bedürfnisse abgestimmte Folgetherapien, welche zu einem heterogenen Behandlungsprofil zum Zeitpunkt des Ereignisses Tod führen können [25,38]. Mit zunehmender Beobachtungsdauer und jeder zusätzlichen Nachfolgetherapie wird der Nachweis des Einflusses der Studienmedikation auf das Gesamtüberleben schwieriger [43]. Für den Fall, dass in Studien noch keine klaren Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben vorliegen, kann das PFS2 zusätzlich zum PFS weitere Daten in Bezug auf die

Behandlungseffekte liefern. Bereits vorliegende Ergebnisse zum Gesamtüberleben können durch konsistente Ergebnisse zum PFS2 weiter gestützt 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 anschlägt, eine ausgeprägte viszerale Metastasierung („viszerale Krise“) oder eine hohe Symptombelastung vorliegt [25], 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 [47–49]. Patientinnen, die sich in der Vergangenheit bereits einer Chemotherapie unterzogen hatten, haben eine entsprechend größere Angst vor einer Progression, die eine solche Behandlung erneut erforderlich machen kann [50]. Die Chemotherapeutika bedürfen zudem in der Regel einer intravenösen Applikation [51–56], was die Lebensqualität der Patientinnen zusätzlich beeinträchtigt [32].

Die Empfehlung einer endokrinen Therapie als Erstlinientherapie für Patientinnen mit fortgeschrittenem 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 [25,31,57], den Zulassungsbehörden (EMA [58], FDA [13]), dem NICE [59] und dem G-BA übereinstimmend geteilt [27]. 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 und entsprechend mit einer Einschränkung der Lebensqualität verbunden ist [49,60]. Die „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ ist daher ein patientenrelevanter Endpunkt und die Hinauszögerung einer solchen Therapie für die Patientin bedeutend [60].

Für Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem Brustkrebs werden in der Erstlinientherapie als palliative Mono-Chemotherapie⁴ vor allem folgende Wirkstoffe empfohlen (Empfehlung der AGO⁵) [57]:

- Paclitaxel (z. B. Abraxane[®] (Albumin-gebunden) [51], Bendatax[®] [63])
- Docetaxel (z. B. Taxotere[®] [52])
- Doxorubicin (z. B. Adrimedac[®] [53])
- Epirubicin (z. B. Riboepi[®] [54])
- Pegyliertes liposomales Doxorubicin (Caelyx[®] [55])
- Mitoxantron (z. B. Onkotrone[®] [56])

In der Zweitlinie (nach Anthrazyklin-Vorbehandlung) werden von der AGO folgende Wirkstoffe empfohlen [57]:

- Paclitaxel (z. B. Abraxane[®] (Albumin-gebunden) [51], Bendatax[®] [63])
- Docetaxel (z. B. Taxotere[®] [52])

Es handelt sich überwiegend um Taxane (Paclitaxel, Docetaxel) und Anthrazykline (Doxorubicin, Epirubicin, pegyliertes liposomales Doxorubicin (=pegliposomales Doxorubicin)). Alle gelisteten Wirkstoffe werden intravenös verabreicht [51–56], was mit einem längeren Aufenthalt in der Klinik bzw. beim Arzt verbunden ist. Beispielhaft werden an dieser Stelle die Angaben aus der Fachinformation von Docetaxel angeführt: „Docetaxel wird als einstündige Infusion alle drei Wochen gegeben“ [52]. Bereits im Vorfeld ist eine Begleitmedikation mit oralen Kortikosteroiden üblich, eine prophylaktische Gabe von Granulozytenstimulierendem Faktor (G-CSF) wird zusätzlich empfohlen.

⁴ Neben den gelisteten Wirkstoffen spielen auch weitere Wirkstoffe, z. B. Cyclophosphamid, 5-Fluorouracil, Methotrexat oder Capecitabin eine Rolle [25,57]. 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.

⁵ Die angegebenen Empfehlungen der AGO sind in Übereinstimmung mit anderen, internationalen Empfehlungen, z. B. des NCCN [61] oder des NICE, das für Patientinnen mit fortgeschrittenem Brustkrebs als Erstlinientherapie eine 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 [62].

Tabelle 4-4: Akute Toxizitäten der „Chemotherapie“ (Auswahl* aus [57])

Substanz	Hämatologische Toxizität	Übelkeit/ Erbrechen	Haarverlust	Stomatitis	Kardio- toxizität
Paclitaxel	++	+	+++	+	
Docetaxel	++	+	+++	++	
Epi-/ Doxorubicin	++	++	+++	++	+
Pegliposomales Doxorubicin	+	+	+	+++	(+)
Mitoxantron	++	++	+	+	+
Fortsetzung					
Substanz	Lebertoxizität	Allergie	Neuro- toxizität	Kutane Toxizität	Diarrhö
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. So werden für das Auftreten febriler Neutropenien unter einer myelosuppressiven Chemotherapie Inzidenzen von 13-21% angegeben [64], während febrile Neutropenien unter CDK4/6-Inhibitoren wie Ribociclib mit einer Häufigkeit von circa 1-2 % nur selten sind (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.10) [20,65]. 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 [19,66,67].

Einzelne Chemotherapeutika sind zudem mit irreversiblen, kumulativen und verzögert auftretenden Ereignissen assoziiert, exemplarisch sei das Risiko einer irreversiblen Kardiomyopathie [27,53] oder einer Entwicklung von bleibenden Neuropathien genannt [51]. 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 „Neutropenie“ und „Alopezie“ unter beiden Substanzklassen (Chemotherapie und CDK4/6) gleichermaßen „sehr häufig“ auftreten [32], existieren wesentliche qualitative als auch quantitative Unterschiede in den auftretenden Nebenwirkungen. Während unter Ribociclib in der Studie MONALEESA-3 eine Alopezie bei 18,6 % der Fälle auftrat, trat nur in Einzelfällen ein vollständiger Haarverlust auf (0,2 %). Im Gegensatz dazu kommt es bei einigen Taxanen bei fast allen Patienten (> 80 %) zu einem ausgeprägten Haarverlust, der > 50 % des Haarvolumens betrifft [51].

Wie die Ergebnisse der für die Bewertung relevanten Studie MONALEESA-3 zeigen, kommt es unter der Ribociclib-Therapie im Vergleich zur alleinigen Fulvestrant-Therapie nicht zu einer signifikanten Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (s. Abschnitt 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) [16]. 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 [13,23]. Eine „stabile Erkrankung“ hingegen kann den natürlichen Krankheitsverlauf widerspiegeln [13], 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 [12]. 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 [13]. 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-3 in regelmäßigen Abständen bis zum Zeitpunkt der Progression erhoben [20,68]. Da die Beobachtungsdauer für patientenberichtete Zielgrößen aufgrund der Verzögerung der Krankheitsprogression unter der Therapie mit Ribociclib im Interventionsarm relevant länger war als im Vergleichsarm, müssen unterschiedliche Beobachtungsdauern bei der Bewertung berücksichtigt werden. Gemäß der vom IQWiG angewendeten Methodik

erfolgte die Auswertung daher auf Basis der Zeit bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung. Diese Operationalisierung berücksichtigt die variablen Beobachtungszeiten in den Behandlungsarmen und stellt somit ein adäquates Verfahren für die Schätzung des zugehörigen Effektmaßes dar [69–71]. Darüber hinaus wird aufgrund des natürlichen Verlaufs der Erkrankung (chronische Verschlechterung, keine Heilung, für Details s. Modul 3.2) eher von einer Verschlechterung patientenberichteter Zielgrößen ausgegangen, weshalb der Endpunkt über die Zeit bis zur Verschlechterung als hinreichend abgebildet angesehen wird [70,72].

Zur Erhebung der Krankheitssymptomatik wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 sowie der BPI-SF herangezogen.

EORTC QLQ-C30

Der QLQ-C30-Fragebogen der EORTC ist spezifisch für die Erfassung der Lebensqualität von Krebspatienten entwickelt und validiert [73–75]. 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 [73]. „Finanzielle Schwierigkeiten“ bilden kein Symptom ab und hängen u. a. von lokaler Gegebenheit der Patientenversorgung und des Lebensstandards ab, weshalb die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext nach Einschätzung des IQWiG nicht als gewährleistet angesehen werden kann [76]. Dementsprechend wird das Item „finanzielle Schwierigkeiten“ in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Für den Fragebogen wurde von Osoba et al. [77] 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 somit 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 [70,71,78,79]. Im Rahmen der vorliegenden Bewertung wurden 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 dienten. Eine Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf der jeweiligen Skala wurde dabei als klinisch relevant eingestuft [77,79].

BPI-SF

Schmerz ist ein prävalentes Symptom bei Brustkrebspatientinnen, das sich direkt auf die Lebensqualität auswirkt [80]. Die Quantifizierung des Schmerzausmaßes und der Auswirkungen auf das Leben der Patientinnen ist damit direkt patientenrelevant.

Der BPI-SF ist ein Instrument, das spezifisch zur Schmerzbewertung bei Krebspatienten entwickelt wurde [81]. Der Fragebogen besteht aus 11 verschiedenen Fragen (Items), die zwei Dimensionen abbilden: Schmerzintensität (einschließlich des Items stärkster Schmerz) und Schmerzbeeinträchtigung. Die Schmerzintensität (Item 3-6) erfasst den stärksten Schmerz, geringsten Schmerz, durchschnittlichen Schmerz und momentanen Schmerz. Die Ergebnisse der 4 Items werden zu einem Index des Schmerzschweregrades (*pain severity index*) aggregiert. Item 3, welches den stärksten Schmerz der letzten 24 Stunden quantifiziert, wird zusätzlich separat als Kategorie dargestellt. Die Beeinträchtigung der alltäglichen Aktivitäten durch Schmerzen (Items 9a-g) wird über Skalen zur allgemeinen Aktivität, Stimmung, Gehvermögen, normalen Belastung, Beziehung mit anderen Menschen, Schlaf und Lebensfreude abgebildet. Die Ergebnisse aller 7 Items werden zu einem Index der Schmerzbeeinträchtigung (*pain interference index*) aggregiert. Alle Fragen werden über Skalen von 0 („keine Beeinträchtigung“) bis 10 („vollständige Beeinträchtigung“) erhoben.

Der BPI ist ein etabliertes, in mehreren Ländern und Sprachen validiertes Instrument, um das Schmerzausmaß sowie dessen Auswirkungen auf die Ausübung von Tätigkeiten des alltäglichen Lebens zu bewerten [81,82]. Die kurze Form des Fragebogens wurde explizit für den deutschen Gebrauch validiert [83]. Der G-BA bestätigt, dass der BPI-SF ein valides Instrument zur Darstellung des Schmerzes darstellt und patientenrelevant ist [84–86]. Für die Kategorie „stärkster Schmerz“ wurde im Rahmen einer Studie mit Brustkrebspatientinnen eine Veränderung um ≥ 2 Punkte als klinisch relevanter Schwellenwert (MCID) festgelegt [87,88], der auch von IQWiG und G-BA bereits als Kriterium für eine klinisch relevante Verschlechterung akzeptiert wurde [89,90]. Dementsprechend wurden gemäß der Vorgehensweise des IQWiG und der Bewertungspraxis des G-BA im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung die Ergebnisse des Items „stärkster Schmerz“ basierend auf der Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 2 Punkte dargestellt und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Die Ergebnisse zu den anderen Items wurden nicht dargestellt, da für sie nach Einschätzung von IQWiG und G-BA keine für eine mit der Zielpopulation von Ribociclib vergleichbare Patientenpopulation validierten Responsekriterien vorliegen und damit nicht anerkannt sind [89,90].

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 (EQ-5D-5L, Version 4.0), 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 [91]. 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 [92]. 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. 93–95), weshalb auch im vorliegenden Fall davon abgesehen wurde.

Die visuelle Analogskala erfasst den aktuellen durch den Patienten bewerteten Gesundheitszustand auf einer Skala von 0–100 [92]. Als validiertes Erhebungsinstrument wird sie regelhaft zur Erfassung patientenberichteter Zielgrößen in onkologischen Studien eingesetzt [91,96]. Auch das IQWiG bestätigt, dass die EQ-5D VAS grundsätzlich valide ist und die Ergebnisse für die Nutzenbewertung relevant sind [71,97]. Das Instrument wird durch G-BA und IQWiG im Allgemeinen der Morbidität zugeordnet [97].

Analog zur Operationalisierung der Krankheitssymptomatik erfolgte die Auswertung des Gesundheitszustandes auf Basis der Zeit bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung. 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 [98]. 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, auf Basis derer die Autoren eine MCID von 7 Punkten ableiten. Zusätzlich bestimmen die Autoren über einen verteilungsbasierten Ansatz ein Responsekriterium von 10 Punkten [98]. Da grundsätzlich ankerbasierte Verfahren zur Bestimmung eines Responsekriteriums zu bevorzugen sind [99], wurde ein Schwellenwert von 7 Punkten als Kriterium für eine klinisch relevante Verschlechterung herangezogen. Zusätzlich wurde im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers eine Sensitivitätsanalyse basierend auf dem Relevanzkriterium von 10 Punkten dargestellt. Tatsächlich wurde die Verwendung der beiden Responsekriterien auch bereits im Rahmen anderer Nutzenbewertungen akzeptiert [85,100–102].

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität handelt es sich um einen in der Verfahrensordnung des G-BA als patientenrelevant eingestuften Endpunkt [11]. 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 [14]. 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 [18,103]. Gleichzeitig ist bei der Behandlung des metastasierten Brustkrebs, die nicht mehr auf eine Heilung abzielt [25], 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 gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung mit Hilfe des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erfasst. Dieser enthält neben den oben beschriebenen 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 zur Operationalisierung der Krankheitssymptomatik erfolgte die Auswertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf Basis der Zeit bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung, wobei – entsprechend der Methodik des IQWiG – eine Verringerung des jeweiligen Scores um mindestens 10 Punkte als klinisch relevante Verschlechterung angesehen wurde [70,104]. Dieser Schwellenwert für eine minimale klinisch relevante Differenz wurde bereits in anderen Nutzenbewertungsverfahren vom G-BA akzeptiert [105–108].

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-3 erfolgte gemäß internationalen Standards und ist somit valide. Da die mediane Behandlungs- und damit Beobachtungsdauer im Interventionsarm relevant länger war als im Kontrollarm (mediane Nachbeobachtungszeit 16,6 Monate versus 12,3 Monate), wurden gemäß der Vorgehensweise des IQWiG ausschließlich Auswertungen basierend auf Time-to-Event-Analysen berücksichtigt [69,70,109–111].

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde neben der Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen⁶ sowie der Häufigkeit schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4), schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, auch eine Reihe spezifischer unerwünschter Ereignisse betrachtet. Als Basis für die Auswahl dienten die in Anhang 4-G dargestellten Ereigniszeitanalysen zu unerwünschten Ereignissen unterschiedlichen Schweregrads jeweils nach SOC und PT gemäß MedDRA-Kodierung. Diese umfassen unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads mit einer Häufigkeit von $\geq 15\%$ in mindestens einem Studienarm, schwere unerwünschte Ereignisse der CTCAE-Grade 3/4 mit einer Häufigkeit von $\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm sowie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bzw. unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, mit einer Häufigkeit von jeweils $\geq 2\%$ in mindestens einem Studienarm. Die Auswahl für die Nutzenbewertung erfolgte dabei entsprechend der Methodik

⁶ 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.

des IQWiG sowie der Bewertungspraxis des G-BA auf Basis der Häufigkeiten und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz [112–114]. Darüber hinaus wurden – was ebenfalls der Vorgehensweise des IQWiG in anderen Bewertungsverfahren entspricht – spezifische unerwünschte Ereignisse ausgewählt, die für die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind [112,113].

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 Effekten⁷ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁸ 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 Heterogenität⁹ 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

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

⁸ 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.

⁹ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

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.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Da keine Meta-Analysen durchgeführt wurden, entfällt auch die Durchführung von Sensitivitätsanalysen zur Untersuchung der Stabilität der Ergebnisse bezüglich methodischer Faktoren im Rahmen meta-analytischer Untersuchungen. Stattdessen wurden für die Endpunkte „Progressionsfreies Überleben“, „Tumoransprechen“ sowie „Gesundheitszustand“ Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse auf der Ebene der Einzelstudie MONALEESA-3 durchgeführt.

Progressionsfreies Überleben

- Bestimmung des PFS durch ein unabhängiges radiologisches Komitee (BIRC) für etwa 40 % der Patientenpopulation.
- Analyse unter Verwendung des Per-Protocol-Sets anstelle des Full-Analysis-Sets
- Verwendung anderer Zensierungsregeln
- Logrank-Test und Cox-Proportional-Hazards-Modell ohne Stratifizierung

- Stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Adjustierung nach Baseline-Variablen¹⁰
- Mit „actual event“¹¹- und „backdating“¹²-Analysen wurde der Einfluss von fehlenden radiologischen Scans auf das Gesamtergebnis untersucht
- Zensierung bei Beginn einer weiteren antineoplastischen Therapie

Tumoransprechen

- Bewertung basierend auf einem Audit-Sample durch ein verblindetes unabhängiges Expertenkomitee (BIRC) für die Gesamtansprechrates und die klinische Nutzenrate
- Auswertung ausschließlich für Patientinnen mit messbarer Erkrankung für die Gesamtansprechrates und die klinische Nutzenrate

Gesundheitszustand

Für den Endpunkt „Gesundheitszustand“ gemessen mittels der VAS-Skala des EQ-5D wurde bei der Auswertung der Zeit bis zur Verschlechterung eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, im Rahmen derer anstelle des Relevanzkriteriums von 7 Punkten ein Schwellenwert von 10 Punkten als Kriterium für eine klinisch relevante Verschlechterung definiert wurde. Während der Schwellenwert von 7 Punkten auf einer ankerbasierten Validierung beruht, resultiert der Wert von 10 Punkten aus einem verteilungsbasierten Ansatz (siehe Abschnitt 4.2.5.2) [98].

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

¹⁰ Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre), adjuvante oder neoadjuvante Chemotherapie (nein vs. ja), ECOG-PS (0 vs. 1), ausschließlich Knochenläsionen (nein vs. ja)

¹¹ Anders als bei der Primäranalyse wurde ein Progressionsevent auch dann gezählt, wenn es nach zwei oder mehr fehlenden Tumorevaluationen auftrat.

¹² Wie bei der „actual event“-Analyse wurden alle Progressionsevents gezählt, auch wenn vorangegangene Evaluationen fehlten. Im Unterschied zur „actual event“-Analyse wurden die Ereignisse nach fehlenden Evaluationen aber rückdatiert.

Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

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

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

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

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

Übersicht über die durchgeführten Subgruppenanalysen

A priori geplante Subgruppenanalysen

Für das progressionsfreie Überleben wurden a priori geplante Subgruppenanalysen zu den folgenden Subgruppenmerkmalen dargestellt:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Vorherige endokrine Therapie (keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation (A) vs. maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation (B)¹³) auf CRF-Daten basierend
- Vorherige endokrine Therapie (A vs. Bi vs. Bii + Biii¹⁴) auf CRF-Daten basierend
- Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein)
- Anzahl Metastasen-Lokalisationen (< 3 vs. ≥ 3)

¹³ Vgl. Definition auf S. 73

¹⁴ Vgl. Definition auf S. 7373

- Vorherige Chemotherapie (ja vs. nein)
- Krankheitsstadium bei letzter Therapie ((neo)adjuvant vs. metastasiert)
- Krankheitsfreies Intervall (de novo vs. ≤ 12 Monate vs. > 12 Monate)
- Baseline ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)
- Region (Europa/Australien vs. Nordamerika vs. Asien vs. Lateinamerika vs. andere)
- Rasse (asiatisch vs. nicht asiatisch)
- Rasse (kaukasisch vs. asiatisch vs. andere)
- Vorherige Therapie mit Tamoxifen (ja vs. nein)
- Vorherige Therapie mit AI (ja vs. nein)
- Zuletzt erhaltene vorherige Therapie mit AI/Tamoxifen (ja vs. nein)
- Progesteron-Rezeptor-Status (+ vs. -)
- Östrogen-Rezeptor- und Progesteron-Rezeptor-Status (+ + vs. andere)
- Ausschließliches Vorliegen von Knochenläsionen (ja vs. nein)
- PIK3CA basierend auf ctDNA (circulating tumor DNA) (mutiert vs. Wildtyp)
- ESR1 basierend auf ctDNA (mutiert vs. Wildtyp)
- Ki67-Protein durch Immunohistochemie (IHC) (niedrig [≤ 14 % positive Zellen] vs. hoch [> 14 % positive Zellen])
- Gesamt-Retinoblastom (Rb)-Protein durch IHC (niedrig [< 10 %] vs. hoch [≥ 10 %])
- p16 (CDK Inhibitor 2A)-Protein durch IHC (\leq Median vs. $>$ Median)
- CCND1 (Cyclin D1)-mRNA durch Nanostring (\leq Median vs. $>$ Median)
- CDKN2A (CDK Inhibitor 2A)-mRNA (Messenger Ribonukleinsäure) durch Nanostring (\leq Median vs. $>$ Median)
- ESR1 (ER)-mRNA durch Nanostring (\leq Median vs. $>$ Median)
- Status der vorherigen endokrinen Therapie (Behandlungsnaiv vs. Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie vs.

Progression \geq 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie vs. Vorbehandlung in der fortgeschrittenen Situation)

Darüber hinaus war im Studienprotokoll für sicherheitsrelevante Endpunkte eine Analyse des Effekts in den folgenden präspezifizierten Subgruppen vorgesehen:

- Alter (< 65 Jahre vs. \geq 65 Jahre)
- Alter (< 75 Jahre vs. \geq 75 Jahre)
- Vorherige endokrine Therapie (keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation (A) vs. maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation (B))
- Vorherige Chemotherapie (ja vs. nein)
- Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein)
- Rasse (asiatisch vs. nicht asiatisch)
- Rasse (kaukasisch vs. asiatisch vs. andere)
- Region (Europa/Australien vs. Nordamerika vs. Asien vs. Lateinamerika vs. andere)

In Abschnitt 4.3.1.3.2.2 sind alle a priori geplanten Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ dargestellt. Außerdem wurden die im Studienprotokoll geplanten Subgruppenanalysen zu den für die Bewertung relevanten Endpunkte aus dem Komplex „Verträglichkeit“ berichtet (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Auf die Darstellung von Subgruppenanalysen zu weiteren Sicherheitsendpunkten wie z.B. 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“, „Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie (PFS2)“, „Zeit bis zu ersten nachfolgenden Chemotherapie“, „Tumoransprechen“, „Krankheitssymptomatik“, „Gesundheitszustand“, „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ und „Verträglichkeit“ – sofern noch nicht a priori geplant – die folgenden Subgruppenanalysen post hoc durchgeführt¹⁵:

¹⁵ Eine Untersuchung des Geschlechts als potenzieller Effektmodifikation erübrigt sich für die vorliegende Untersuchung. In die Studie MONALEESA-3 wurden ausschließlich weibliche Patienten eingeschlossen (s. Modul 3.2).

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Vorherige endokrine Therapie (keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation (A) vs. maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation (B))
- Vorherige Chemotherapie (ja vs. nein)
- Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein)
- Region (Europa/Australien vs. Nordamerika vs. Asien vs. Lateinamerika 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. Auch das IQWiG stellt fest, dass es sich hierbei um einen gängigen Trennwert zur Kategorisierung dieses quantitativen Merkmals handelt [115].

Vorherige endokrine Therapie/vorherige Chemotherapie:

Entsprechend der Vorgehensweise des IQWiG bei anderen Bewertungsverfahren in der Indikation „Brustkrebs“ wurde außerdem die Vorbehandlung der Patientinnen als Ausprägung der Krankheitsschwere bzw. des Krankheitsstadiums untersucht [116,117,72,118]. Dabei wurden die Subgruppenmerkmale „vorherige endokrine Therapie“ (keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation (A) vs. maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation (B)) sowie „vorherige Chemotherapie“ (ja vs. nein) herangezogen, die bereits als Subgruppenanalysen für das progressionsfreie Überleben sowie für Endpunkte aus dem Komplex „Verträglichkeit“ im Studienprotokoll präspezifiziert waren. Das Merkmal „vorherige endokrine Therapie“ (A vs. B) war außerdem Stratifizierungsfaktor der Randomisierung. Die beiden Subgruppen A und B umfassten dabei analog zu der a priori definierten Einteilung jeweils Patientinnen gemäß der folgenden Definition:

- (A) keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation:
 - (Ai) Patientinnen, die > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten endokrinen Therapie ein Rezidiv erlitten und bislang keine Therapie für die fortgeschrittene Erkrankung erhalten hatten
 - (Aii) Patientinnen mit neu diagnostiziertem fortgeschrittenem Brustkrebs ohne vorherige endokrine Therapie.
- (B) maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation:

- (Bi) Patientinnen, die ≤ 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten endokrinen Therapie ein Rezidiv erlitten und bislang keine Therapie für die fortgeschrittene Erkrankung erhalten hatten
- (Bii) Patientinnen, die > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten endokrinen Therapie ein Rezidiv hatten und während oder nach einer darauffolgenden endokrinen Therapie für die fortgeschrittene Erkrankung progredient wurden
- (Biii) Patientinnen mit neu diagnostiziertem fortgeschrittenem Brustkrebs ohne vorherige (neo)adjuvante Behandlung, die während oder nach einer endokrinen Therapie für die fortgeschrittene Erkrankung progredient wurden.

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 [27]. Dementsprechend hat auch das IQWiG Subgruppenanalysen zum Merkmal „viszerale Metastasen“ bzw. „Leber- und/oder Lungenmetastasen“ im Rahmen früherer Nutzenbewertungsverfahren in der Indikation „Brustkrebs“ als relevant erachtet [118,116,117].

Geographische Region:

Zur Abbildung von Zentrums- und Ländereffekten wurde eine Subgruppenanalyse nach dem Merkmal „geographische Region“ präsentiert. Da der Anteil der Patientinnen in einzelnen Zentren sowie Ländern in der eingeschlossenen Studie zu gering war, um valide Aussagen bezüglich einer möglichen Effektmodifikation treffen zu können, wurde dabei die bereits a priori festgelegte Kategorisierung nach „Europa/Australien“, „Nordamerika“, „Asien“, „Lateinamerika“ und „andere“ herangezogen.

Darstellung von Subgruppenanalysen im vorliegenden Nutzendossier

Die beschriebenen a priori sowie post hoc durchgeführten Subgruppenanalysen finden sich in Abschnitt 4.3.1.3.2 des vorliegenden Nutzendossiers.

Wie ausführlich in Abschnitt 4.3.1.2.2 diskutiert, deckt die in die Bewertung eingeschlossene Studie MONALEESA-3 die beiden Anwendungsgebiete A1 (Behandlung von postmenopausalen Patientinnen als initiale endokrine Therapie) sowie B1 (Behandlung von postmenopausalen Patientinnen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten) ab, zwischen denen der G-BA bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterschieden hat. Da das im Vergleichsarm der Studie eingesetzte Fulvestrant für beide Anwendungsgebiete der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß Festlegung durch den G-BA entspricht, erfolgt die Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation der MONALEESA-3-Studie. Um zu überprüfen, ob sich zwischen den beiden Teilpopulationen relevante Unterschiede ergeben, wurden in Abschnitt 4.3.1.3.2 – wie oben beschrieben – Subgruppenanalysen nach dem Merkmal „vorherige endokrine Therapie“ (keine Therapie in

der fortgeschrittenen Situation (A) vs. maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation (B)) durchgeführt. Zusätzlich wurden – unabhängig vom Ergebnis des Interaktionstests – in Abschnitt 4.3.1.3.3 für alle patientenrelevanten Endpunkte auch die Ergebnisse in den einzelnen Subgruppen dargestellt.

Die Subgruppenanalyse „vorherige endokrine Therapie“ mit den beiden Subgruppen „keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation (A)“ und „maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation (B)“ gemäß der oben dargestellten Definition bildet in geeigneter Weise die beiden Anwendungsgebiete A1 (Behandlung von postmenopausalen Patientinnen als initiale endokrine Therapie) und B1 (Behandlung von postmenopausalen Patientinnen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten) ab. Subgruppe A (Anwendungsgebiet A1) umfasst neben Patientinnen ohne endokrine Vorbehandlung auch Patientinnen, die > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie ein Rezidiv erlitten und bislang keine Therapie für die fortgeschrittene Erkrankung erhalten hatten. Patientinnen, die ≤ 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten endokrinen Therapie ein Rezidiv erlitten und bislang keine Therapie für die fortgeschrittene Erkrankung erhalten hatten, wurden dagegen zusammen mit Patientinnen mit bereits erfolgter endokriner Vorbehandlung in der fortgeschrittenen Situation der Subgruppe B (Anwendungsgebiet B1) zugeordnet. Diese Einteilung reflektiert die unterschiedlichen Therapieempfehlungen der Leitlinien für diese beiden Subgruppen. So können Patientinnen mit bereits erfolgter (neo)adjuvanter endokriner Vorbehandlung und einem langen krankheitsfreien Intervall (> 12 Monate) gemäß der Empfehlung nationaler und internationaler Leitlinien behandelt werden wie Patientinnen ohne endokrine Vorbehandlung, d.h. auch eine Retherapie mit der bereits verabreichten endokrinen Substanz ist prinzipiell möglich [25,31]. Dagegen wird bei Patientinnen mit Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer vorangegangenen (neo)adjuvanten endokrinen Therapie vom Vorliegen einer endokrinen Resistenz ausgegangen, weshalb Leitlinien von einem erneuten Einsatz der bereits verabreichten Hormontherapie explizit abraten [25,31,119]. Die Behandlung erfolgt somit analog zu Patientinnen, die bereits einen Progress unter der endokrinen Therapie in der fortgeschrittenen Situation erlitten haben.

Tatsächlich entspricht diese Einteilung der Vorgehensweise des G-BA bei der Einordnung anderer Studien bei Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem Brustkrebs in die beiden Anwendungsgebiete A und B. So hat der G-BA bei der Nutzenbewertung von Ribociclib bei postmenopausalen Patientinnen als initiale endokrine Therapie (Anwendungsgebiet A1) die Studie MONALEESA-2 in ihrer Gesamtheit berücksichtigt [120,121], die neben Patientinnen mit de novo fortgeschrittener Erkrankung auch Patientinnen mit (neo)adjuvanter endokriner Vorbehandlung und einem langen krankheitsfreien Intervall (> 12 Monate)¹⁶ umfasste [122]. Umgekehrt wurde die Studie PALOMA-3, die neben Patientinnen mit endokriner Vorbehandlung in der fortgeschrittenen Situation auch Patientinnen einschloss, die ausschließlich (neo)adjuvant endokrin vorbehandelt

¹⁶ Insgesamt hatten 66,0% der Patientinnen in der Studie MONALEESA-2 bereits eine (neo)adjuvante endokrine Therapie erhalten, wobei 96,8 % dieser Patientinnen ein langes therapiefreies Intervall (> 12 Monate) aufwiesen.

waren¹⁷, aber gemäß Einschlusskriterien ein kurzes krankheitsfreies Intervall von ≤ 12 Monaten aufwiesen, für die Nutzenbewertung von Palbociclib in den Anwendungsgebieten B1 (Behandlung von postmenopausalen Patientinnen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten) und B2 (Behandlung von prä- oder perimenopausalen Patientinnen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten) herangezogen [123].

Methodik bei der Durchführung von Subgruppenanalysen

Mit Hilfe der 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. Gemäß der Empfehlung des IQWiG, für das eine Effektmodifikation ab einem Interaktions-p-Wert von $p < 0,05$ vorliegt, wurden nur bei einem Interaktions-p-Wert von $< 0,05$ neben den Ergebnissen der Interaktionstests auch die Ergebnisse in den einzelnen Subgruppen berichtet [8]. In Übereinstimmung mit der Vorgehensweise des IQWiG im Rahmen anderer Nutzenbewertungsverfahren wurden Subgruppenergebnisse außerdem nur dann dargestellt, wenn in mindestens einer der betrachteten Subgruppen ein statistisch signifikanter Effekt vorlag [104,118]. Dabei wurden für die auf Ereigniszeitanalysen basierenden Endpunkte jeweils die Zahl der Patientinnen mit einem Ereignis in den beiden Behandlungsgruppen, die mediane Zeit bis zum interessierenden Ereignis sowie das Hazard Ratio mit zugehörigem 95%-Konfidenzintervall berichtet. Bei binären Zielgrößen wurden neben den Anzahlen und Anteilen pro Behandlungsgruppe auch das relative Risiko angegeben und die zugehörigen 95%-Konfidenzintervalle berechnet.

Bewertung der Ergebnisse von Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen sind in Zulassungsstudien präspezifiziert, um potenzielle Effektmodifikationen aufzudecken. Allerdings muss einschränkend darauf hingewiesen werden, dass Subgruppenanalysen aus verschiedenen methodischen Gründen als problematisch anzusehen sind [124,125]. So sind die Ergebnisse von Subgruppenanalysen kritisch zu beurteilen, da die zufällige Verteilung durch die Randomisierung in Subgruppen bei fehlender Stratifizierung nach dem jeweiligen Subgruppenmerkmal oftmals nicht mehr gewährleistet ist und die statistische Power aufgrund geringerer Patientenzahlen 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 (Problem des multiplen Testens) [8,124,126–128]. Entsprechend der Vorgehensweise des G-BA in früheren Bewertungsverfahren wurden deshalb Effektmodifikationen durch Subgruppenmerkmale, für die bei lediglich einem der untersuchten Endpunkte ein positiver Interaktionstest (d.h. Interaktions-p-Wert $< 0,05$) auftrat, im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung nicht weiter berücksichtigt [129,130,105]. Bei der Interpretation der Ergebnisse der vorgelegten Subgruppenanalysen ist außerdem zu beachten,

¹⁷ Der Anteil der Patientinnen in der PALOMA-3-Studie, die ausschließlich (neo)adjuvant endokrin vorbehandelt waren, lag bei 24,8 %.

dass Subgruppenanalysen generell nicht dazu geeignet sind, definitive Schlüsse über das Ausmaß des Behandlungseffekts in einer bestimmten Subgruppe zu ziehen, sondern vielmehr der Hypothesengenerierung dienen [127,131,132]. Dies gilt insbesondere für die Post-hoc-Analyse von nicht präspezifizierten Subgruppen, die auch nach Auffassung des IQWiG nicht als methodisch korrekte Prüfung einer Hypothese betrachtet und interpretiert werden kann [8].

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 Analyseverfahren dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich¹⁸. 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“¹⁹, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“²⁰ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“²¹, 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 ist²².

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

¹⁸ 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.

¹⁹ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

²⁰ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

²¹ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

²² B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen²³.

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.

²³ 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)	Studiendauer	Therapiearme
CLEE011A2301 (A2301), MONALEESA-2	ja	ja	Laufend, aber nicht mehr rekrutierend	Seit Dezember 2013	<ul style="list-style-type: none"> • Ribociclib + Letrozol • Placebo + Letrozol
CLEE011F2301 (F2301), MONALEESA-3	ja	ja	Laufend, aber nicht mehr rekrutierend	Seit Juni 2015	<ul style="list-style-type: none"> • Ribociclib + Fulvestrant • Placebo + Fulvestrant
CLEE011E2301 (E2301), MONALEESA-7	ja	ja	Laufend, aber nicht mehr rekrutierend	Seit November 2014	<ul style="list-style-type: none"> • Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI • Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI
CLEE011X2108 (X2108)	ja	ja	Abgeschlossen	4 Jahre (Mai 2014 bis April 2018)	<ul style="list-style-type: none"> • Ribociclib + BKM120 + Fulvestrant • Ribociclib + BYL719 + Fulvestrant • Ribociclib + Fulvestrant

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 26. November 2018 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
CLEE011A2301 (A2301), MONALEESA-2	Keine geeignete Intervention (E2 nicht erfüllt)
CLEE011E2301 (E2301), MONALEESA-7	Keine geeignete Patientenpopulation (E1 nicht erfüllt)
CLEE011X2108 (X2108)	Keine geeignete Vergleichstherapie (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.

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

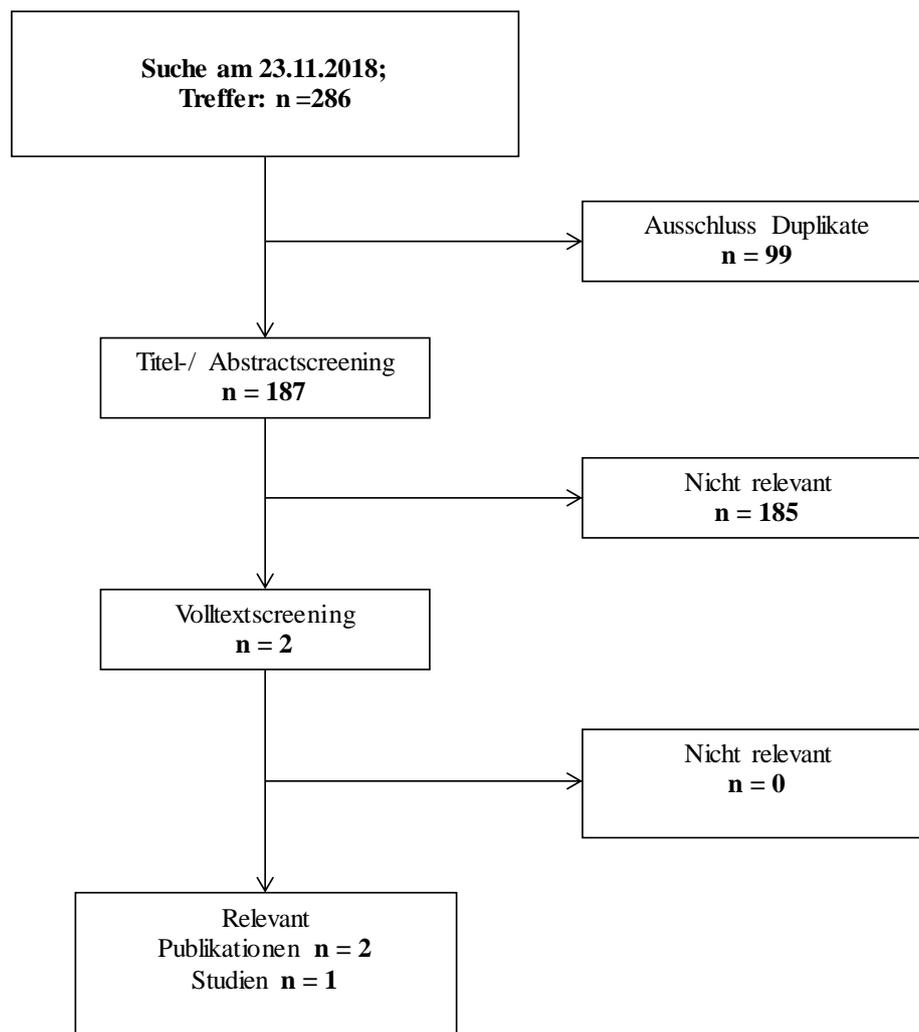


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche wurden folgende Datenbanken durchsucht: MEDLINE, EMBASE und das Cochrane Central Register of Clinical Trials. Die Suche wurde am 23.11.2018 durchgeführt. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dargestellt.

Insgesamt wurden 286 Treffer identifiziert. Nach Ausschluss von Duplikaten blieben noch 187 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 wurden zwei relevante Treffer identifiziert (Slamon et al. 2018 [133] und NCT02422615 [134]). Dabei handelt es sich um eine Publikation der Studienergebnisse bzw. einen Registereintrag der Studie MONALEESA-3, die bereits in Abschnitt 4.3.1.1.1 aufgelistet wurde und der vorliegenden Nutzenbewertung zugrunde liegt.

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 ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
MONA- LEESA-3	ClinicalTrials.gov: NCT02422615 [135] PharmNet.Bund: EudraCT 2015-000617-43 [136] EU-CTR: EudraCT 2015- 000617-43 [137] ICTRP: EUCTR2015- 000617-43-SE [138], NCT02422615 [139]	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 Dokuments 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 23.11.2018 durchgeführt. Die dabei verwendeten Suchstrategien sind in Anhang 4-B dargestellt. Die Suche ergab insgesamt 221 Treffer (davon 84 Treffer im Register ClinicalTrials.gov, 28 Treffer im EU-CTR, 11 Treffer im Register Klinische Prüfungen PharmNet.Bund und 98 Treffer im ICTRP Search Portal). Nach Ausschluss der nicht relevanten Studien blieb nur die Studie

MONALEESA-3 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 ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
MONA-LEESA-3	ja	ja	nein	ja [20]	ja [135–139]	ja [133,134]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

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 <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
MONA- LEESA-3	Randomisierte (2:1) kontrollierte Phase- III-Studie doppelblind, parallel	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem Brustkrebs, die im Vorfeld keine oder nur eine vorausgegangene endokrine Therapielinie für ihre fortgeschrittene Erkrankung erhalten haben	Anzahl der insgesamt randomisierten Patientinnen: N = 727** Randomisierte Patientinnen des FAS (N = 726): Ribociclib + Ful- vestrant (N = 484)* Placebo + Ful- vestrant (N = 242)*	<u>Behandlungsphase:</u> Behandlung bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Widerruf der Einwilli- gungserklärung, „Loss- to-Follow-up“ oder Beendigung der Studie durch den Sponsor <u>Primäranalyse:</u> 03. November 2017: geplant nach Erreichen von 364 PFS- Ereignissen <u>Geplante</u> <u>Nachbeobachtung:</u> Bis zur finalen Auswertung des Gesamtüberlebens nach 351 erwarteten Todesfällen; Das Safety-Follow-Up betrug 30 Tage nach letzter Einnahme der Studienmedikation.	Multinational (175 Studienzentren in 30 Ländern) Beginn 09. Juni 2015 (erste Patientin, erste Visite)	<u>Primärer Endpunkt:</u> Progressionsfreies Überleben (PFS) gemäß RECICST 1.1- Kriterien <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> Gesamtüberleben (OS) Tumoransprechen (ORR, CBR, Zeit bis zum ersten Ansprechen, Dauer des Ansprechens) Sicherheit Patientenberichtete Zielgrößen: EORTC QLQ-C30, EQ-5D, BPI-SF
<p>* Im Ribociclib-Arm und Placebo-Arm erhielt je eine Patientin aus dem FAS keine Dosis der zugewiesenen Studienmedikation. Dementsprechend wurden insgesamt 724 (99,7 %) der Patientinnen im FAS behandelt.</p> <p>** Eine Patientin wurde randomisiert, verstarb jedoch vor Unterzeichnung der Einwilligungserklärung. Daher wurde die Patientin nicht im FAS berücksichtigt.</p>						

 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
Abkürzungen: BPI-SF, brief pain index short form; CBR, clinical benefit rate; EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; 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	Vergleichsintervention	Begleitmedikation
MONALEESA-3	Ribociclib, Kapseln ²⁴ (600 mg (≅ 3 Kapseln), oral, Tag 1-21 eines 28-Tage-Zyklus) + Fulvestrant (500 mg intramuskuläre Injektion, an Tag 1 und Tag 15 des ersten Zyklus, anschließend an Tag 1 jedes weiteren Zyklus)	Placebo, Kapseln (3 Kapseln, oral, Tag 1-21 eines 28-Tage-Zyklus) + Fulvestrant (500 mg intramuskuläre Injektion, an Tag 1 und Tag 15 des ersten Zyklus, anschließend an Tag 1 jedes weiteren Zyklus)	<u>Zulässige Begleitmedikation:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Bisphosphonate/Denosumab (für die Behandlung von Osteoporose oder die Prävention von Skelett-bezogenen Ereignissen bei Patientinnen mit Knochenläsionen) • Hämatopoetische Wachstumsfaktoren (entsprechend ASCO-Guidelines) • Palliative Radiotherapie (Zielläsionen ausgenommen) <u>Mit Vorsicht zu verwendende Begleitmedikation</u> <ul style="list-style-type: none"> • Systemische Kortikosteroid-Therapie war nur erlaubt, als <ul style="list-style-type: none"> – topische Applikation, inhalative Sprays, Augentropfen oder intraartikuläre Injektionen – Kurzzeittherapie (< 5 Tage) mit einer täglichen Gesamtdosis, die maximal der antiinflammatorischen Potenz von 4 mg Dexamethason entspricht • Moderate Inhibitoren und Induktoren von CYP3A4/5 • Sensitive Substrate von CYP3A4/5, die eine enge therapeutische Breite haben • Starke Inhibitoren von BSEP • Arzneimittel mit einem möglichen Risiko für eine QT-Verlängerung • Sensitive Substrate der Nierentransporter MATE1 und OCT2 • Sensitive Substrate von BCRP • Immunsuppressive Therapien

²⁴ 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.

Studie	Intervention	Vergleichsintervention	Begleitmedikation
			<u>Verbotene Begleitmedikation</u> <ul style="list-style-type: none"> • Starke Inhibitoren oder Induktoren von CYP3A4/5 • Substrate von CYP3A4/5 mit einer geringen therapeutischen Breite • Arzneimittel mit einem bekannten Risiko für eine QT-Verlängerung • Andere Studienmedikation und andere Krebstherapien • Pflanzliche Arzneimittel, Zubereitungen und Nahrungsergänzungsmittel (außer Vitamine)
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; QT-Intervall, Zeit zwischen Kammerkomplex und T-Welle			

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

Charakteristikum	MONALEESA-3	
	Ribociclib + Fulvestrant (N = 484)	Placebo + Fulvestrant (N = 242)
DEMOGRAPHIE		
Geschlecht (n, %)		
Weiblich	484 (100)	242 (100)
Alter (in Jahren)		
Mittelwert (\pm StD)	63,4 (9,78)	62,8 (10,59)
Median	63,0	63,0
Spannweite	31–89	34–86
Alter nach Kategorie (n, %)		
< 65 Jahre	258 (53,3)	129 (53,3)
\geq 65 Jahre	226 (46,7)	113 (46,7)
< 75 Jahre	419 (86,6)	207 (85,5)
\geq 75 Jahre	65 (13,4)	35 (14,5)
Ethnische Zugehörigkeit (n, %)		
Kaukasier	406 (83,9)	213 (88,0)
Asiaten	45 (9,3)	18 (7,4)
Native American	5 (1,0)	1 (0,4)
Schwarz	3 (0,6)	2 (0,8)
Andere	10 (2,1)	3 (1,2)
Unbekannt	15 (3,1)	5 (2,1)

Charakteristikum	MONALEESA-3	
	Ribociclib + Fulvestrant (N = 484)	Placebo + Fulvestrant (N = 242)
Region (n, %)		
Europa/Australien	347 (71,7)	173 (71,5)
Nordamerika	69 (14,3)	43 (17,8)
Asien	40 (8,3)	16 (6,6)
Lateinamerika	6 (1,2)	3 (1,2)
Andere	22 (4,5)	7 (2,9)
Gewicht (kg)		
Mittelwert (\pm StD)	70,9 (14,80)	71,9 (16,51)
Median	69	69
Spannweite	40,7–125,1	39,0–134,7
Größe (cm)		
Mittelwert (\pm StD)	161,8 (7,65)	161,8 (7,74)
Median	161,0	162,0
Spannweite	143–196	135–184
Body Mass Index (kg/m²)		
Mittelwert (\pm StD)	27,0 (5,49)	27,6 (6,11)
Median	26,3	26,3
Spannweite	16,1–49,0	15,8–49,4
ECOG-Performance-Status (n, %)		
0	310 (64,0)	158 (65,3)
1	173 (35,7)	83 (34,3)
Fehlt	1 (0,2)	1 (0,4)
KRANKHEITSVERLAUF		
Primäre Krebslokalisation (n, %)		
Brust	484 (100)	241 (99,6)
Fehlend	0	1 (0,4)
Histologischer Grad (n, %)		
Gut differenziert	45 (9,3)	30 (12,4)
Moderat differenziert	244 (50,4)	123 (50,8)
Schlecht differenziert	107 (22,1)	53 (21,9)
Nicht differenziert	9 (1,9)	4 (1,7)
Unbekannt	79 (16,3)	31 (12,8)
Fehlt	0	1 (0,4)
Stadium bei der initialen Diagnose (n, %)		
Stadium 0	1 (0,2)	2 (0,8)
Stadium I	73 (15,1)	43 (17,8)
Stadium II	167 (34,5)	78 (32,2)
Stadium III	106 (21,9)	52 (21,5)
Stadium IV	132 (27,3)	58 (24,0)
Unbekannt	5 (1,0)	7 (2,9)

Charakteristikum	MONALEESA-3	
	Ribociclib + Fulvestrant (N = 484)	Placebo + Fulvestrant (N = 242)
Fehlt	0	2 (0,8)
Krankheitsstadium bei Studieneintritt (n, %)		
Stadium II	2 (0,4)	0
Stadium III	4 (0,8)	2 (0,8)
Stadium IV	478 (98,8)	239 (98,8)
Fehlt	0	1 (0,4)
Krankheitsfreies Intervall (n, %)		
De novo	97 (20,0)	42 (17,4)
Non de novo	387 (80,0)	199 (82,2)
≤ 12 Monate	22 (4,5)	9 (3,7)
> 12 Monate	365 (75,4)	190 (78,5)
Fehlt	0	1 (0,4)
Zeit seit Diagnose des Primärbrusttumors (n, %)		
≤ 3 Monate	82 (16,9)	38 (15,7)
> 3 und ≤ 12 Monate	26 (5,4)	11 (4,5)
> 12 Monate	376 (77,7)	192 (79,3)
Unbekannt	0	1 (0,4)
Zeit seit Diagnose des Primärbrusttumors (Monate)		
Mittelwert (± StD)	83,7 (80,42)	94,8 (85,26)
Median	63,6	71,7
Spannweite	0,4–396,5	0,6–364,3
Zeit zwischen initialer Diagnose und erstem Auftreten/Progression (Monate)		
Mittelwert (± StD)	89,6 (70,29)	97,8 (73,58)
Median	75,7	85,4
HER2-Rezeptorstatus (n, %)		
Negativ	484 (100,0)	241 (99,6)
Fehlt	0	1 (0,4)
Östrogen-Rezeptorstatus (n, %)		
Positiv	481 (99,4)	241 (99,6)
Negativ	3 (0,6)	0
Fehlt	0	1 (0,4)
Progesteron-Rezeptorstatus (n, %)		
Positiv	353 (72,9)	167 (69,0)
Negativ	113 (23,3)	69 (28,5)
Unbekannt	18 (3,7)	5 (2,1)
Fehlt	0	1 (0,4)

Charakteristikum	MONALEESA-3	
	Ribociclib + Fulvestrant (N = 484)	Placebo + Fulvestrant (N = 242)
Östrogen-/Progesteron-Rezeptorstatus (n, %)		
Mindestens eins von beiden positiv	484 (100,0)	241 (99,6)
Beide positiv	350 (72,3)	167 (69,0)
Östrogen-Rezeptorstatus positiv/Progesteron-Rezeptorstatus negativ	113 (23,3)	69 (28,5)
Östrogen-Rezeptorstatus negativ/Progesteron-Rezeptorstatus positiv	3 (0,6)	0
Östrogen-Rezeptorstatus positiv/Progesteron-Rezeptorstatus unbekannt	18 (3,7)	5 (2,1)
Beide negativ	0	0
Andere (einer negativ und einer unbekannt)	0	0
Fehlt	0	1 (0,4)
Art der Läsionen zur Baseline (n, %)		
Sowohl „target“ als auch „non-target“	327 (67,6)	158 (65,3)
Nur „non-target“	105 (21,7)	60 (24,8)
Nur „target“	52 (10,7)	23 (9,5)
Unbekannt	0	1 (0,4)
Metastasen (Lokalisation) (n, %)		
Knochen	367 (75,8)	180 (74,4)
Nur Knochen (keine anderen Organe)	103 (21,3)	51 (21,1)
Viszeral	293 (60,5)	146 (60,3)
Lunge oder Leber	242 (50,0)	121 (50,0)
Lunge	146 (30,2)	72 (29,8)
Leber	134 (27,7)	63 (26,0)
ZNS	6 (1,2)	2 (0,8)
Andere	102 (21,1)	51 (21,1)
Lymphknoten	199 (41,1)	115 (47,5)
Weichgewebe	23 (4,8)	14 (5,8)
Haut	20 (4,1)	8 (3,3)
Brust	4 (0,8)	1 (0,4)
Keine	2 (0,4)	0
Fehlt	0	1 (0,4)
Anzahl an Metastasen-Lokalisationen (n, %)		
0	2 (0,4)	0
1	151 (31,2)	73 (30,2)
2	156 (32,2)	76 (31,4)
3	114 (23,6)	48 (19,8)
4	38 (7,9)	34 (14,0)
≥ 5	23 (4,8)	10 (4,1)
Fehlt	0	1 (0,4)

Charakteristikum	MONALEESA-3	
	Ribociclib + Fulvestrant (N = 484)	Placebo + Fulvestrant (N = 242)
VORHERIGE ANTINEOPLASTISCHE THERAPIE		
Jegliche vorherige Krebstherapie (n, %)		
Ja	483 (99,8)	241 (99,6)
Nein	1 (0,2)	0
Fehlt	0	1 (0,4)
Vorherige Arzneimittelbehandlung (n, %)		
Ja	375 (77,5)	193 (79,8)
Nein	109 (22,5)	48 (19,8)
Fehlt	0	1 (0,4)
Vorherige Operation, Biopsie (n, %)		
Ja	394 (81,4)	203 (83,9)
Nein	90 (18,6)	38 (15,7)
Fehlt	0	1 (0,4)
Vorherige Operation, keine Biopsie (n, %)		
Ja	363 (75,0)	196 (81,0)
Nein	121 (25,0)	45 (18,6)
Fehlt	0	1 (0,4)
Vorherige Strahlentherapie (n, %)		
Ja	302 (62,4)	160 (66,1)
Nein	182 (37,6)	81 (33,5)
Fehlt	0	1 (0,4)
Vorheriger endokriner Therapiestatus (n, %)*		
Keine endokrine Therapie	138 (28,5)	74 (30,6)
Vorherige endokrine Therapie	346 (71,5)	167 (69,0)
Vorherige endokrine Therapie in der (neo)adjuvanten Situation	236 (48,8)	127 (52,5)
Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adju- vanten endokrinen Therapie	138 (28,5)	72 (29,8)
Progression \geq 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie	98 (20,2)	55 (22,7)
Vorherige endokrine Therapie in der fortgeschrittenen Situation	110 (22,7)	40 (16,5)
Fehlt	0	1 (0,4)
Therapiesetting insgesamt (n, %)**		
Adjuvant	314 (64,9)	162 (66,9)
Neoadjuvant	66 (13,6)	33 (13,6)
Prävention	1 (0,2)	0
Therapeutisch	99 (20,5)	36 (14,9)
Palliativ	13 (2,7)	4 (1,7)
Therapiesetting Chemotherapie (n, %)**		
Adjuvant	209 (43,2)	101 (41,7)

Charakteristikum	MONALEESA-3	
	Ribociclib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
	(N = 484)	(N = 242)
Neoadjuvant	65 (13,4)	30 (12,4)
Therapeutisch	3 (0,6)	0
Palliativ	1 (0,2)	0
Therapiesetting Endokrine Therapie (n, %)**		
Adjuvant	286 (59,1)	139 (57,4)
Neoadjuvant	4 (0,8)	6 (2,5)
Therapeutisch	97 (20,0)	36 (14,9)
Palliativ	13 (2,7)	4 (1,7)
Therapiesetting Andere Therapie (n, %)**		
Adjuvant	5 (1,0)	4 (1,7)
Neoadjuvant	1 (0,2)	0
Prävention	1 (0,2)	0
Therapeutisch	6 (1,2)	1 (0,4)
Palliativ	1 (0,2)	0
Art der letzten Behandlung (n, %)		
Chemotherapie	14 (2,9)	14 (5,8)
Endokrine Therapie	206 (42,6)	100 (41,3)
Zielgerichtete Therapien	3 (0,6)	1 (0,4)
PI3K/AKT/mTOR	3 (0,6)	1 (0,4)
Strahlentherapie	133 (27,5)	74 (30,6)
Operation (nicht Biopsie)	65 (13,4)	37 (15,3)
Andere	4 (0,8)	1 (0,4)
Therapiesetting der letzten Behandlung (n, %)**		
Adjuvant	200 (41,3)	111 (45,9)
Neoadjuvant	3 (0,6)	4 (1,7)
Therapeutisch	82 (16,9)	34 (14,0)
Palliativ	66 (13,6)	32 (13,2)
Nicht zutreffend	65 (13,4)	37 (15,3)
Best Response zur letzten Behandlung (n, %)***		
Vollständiges Ansprechen (CR)	0	1 (0,4)
Partielles Ansprechen (PR)	9 (1,9)	4 (1,7)
Stabile Erkrankung (SD)	24 (5,0)	11 (4,5)
Krankheitsprogression (PD)	82 (16,9)	30 (12,4)
Nicht zutreffend	158 (32,6)	94 (38,8)
Unbekannt	11 (2,3)	5 (2,1)
Fehlt	129 (26,7)	68 (28,1)
* Zuordnung basierend auf CRF-Daten		
** Eine Patientin kann in mehreren verschiedenen Settings behandelt worden sein.		
*** In dem Fall, dass die letzte Therapie eine Operation (nicht Biopsie) war, wurde das Setting und die Best Response auf „nicht zutreffend“ gesetzt.		

Charakteristikum	MONALEESA-3	
	Ribociclib + Fulvestrant (N = 484)	Placebo + Fulvestrant (N = 242)
Abkürzungen: AKT, Proteinkinase B; CR, complete response; CRF, case report form; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; HER, human epidermal growth factor receptor; mTOR, mechanistic Target of Rapamycin; PD, progressive disease; PI3K, Phosphoinositid-3-Kinasen; PR, partial response; RCT, Randomized Controlled Trial; SD, stable disease; 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-3 ist eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie von Ribociclib als Kombinationstherapie mit Fulvestrant im Vergleich zur alleinigen Fulvestrant-Therapie bei postmenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem Brustkrebs, die im Vorfeld keine oder nur eine vorausgegangene endokrine Therapielinie für ihre fortgeschrittene Erkrankung erhalten haben. Insgesamt wurden 726 Patientinnen in die Studie eingeschlossen und in einem Verhältnis von 2:1 der Therapie mit Ribociclib oder Placebo jeweils in Kombination mit Fulvestrant zugewiesen (Abbildung 4-2). Stratifiziert wurde nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und vorheriger endokriner Therapie (keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation (A) vs. maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation (B))²⁵.

²⁵ Vgl. Definition in Abschnitt 4.2.5.5

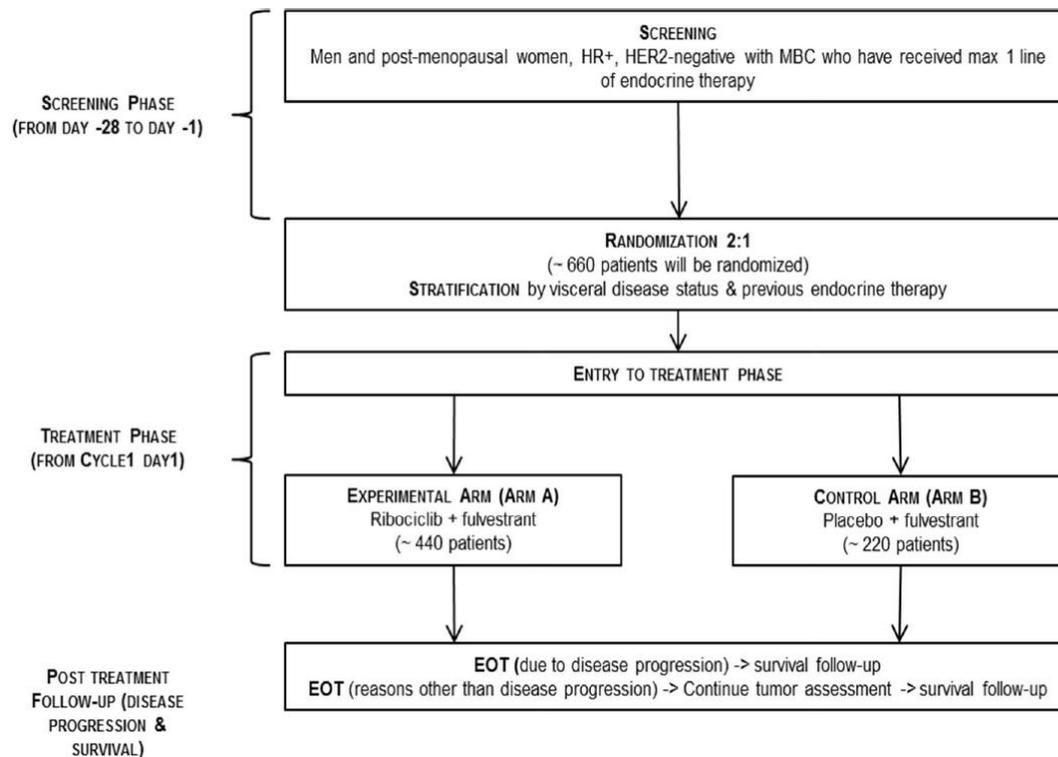


Abbildung 4-2: Design der Phase-III-Studie MONALEESA-3

Details siehe Text. Abkürzungen: EOT, end of treatment; HER, Human Epidermal Growth Factor Receptor; HR, Hormonrezeptor; MBC, metastatic breast cancer

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, im Vergleichsarm wurde Placebo ebenfalls an den Tagen 1–21 eines 28-Tage-Zyklus verabreicht. Außerdem erhielten die Patientinnen beider Studienarme Fulvestrant in einer Dosis von 500 mg als zwei aufeinanderfolgende intramuskuläre Injektionen an Tag 1 und Tag 15 des ersten Zyklus sowie anschließend an Tag 1 jedes weiteren Zyklus. Die Dosierung von Fulvestrant entspricht damit den Vorgaben in der Fachinformation [2]. 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), Kortikosteroide (beschränkt auf Augentropfen, topische/inhalative Anwendungen und lokale Injektionen), hämatopoetische Wachstumsfaktoren (entsprechend ASCO-Guidelines [64]) oder eine palliative Radiotherapie (ausgenommen Zielläsionen) erhalten. Die Behandlungsdauer war nicht vorgegeben und die Therapie wurde bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Widerruf der Einwilligungserklärung, „Loss-to-Follow-up“ oder Beendigung der Studie durch den Sponsor fortgesetzt.

Der primäre Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben, erhoben durch den Prüfarzt. Sekundäre Endpunkte umfassten das Gesamtüberleben, das Tumoransprechen (mit den Operationalisierungen ORR, CBR, Zeit bis zum ersten Ansprechen, Dauer des Ansprechens) und die Sicherheit/Verträglichkeit. Als sekundäre Endpunkte wurden außerdem Krankheitssymptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität mit Hilfe verschiedener standardisierter, validierter Erhebungsinstrumente zur Erfassung

patientenberichteter Zielgrößen wie EORTC QLQ-C30, BPI-SF und EQ-5D erhoben. Tumorevaluationen sowie die Erhebung patientenberichteter Zielgrößen erfolgten innerhalb der ersten 18 Monate alle 8 Wochen, anschließend alle 12 Wochen bis zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression, zum Tod, zum Widerruf der Einwilligungserklärung, zum „Loss-to-Follow-up“ oder zur Patientenentscheidung sowie zum Behandlungsende (end of treatment, EOT). Auch nach Abbruch der Behandlung wurden für alle Patientinnen Daten in Bezug auf ihr Überleben, den Einsatz weiterer antineoplastischer Therapien sowie den Zeitpunkt der Krankheitsprogression unter den folgenden Therapielinien erhoben. Wenn zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs noch keine Krankheitsprogression vorlag, wurden außerdem weiterhin Tumorevaluationen sowie die Erhebung patientenberichteter Zielgrößen bis zur Progression, dem Tod, dem „Loss-to-Follow-up“ oder einem anderen im Protokoll definierten Abbruchgrund durchgeführt. Für Sicherheit/Verträglichkeit erfolgte eine Nachbeobachtung bis 30 Tage nach Ende der Behandlung.

Insgesamt wurden 726 Patientinnen auf die beiden Studienarme (Ribociclib + Fulvestrant versus Placebo + Fulvestrant) randomisiert: Im Ribociclib-Arm wurden 484 Patientinnen eingeschlossen, im Placebo-Arm wurden 242 Patientinnen eingeschlossen (Full Analysis Set [FAS]-Population). Mit Ausnahme von 2 Patientinnen (1 Patientin im Ribociclib-Arm, 1 Patientin im Placebo-Arm) erhielten alle Patientinnen mindestens eine Dosis der ursprünglich zugewiesenen Studienmedikation (Sicherheitspopulation). Der Patientenfluss ist in Anhang 4-E mittels CONSORT-Flow-Chart dargestellt (Abbildung 4-122).

Die Basischarakteristika der Patientinnen waren zu Studienbeginn in beiden Studienarmen ausgeglichen (s. Tabelle 4-11). Das mediane Alter der Patientinnen lag im Ribociclib-Arm bei 63,4 Jahren und im Placebo-Arm bei 62,8 Jahren. Über 85 % der Patientinnen beider Behandlungsarme waren kaukasischer Abstammung und stammten zu über 85 % aus Europa, Australien und Nordamerika. Obwohl nach Anpassung der Kriterien auch männliche Patienten für die Studie geeignet gewesen wären, wurden nur Patientinnen eingeschlossen. Weder in Bezug auf den Krankheitsverlauf noch in Bezug auf die Vorbehandlung waren wesentliche Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festzustellen. Die Diagnose des Primärbrusttumors lag für Patientinnen des Ribociclib-Arms im Median 63,6 Monate und für Patientinnen des Placebo-Arms im Median 71,7 Monate zurück, bei etwa 20 % aller Patientinnen handelte es sich um eine De-novo-Erkrankung. Die Erkrankung war bei über 99 % der Patientinnen metastasiert, wobei bei 21,2 % der Patientinnen nur die Knochen betroffen waren und bei 60,5 % der Patientinnen eine viszerale Metastasierung vorlag. Etwa 30 % der Patientinnen hatten keine vorherige endokrine Therapie erhalten. Von den insgesamt 70,7 % der Patientinnen, die bereits endokrin vorbehandelt waren, hatten 50,0 % ausschließlich eine adjuvante oder neoadjuvante Therapie erhalten, während bei 20,7 % der Patientinnen bereits eine Behandlung in der fortgeschrittenen Situation stattgefunden hatte. Über 50 % der Patientinnen hatten außerdem eine adjuvante oder neoadjuvante Chemotherapie erhalten. Insgesamt spiegeln die Krankheitscharakteristika das fortgeschrittene Stadium bei Patientinnen der Zielpopulation im deutschen Versorgungskontext wider.

Die Studie erreichte ihren präspezifizierten primären Wirksamkeitsendpunkt zum Zeitpunkt der Primäranalyse (Datenschnitt 03. November 2017), nachdem 361 (99 %) der für die Auswertung geplanten PFS-Ereignisse eingetreten waren. Die mediane Follow-up-Zeit zu diesem Zeitpunkt betrug 20,4 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 geplant auf Basis von 161 Todesfällen (ca. 46 % der in der Planung zugrunde gelegten 351 Ereignisse) und auf Basis der bis dahin eingetretenen 120 Todesfällen (ca. 34 % der in der Planung zugrunde gelegten 351 Ereignisse) durchgeführt.

Eine weitere Interimsanalyse für das Gesamtüberleben ist geplant, wenn ca. 263 Todesfälle eingetreten sind (75 % der in der Planung angenommenen Todesfälle). Die finale Analyse soll nach ca. 351 Todesfällen erfolgen.

Relevanz der Studie MONALEESA-3 für die vorliegende Nutzenbewertung

Die Studie MONALEESA-3 entspricht den in Abschnitt 4.2.2 prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien für Studien, die für die Nutzenbewertung von Ribociclib herangezogen werden sollen. In Übereinstimmung mit diesen Kriterien wurden in der Studie Wirksamkeit und Sicherheit von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant bei postmenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem Mammakarzinom entweder als initiale endokrine Therapie oder als weitere endokrine Therapielinie bei bereits erfolgter endokriner Vorbehandlung untersucht. Die im Vergleichsarm der Studie eingesetzte Therapie mit Fulvestrant entspricht sowohl für Patientinnen, die Ribociclib als initiale endokrine Therapie erhielten, als auch für Patientinnen, die zuvor bereits eine endokrine Therapie erhalten hatten, einer der vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegten Therapieoptionen [1]. Wie bereits einleitend erwähnt, sieht die Zulassung von Fulvestrant den Einsatz des Medikaments bei endokrin vorbehandelten Frauen ausschließlich nach vorangegangener Antiöstrogenbehandlung vor [6]. Wie auch der G-BA in der Niederschrift zum Beratungsgespräch feststellt, besteht diesbezüglich jedoch eine Diskrepanz zu der in Leitlinien empfohlenen sowie in der Versorgung etablierten Anwendung von Fulvestrant, die auch auf eine vorangegangene Therapie mit Aromatasehemmern abstellen. Aus diesem Grund sieht der G-BA in der vorliegenden besonderen Therapie- und Versorgungssituation einen medizinischen Sachgrund, der es rechtfertigt, Fulvestrant auch bei Patientinnen nach Vorbehandlung mit Aromatasehemmern als Vergleich zu berücksichtigen [1].

Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für postmenopausale Patientinnen hat der G-BA zwischen den zwei Anwendungsgebieten A1 (Behandlung von postmenopausalen Patientinnen als initiale endokrine Therapie) und B1 (Behandlung von postmenopausalen Patientinnen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten) unterschieden, die beide in der Studie MONALEESA-3 abgebildet werden [1]. Da das im Vergleichsarm der Studie eingesetzte Fulvestrant für beide Anwendungsgebiete der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß Festlegung durch den G-BA entspricht, erfolgt der Nachweis des Zusatznutzens im vorliegenden Nutzendossier auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation. Im Rahmen der durchgeführten Subgruppenanalysen zeigte sich zudem für keinen der

untersuchten Endpunkte eine Effektmodifikation durch das Merkmal „vorherige endokrine Therapie“ (keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation (A) vs. maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation (B)²⁶) (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2). Tatsächlich ergab auch die Betrachtung der Ergebnisse in den beiden Subgruppen keine relevanten (die Gesamtbeurteilung beeinflussenden) Unterschiede (siehe Abschnitt 4.3.1.3.3). Zusammenfassend kann deshalb davon ausgegangen werden, dass die Effektschätzer der patientenrelevanten Endpunkte nicht wesentlich durch die endokrine Vorbehandlung der Patientinnen beeinflusst werden und deshalb die Ergebnisse der Gesamtpopulation für die Nutzenbewertung von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant bei postmenopausalen Patientinnen in beiden Anwendungsgebieten herangezogen werden können.

Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie MONALEESA-3 auf den deutschen Versorgungskontext

Bei der Studie handelt es sich um eine internationale Multicenterstudie, insgesamt stammten jedoch 87,1 % der Patientinnen aus Ländern (Europa, Australien, Nordamerika), deren medizinische Versorgungsstandards hoch und mit denen in Deutschland vergleichbar sind, und 85,3 % der eingeschlossenen Patientinnen waren kaukasischer Abstammung. Im Rahmen der durchgeführten Subgruppenanalysen zeigten sich zudem keine Effektmodifikationen durch das Merkmal „Rasse“ (kaukasisch vs. asiatisch vs. andere) und auch für die Subgruppe der in Europa/Australien bzw. in Nordamerika behandelten Patientinnen ergaben sich keine wesentlich von der Gesamtpopulation abweichenden Ergebnisse (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2). Somit ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse der Studie uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden können.

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.

²⁶ Vgl. Abschnitt 4.2.5.5

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-3	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 Patientin 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-3 daher als „niedrig“ eingestuft, s. Tabelle 4-93 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	Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie (PFS2)	Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie	Tumoransprechen*	Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)	Krankheitssymptomatik (BPI-SF)	Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	Verträglichkeit
MONALEESA-3	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
* Operationalisiert als ORR, CBR, Zeit bis zum ersten Ansprechen und Dauer des Ansprechens Abkürzungen: BPI – SF, Brief Pain Inventory – Short Form; CBR, clinical benefit rate; 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										

Im Folgenden sind die Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben (PFS), progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie (PFS2), 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 des EORTC QLQ-C30 sowie mit dem BPI-SF), Gesundheitszustand (gemessen mit der VAS des EQ-5D), gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen mit den Skalen zur Lebensqualität des Messinstrumentes EORTC QLQ-C30) sowie Verträglichkeit dargestellt.

Grundlage für die vorgelegten Auswertungen ist der Datenschnitt vom 03. November 2017. Diese stellen den zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung aktuellsten Datenschnitt dar.

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
MONA-LEESA-3	<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-3	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 [13,140].

In der Studie MONALEESA-3 wurde ein Behandlungswechsel vom Placebo- in den Ribociclib-Arm ausgeschlossen.

Damit ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ insgesamt als „niedrig“ einzustufen.

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

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

Gesamtüberleben	MONALEESA-3	
	Ribociclib + Fulvestrant (N = 484)	Placebo + Fulvestrant (N = 242)
Datenschnitt: 03. November 2017		
Zahl der Patientinnen (n, %)		
Ereignis	70 (14,5)	50 (20,7)
Zensiert	414 (85,5)	192 (79,3)
Hazard Ratio [95 %-KI]*	0,67 [0,47; 0,96]	
p-Wert**	0,030	
Schätzer für Überlebenszeit (Monate)		
Median [95 %-KI]†	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Perzentil [95 %-KI]‡		
25 %-Quantil	n.e. [n.e.; n.e.]	21,6 [19,8; n.e.]
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]		
Monat 12	92,1 [89,2; 94,3]	89,3 [84,6; 92,7]
Monat 18	86,9 [83,4; 89,8]	81,8 [76,1; 86,3]
Monat 24	80,4 [75,0; 84,8]	72,1 [63,1; 79,2]
* Hazard-Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger endokriner Therapie (keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation vs. maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation) gemäß IRT.		
† Median und 95%-Konfidenzintervall wurden über die Kaplan-Meier-Methode geschätzt		
‡ Perzentile und zugehörige Konfidenzintervalle berechnet nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982)		
** p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger endokriner Therapie (keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation vs. maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation) gemäß IRT.		
Abkürzungen: IRT, Interactive Response Technology; n. e., nicht erreicht; KI, Konfidenzintervall		

Zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts am 03. November 2017 wurde entsprechend der Studienplanung auch eine Auswertung für das Gesamtüberleben vorgenommen, da sich für den primären Endpunkt PFS ein statistisch signifikanter Vorteil zeigte (s. Abschnitt 4.3.1.3.1.2). Bereits zum Zeitpunkt dieses Datenschnitts war das Gesamtüberleben in der Ribociclib + Fulvestrant-Gruppe statistisch signifikant länger als in der Vergleichsgruppe (Tabelle 4-16). Das Ergebnis der Ereigniszeitanalyse entspricht einer signifikanten Reduktion des Sterberisikos um 33 % (HR = 0,67 [0,47; 0,96]; p = 0,030). Während in der Placebo + Fulvestrant-Gruppe 20,7 % der Patienten verstorben waren, lag der Anteil der Todesfälle in der Ribociclib + Fulvestrant-Gruppe nur bei 14,5 %. Dementsprechend lag die Überlebenschance nach 24 Monaten im Ribociclib + Fulvestrant-Arm bei 80,4 % im Vergleich zu 72,1 % im Komparatorarm. Der Wirksamkeitsunterschied zwischen den beiden Therapien zeigte sich dabei in einer frühen Separierung der Kaplan-Meier-Kurven, die über den gesamten Beobachtungszeitraum beibehalten wurde (Abbildung 4-3). Für das mediane Gesamtüberleben konnte in beiden Armen bislang noch keine Schätzung vorgenommen werden.

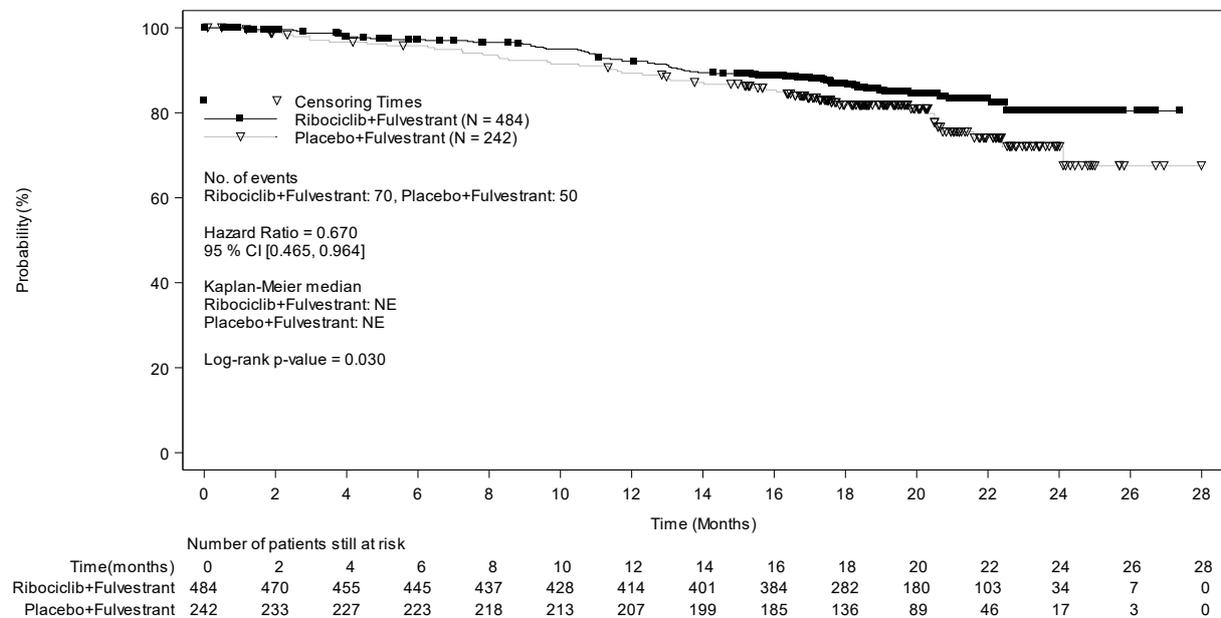


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zusammenfassung

Die Ergebnisse der Studie MONALEESA-3 belegen somit ein statistisch signifikant verlängertes Gesamtüberleben unter der Kombinationstherapie mit Ribociclib + Fulvestrant im Vergleich zur alleinigen Fulvestrant-Therapie bei postmenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem Brustkrebs.

Unterstützt wird dies durch die Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben. So konnte unter der Ribociclib + Fulvestrant-Therapie eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verlängerung des medianen PFS um 7,7 Monate von 12,8 Monaten im Vergleichsarm auf 20,5 Monate nachgewiesen werden (HR = 0,59 [0,48; 0,73]; $p < 0,001$; siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2).

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 85 %) der Patientinnen kaukasischer Abstammung sind. Die Mehrzahl der Patientinnen wurden in Zentren in Europa, Australien und Nordamerika behandelt (über 87 %, s. auch Details in Tabelle 4-93 in Anhang 4-E), d. h. in Ländern, in denen die medizinischen Versorgungsstandards hoch und mit denen in Deutschland vergleichbar sind. Im Rahmen der durchgeführten Subgruppenanalysen zeigten sich zudem keine Effektmodifikationen durch das Merkmal „Rasse“ (kaukasisch vs. asiatisch vs. andere) und auch für die Subgruppe der in Europa/Australien bzw. in Nordamerika behandelten Patientinnen ergaben sich keine von der Gesamtpopulation abweichenden Ergebnisse (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

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
MONA-LEESA-3	<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 Zensierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation.</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 vorgenommen. Zusätzlich wurde die Bewertung basierend auf einem Audit-Sample 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, Tod, Widerruf der Einwilligungserklärung, „Loss-to-Follow-up“ oder Patientenentscheidung, sowie zum Behandlungsende (EOT = end of treatment). Wenn zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs noch keine Krankheitsprogression vorlag, wurden außerdem weiterhin Tumorevaluationen bis zur Progression, dem Tod, dem „Loss-to-Follow-up“ oder einem anderen im Protokoll definierten Abbruchgrund durchgeführt.</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	

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-3	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 [10,15]. Zusätzlich zur Einschätzung durch den Prüfarzt wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen durchgeführt, u. a. fand eine Evaluation durch ein ebenfalls verblindetes unabhängiges Expertenkomitee (BIRC) statt. Die radiologischen Erhebungen erfolgten in beiden Studienarmen nach den gleichen Vorgaben und nach dem gleichen Zeitplan, um eine systematische Verzerrung zu verhindern.

Damit ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ insgesamt als „niedrig“ einzustufen.

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

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

Progressionsfreies Überleben (Bestimmung durch den Prüfarzt)	MONALEESA-3	
	Ribociclib + Fulvestrant (N = 484)	Placebo + Fulvestrant (N = 242)
Datenschnitt: 03. November 2017		
Zahl der Patientinnen (n, %)		
Ereignis	210 (43,4)	151 (62,4)
Progression	200 (41,3)	143 (59,1)
Tod*	10 (2,1)	8 (3,3)
Zensierung	274 (56,6)	91 (37,6)
Hazard Ratio [95 %-KI]†	0,59 [0,48; 0,73]	
p-Wert‡	< 0,001	
Schätzer für PFS (Monate)		
Median [95%-KI]**	20,5 [18,5; 23,5]	12,8 [10,9; 16,3]
Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI]		
Monat 2	89,3 [86,1; 91,8]	83,8 [78,4; 87,9]

Progressionsfreies Überleben (Bestimmung durch den Prüfarzt)	MONALEESA-3	
	Ribociclib + Fulvestrant (N = 484)	Placebo + Fulvestrant (N =242)
Monat 4	82,6 [78,8; 85,8]	72,2 [66,0; 77,5]
Monat 6	79,4 [75,4; 82,8]	67,0 [60,6; 72,7]
Monat 8	75,2 [71,0; 79,0]	62,7 [56,2; 68,6]
Monat 10	72,4 [68,0; 76,3]	58,8 [52,2; 64,8]
Monat 12	67,4 [62,8; 71,6]	51,7 [45,1; 57,9]
Monat 14	62,9 [58,1; 67,2]	47,6 [41,1; 53,9]
Monat 16	58,9 [54,1; 63,4]	44,0 [37,5; 50,3]
Monat 18	55,5 [50,6; 60,1]	38,4 [31,9; 44,9]
Monat 20	50,8 [45,5; 55,8]	34,1 [27,3; 40,9]
Monat 22	48,0 [42,4; 53,4]	27,7 [20,2; 35,8]
Monat 24	39,6 [30,4; 48,6]	17,6 [8,3; 29,7]

* Tod vor Progression

† Hazard-Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger endokriner Therapie (keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation vs. maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation) gemäß IRT.

‡ p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger endokriner Therapie (keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation vs. maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation) gemäß IRT.

** Median (Ereigniszeitanalyse) und das zugehörige 95%-Konfidenzintervall wurden über die Kaplan-Meier-Methode geschätzt

Abkürzungen: IRT, Interactive Response Technology; KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht; PFS, Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben war der primäre Endpunkt der Studie MONALEESA-3.

Beim Datenschnitt für die Primäranalyse zeigte sich bereits ein statistisch signifikanter Vorteil für die Ribociclib-Therapie (Tabelle 4-19). Nach Beurteilung durch die Prüfarzte verlängerte sich das mediane PFS um 7,7 Monate von 12,8 Monaten im Vergleichsarm auf 20,5 Monate im Ribociclib + Fulvestrant-Arm. Das Risiko, eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben, konnte unter der Behandlung mit Ribociclib somit um 41 % gesenkt werden (HR = 0,59 [0,48; 0,73]; $p < 0,001$).

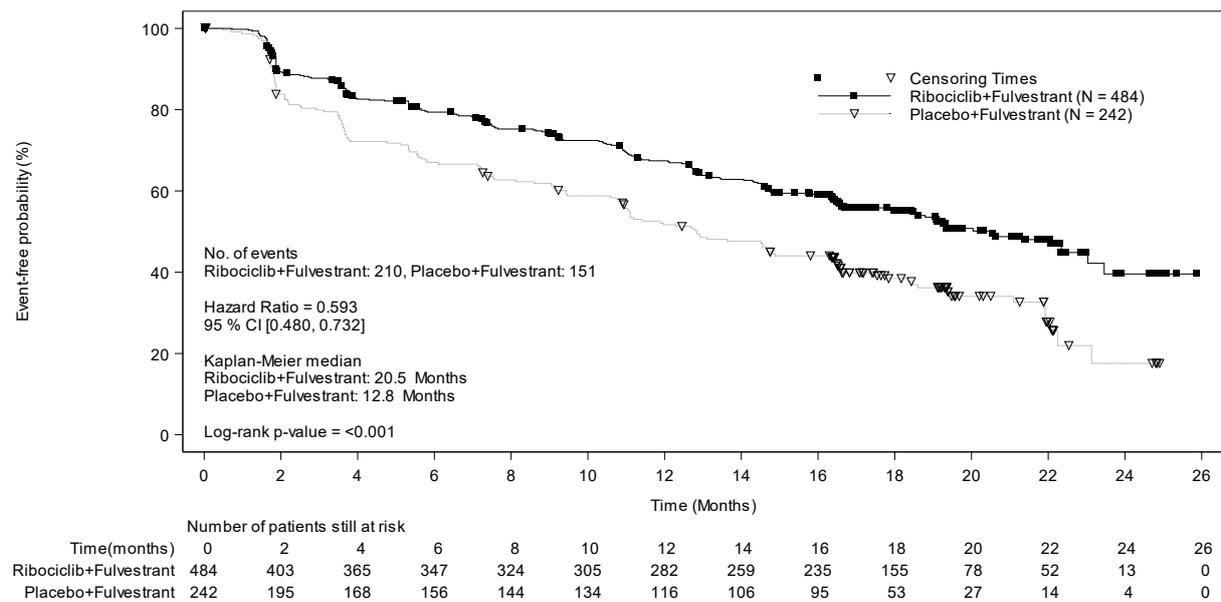


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Kaplan-Meier-Kurven für das progressionsfreie Überleben laufen bereits ab Woche 8, dem Zeitpunkt der ersten Tumorevaluation auseinander (Abbildung 4-4). Von diesem Beobachtungszeitpunkt an war die Wahrscheinlichkeit des progressionsfreien Überlebens konsistent über den gesamten Zeitverlauf für die Patientinnen im Ribociclib + Fulvestrant-Arm höher als für die Patientinnen im Placebo + Fulvestrant-Arm. Dieses Ergebnis spricht für einen sehr frühen und nachhaltigen Wirksamkeitsvorteil für die Kombination. Die Wahrscheinlichkeit, nach 24 Monaten ereignisfrei zu sein, betrug in der Ribociclib + Fulvestrant-Gruppe 39,6 %, aber nur 17,6 % in der Placebo + Fulvestrant-Gruppe.

Der Vorteil der Ribociclib-Therapie wurde außerdem in der Auswertung durch das verblindete unabhängige Expertenkomitee (BIRC) bestätigt. Auch hier konnte eine Reduktion des Progressions- bzw. Mortalitätsrisikos unter Ribociclib um 51 % nachgewiesen werden (HR = 0,49 [0,35; 0,70]; $p < 0,001$). Die Robustheit der Ergebnisse wurde außerdem durch eine Reihe von Sensitivitätsanalysen bestätigt, in denen beispielsweise die Zensierungsregeln variiert oder das Cox-Regressionsmodell für verschiedene Kovariaten adjustiert wurden (Überblick in Abschnitt 4.2.5.4) [20].

Zusammenfassung

Die MONALEESA-3-Studie belegt eine statistisch signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens bei postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem Brustkrebs durch die Behandlung mit Ribociclib + Fulvestrant im Vergleich zur Behandlung mit Fulvestrant alleine. Dieser Vorteil war sowohl in der Bewertung durch die lokalen Prüfärzte als auch in der Auswertung durch den zentralen radiologischen Prüfungsausschuss konsistent. Die Patientinnen in der Studie MONALEESA-3, die mit Ribociclib + Fulvestrant behandelt wurden, waren im Median 20,5 Monate progressionsfrei,

also über 1,5 Jahre. In der Vergleichsgruppe (Placebo + Fulvestrant) war die progressionsfreie Zeit mit 12,8 Monaten deutlich, nämlich über ein halbes Jahr, 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 [58]. 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 der Fulvestrant-Monotherapie. In der Studie MONALEESA-3 wurde mit einer Verlängerung des medianen PFS von 7,7 Monaten ein deutlich höherer 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 85 %) der Patientinnen kaukasischer Abstammung sind. Die Mehrzahl der Patientinnen wurden in Zentren in Europa, Australien und Nordamerika behandelt (über 87 %, s. auch Details in Tabelle 4-93 in Anhang 4-E), d. h. in Ländern, in denen die medizinischen Versorgungsstandards hoch und mit denen in Deutschland vergleichbar sind. Im Rahmen der durchgeführten Subgruppenanalysen zeigten sich zudem keine Effektmodifikationen durch das Merkmal „Rasse“ (kaukasisch vs. asiatisch vs. andere) und auch für die Subgruppe der in Europa/Australien bzw. in Nordamerika behandelten Patientinnen ergaben sich keine von der Gesamtpopulation abweichenden Ergebnisse (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

4.3.1.3.1.3 Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie (PFS2) – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-20: Operationalisierung von „Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie (PFS2)“

Studie	Operationalisierung
MONA-LEESA-3	<p>Das progressionsfreie Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie (progression-free survival on next-line therapy, PFS2) war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression unter der auf die Studienbehandlung nachfolgenden Therapielinie oder dem Tod durch jedwede Ursache.</p> <p>Falls bis zum Datenschnitt kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensurierung zum Zeitpunkt des letzten Kontakts. Wenn, unabhängig von einer Progression, kein Therapiewechsel stattgefunden oder eine Patientin die Studienmedikation abgesetzt hatte, ohne eine nachfolgende Therapielinie zu beginnen, und noch am Leben war, erfolgte eine Zensurierung ebenfalls zum Zeitpunkt des letzten Kontakts. Wenn ein weiterer Therapiewechsel stattfand, ohne dass zuvor ein PFS2-Ereignis aufgetreten war, erfolgte eine Zensurierung zum Zeitpunkt der letzten Einnahme der ersten Folgetherapie nach Studienmedikation.</p> <p>Auch nach Abbruch der Studienbehandlung wurden für alle Patientinnen Daten in Bezug auf den Einsatz weiterer antineoplastischer Therapien sowie den Zeitpunkt der Krankheitsprogression unter den folgenden Therapielinien erhoben. Die Evaluation der Progression wurde durch den Prüfarzt vorgenommen und im Prüfbogen (CRF = case report form) festgehalten. Die Krankheitsprogression konnte dabei basierend auf klinischen oder radiologischen Kriterien festgestellt werden.</p>
Abkürzungen: CRF, case report form; PFS2, progression-free survival on next-line therapy	

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

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

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie (PFS2)“ 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-3	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.

Damit ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie (PFS2)“ insgesamt als „niedrig“ einzustufen.

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

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.

Bei Progression der Erkrankung erfolgte eine Dokumentation der ersten nachfolgenden Therapielinie. Insgesamt konnte ein vergleichbares Muster der Art der ersten Folgetherapie festgestellt werden (Tabelle 4-22).

Tabelle 4-22: Erste antineoplastische Therapien nach Absetzen der Studienmedikation

Folgetherapien Datenschnitt: 03. November 2017	MONALEESA-3	
	Ribociclib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
	(N = 484) m = 279	(N = 242) m = 165
Erste antineoplastische Therapien nach Absetzen der Studienmedikation		
Zahl der Patientinnen (n, %)		
Insgesamt	210 (75,3)	130 (78,8)
Chemotherapie	67 (24,0)	37 (22,4)
Chemotherapie und andere	31 (11,1)	24 (14,5)
Hormontherapie	67 (24,0)	31 (18,8)
Hormontherapie und zielgerichtete Therapie/andere	42 (15,1)	35 (21,2)
Zielgerichtete Therapie	2 (0,7)	3 (1,8)
Andere	1 (0,4)	0
Abkürzungen: FAS, Full Analysis Set; m: Anzahl an Patientinnen, die die Therapie abgebrochen haben. Diese Zahl wurde als Nenner genutzt.; n, Anzahl der Patientinnen mit einem Ereignis; N, Anzahl der Patientinnen in der FAS-Population		

Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie (PFS2)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie (PFS2)	MONALEESA-3	
	Ribociclib (N = 484)	Placebo (N = 242)
Datenschnitt: 03. November 2017		
Zahl der Patientinnen (n, %)		
Ereignis	118 (24,4)	81 (33,5)
Progression	68 (14,0)	50 (20,7)
Tod*	50 (10,3)	31 (12,8)
Zensierung	366 (75,6)	161 (66,5)
Hazard Ratio [95 %-KI]†	0,67 [0,50; 0,89]	
p-Wert‡	0,005	
Schätzer für PFS (Monate)		
Median [95%-KI]**	n. e. [26,0; n. e.]	25,1 [24,1; n. e.]
Perzentil [95%-KI] (Monate)§		
25%-Quantil	18,7 [15,0; n. e.]	15,0 [12,0; 17,0]
Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI]		
Monat 6	96,1 [93,9; 97,5]	92,8 [88,7; 95,5]
Monat 12	86,5 [83,0; 89,3]	80,3 [74,6; 84,8]
Monat 18	75,9 [71,6; 79,6]	67,7 [61,1; 73,4]
Monat 24	71,1 [65,9; 75,6]	60,3 [51,6; 67,9]
* Tod vor Progression		
† Hazard-Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger endokriner Therapie (keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation vs. maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation) gemäß IRT.		
‡ p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger endokriner Therapie (keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation vs. maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation) gemäß IRT.		
** Median (Ereigniszeitanalyse) und das zugehörige 95%-Konfidenzintervall wurden über die Kaplan-Meier-Methode geschätzt		
§ Perzentile und zugehörige Konfidenzintervalle berechnet nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982)		
Abkürzungen: IRT, Interactive Response Technology; KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht; PFS2, Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie		

Neben dem progressionsfreien Überleben, das definiert war als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Progression oder dem Tod durch jedwede Ursache, wurde in der MONALEESA-3-Studie auch das progressionsfreie Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie (PFS2) untersucht. Dieses war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression unter der auf die

Studienbehandlung nachfolgenden Therapielinie oder dem Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Wie die Ergebnisse des Datenschnitts vom 03. November 2017 zeigen, konnte unter der Ribociclib + Fulvestrant-Therapie eine statistisch signifikante Verlängerung des PFS2 nachgewiesen werden (HR = 0,67 [0,50; 0,89]; p = 0,005) (Tabelle 4-23). Das Ergebnis der Ereigniszeitanalyse entspricht einer Reduktion des Risikos für Progression oder Tod um 33 %. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts lag der Median in der Vergleichsgruppe bei 25,1 Monaten, im Interventionsarm konnte wegen der geringen Zahl der Ereignisse bislang noch keine Schätzung vorgenommen werden.

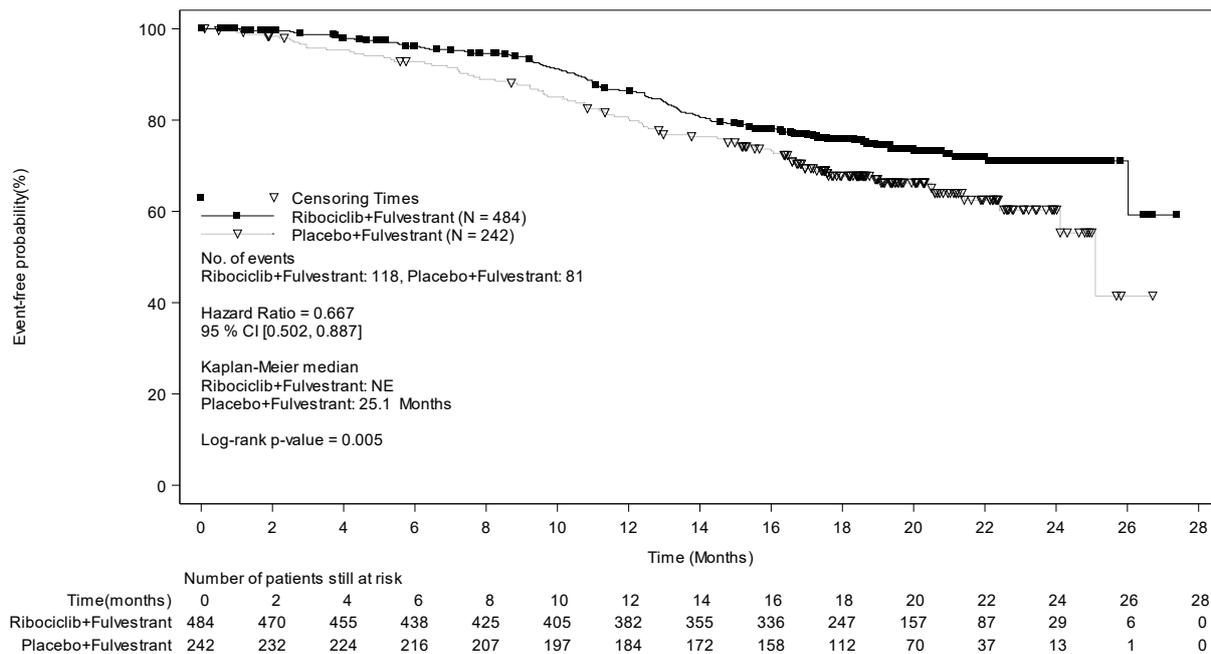


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Bereits 8 Wochen nach der Randomisierung, dem Zeitpunkt der ersten Tumorevaluation, konnte eine klare Separierung der Kaplan-Meier-Kurven beobachtet werden, die über den gesamten Beobachtungszeitraum beibehalten wurde (Abbildung 4-5). Die Wahrscheinlichkeit, nach 24 Monaten ereignisfrei zu sein, betrug in der Ribociclib + Fulvestrant-Gruppe 71,1 %, aber nur 60,3 % in der Placebo + Fulvestrant-Gruppe.

Zusammenfassung

Die Ergebnisse der Studie MONALEESA-3 belegen somit ein statistisch signifikant verlängertes PFS2 bei postmenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem Brustkrebs.

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 85 %) der Patientinnen kaukasischer Abstammung sind. Die Mehrzahl der Patientinnen wurden in Zentren in Europa, Australien und Nordamerika behandelt (über 87 %, s. auch Details in Tabelle 4-93 in Anhang 4-E), d. h. in Ländern, in denen die medizinischen Versorgungsstandards hoch und mit denen in Deutschland vergleichbar sind. Im Rahmen der durchgeführten Subgruppenanalysen zeigten sich zudem keine Effektmodifikationen durch das Merkmal „Rasse“ (kaukasisch vs. asiatisch vs. andere) und auch für die Subgruppe der in Europa/Australien bzw. in Nordamerika behandelten Patientinnen ergaben sich keine von der Gesamtpopulation abweichenden Ergebnisse (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

4.3.1.3.1.4 Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung von „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“

Studie	Operationalisierung
MONA-LEESA-3	<p>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.</p> <p>Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Auswertung noch keine Chemotherapie erhalten hatten, wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes zensiert.</p> <p>Auch nach Abbruch der Studienbehandlung wurden für alle Patientinnen Daten in Bezug auf den Einsatz weiterer antineoplastischer Therapien erhoben. Die Therapielinien wurden dabei auf Basis des medizinischen Reviews bestimmt.</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 „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-3	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 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 zwar im Studienbericht dargestellt wurde, aber im ursprünglichen Studienprotokoll nicht geplant war. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ insgesamt als hoch eingestuft. In Anhang 4-F ist die Bewertung des Verzerrungspotenzials im Detail dargestellt.

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.

Bei Umstellung der Therapie erfolgte eine Dokumentation der folgenden antineoplastischen Therapien. Insgesamt konnte ein vergleichbares Muster der Art der Folgetherapien festgestellt werden (Tabelle 4-26).

Tabelle 4-26: Jegliche antineoplastische Therapien nach Absetzen der Studienmedikation

Folgetherapien Datenschnitt: 03. November 2017	MONALEESA-3	
	Ribociclib + Fulvestrant (N = 484) m = 279	Placebo + Fulvestrant (N = 242) m = 165
Jegliche antineoplastische Therapien nach Absetzen der Studienmedikation		
Zahl der Patientinnen (n, %)		
Insgesamt	210 (75,3)	130 (78,8)
Chemotherapie	61 (21,9)	31 (18,8)
Chemotherapie und andere	57 (20,4)	45 (27,3)
Hormontherapie	51 (18,3)	20 (12,1)
Hormontherapie und zielgerichtete Therapie/andere	38 (13,6)	31 (18,8)
Zielgerichtete Therapie	2 (0,7)	3 (1,8)
Andere	1 (0,4)	0
Abkürzungen: FAS, Full Analysis Set; m: Anzahl an Patientinnen, die die Therapie abgebrochen haben. Diese Zahl wurde als Nenner genutzt.; n, Anzahl der Patientinnen mit einem Ereignis; N, Anzahl der Patientinnen in der FAS-Population		

Ein breites Spektrum an Chemotherapeutika kam nach Progress zum Einsatz, darunter Pyrimidin-Analoga, Taxane, Anthracycline und Platinverbindungen (Tabelle 4-27). Die am häufigsten verordneten Einzelwirkstoffe waren Capecitabin und Paclitaxel.

Tabelle 4-27: Chemotherapeutika in der MONALEESA-3-Studie

Chemotherapeutika Datenschnitt: 03. November 2017	MONALEESA-3	
	Ribociclib + Fulvestrant (N = 484)	Placebo + Fulvestrant (N = 242)
Chemotherapeutika^{†*} in Folgetherapien nach Absetzen der Studienmedikation		
Zahl der Patientinnen (n, %)		
Capecitabin	66 (13,6)	38 (15,7)
Fluorouracil	4 (0,8)	4 (1,7)
Gemcitabin	2 (0,4)	4 (1,6)

Paclitaxel	34 (7,0)	28 (11,6)
Paclitaxel Albumin	10 (2,1)	4 (1,7)
Docetaxel	11 (2,3)	8 (3,3)
Epirubicin	11 (2,3)	7 (2,9)
Doxorubicin	8 (1,7)	7 (2,9)
Eribulin	8 (1,7)	6 (2,5)
Carboplatin	6 (1,2)	4 (1,7)
Vinorelbin	15 (3,1)	4 (1,7)
Cyclophosphamid	10 (2,1)	10 (4,1)

† 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.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie	MONALEESA-3	
	Ribociclib + Fulvestrant (N = 484)	Placebo + Fulvestrant (N = 242)
Datenschnitt: 03. November 2017		
Zahl der Patientinnen mit Ereignis (n, %)	157 (32,4)	101 (41,7)
Chemotherapie	118 (24,4)	76 (31,4)
Tod**	39 (8,1)	25 (10,3)
Zensierungen		
Nicht mehr in der Studie (n, %)*	29 (6,0)	10 (4,1)
Kein Ereignis zum Zeitpunkt des Datenschnitts (n, %)	298 (61,6)	131 (54,1)
Hazard Ratio [95 %-KI]†	0,73 [0,57; 0,94]	
p-Wert‡	0,013	
Median [95%-KI], in Monaten	n. e. [n. e.; n. e.]	23,9 [20,5; n.e.]
Perzentil [95%-KI] (Monate)§		
25%-Quantil	13,3 [11,5; 16,0]	10,0 [6,5; 12,8]
Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI]		
Monat 2	97,9 [96,1; 98,9]	96,6 [93,4; 98,3]
Monat 4	90,0 [86,9; 92,4]	84,7 [79,5; 88,7]
Monat 6	86,8 [83,3; 89,5]	82,2 [76,7; 86,5]
Monat 8	85,0 [81,4; 87,9]	77,9 [72,0; 82,7]
Monat 10	82,3 [78,6; 85,5]	75,3 [69,3; 80,4]

Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie	MONALEESA-3	
	Ribociclib + Fulvestrant (N = 484)	Placebo + Fulvestrant (N = 242)
Monat 12	77,7 [73,6; 81,2]	71,9 [65,7; 77,2]
Monat 14	73,9 [69,6; 77,7]	66,7 [60,3; 72,3]
Monat 16	71,2 [66,8; 75,1]	64,1 [57,6; 69,9]
Monat 18	67,4 [62,8; 71,5]	59,8 [53,1; 65,8]
Monat 20	65,6 [60,9; 69,9]	57,5 [50,6; 63,8]
Monat 22	64,6 [59,7; 69,0]	55,0 [47,5; 61,9]
Monat 24	62,9 [57,5; 67,7]	49,6 [39,6; 58,9]

* Beinhaltet Patientinnen, die „loss to follow-up“ sind oder die Einverständniserklärung zurückgezogen haben.
 ** Tod vor Beginn einer Chemotherapie
 † Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger endokriner Therapie (keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation vs. maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation) gemäß IRT.
 ‡ Logrank-Test (zweiseitig) stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger endokriner Therapie (keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation vs. maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation) gemäß IRT.
 § Perzentile und zugehörige Konfidenzintervalle berechnet nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982).
 § Im Gegensatz zu der im Studienbericht dargestellten Analyse, für die lediglich der Beginn einer Chemotherapie bzw. der Tod innerhalb von 30 Tagen nach Ende der Studienmedikation als Ereignis gezählt wurden, wurden in der vorliegenden Analyse alle Ereignisse nach Beendigung der Therapie mit der Studienmedikation berücksichtigt.
 Abkürzungen: IRT, Interactive Response Technology; KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht

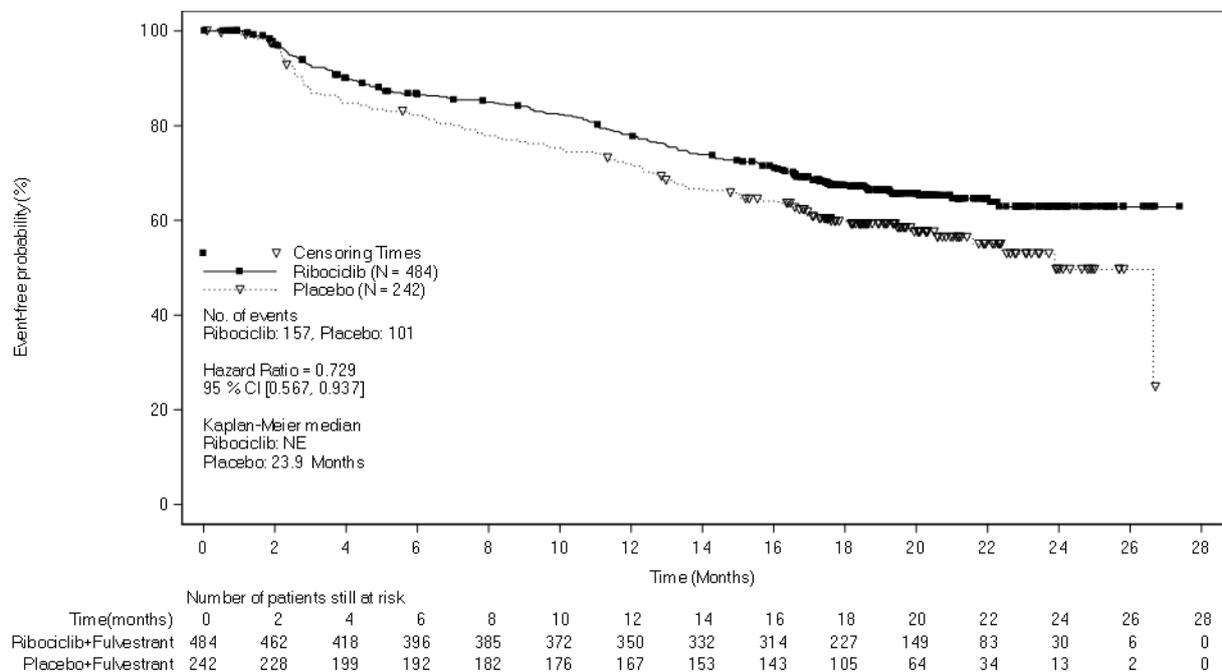


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Wie die Analyse der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie ergab, war die Einleitung einer zytotoxischen Chemotherapie im Ribociclib + Fulvestrant-Arm statistisch signifikant später erforderlich als im Kontrollarm der Studie (HR = 0,73 [0,57; 0,94]; p = 0,013). Die Separierung der Kaplan-Meier-Kurven zeigte sich dabei bereits wenige Wochen nach Studienbeginn und blieb über den gesamten Beobachtungszeitraum erhalten (Abbildung 4-6). Die mediane Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie lag bei 23,9 Monaten unter der Placebo + Fulvestrant-Therapie, im Ribociclib + Fulvestrant-Arm konnte wegen der geringen Zahl der Ereignisse bislang noch keine Schätzung vorgenommen werden.

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 85 %) der Patientinnen kaukasischer Abstammung sind. Die Mehrzahl der Patientinnen wurden in Zentren in Europa, Australien und Nordamerika behandelt (über 87 %, s. auch Details in Tabelle 4-93 in Anhang 4-E), d. h. in Ländern, in denen die medizinischen Versorgungsstandards hoch und mit denen in Deutschland vergleichbar sind. Im Rahmen der durchgeführten Subgruppenanalysen zeigten sich zudem keine Effektmodifikationen durch das Merkmal „Rasse“ (kaukasisch vs. asiatisch vs. andere) und auch für die Subgruppe der in Europa/Australien bzw. in Nordamerika behandelten Patientinnen ergaben sich keine von der Gesamtpopulation abweichenden Ergebnisse (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

4.3.1.3.1.5 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 4-29: Operationalisierung von „Tumoransprechen“

Studie	Operationalisierung
MONA-LEESA-3	<p>Der Endpunkt „Tumoransprechen“ wurde durch mehrere Operationalisierungen erfasst:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>Gesamtansprechrage</u> Die Gesamtansprechrage (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. 2. <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, einem bestätigtem partiellen Ansprechen oder einer stabilen Erkrankung (stable disease, SD) für 24 Wochen oder länger entsprach. 3. <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 Zensurierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation (bei Patientinnen ohne PFS-Ereignis) bzw. zum Zeitpunkt des maximalen Follow-ups (bei Patientinnen mit PFS-Ereignis) 4. <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, der auf die Krebserkrankung zurückzuführen ist. Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensurierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation. <p>Das Tumoransprechen und das Auftreten einer Krankheitsprogression wurden mittels radiologischer bzw. photographischer Evidenz auf Basis der RECIST-Kriterien (Version 1.1) bestimmt. Die Evaluation der Daten wurde dabei durch den Prüfarzt vorgenommen. Zusätzlich wurde die Bewertung basierend auf einem Audit-Sample 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, Tod, Widerruf der Einwilligungserklärung, „Loss-to-Follow-up“ oder Patientenentscheidung, sowie zum Behandlungsende (end of treatment, EOT). Wenn zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs noch keine Krankheitsprogression vorlag, wurden außerdem weiterhin Tumorevaluationen bis zur Progression, dem Tod, dem „Loss-to-Follow-up“ oder einem anderen im Protokoll definierten Abbruchgrund durchgeführt.</p>
<p>Abkürzungen: BIRC, Blinded independent review committee; 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 4-30: 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: Gesamtansprechrage						
MONALEESA-3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Operationalisierung: Klinische Nutzenrate						
MONALEESA-3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Operationalisierung: Zeit bis zum ersten Ansprechen						
MONALEESA-3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Operationalisierung: Dauer des Ansprechens						
MONALEESA-3	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 Patientinnen) 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 und sowohl die Patientinnen als auch die Behandler und Auswerter in Bezug auf die Zuteilung der Studienmedikation verblindet waren. Für die „Dauer des Ansprechens“ wurden die Patientinnen mit einem Ansprechen (Responder) als relevante Bezugsgröße für die Auswertungen herangezogen. Dies entspricht einer adäquaten Auswertung für die Operationalisierung der Dauer des Ansprechens. Eine Auswertung streng nach dem ITT-Prinzip im Sinne einer Auswertung aller Patientinnen wäre im vorliegenden Fall nicht sinnvoll.

Die RECIST-Kriterien sind standardisierte und etablierte Kriterien zur Einschätzung der Tumorprogression, deren Verwendung von der EMA gefordert wird [10,15]. Zusätzlich zur Einschätzung durch den Prüfarzt fand eine Evaluation durch ein ebenfalls verblindetes unabhängiges Expertenkomitee (BIRC) statt. Die radiologischen Erhebungen erfolgten in

beiden Studienarmen nach den gleichen Vorgaben und nach dem gleichen Zeitplan, um eine systematische Verzerrung zu verhindern.

Damit ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Tumoransprechen“ insgesamt als „niedrig“ einzustufen.

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

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 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt „Tumoransprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tumoransprechen	MONALEESA-3	
	Ribociclib + Fulvestrant (N = 484)	Placebo + Fulvestrant (N = 242)
Datenschnitt: 03. November 2017		
Bestes Ansprechen* (n, %)		
Vollständiges Ansprechen (CR)	8 (1,7)	0
Partielles Ansprechen (PR)	149 (30,8)	52 (21,5)
Stabile Erkrankung (SD)	161 (33,3)	83 (34,3)
Non-CR/Non-PD [†]	88 (18,2)	54 (22,3)
Krankheitsprogression (PD)	48 (9,9)	40 (16,5)
Unbekannt	30 (6,2)	13 (5,4)
Gesamtansprechrates (ORR)		
Zahl der Patientinnen (n)	157	52
Prozentualer Anteil [95%-KI]**	32,4 [28,3; 36,6]	21,5 [16,3; 26,7]
RR vs. Placebo [95%-KI]	1,5 [1,1; 2,0]	
OR vs. Placebo [95%-KI]	1,8 [1,2; 2,5]	
RD vs. Placebo [95%-KI]	11,0 [4,3;17,6]	
p-Wert [‡]	0,002	
Klinische Nutzenrate (CBR)		
Zahl der Patientinnen (n)	340	152
Prozentualer Anteil [95%-KI]**	70,2 [66,2; 74,3]	62,8 [56,7; 68,9]
RR vs. Placebo [95%-KI]	1,1 [1,0; 1,3]	
OR vs. Placebo [95%-KI]	1,4 [1,0; 1,9]	
RD vs. Placebo [95%-KI]	7,4 [0,1;14,8]	
p-Wert [‡]	0,041	

Tumoransprechen	MONALEESA-3	
	Ribociclib + Fulvestrant (N = 484)	Placebo + Fulvestrant (N = 242)
Zeit bis zum ersten Ansprechen		
Zahl der Patientinnen (n, %)	157 (32,4)	52 (21,5)
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	5,6 [4,2; 7,4]	n. e. [10,8; n. e.]
Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI]		
Monat 2	8,9 [6,6; 12,0]	7,4 [4,6; 11,6]
Monat 4	20,7 [17,2; 24,8]	13,5 [9,7; 18,6]
Monat 6	26,6 [22,7; 31,0]	16,2 [12,0; 21,6]
Monat 8	29,9 [25,9; 34,5]	17,0 [12,8; 22,6]
Monat 10	31,9 [27,7; 36,5]	18,9 [14,3; 24,6]
Monat 12	34,1 [29,8; 38,8]	19,8 [15,1; 25,6]
Monat 14	34,6 [30,3; 39,3]	22,5 [17,6; 28,5]
Monat 16	34,9 [30,6; 39,6]	22,5 [17,6; 28,5]
Monat 18	35,7 [31,3; 40,4]	23,0 [18,1; 29,1]
Monat 20	36,4 [32,0; 41,2]	23,0 [18,1; 29,1]
Monat 22	37,1 [32,6; 41,9]	23,0 [18,1; 29,1]
Monat 24	37,1 [32,6; 41,9]	23,0 [18,1; 29,1]
Monat 26	37,1 [32,6; 41,9]	23,0 [18,1; 29,1]
Monat 28	37,1 [32,6; 41,9]	23,0 [18,1; 29,1]
Dauer des Ansprechens		
Zahl der Patientinnen mit bestätigter PR oder CR (Responder)	157	52
Zahl der Patientinnen mit Ereignis (n, %)	43 (27,4)	18 (34,6)
Schätzer für Dauer des Ansprechens (Monate)		
Median [95%-KI]	n. e. [16,1; n. e.]	n. e. [13,8; n. e.]
Perzentil [95%-KI] [§]		
25%-Quantil	12,9 [10,9; 15,1]	11,2 [6,5; 14,7]
Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI]		
Monat 2	0,0 [n. e.; n. e.]	0,0 [n. e.; n. e.]
Monat 4	1,4 [0,3; 5,3]	7,7 [3,0; 19,2]
Monat 6	5,6 [2,8; 10,9]	11,8 [5,5; 24,5]

Tumoransprechen	MONALEESA-3	
	Ribociclib + Fulvestrant (N = 484)	Placebo + Fulvestrant (N = 242)
Monat 8	10,8 [6,6; 17,3]	16,0 [8,3; 29,6]
Monat 10	16,3 [11,0; 23,7]	20,5 [11,6; 34,9]
Monat 12	21,7 [15,5; 30,0]	25,2 [15,1; 40,2]
Monat 14	30,7 [22,9; 40,3]	36,9 [24,1; 53,6]
Monat 16	38,0 [28,6; 49,1]	40,2 [26,7; 57,2]
Monat 18	40,0 [30,2; 51,6]	45,6 [30,3; 64,2]
Monat 20	47,4 [34,9; 61,7]	45,6 [30,3; 64,2]
Monat 22	47,4 [34,9; 61,7]	45,6 [30,3; 64,2]
Monat 24	47,4 [34,9; 61,7]	

* 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 zweiseitigen Cochran-Mantel-Haenzel Chi-Quadrat-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger endokriner Therapie (keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation vs. maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation) gemäß IRT
§ Perzentile und zugehörige Konfidenzintervalle berechnet nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982).
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-3-Studie.

Auch die Auswertung des Tumoransprechens bestätigte den Vorteil der Therapie mit Ribociclib + Fulvestrant (Tabelle 4-31). Durch die zusätzliche Therapie mit Ribociclib konnte die Gesamtansprechrates von 21,5 % auf 32,4 % statistisch signifikant gesteigert werden (RR = 1,5 [1,1; 2,0]; p = 0,002). Die klinische Nutzenrate war mit 70,2 % versus 62,8 % unter der Therapie mit Ribociclib ebenfalls statistisch signifikant höher als unter der Vergleichstherapie (RR = 1,1 [1,0; 1,3]; p = 0,041). Während bei 16,5 % der Patientinnen im Placebo + Fulvestrant-Arm eine Krankheitsprogression als bestes Ansprechen auf die Therapie zu beobachten war, war dies nur bei 9,9 % der Patientinnen in der Ribociclib + Fulvestrant-Gruppe der Fall.

Die Patientinnen, die mit der Ribociclib + Fulvestrant-Kombination behandelt wurden, erreichten ihr bestes Ansprechen früher als die Patientinnen in der Vergleichsgruppe (Tabelle 4-31 und Abbildung 4-7). Basierend auf der Kaplan-Meier-Analyse betrug die Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens nach 6 Monaten 26,6 % im Ribociclib-Arm, aber nur 16,2 % im Komparator-Arm. Die Auswertung der Ansprechdauer belegt außerdem die Nachhaltigkeit der

erzielten Remissionen (Tabelle 4-31 und Abbildung 4-8). So behielten über 70% der Patientinnen in der Ribociclib + Fulvestrant-Gruppe ein bereits erreichtes Ansprechen bis zum Datenschnitt für die vorliegende Analyse bei.

Die Auswertung durch das verblindete unabhängige Expertenkomitee bestätigt ebenfalls das Ergebnis der primären Analyse. Sowohl die Gesamtansprechrate als auch die klinische Nutzenrate waren mit 27,5 % (vs. 15,5 %) und 69,9 % (vs. 48,5 %) unter der Therapie mit Ribociclib statistisch signifikant höher als im Vergleichsarm (RR = 1,8 [1,1; 3,0]; $p = 0,020$ bzw. RR = 1,4 [1,2; 1,8]; $p < 0,001$).

Zusammenfassend belegt somit auch die Analyse des Tumoransprechens den klaren Vorteil der Ribociclib-Fulvestrant-Kombinationstherapie gegenüber der alleinigen Fulvestrant-Therapie.

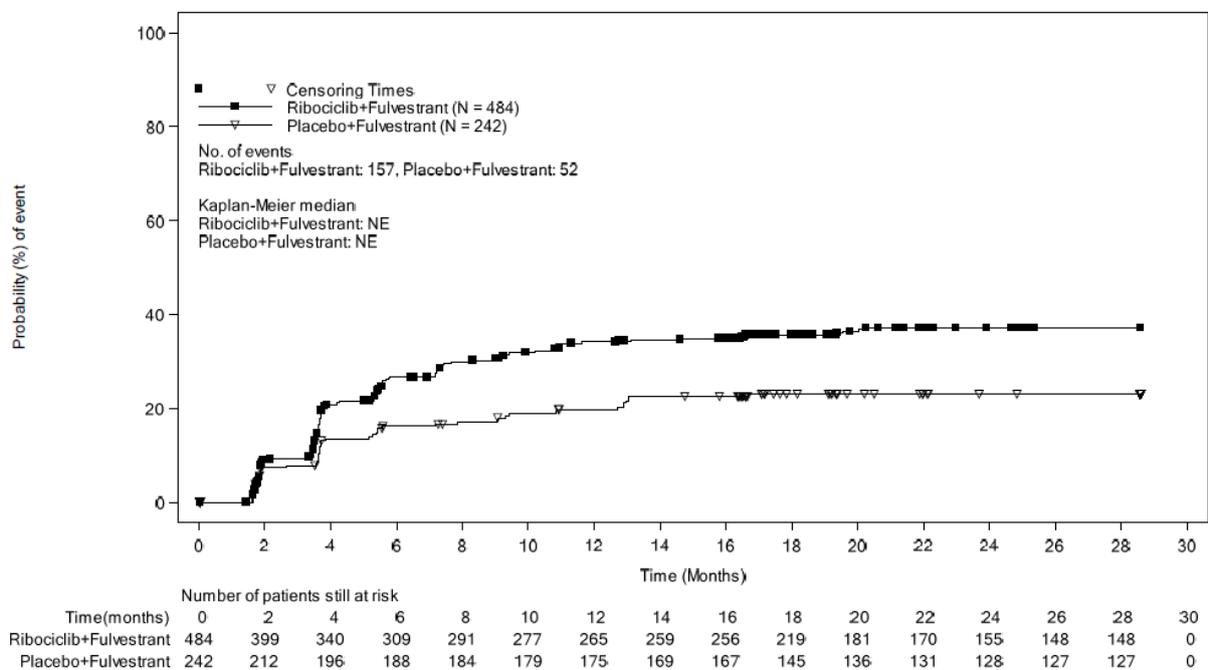


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Tumoransprechen: Zeit bis zum ersten Ansprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

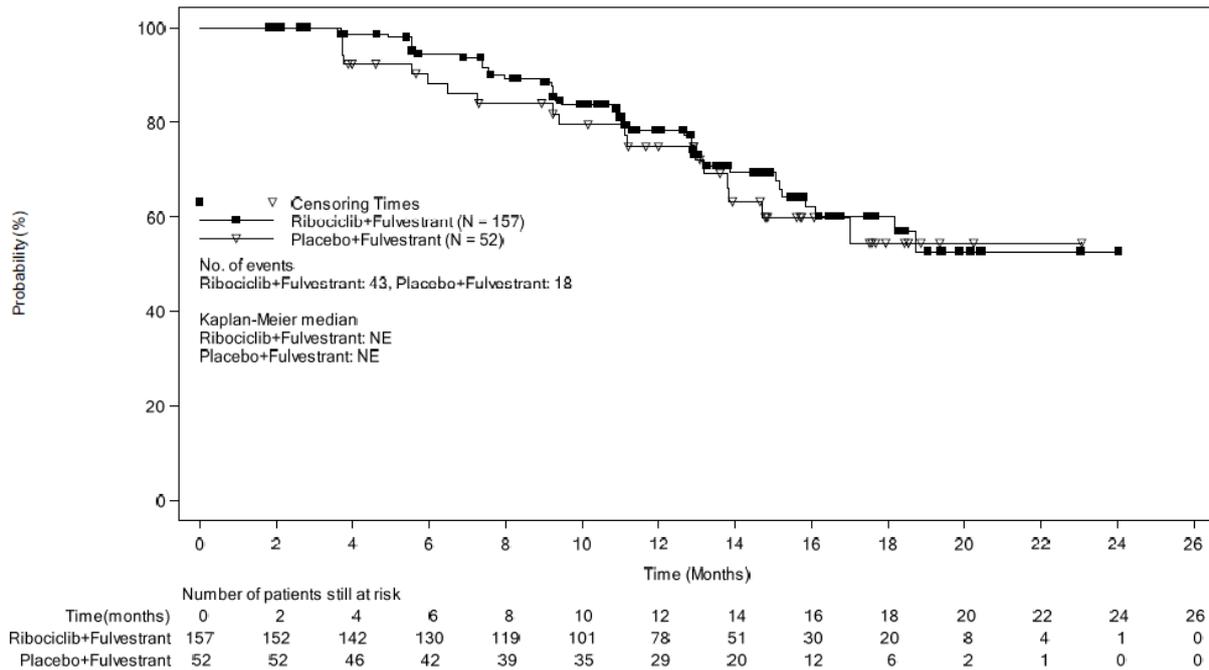


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Tumoransprechen: Dauer des Ansprechens“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 85 %) der Patientinnen kaukasischer Abstammung sind. Die Mehrzahl der Patientinnen wurden in Zentren in Europa, Australien und Nordamerika behandelt (über 87 %, s. auch Details in Tabelle 4-93 in Anhang 4-E), d. h. in Ländern, in denen die medizinischen Versorgungsstandards hoch und mit denen in Deutschland vergleichbar sind. Im Rahmen der durchgeführten Subgruppenanalysen zeigten sich zudem keine Effektmodifikationen durch das Merkmal „Rasse“ (kaukasisch vs. asiatisch vs. andere) und auch für die Subgruppe der in Europa/Australien bzw. in Nordamerika behandelten Patientinnen ergaben sich keine von der Gesamtpopulation abweichenden Ergebnisse (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

4.3.1.3.1.6 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 4-32: Operationalisierung von „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“

Studie	Operationalisierung
MONA-LEESA-3	<p>Der Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ 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.</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 Tumorpatientinnen 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, anschließend alle 12 Wochen bis zur Krankheitsprogression, Tod, Widerruf der Einwilligungserklärung, „Loss-to-Follow-up“ oder Patientenentscheidung, sowie zum Behandlungsende (EOT = end of treatment) und zum Safety Follow-Up. Wenn zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs noch keine Krankheitsprogression vorlag, wurden außerdem weiterhin patientenberichtete Zielgrößen bis zur Progression, dem Tod, dem „Loss-to-Follow-up“ oder einem anderen im Protokoll definierten Abbruchgrund erhoben.</p>
	<p>*Entsprechend der im Studienprotokoll als primäre Analyse geplanten Auswertung für die Fragebögen EORTC QLQ-C30, BPI-SF 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: BPI-SF, Brief Pain Index – Short Form; EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; 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 4-33: 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-3	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 + Fulvestrant-Arm deutlich später eintrat als im Vergleichsarm, kommt es jedoch zu relevanten Unterschieden in der medianen Beobachtungsdauer zwischen den beiden Studienarmen (13,7 vs. 11,1 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 Placebo + Fulvestrant-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 xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30	MONALEESA-3	
	Ribociclib 600mg+ Fulvestrant (N = 484)	Placebo + Fulvestrant (N = 242)
Datenschnitt 03. November 2017		
Zeit bis zur Verschlechterung* der Krankheitssymptomatik: Fatigue		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	136/484 (28,1)	64/242 (26,4)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	22,4 [22,1; n.e.]	n.e. [19,3; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,96 [0,71; 1,30]	
p-Wert‡	0,810	
Zeit bis zur Verschlechterung* der Krankheitssymptomatik: Übelkeit / Erbrechen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	13/484 (2,7)	6/242 (2,5)
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]†	0,91 [0,34; 2,40]	
p-Wert‡	0,843	
Zeit bis zur Verschlechterung* der Krankheitssymptomatik: Schmerzen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	90/484 (18,6)	38/242 (15,7)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	24,9 [23,1; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	1,04 [0,71; 1,52]	
p-Wert‡	0,856	
Zeit bis zur Verschlechterung* der Krankheitssymptomatik: Dyspnoe		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	22/484 (4,5)	15/242 (6,2)
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]†	0,62 [0,32; 1,19]	
p-Wert‡	0,146	
Zeit bis zur Verschlechterung* der Krankheitssymptomatik: Schlaflosigkeit		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	36/484 (7,4)	17/242 (7,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [24,9; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,96 [0,54; 1,71]	
p-Wert‡	0,881	

Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30 Datenschnitt 03. November 2017	MONALEESA-3	
	Ribociclib 600mg+ Fulvestrant (N = 484)	Placebo + Fulvestrant (N = 242)
Zeit bis zur Verschlechterung* der Krankheitssymptomatik: Appetitverlust		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	25/484 (5,2)	5/242 (2,1)
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]†	2,35 [0,90; 6,15]	
p-Wert‡	0,072	
Zeit bis zur Verschlechterung* der Krankheitssymptomatik: Obstipation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	22/484 (4,5)	8/242 (3,3)
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 [95%-KI]†	1,33 [0,59; 2,99]	
p-Wert‡	0,490	
Zeit bis zur Verschlechterung* der Krankheitssymptomatik: Diarrhö		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	7/484 (1,4)	0/242 (0,0)
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 [95%-KI]†	16141989 [0,00; n.e.]	
p-Wert‡	0,083	
* Eine Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.		
† Hazard-Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger endokriner Therapie (keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation vs. maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation) gemäß IRT.		
‡ p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger endokriner Therapie (keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation vs. maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation) gemäß IRT.		
Abkürzungen: EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS, Full Analysis Set; IRT, Interactive Response Technology; KI, Konfidenzintervall; n, Anzahl der Patientinnen mit einem Ereignis; N, Anzahl der Patientinnen in der FAS-Population; n. e., nicht erreicht		

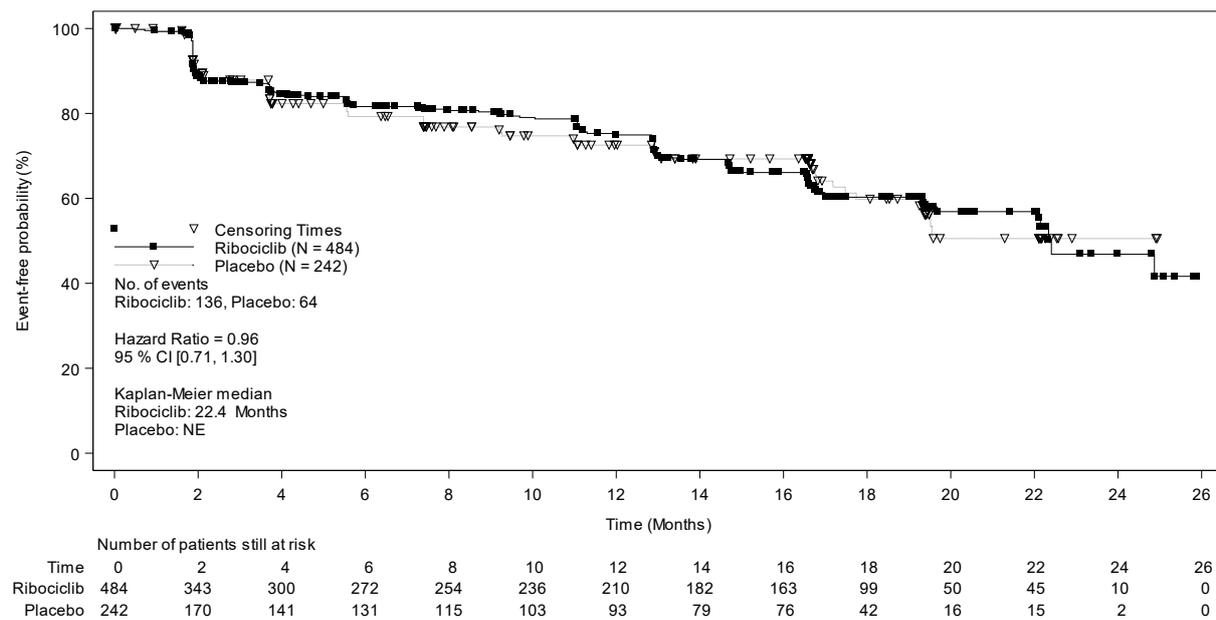


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Fatigue“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

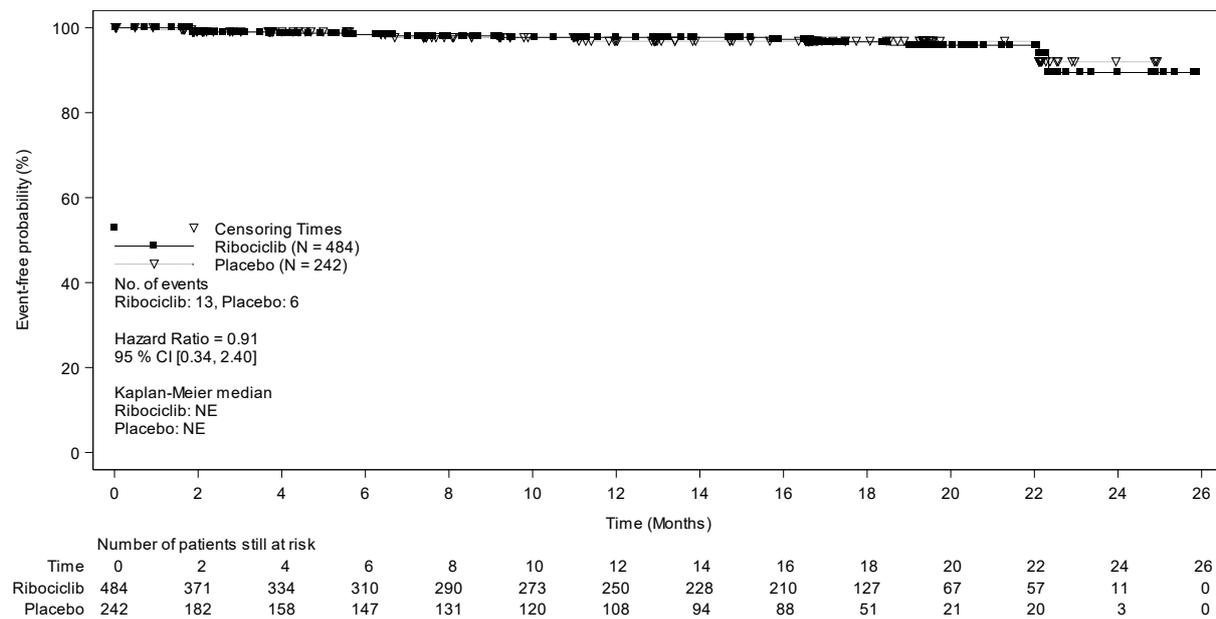


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Übelkeit/Erbrechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

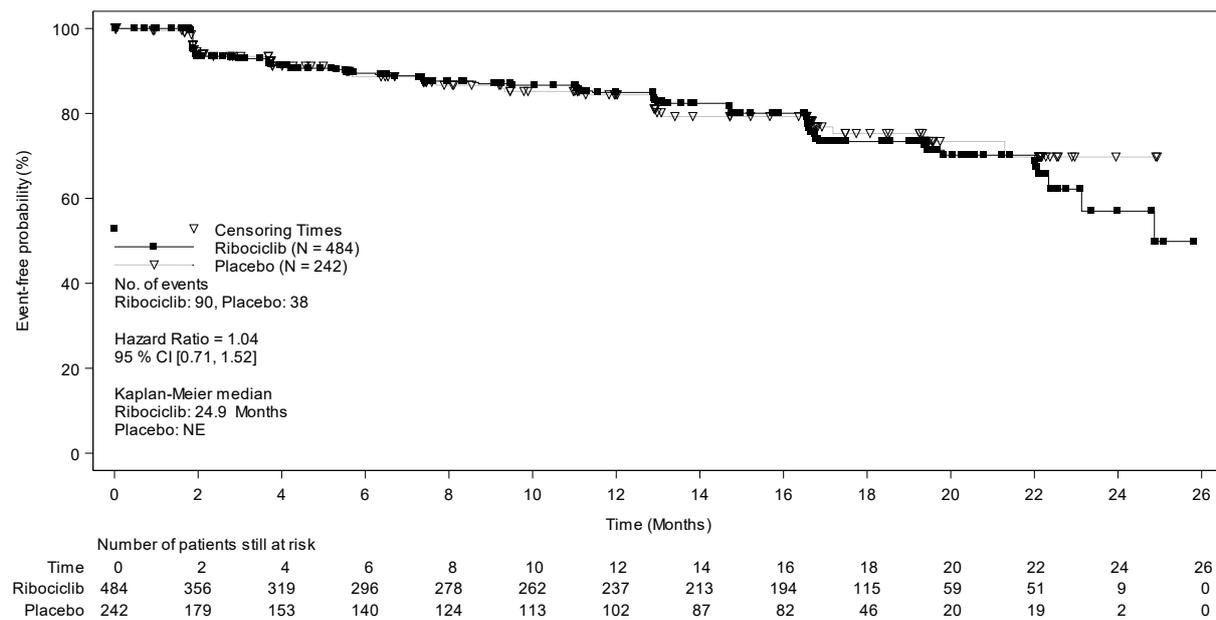


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Schmerzen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

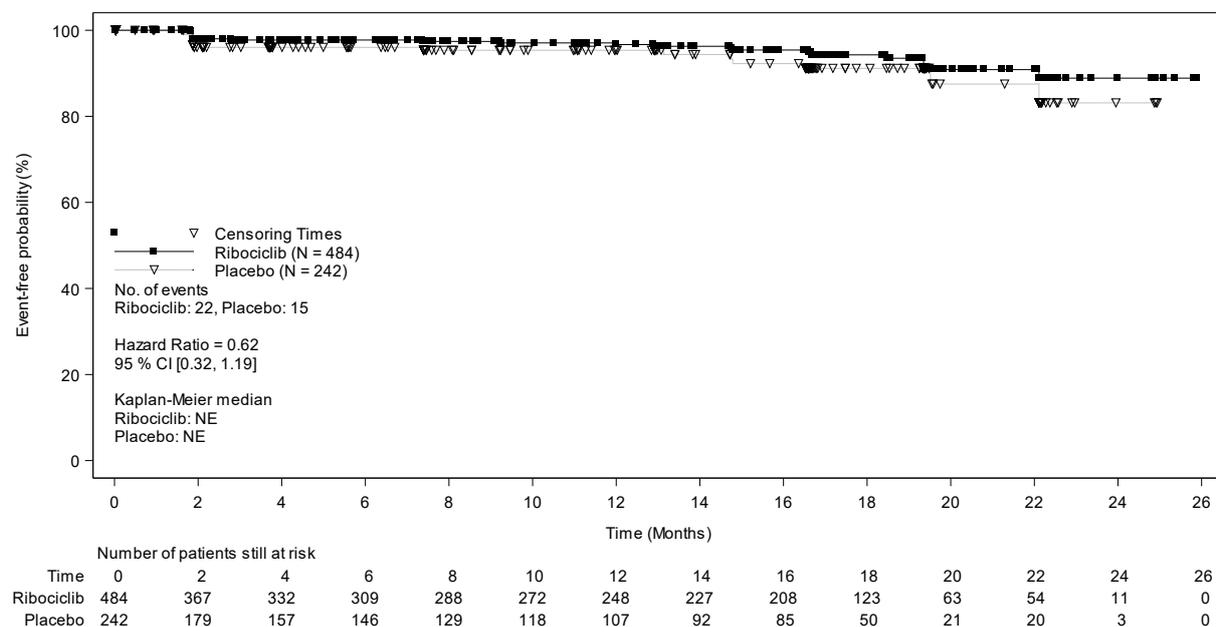


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Dyspnoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

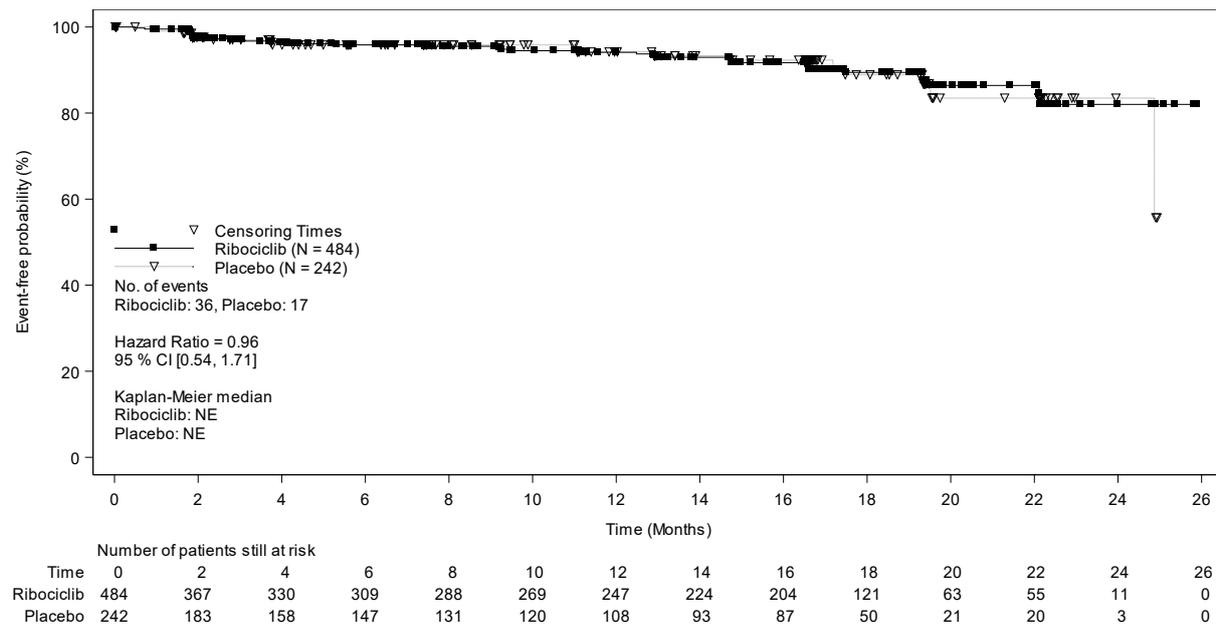


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Schlaflosigkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

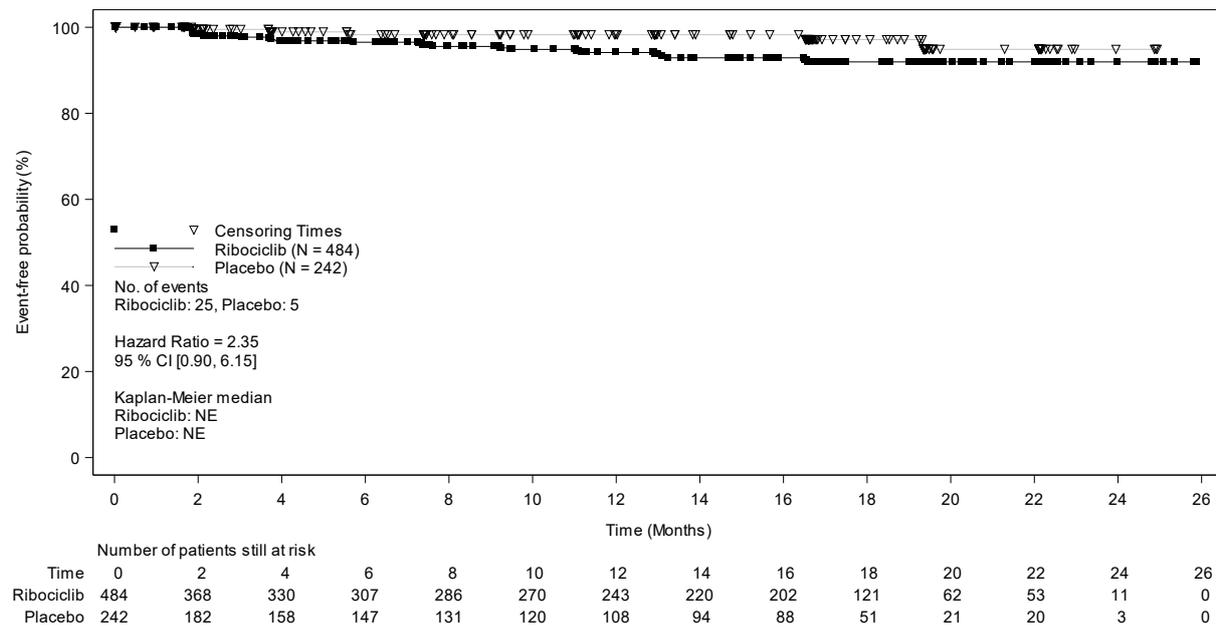


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Appetitverlust“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

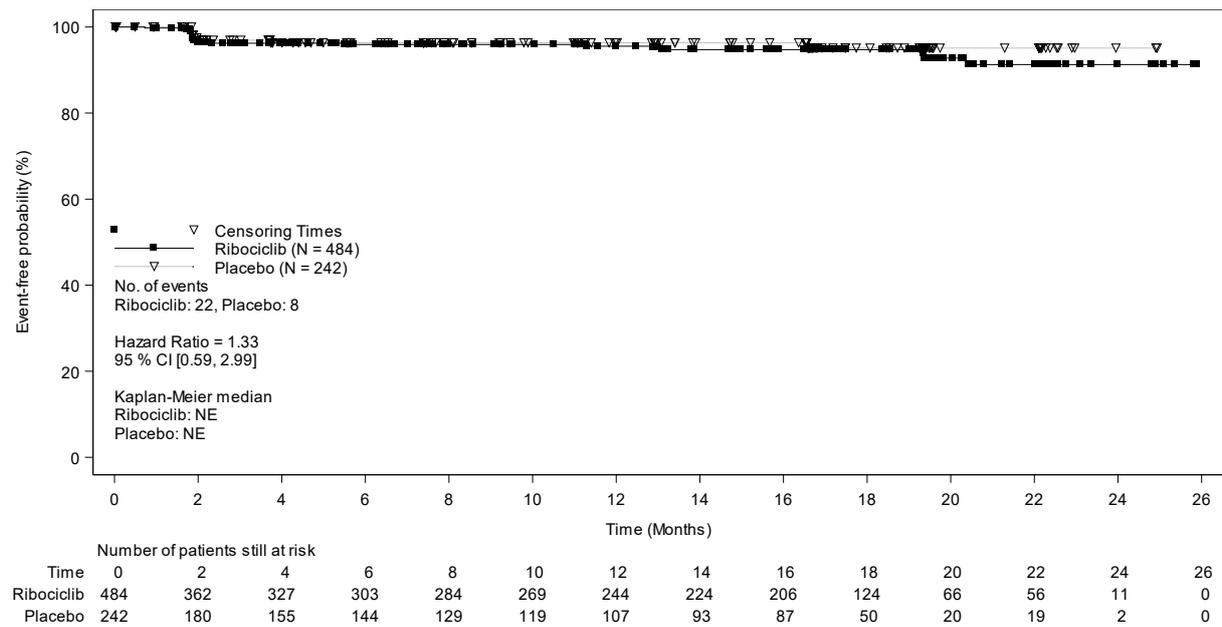


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Obstipation“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

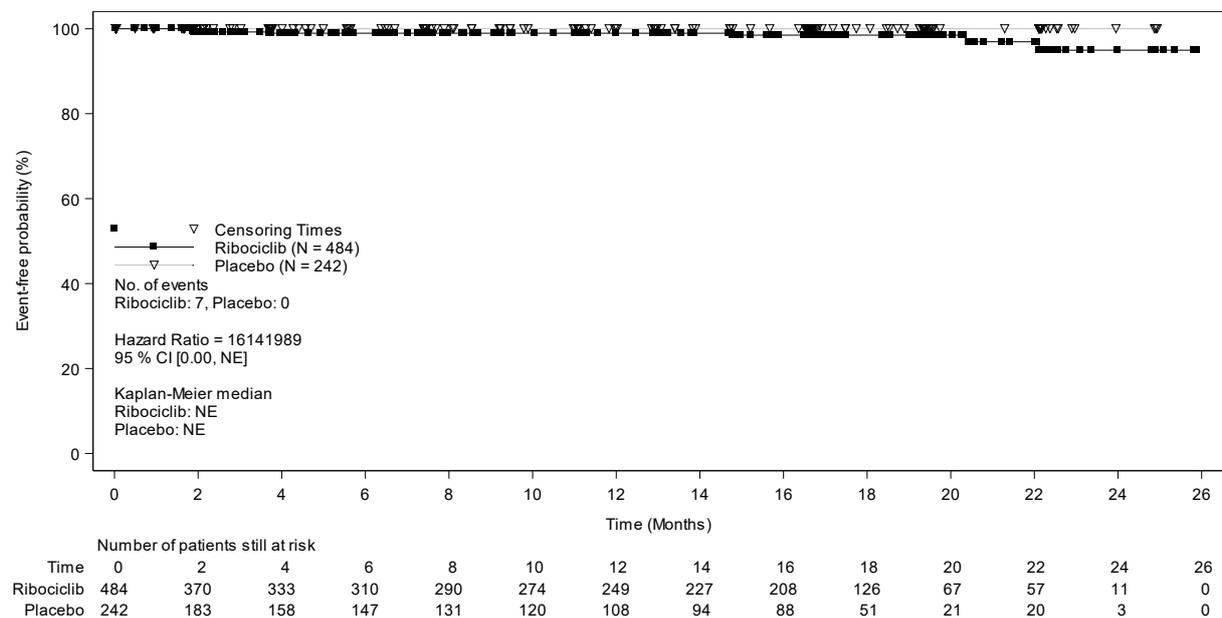


Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Diarrhö“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In der Studie MONALEESA-3 wurden Krankheitssymptome mit dem EORTC QLQ-C30 (und dem BPI-SF, s. Abschnitt 4.3.1.3.1.7) erhoben. Der Fragebogen umfasst neben einer Globalskala sowie fünf Funktionsskalen zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (s. Abschnitt 4.3.1.3.1.9) 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 [73]. 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 [141].

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) [69–71]. Dargestellt ist jeweils die Zeit bis zum Auftreten einer bestätigten 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 [77].

Wie die Ergebnisse in Tabelle 4-34 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 untersuchten Symptome noch bei unter 10 % lag.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-9 bis Abbildung 4-16 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 85 %) der Patientinnen kaukasischer Abstammung sind. Die Mehrzahl der Patientinnen wurden in Zentren in Europa, Australien und Nordamerika behandelt (über 87 %, s. auch Details in Tabelle 4-93 in Anhang 4-E), d. h. in Ländern, in denen die medizinischen Versorgungsstandards hoch und mit denen in Deutschland vergleichbar sind. Im Rahmen der durchgeführten Subgruppenanalysen zeigten sich zudem keine Effektmodifikationen durch das Merkmal „Rasse“ (kaukasisch vs. asiatisch vs. andere) und auch für die Subgruppe der in Europa/Australien bzw. in Nordamerika behandelten

Patientinnen ergaben sich keine von der Gesamtpopulation abweichenden Ergebnisse (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

4.3.1.3.1.7 Krankheitssymptomatik (BPI-SF) – 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 4-35: Operationalisierung von „Krankheitssymptomatik (BPI-SF)“

Studie	Operationalisierung
MONA-LEESA-3	<p>Der Endpunkt „Krankheitssymptomatik (BPI-SF)“ wurde für das Item „stärkster Schmerz“ 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 um mindestens 2 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>Mit dem BPI-SF-Fragebogen werden über 11 Items die Schmerzintensität sowie die Beeinträchtigung der alltäglichen Aktivitäten erfasst. Er besteht aus 4 Items zur Erfassung der Schmerzintensität (die vier Items stärkster Schmerz, geringster Schmerz, durchschnittlicher Schmerz und momentaner Schmerz werden zum Pain Severity Index aggregiert) und 7 Items zur Erfassung der Beeinträchtigung der alltäglichen Aktivitäten (die sieben Items allgemeine Aktivität, Stimmung, Gehvermögen, normalen Belastung, Beziehung mit anderen Menschen, Schlaf und Lebensfreude werden zum Pain Interference Index aggregiert). Die Kategorie „stärkster Schmerz“ der letzten 24 Stunden wird zusätzlich separat dargestellt. Alle Items werden über Skalen von 0 („keine Beeinträchtigung“) bis 10 („vollständige Beeinträchtigung“) erhoben. Höhere Werte sind mit einem schlechteren Zustand bzw. einem schlechteren Befinden der Patientin gleichzusetzen.</p> <p>Die Fragebögen wurden zur Baseline (Behandlungsbeginn) erhoben und dann alle 8 Wochen innerhalb der ersten 18 Monate, anschließend alle 12 Wochen bis zur Krankheitsprogression, Tod, Widerruf der Einwilligungserklärung, „Loss-to-Follow-up“ oder Patientenentscheidung, sowie zum Behandlungsende (EOT = end of treatment) und zum Safety Follow-Up. Wenn zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs noch keine Krankheitsprogression vorlag, wurden außerdem weiterhin patientenberichtete Zielgrößen bis zur Progression, dem Tod, dem „Loss-to-Follow-up“ oder einem anderen im Protokoll definierten Abbruchgrund erhoben.</p>
<p>*Entsprechend der im Studienprotokoll als primäre Analyse geplanten Auswertung für die Fragebögen EORTC QLQ-C30, BPI-SF 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: BPI-SF, Brief Pain Index – Short Form; EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EOT, end of treatment; 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 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Krankheitssymptomatik (BPI-SF)“ 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-3	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 + Fulvestrant-Arm deutlich später eintrat als im Vergleichsarm, kommt es jedoch zu relevanten Unterschieden in der medianen Beobachtungsdauer zwischen den beiden Studienarmen (12,9 vs. 9,5 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 Placebo + Fulvestrant-Arm muss folglich von einer Verzerrung zuungunsten von Ribociclib ausgegangen werden.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (BPI-SF)“ deshalb als „hoch“ eingestuft.

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

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 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (BPI-SF)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Krankheitssymptomatik: BPI-SF Datenschnitt 03. November 2017	MONALEESA-3	
	Ribociclib + Fulvestrant (N = 484)	Placebo + Fulvestrant (N =242)
Zeit bis zur Verschlechterung* der Krankheitssymptomatik: Stärkster Schmerz		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	93/484 (19,2)	49/242 (20,2)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	25,4 [25,4; 25,9]	n.e. [22,1; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	0,80 [0,57; 1,14]	
p-Wert [‡]	0,220	
<p>* Eine Zunahme des Scores um mindestens 2 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.</p> <p>[†] Schätzung des Hazard Ratios mit Hilfe eines Cox-Regressionsmodells stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger endokriner Therapie (keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation vs. maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation) gemäß IRT.</p> <p>[‡] p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger endokriner Therapie (keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation vs. maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation) gemäß IRT.</p> <p>Abkürzungen: BPI-SF, Brief Pain Inventory (Short Form); IRT, Interactive Response Technology; KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht</p>		

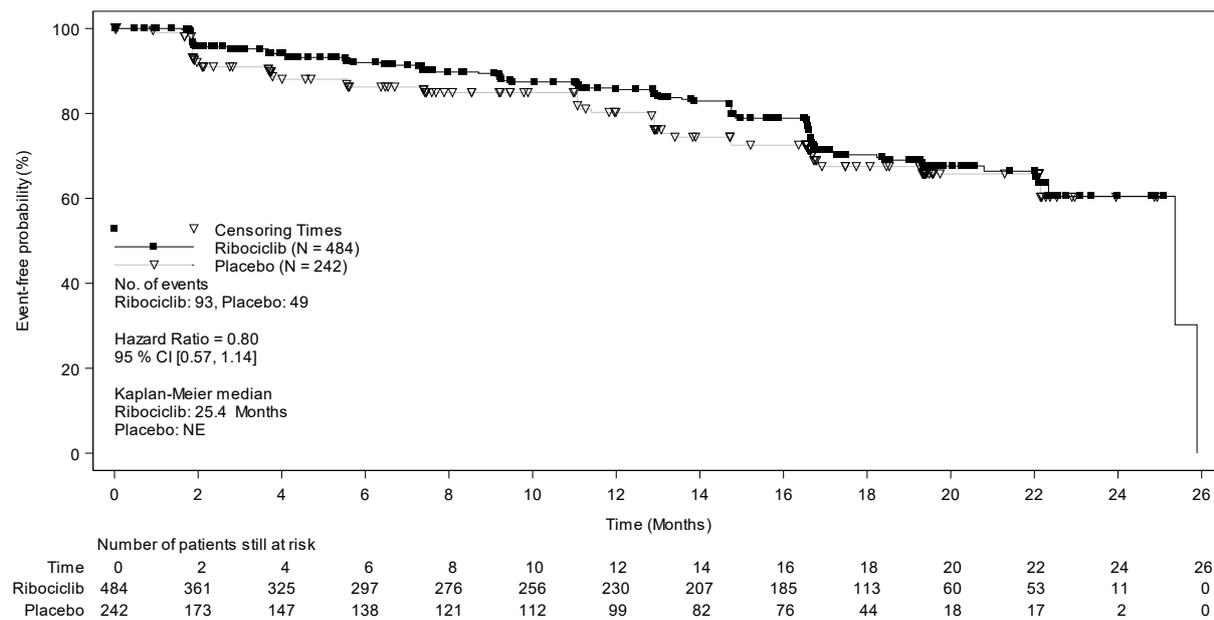


Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (BPI-SF): Stärkster Schmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In der Studie MONALEESA-3 wurde für die Erhebung des Krankheitssymptoms Schmerz neben der entsprechenden Symptomskala des EORTC QLQ-C30 (s. Abschnitt 4.3.1.3.1.6) auch der BPI-SF herangezogen. Der Fragebogen umfasst vier Items zur Erfassung der Schmerzintensität sowie sieben Items zur Erfassung der Beeinträchtigung der alltäglichen Aktivitäten. Die einzelnen Items können dabei Werte von 0 bis 10 annehmen, wobei höhere Werte mit stärker ausgeprägten Schmerzen bzw. einem schlechteren Befinden der Patientin gleichzusetzen sind. Entsprechend der Vorgehensweise des IQWiG und der Bewertungspraxis des G-BA wurden im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung ausschließlich die Ergebnisse des Items „stärkster Schmerz“ zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte gemäß der vom IQWiG angewendeten Methodik auf Basis von Überlebenszeitanalysen (Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik) [69–71], da nur bei dieser Operationalisierung die variablen Beobachtungszeiten der Patienten berücksichtigt werden und somit ein adäquates Verfahren für die Schätzung des zugehörigen Effektmaßes darstellen [69]. Dargestellt ist die Zeit bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung, wobei eine Verschlechterung um mindestens 2 Punkte aufgrund der Validierung von Mathias und Kollegen als Kriterium für eine klinisch relevante Verschlechterung herangezogen wurde [88]. Die Ergebnisse zu den anderen Items wurden nicht dargestellt, da für sie nach Einschätzung von IQWiG und G-BA keine für eine mit der Zielpopulation von Ribociclib vergleichbare Patientenpopulation validierten Responsekriterien vorliegen [89,90].

Wie die Ergebnisse in Tabelle 4-37 zeigen, wurde auf Basis der Zeit bis zur Verschlechterung für das Item „stärkster Schmerz“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet (HR = 0,80 [0,57; 1,14]; p = 0,220).

Die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve ist in Abbildung 4-17 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 85 %) der Patientinnen kaukasischer Abstammung sind. Die Mehrzahl der Patientinnen wurden in Zentren in Europa, Australien und Nordamerika behandelt (über 87 %, s. auch Details in Tabelle 4-93 in Anhang 4-E), d. h. in Ländern, in denen die medizinischen Versorgungsstandards hoch und mit denen in Deutschland vergleichbar sind. Im Rahmen der durchgeführten Subgruppenanalysen zeigten sich zudem keine Effektmodifikationen durch das Merkmal „Rasse“ (kaukasisch vs. asiatisch vs. andere) und auch für die Subgruppe der in Europa/Australien bzw. in Nordamerika behandelten Patientinnen ergaben sich keine von der Gesamtpopulation abweichenden Ergebnisse (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

4.3.1.3.1.8 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 4-38: Operationalisierung von „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“

Studie	Operationalisierung
MONA-LEESA-3	<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 7 Punkte gegenüber dem Ausgangswert als klinisch relevante Verschlechterung angesehen wurde. Zusätzlich wurde eine Sensitivitätsanalyse dargestellt, im Rahmen derer eine Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert als Kriterium für eine klinisch relevante Verschlechterung definiert 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 der Patientin gleichzusetzen sind.</p> <p>Die Fragebögen wurden zur Baseline (Behandlungsbeginn) erhoben und dann alle 8 Wochen innerhalb der ersten 18 Monate, anschließend alle 12 Wochen bis zur Krankheitsprogression, Tod, Widerruf der Einwilligungserklärung, „Loss-to-Follow-up“ oder Patientenentscheidung, sowie zum Behandlungsende (EOT = end of treatment) und zum Safety Follow-Up. Wenn zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs noch keine Krankheitsprogression vorlag, wurden außerdem weiterhin patientenberichtete Zielgrößen bis zur Progression, dem Tod, dem „Loss-to-Follow-up“ oder einem anderen im Protokoll definierten Abbruchgrund erhoben.</p>
	<p>*Entsprechend der im Studienprotokoll als primäre Analyse geplanten Auswertung für die Fragebögen EORTC QLQ-C30, BPI-SF 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: BPI-SF, Brief Pain Index – Short Form; EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EOT, end of treatment; 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 4-39: 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-3	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 + Fulvestrant-Arm deutlich später eintrat als im Vergleichsarm, kommt es zu relevanten Unterschieden in der medianen Beobachtungsdauer zwischen den beiden Studienarmen (11,2 vs. 8,9 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 Placebo + Fulvestrant-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 xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gesundheitszustand: EQ-5D VAS Datenschnitt 03. November 2017	MONALEESA-3	
	Ribociclib + Fulvestrant (N = 484)	Placebo + Fulvestrant (N = 242)
Zeit bis zur Verschlechterung* des Gesundheitszustandes: 7 Punkte-Kriterium		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	148/484 (30,6)	70/242 (28,9)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	22,2 [22,1; n.e.]	19,7 [19,3; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	0,95 [0,71; 1,26]	
p-Wert [‡]	0,712	
Zeit bis zur Verschlechterung* des Gesundheitszustandes: 10 Punkte*-Kriterium (Sensitivitätsanalyse)		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	138/484 (28,5)	68/242 (28,1)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	22,2 [22,1; n.e.]	19,7 [19,4; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	0,89 [0,66; 1,19]	
p-Wert [‡]	0,440	
*Eine Verminderung des Scores um 7 Punkte bzw. um 10 Punkte 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 (ja vs. nein) und nach vorheriger endokriner Therapie (keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation vs. maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation) gemäß IRT.		
‡ p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (Ja/Nein) und nach vorheriger endokriner Therapie (keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation vs. maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation) gemäß IRT.		
Abkürzungen: IRT, Interactive Response Technology; KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht; EQ-5D, EuroQoL 5 Dimensionen Questionnaire; VAS, Visual Analogue Scale		

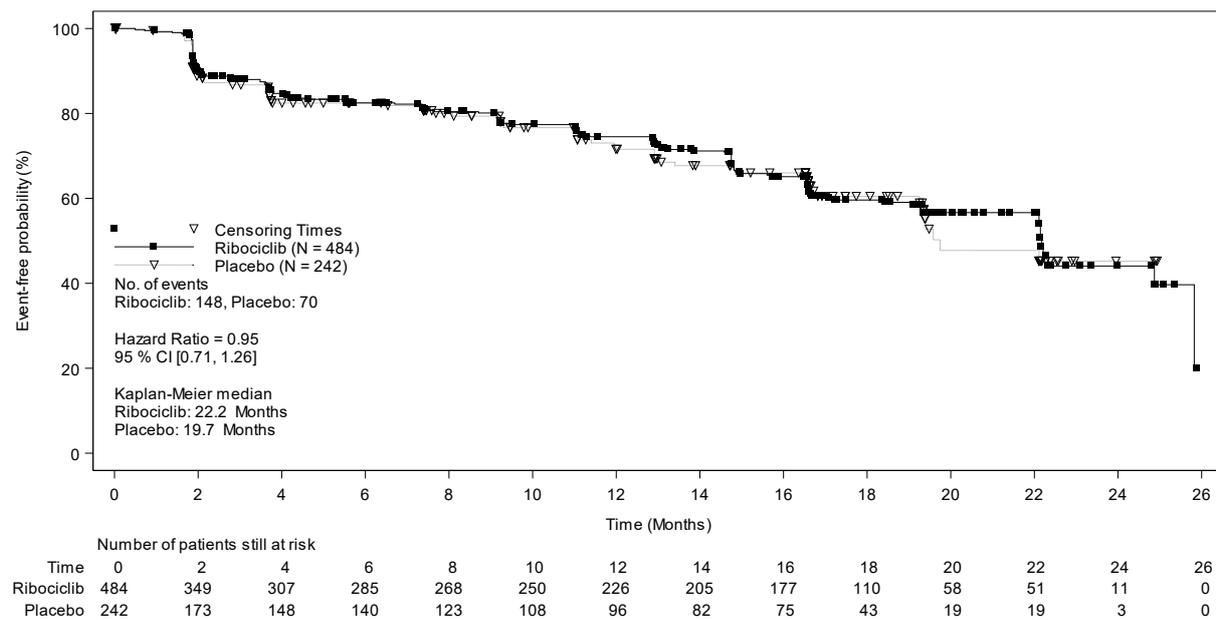


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): 7 Punkte-Kriterium“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

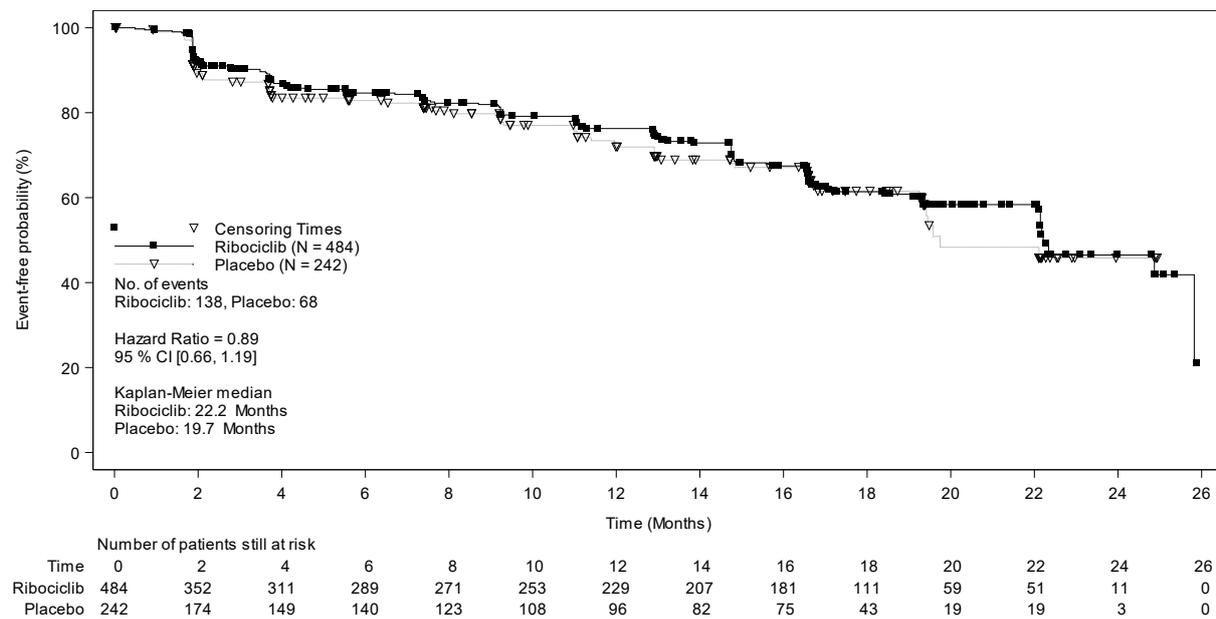


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): 10 Punkte-Kriterium“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Erhebung des Gesundheitszustandes erfolgte in der Studie MONALEESA-3 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 [91]. 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 der Patientin auf einer Thermometerskala von 0 bis 100 ab, wobei höhere Werte mit einem besseren Zustand bzw. mit einem besseren Befinden der Patientin gleichzusetzen sind [91]. Analog zur Auswertung der anderen Fragebögen zur Erhebung patientenberichteter Zielgrößen in den Abschnitten 4.3.1.3.1.6 und 4.3.1.3.1.7 sowie 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 der Schwellenwert von 7 Punkten als Kriterium für eine klinisch relevante Verschlechterung herangezogen [98]. Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse wurde außerdem ein Relevanzkriterium von 10 Punkten als Schwellenwert verwendet (siehe Abschnitt 4.2.5.2) [98].

Wie die Darstellung der Ergebnisse in Tabelle 4-40 zeigt, ergab sich für die Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes um 7 Punkte sowie um 10 Punkte gemessen mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR = 0,95 [0,71; 1,26]; $p = 0,712$ bzw. HR = 0,89 [0,66; 1,19]; $p = 0,440$). Für beide Operationalisierungen war in der Ribociclib + Fulvestrant-Gruppe eine mediane Verschlechterung des Gesundheitszustandes nach 22,2 Monaten zu verzeichnen, im Placebo + Fulvestrant-Arm wurde der Median nach 19,7 Monaten erreicht.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-18 und 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 85 %) der Patientinnen kaukasischer Abstammung sind. Die Mehrzahl der Patientinnen wurden in Zentren in Europa, Australien und Nordamerika behandelt (über 87 %, s. auch Details in Tabelle 4-93 in Anhang 4-E), d. h. in Ländern, in denen die medizinischen Versorgungsstandards hoch und mit denen in Deutschland vergleichbar sind. Im Rahmen der durchgeführten Subgruppenanalysen zeigten sich zudem keine Effektmodifikationen durch das Merkmal „Rasse“ (kaukasisch vs. asiatisch vs. andere) und auch für die Subgruppe der in Europa/Australien bzw. in Nordamerika behandelten Patientinnen ergaben sich keine von der Gesamtpopulation abweichenden Ergebnisse (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

4.3.1.3.1.9 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 4-41: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“

Studie	Operationalisierung
MONA-LEESA-3	<p>Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ 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 Verminderung 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>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 Tumorpatientinnen 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, anschließend alle 12 Wochen bis zur Krankheitsprogression, Tod, Widerruf der Einwilligungserklärung, „Loss-to-Follow-up“ oder Patientenentscheidung, sowie zum Behandlungsende (EOT = end of treatment) und zum Safety Follow-Up. Wenn zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs noch keine Krankheitsprogression vorlag, wurden außerdem weiterhin patientenberichtete Zielgrößen bis zur Progression, dem Tod, dem „Loss-to-Follow-up“ oder einem anderen im Protokoll definierten Abbruchgrund erhoben.</p>
	<p>*Entsprechend der im Studienprotokoll als primäre Analyse geplanten Auswertung für die Fragebögen EORTC QLQ-C30, BPI-SF 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: BPI-SF, Brief Pain Index – Short Form; EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EOT, end of treatment; 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 4-42: 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-3	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 + Fulvestrant-Arm deutlich später eintrat als im Vergleichsarm, kommt es jedoch zu relevanten Unterschieden in der medianen Beobachtungsdauer zwischen den beiden Studienarmen (13,7 vs. 11,1 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 Placebo + Fulvestrant-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 xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Datenschnitt 03. November 2017	MONALEESA-3	
	Ribociclib + Fulvestrant (N = 484)	Placebo + Fulvestrant (N = 242)
Zeit bis zur Verschlechterung* der Lebensqualität: Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	133/484 (27,5)	75/242 (31,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [22,1; n.e.]	19,4 [16,6; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	0,80 [0,60; 1,06]	
p-Wert [‡]	0,122	
Zeit bis zur Verschlechterung* der Lebensqualität: Körperliche Funktion		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	128/484 (26,4)	60/242 (24,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	22,1 [22,0; n.e.]	n.e. [19,4; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	0,96 [0,70; 1,30]	
p-Wert [‡]	0,767	
Zeit bis zur Verschlechterung* der Lebensqualität: Rollenfunktion		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	137/484 (28,3)	52/242 (21,5)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	23,1 [19,4; n.e.]	n.e. [22,1; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	1,22 [0,88; 1,68]	
p-Wert [‡]	0,229	
Zeit bis zur Verschlechterung* der Lebensqualität: Emotionale Funktion		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	122/484 (25,2)	61/242 (25,2)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	23,1 [22,1; n.e.]	22,4 [19,5; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	0,89 [0,66; 1,22]	
p-Wert [‡]	0,478	
Zeit bis zur Verschlechterung* der Lebensqualität: Kognitive Funktion		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	146/484 (30,2)	58/242 (24,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	22,1 [19,4; n.e.]	22,4 [19,4; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	1,21 [0,89; 1,64]	
p-Wert [‡]	0,234	

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Datenschnitt 03. November 2017	MONALEESA-3	
	Ribociclib + Fulvestrant (N = 484)	Placebo + Fulvestrant (N = 242)
Zeit bis zur Verschlechterung* der Lebensqualität: Soziale Funktion		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	117/484 (24,2)	48/242 (19,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	24,9 [22,4; n.e.]	22,9 [21,3; n.e.]
Hazard Ratio† [95%-KI]	1,11 [0,79; 1,56]	
p-Wert‡	0,544	

*Eine Verminderung des Scores um 10 Punkte 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 (ja vs. nein) und nach vorheriger endokriner Therapie (keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation vs. maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation) gemäß IRT.

‡p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger endokriner Therapie (keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation vs. maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation) gemäß IRT.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; IRT, Interactive Response Technology; KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht

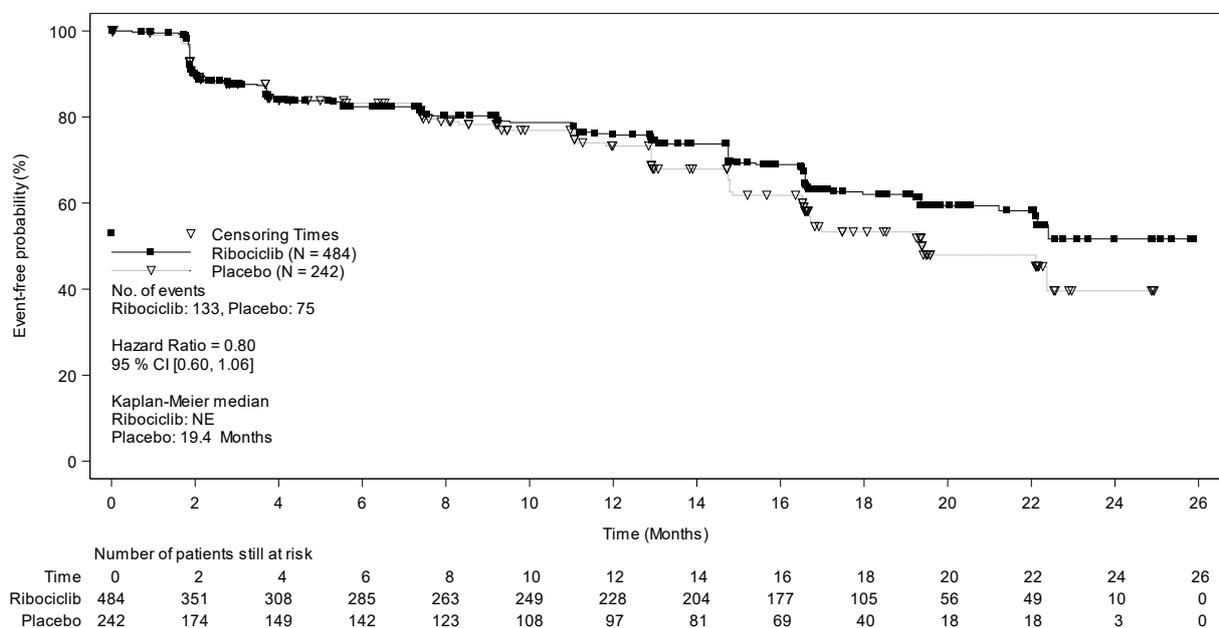


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

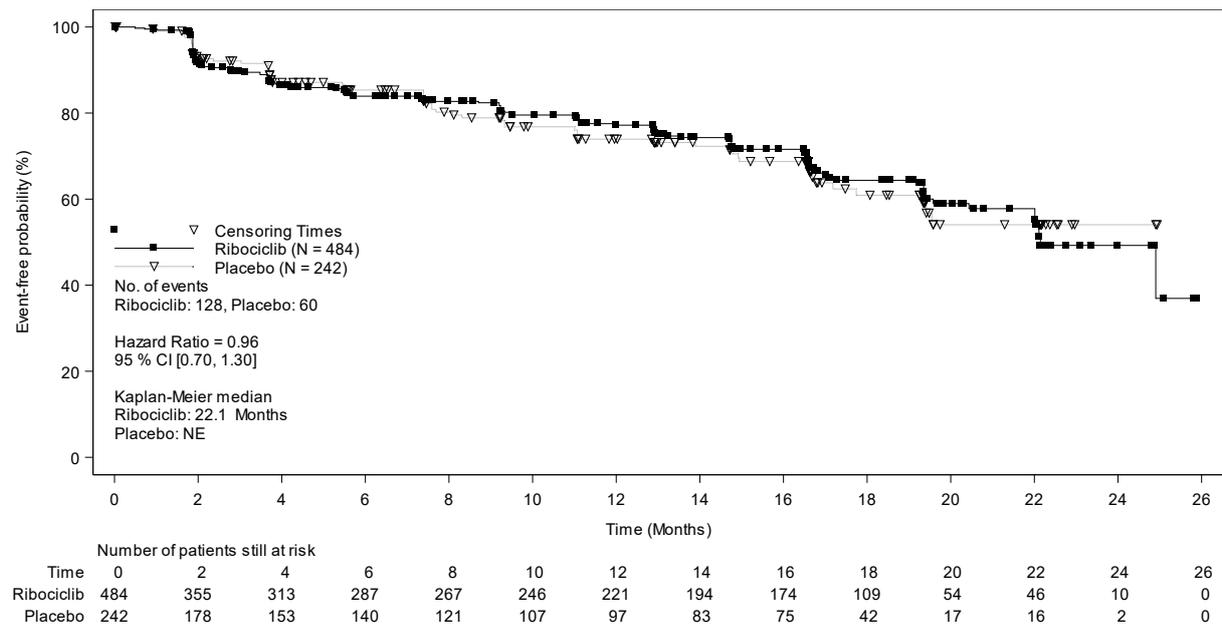


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Körperliche Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

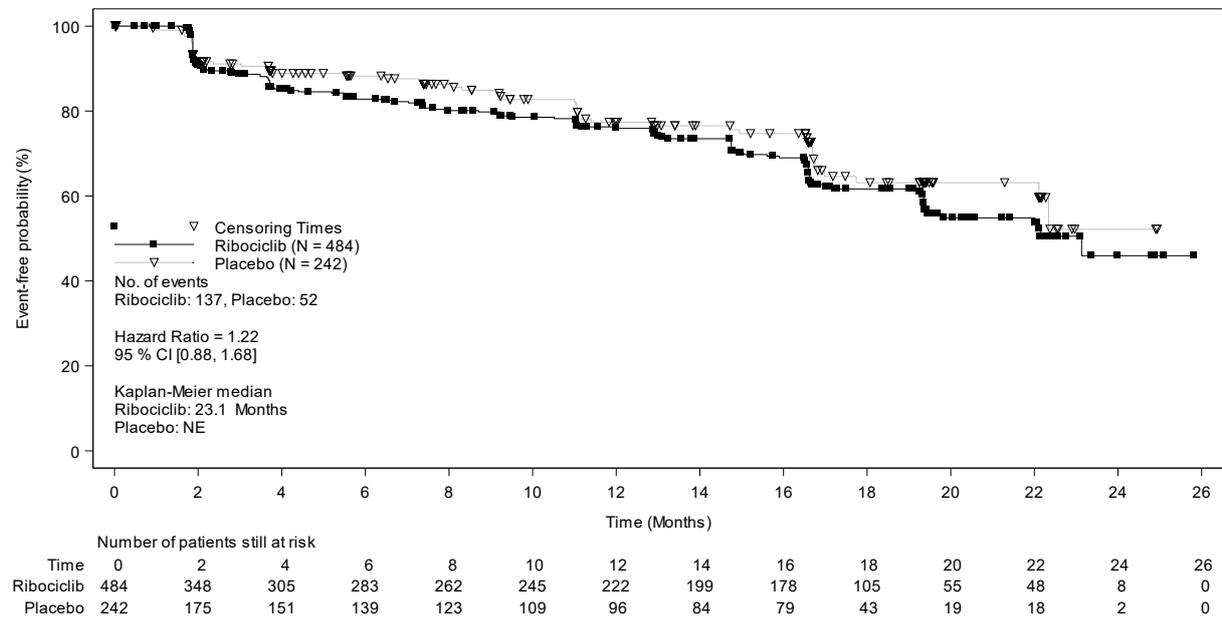


Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Rollenfunktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

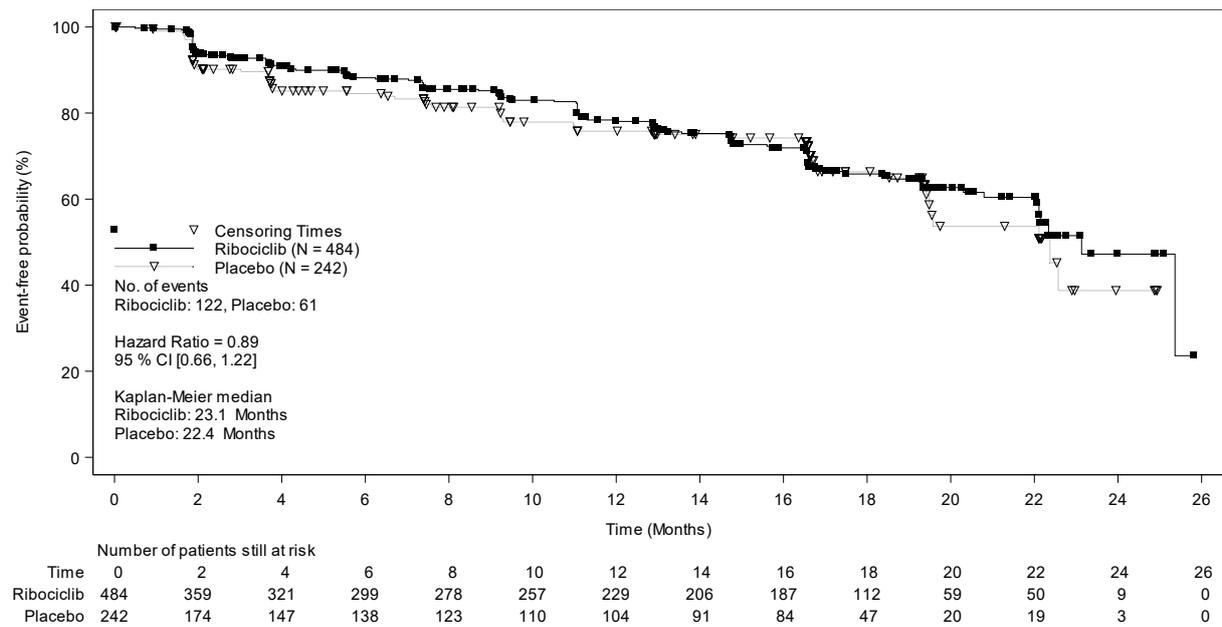


Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Emotionale Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

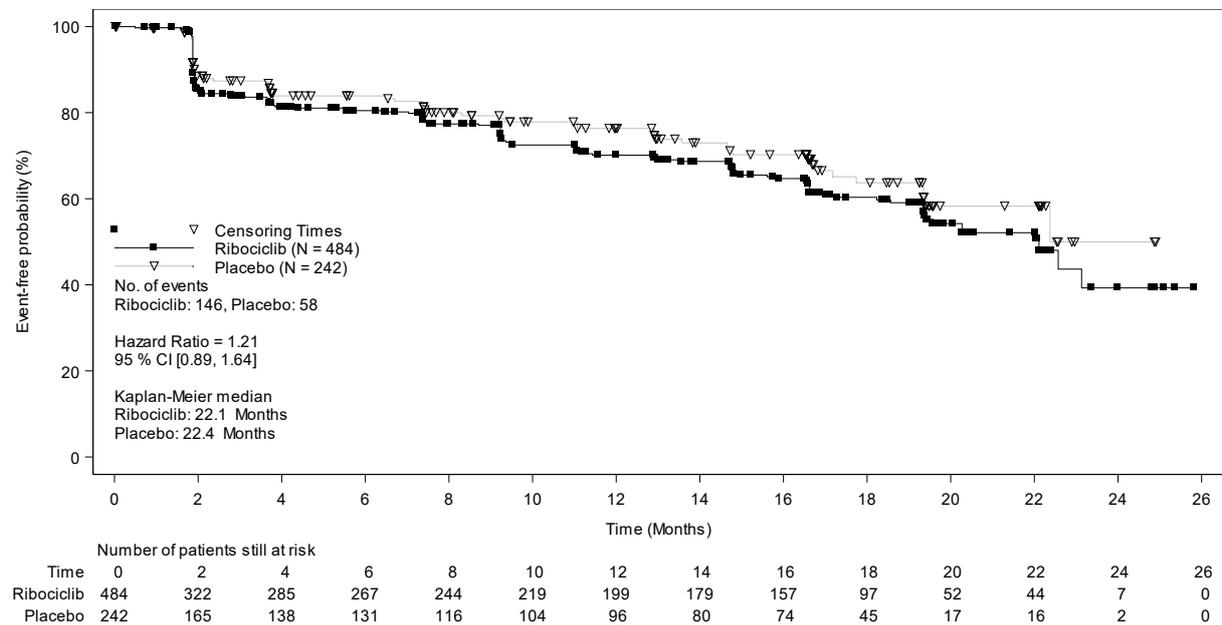


Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Kognitive Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

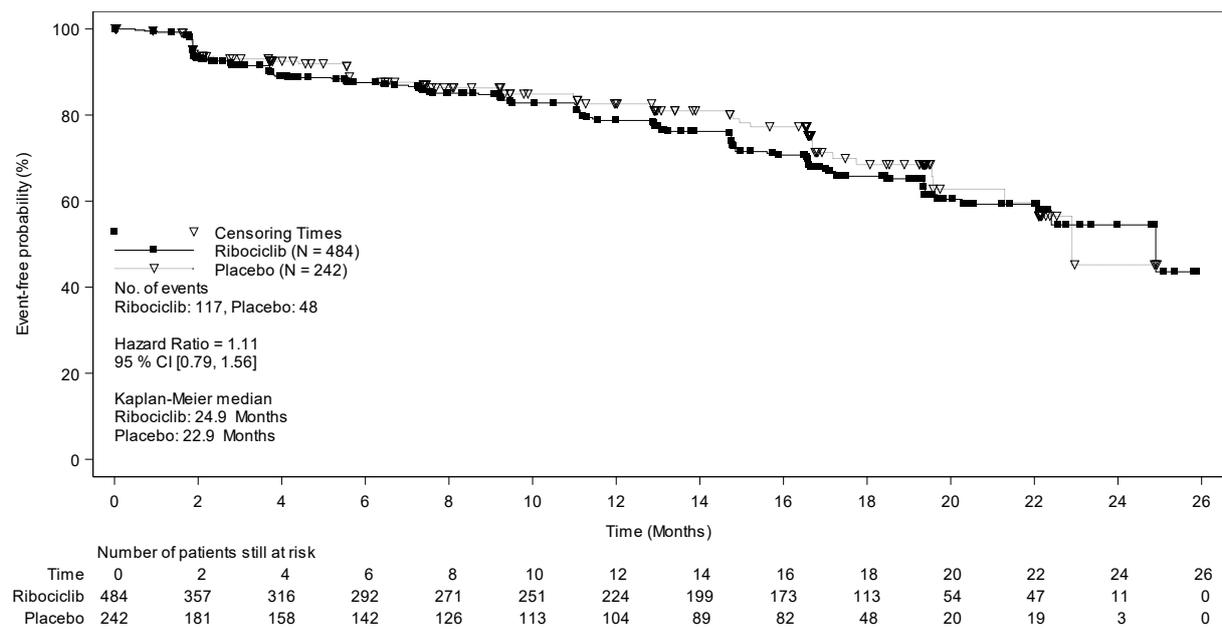


Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Soziale Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Daten zur Lebensqualität wurden in der Studie MONALEESA-3 mit Hilfe des EORTC QLQ-C30 erhoben. Der 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 [73]. Die ebenfalls enthaltenen Symptomskalen, die der Erfassung genereller Symptome von Tumorpatienten dienen, wurden bereits bei der Erhebung der Krankheitssymptomatik in Abschnitt 4.3.1.3.1.6 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 4.3.1.3.1.6 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 [77].

Wie in der Ergebnistabelle Tabelle 4-43 dargestellt, ergab sich für keinen der durch den EORTC QLQ-C30 erfassten Aspekte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für die Globalskala „Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität“ waren die Anteile der Patientinnen mit einer Verschlechterung mit 27,5 % im Interventionsarm und 31,0 % im Vergleichsarm sehr ähnlich (HR = 0,80 [0,60; 1,06]; p = 0,122). Ein vergleichbares Bild zeigte 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 4-20 bis Abbildung 4-25 visualisiert.

In der Studie MONALEESA-3 wird eine Kombinationstherapie mit einer Monotherapie verglichen (Ribociclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant), d. h. es wird über einen dualen Therapieansatz effektiver behandelt (s. auch Abschnitte 4.3.1.3.1.1 bis 4.3.1.3.1.5). Im Rahmen einer palliativen Therapiesituation ist jedoch nicht das Ansprechen alleine, sondern in besonderem Maße auch der Erhalt der Lebensqualität von hoher Relevanz, der dementsprechend auch vom G-BA als eines der wichtigsten Therapieziele im vorliegenden Anwendungsgebiet angesehen wird [27]. Wie die Ergebnisse der MONALEESA-3-Studie zeigen, wird die Lebensqualität unter der Behandlung mit der Ribociclib-Fulvestrant-Kombination auf einem vergleichbaren Niveau gehalten wie unter Fulvestrant-Monotherapie, d. h. Vorteile der Ribociclib-Therapie in den Dimensionen „Mortalität“ und „Morbidität“ 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 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 85 %) der Patientinnen kaukasischer Abstammung sind. Die Mehrzahl der Patientinnen wurden in Zentren in Europa, Australien und Nordamerika behandelt (über 87 %, s. auch Details in Tabelle 4-93 in Anhang 4-E), d. h. in Ländern, in denen die medizinischen Versorgungsstandards hoch und mit denen in Deutschland vergleichbar sind. Im Rahmen der durchgeführten Subgruppenanalysen zeigten sich zudem keine Effektmodifikationen durch das Merkmal „Rasse“ (kaukasisch vs. asiatisch vs. andere) und auch für die Subgruppe der in Europa/Australien bzw. in Nordamerika behandelten Patientinnen ergaben sich keine von der Gesamtpopulation abweichenden Ergebnisse (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

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 4-44: Operationalisierung von „Verträglichkeit“

Studie	Operationalisierung
MONA-LEESA-3	<p>Der Endpunkt umfasst folgende Operationalisierungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse* • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4) • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten • Spezifische unerwünschte Ereignisse[‡] <ul style="list-style-type: none"> – Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, CTCAE-Grad 3/4) – Untersuchungen (SOC, CTCAE-Grad 3/4) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) – Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, CTCAE-Grad 3/4) – Erkrankungen der Leber und Gallenblase (SOC) – Herzerkrankungen (SOC) – Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC) – Augenerkrankungen (SOC) – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) – Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) <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^{**}) 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 und für die mindestens eine Datenerhebung bezüglich Sicherheitsparametern stattgefunden hatte, 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>[‡] Betrachtet werden die genannten Systemorganklassen (SOC) kodiert nach MedDRA. Eine umfassende Darstellung von Ereigniszeitanalysen zu unerwünschten Ereignissen auf Ebene der SOC und PT findet sich in Anhang 4-G. Dabei wurden Ereigniszeitanalysen für die häufigsten unerwünschten Ereignisse ($\geq 15\%$ in mindestens einem Studienarm), schweren unerwünschten Ereignisse der CTCAE-Grade 3/4 ($\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm), schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, (jeweils $\geq 2\%$ in mindestens einem Studienarm) vorgelegt. Für Details zur Auswahl spezifischer unerwünschter Ereignisse für die Nutzenbewertung siehe Text sowie Abschnitt 4.2.5.2.</p> <p>** Für den vorliegenden Datenschnitt 03. November 2017 wurde MedDRA in der Version 20.1 verwendet.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT, Preferred Term; 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 4-45: 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-3	niedrig	ja	ja	ja	nein*	hoch*
Operationalisierung: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse						
MONALEESA-3	niedrig	ja	ja	ja	nein*	hoch*
Operationalisierung: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten						
MONALEESA-3	niedrig	ja	ja	ja	nein*	hoch*
Operationalisierung: Spezifische unerwünschte Ereignisse						
MONALEESA-3	niedrig	ja	ja	ja	nein*	hoch*
*Die mediane Follow-up-Zeit zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 03. November 2017 betrug 16,6 Monate in der Ribociclib + Fulvestrant-Gruppe und 12,3 Monate in der Placebo + Fulvestrant-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 + Fulvestrant-Arm aufgrund der längeren progressionsfreien Zeit relevant über der im Placebo + Fulvestrant-Arm lag (mediane Follow-up-Zeit für unerwünschte Ereignisse 16,6 Monate für Ribociclib + Fulvestrant vs. 12,3 Monate für Placebo + Fulvestrant), 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 [116,117].

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 Zensurierung 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 xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse unterschiedlichen Schweregrads

Verträglichkeit	MONALEESA-3	
	Datenschnitt 03. November 2017	
	Ribociclib 600 mg + Fulvestrant (N = 483)	Placebo + Fulvestrant (N = 241)
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Unerwünschte Ereignisse		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	479/483 (99,2)	231/241 (95,9)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	0,3 [0,2; 0,3]	0,5 [0,3; 0,5]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	1,67 [1,41; 1,97]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	378/483 (78,3)	71/241 (29,5)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	1,9 [1,2; 1,9]	n.e. [20,3; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	4,46 [3,45; 5,77]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	138/483 (28,6)	40/241 (16,6)
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 [†] [95%-KI]	1,72 [1,21; 2,45]	
p-Wert [‡]	0,002	

Verträglichkeit	MONALEESA-3	
	Ribociclib 600 mg + Fulvestrant (N = 483)	Placebo + Fulvestrant (N = 241)
Datenschnitt 03. November 2017		
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch* führten		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	83/483 (17,2)	15/241 (6,2)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [26,0; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [†] [95%-KI]	2,73 [1,58; 4,74]	
p-Wert [‡]	<0,001	
* Therapieabbruch definiert als Beendigung der Therapie mit Ribociclib bzw. Placebo, eine alleinige Beendigung der Fulvestrant-Behandlung war im Rahmen der Studie nicht gestattet.		
† Hazard-Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger endokriner Therapie (keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation vs. maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation) gemäß IRT.		
‡ p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger endokriner Therapie (keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation vs. maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation) gemäß IRT.		
Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; IRT, Interactive Response Technology; KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht		

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Spezifische unerwünschte Ereignisse

Verträglichkeit	MONALEESA-3	
	Ribociclib 600mg + Fulvestrant (N = 483)	Placebo + Fulvestrant (N = 241)
Datenschnitt 03. November 2017		
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, CTCAE-Grad 3/4)		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	221/483 (45,8)	5/241 (2,1)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	15,7 [10,2; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	29,17 [12,02; 70,80]	
p-Wert [‡]	< 0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Untersuchungen (SOC, CTCAE-Grad 3/4)		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	149/483 (30,8)	15/241 (6,2)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [25,8; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	5,59 [3,28; 9,51]	
p-Wert [‡]	< 0,001	

Verträglichkeit	MONALEESA-3	
	Ribociclib 600mg + Fulvestrant (N = 483)	Placebo + Fulvestrant (N = 241)
Datenschnitt 03. November 2017		
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	257/483 (53,2)	95/241 (39,4)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	9,0 [7,9; 10,4]	16,9 [10,1; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,49 [1,18; 1,89]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, CTCAE-Grad 3/4)		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	29/483 (6,0)	6/241 (2,5)
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] [†]	2,30 [0,95; 5,54]	
p-Wert [‡]	0,057	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen der Leber und Gallenblase (SOC)		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	17/483 (3,5)	8/241 (3,3)
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 [95%-KI] [†]	1,03 [0,44; 2,38]	
p-Wert [‡]	0,947	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Herzerkrankungen (SOC)		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	44/483 (9,1)	21/241 (8,7)
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 [95%-KI] [†]	0,98 [0,58; 1,65]	
p-Wert [‡]	0,932	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC)		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	267/483 (55,3)	161/241 (66,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	7,9 [6,3; 9,7]	4,6 [2,9; 5,6]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	0,67 [0,55; 0,81]	
p-Wert [‡]	<0,001	

Verträglichkeit	MONALEESA-3	
	Ribociclib 600mg + Fulvestrant (N = 483)	Placebo + Fulvestrant (N = 241)
Datenschnitt 03. November 2017		
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Augenerkrankungen (SOC)		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	101/483 (20,9)	23/241 (9,5)
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] [†]	2,26 [1,43; 3,55]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	374/483 (77,4)	141/241 (58,5)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	0,6 [0,5; 1,0]	7,9 [4,4; 10,2]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,88 [1,54; 2,28]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	273/483 (56,5)	62/241 (25,7)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	6,0 [4,6; 8,2]	n.e. [22,2; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	2,85 [2,16; 3,75]	
p-Wert [‡]	<0,001	
[†] Hazard-Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger endokriner Therapie (keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation vs. maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation) gemäß IRT. [‡] p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger endokriner Therapie (keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation vs. maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation) gemäß IRT. Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; IRT, Interactive Response Technology; KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht; SOC, System Organ Class		

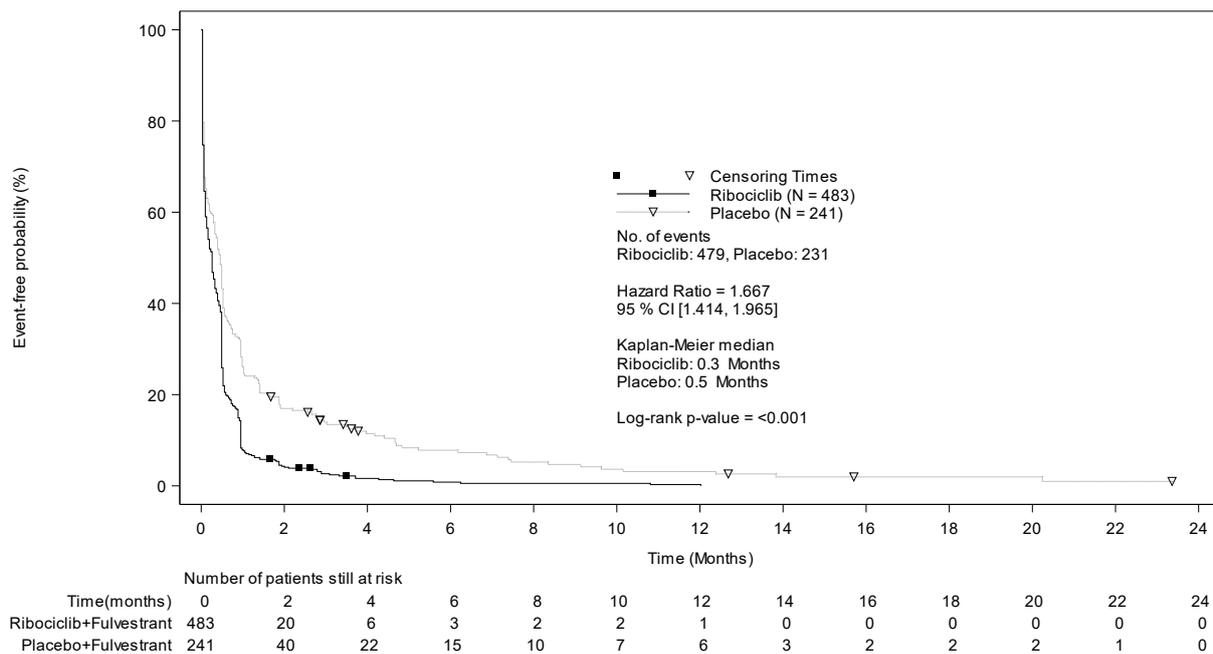


Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

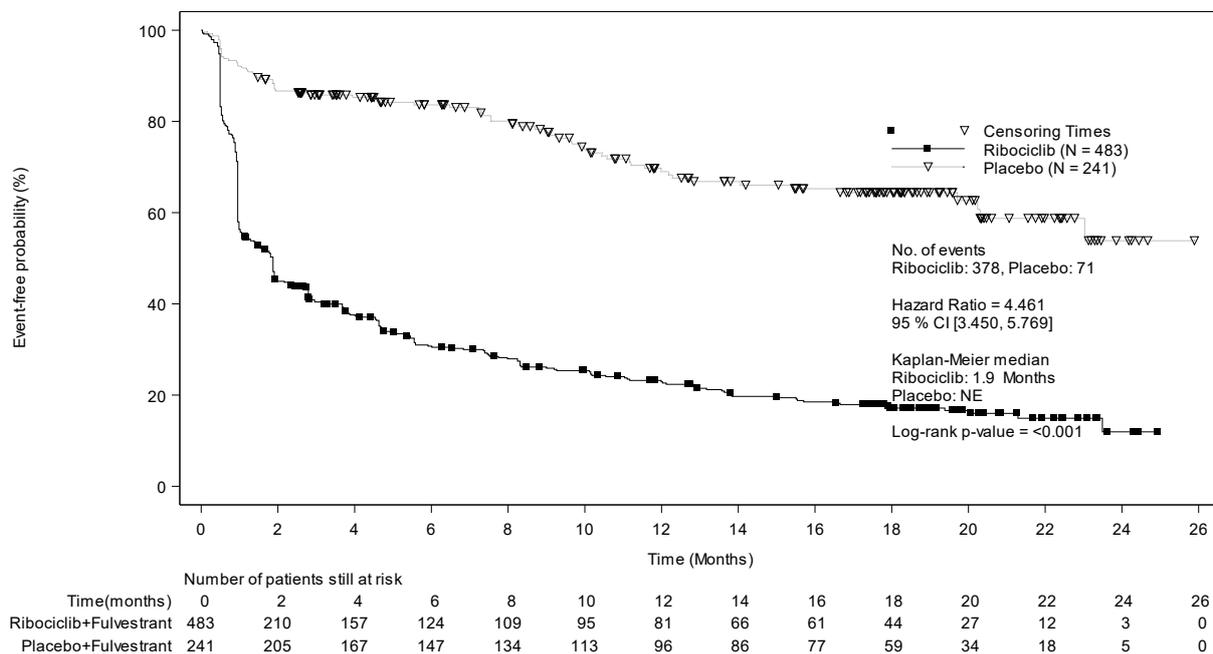


Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

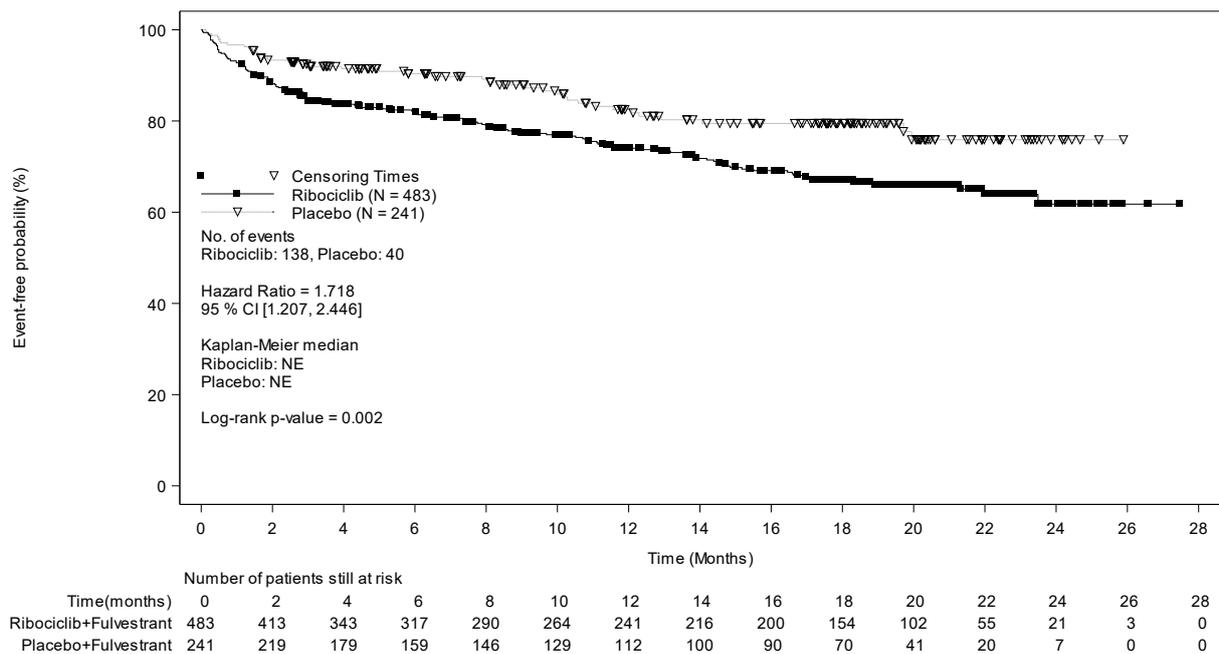


Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

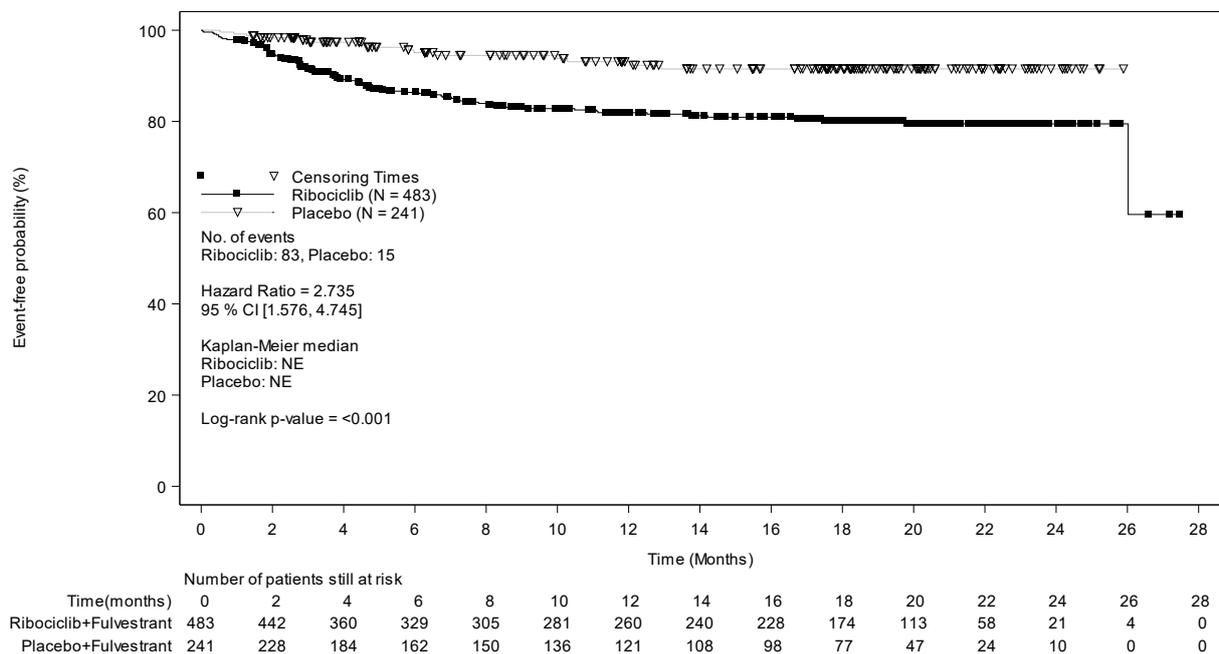


Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

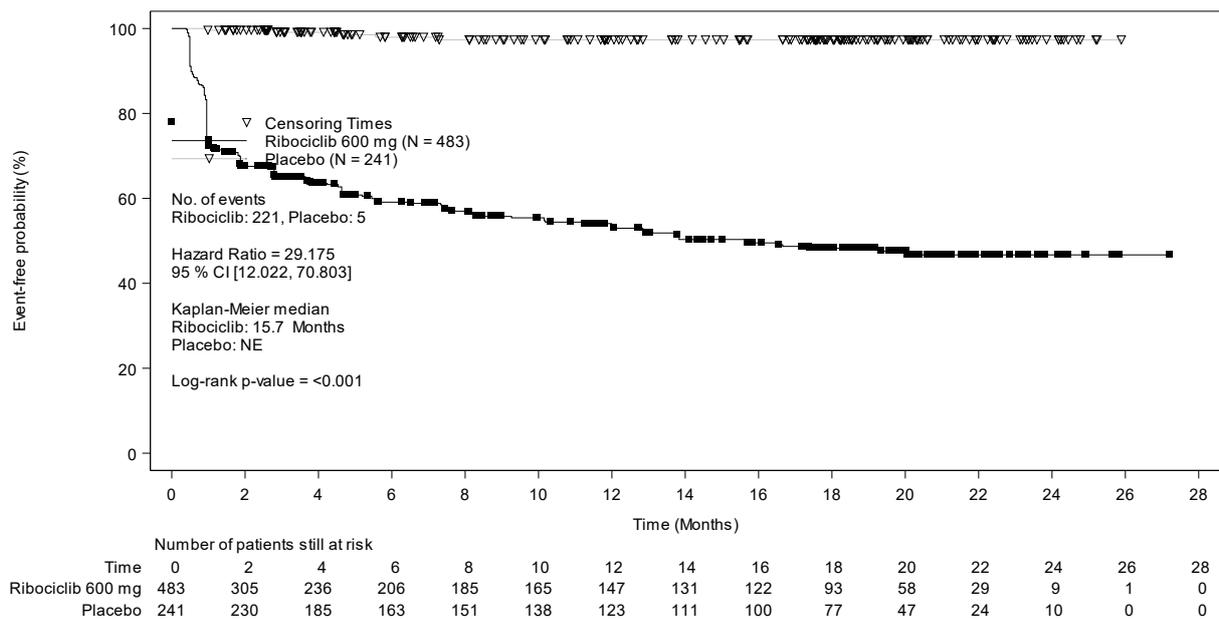


Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

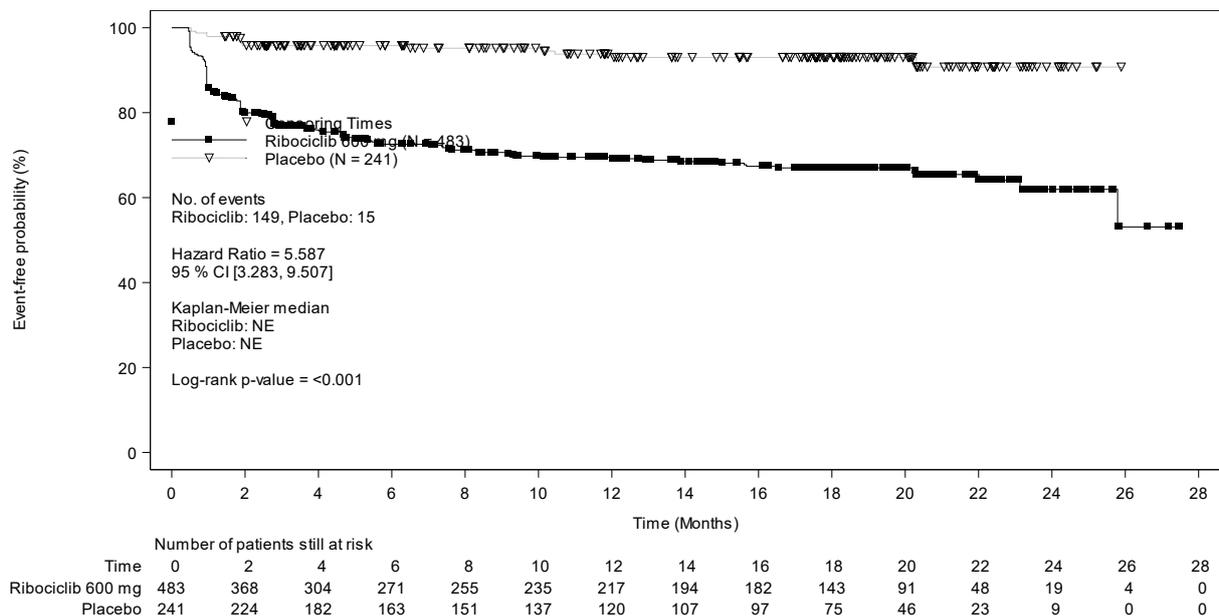


Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Untersuchungen (SOC, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

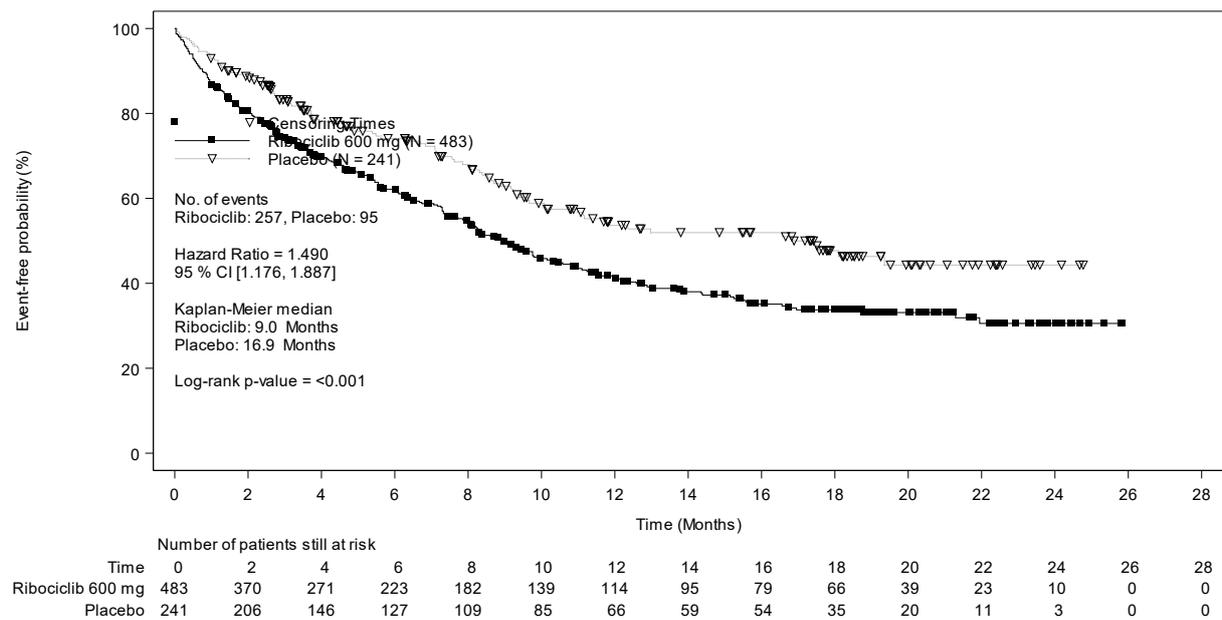


Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

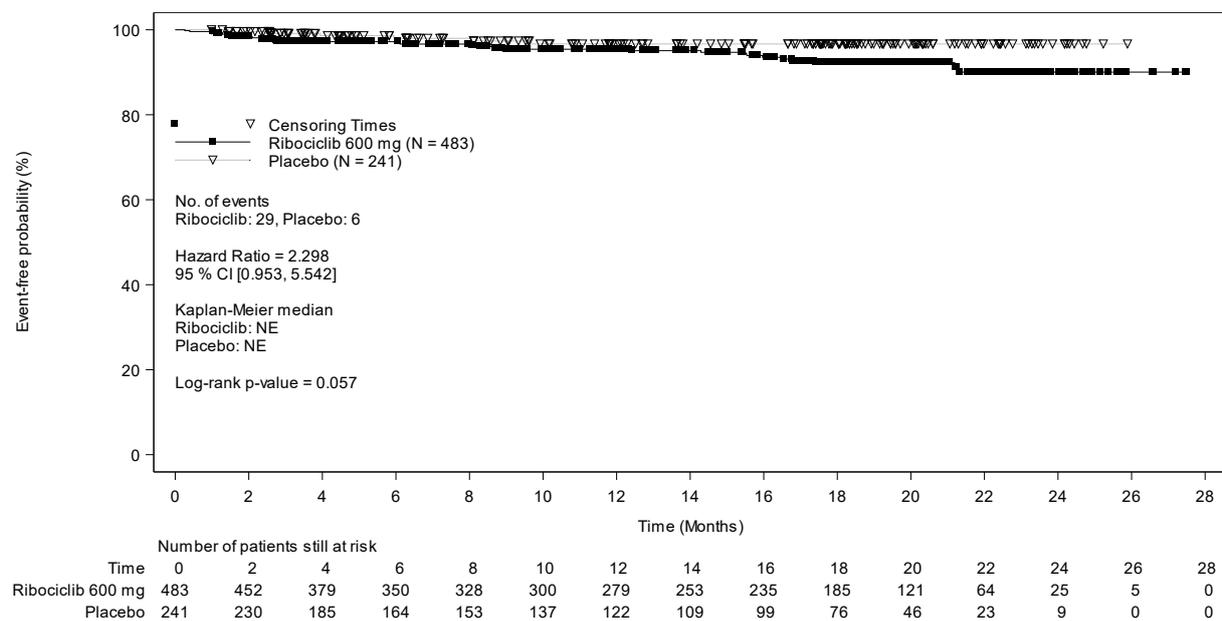


Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

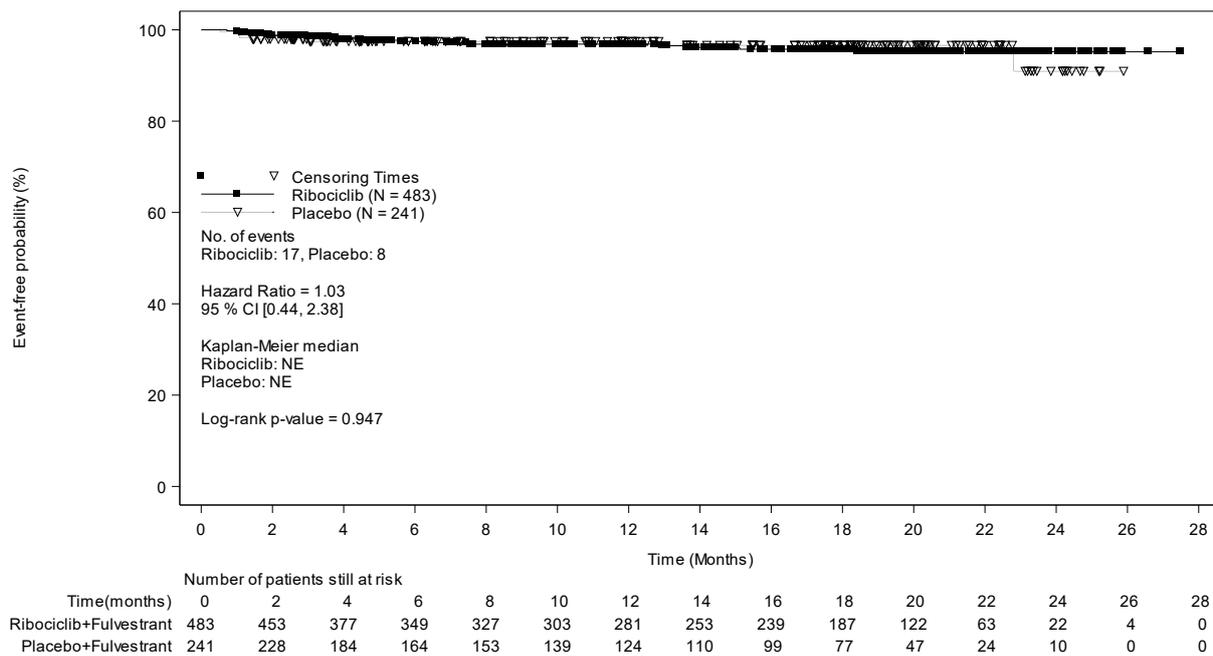


Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen der Leber und Gallenblase (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

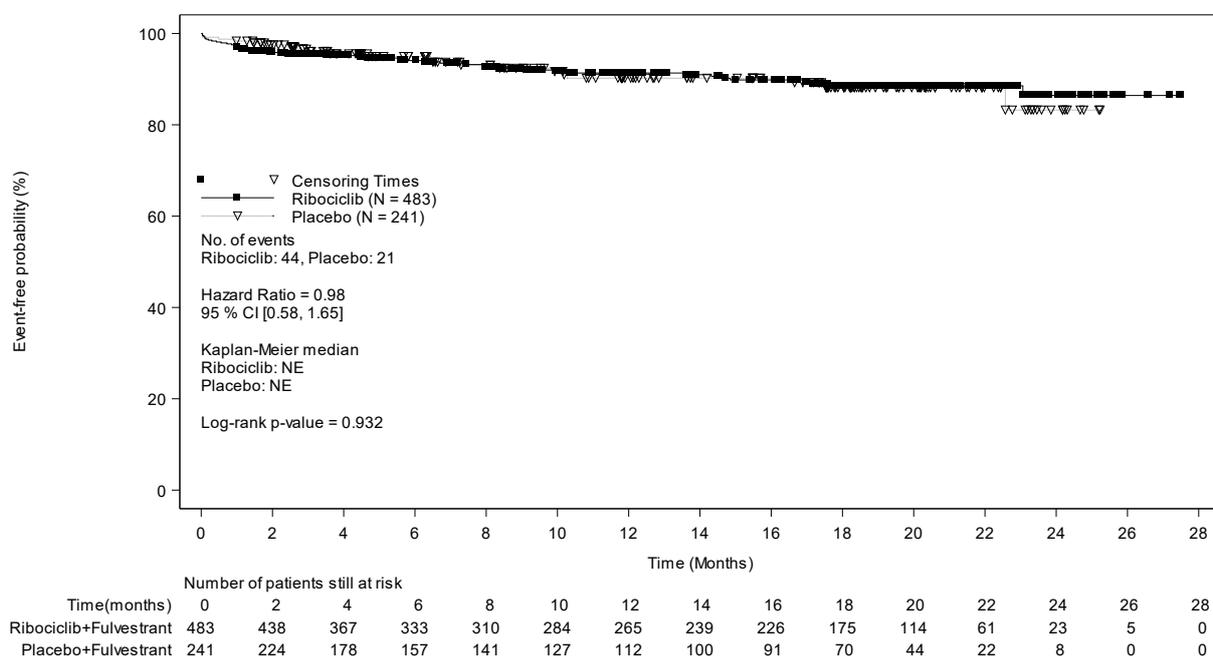


Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Herzerkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

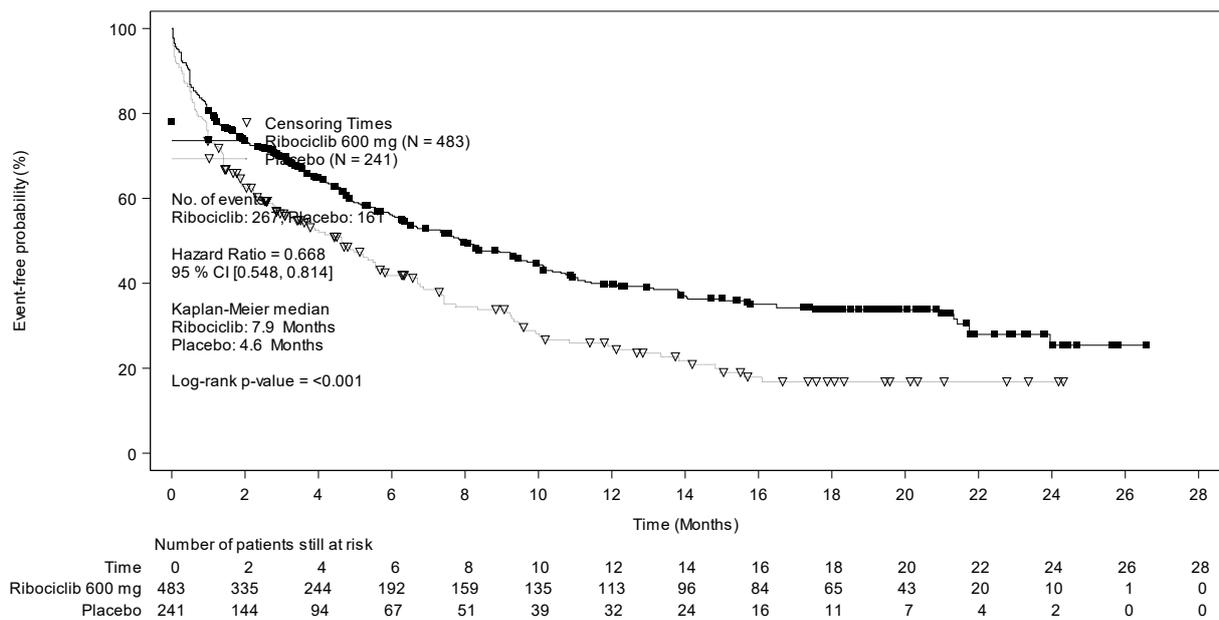


Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

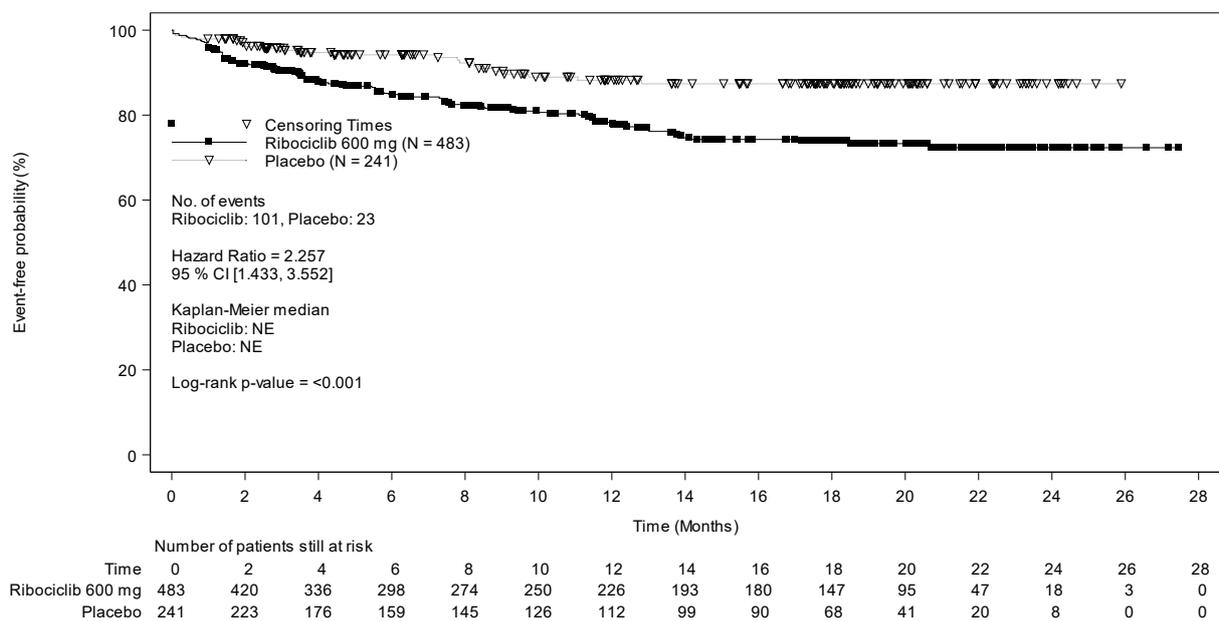


Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Augenerkrankungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

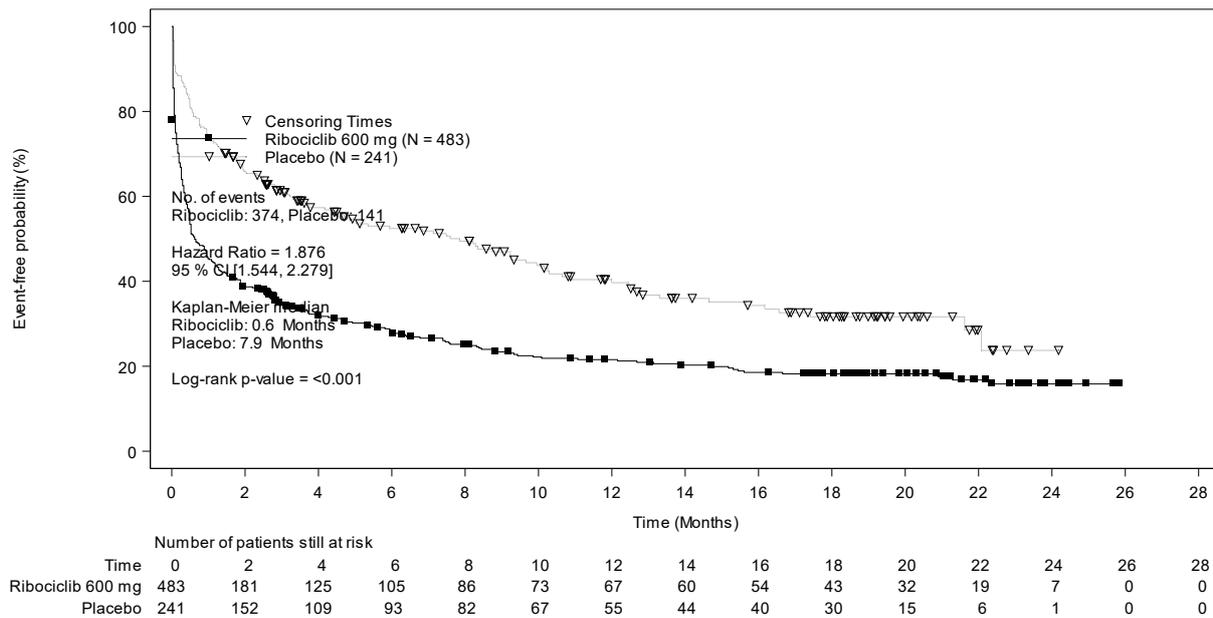


Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

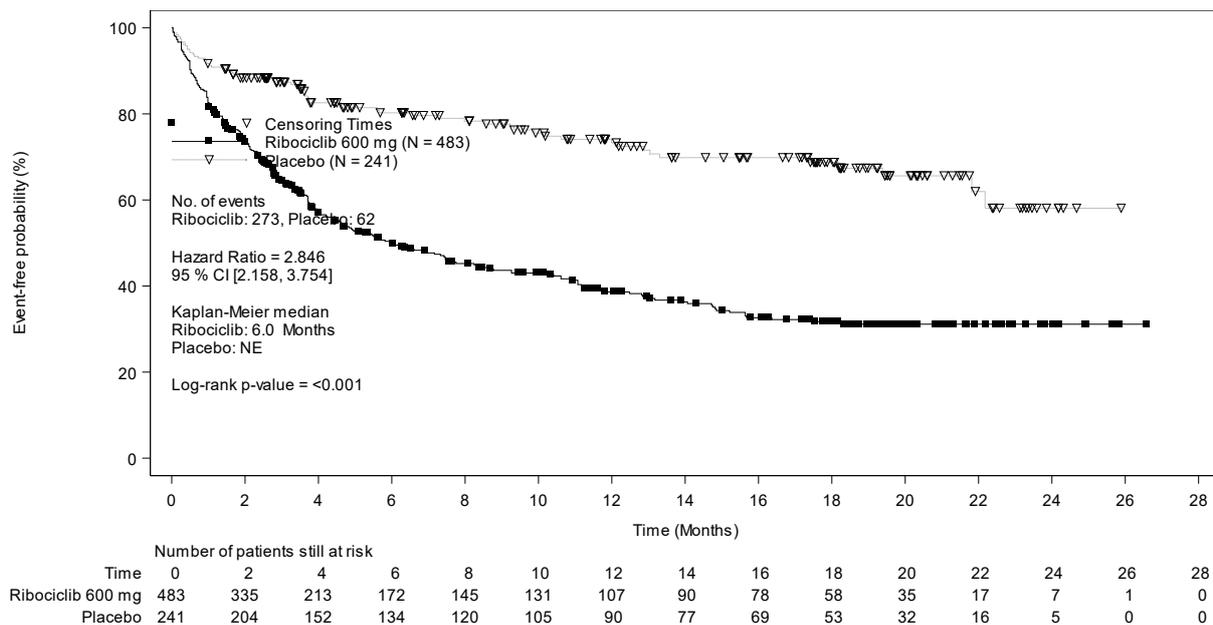


Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Evaluation der unerwünschten Ereignisse in der Studie MONALEESA-3 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. Da die mediane Behandlungs- und damit Beobachtungsdauer zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts im Ribociclib-Arm aufgrund der größeren Zahl der Therapieabbrecher in der Kontrollgruppe deutlich über der im Kontrollarm lag (mediane Follow-up-Zeit für unerwünschte Ereignisse 16,6 Monate für Ribociclib + Fulvestrant vs. 12,3 Monate für Placebo + Fulvestrant), wurde gemäß der Vorgehensweise des IQWiG für alle Operationalisierungen eine Auswertung der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses mit Hilfe von Überlebenszeitanalysen (Cox-Regression) durchgeführt [116,117]. Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in den Abbildungen auf S. 172 bis S. 174 dargestellt (Abbildung 4-26 bis Abbildung 4-31).

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden neben den Gesamtraten unerwünschter Ereignisse unterschiedlichen Schweregrads auch spezifische unerwünschte Ereignisse auf Ebene einzelner Systemorganklassen (SOC) betrachtet. Als Basis für die Auswahl dienten die in Anhang 4-G dargestellten Ereigniszeitanalysen zu unerwünschten Ereignissen unterschiedlichen Schweregrads jeweils nach SOC und PT²⁷. Die Auswahl für die Nutzenbewertung erfolgte dabei entsprechend der Methodik des IQWiG sowie der Bewertungspraxis des G-BA auf Basis der Häufigkeiten und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz [112–114]. Darüber hinaus wurden – was ebenfalls der Vorgehensweise des IQWiG in anderen Bewertungsverfahren entspricht – spezifische unerwünschte Ereignisse ausgewählt, die für die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind [112,113]. Da alle als relevant betrachteten PTs bereits in den dargestellten SOCen enthalten sind, wurden unerwünschte Ereignisse auf PT-Ebene für die vorliegende Bewertung nicht gesondert berücksichtigt.

Unerwünschte Ereignisse unterschiedlichen Schweregrads

Für nahezu alle Patientinnen in beiden Studienarmen der Studie MONALEESA-3 wurde ein unerwünschtes Ereignis dokumentiert (Ribociclib + Fulvestrant-Arm: 99,2 %, Placebo + Fulvestrant-Arm: 95,9 %). Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, traten unter Ribociclib + Fulvestrant statistisch signifikant früher auf als unter der Vergleichstherapie (HR = 4,46 [3,45; 5,77]; $p < 0,001$ bzw. HR = 1,72 [1,21; 2,45]; $p = 0,002$ bzw. HR = 2,73 [1,58; 4,74]; $p < 0,001$) (vgl. Tabelle 4-46).

Der beobachtete Effekt bezüglich schwerer unerwünschter Ereignisse war dabei überwiegend auf eine Veränderung des Blutbildes (hierbei v.a. Neutropenien) sowie die Erhöhung von Leberwerten zurückzuführen (vgl. Auswertungen zu „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ und „Untersuchungen“ der CTCAE-Grade 3/4 nach SOC in Tabelle 4-47 und Diskussion unten). Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, waren

²⁷ Dargestellt sind in Anhang 4-G Ereigniszeitanalysen für die häufigsten unerwünschten Ereignisse ($\geq 15\%$ in mindestens einem Studienarm), schweren unerwünschten Ereignisse der CTCAE-Grade 3/4 ($\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm), schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, (jeweils $\geq 2\%$ in mindestens einem Studienarm) jeweils auf SOC- und PT-Ebene.

ebenfalls maßgeblich durch eine Veränderung von Laborwerten bestimmt. Der häufigste Grund für einen Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen waren erhöhte Leberwerte: 35 Patientinnen (7,2 %) brachen die Behandlung aufgrund von erhöhten Alaninaminotransferase (ALT)- oder Aspartataminotransferase (AST)-Werten ab. Therapieabbrüche aufgrund von Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts waren nach Leberwerterhöhungen die häufigste Ursache für einen Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, aber mit einer Häufigkeit von 1,9 % (9 Patientinnen) insgesamt selten. Alle übrigen Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führten, waren überwiegend Einzelfälle mit ≤ 3 Fällen pro Ereignis.

Spezifische unerwünschte Ereignisse

Wie bereits erwähnt, ergab die Auswertung spezifischer unerwünschter Ereignisse für die Systemorganklassen „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad 3/4)“ sowie „Untersuchungen (CTCAE-Grade 3/4)“ einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten der Ribociclib-Fulvestrant-Kombinationstherapie (HR = 29,17 [12,02; 70,80] bzw. HR = 5,59 [3,28; 9,51]; jeweils $p < 0,001$). Beide Effekte waren maßgeblich bedingt durch das vermehrte Auftreten von Neutropenien bzw. (in geringerem Umfang) Leukopenien im Ribociclib-Arm, die bei 53,4 % bzw. 14,1 %²⁸ der Patientinnen diagnostiziert wurden [20].

Neutropenien und Leukopenien werden mittels labortechnischer Verfahren diagnostiziert und sind nicht unmittelbar für die Patientinnen wahrnehmbar. Das für die Patientinnen spürbare Konzept zur Abbildung von Neutropenien und Leukopenien sind Infektionen. Für die SOC-Klasse „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ribociclib + Fulvestrant, allerdings war das Ausmaß des Effekts nur gering (HR = 1,49 [1,18; 1,89]; $p < 0,001$). Infektionen und parasitäre Erkrankungen der CTCAE-Grade 3 und 4 traten lediglich bei 6,0 % der Patientinnen in der Ribociclib-Gruppe bzw. bei 2,5 % der Patientinnen im Komparatorarm auf [20], ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen war nicht festzustellen (HR = 2,30 [0,95; 5,54]; $p = 0,057$). Die am häufigsten berichteten Infektionen waren Entzündungen der Nase und des Rachens (Nasopharyngitis), Infektionen der oberen Atemwege und Harnwegsinfekte. Lediglich eine Patientin beendete aufgrund einer Infektion die Behandlung mit Ribociclib + Fulvestrant [20].

Auch wenn Neutropenien der CTCAE-Grade 3 und 4 per se nicht symptomatisch sind, so sind sie – wie auch der G-BA feststellt – dennoch therapie- und bewertungsrelevant, weil unmittelbare Konsequenzen für die Patientin folgen, zu denen unter anderem Maßnahmen zählen, die zwingend ergriffen werden müssen, wie z.B. Kontrolluntersuchungen in kurzen Zeitabständen oder die Anwendung von Granulozyten-stimulierenden Faktoren, um der Neutropenie entgegenzuwirken bzw. einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes, z. B. dem Übergang in eine febrile Neutropenie, vorzubeugen [37]. Eine Behandlung mit Kolonie-stimulierenden

²⁸ Angabe basierend auf den CMQ (Customized MedDRA Query)-Begriffen „Neutropenie (CTCAE-Grad 3/4)“ und „Leukopenie (CTCAE-Grad 3/4)“

Faktoren wurde in der MONALEESA-3-Studie lediglich bei 6,8 % der Patientinnen im Ribociclib-Arm durchgeführt [20]. Generell sind unter der Therapie mit Ribociclib auftretende Neutropenien transient und reversibel. So konnten Grad 3/4-Neutropenien durch Dosisreduktionen oder kurzzeitige Therapieunterbrechungen im Median nach 1,1 Wochen wieder auf einen Grad ≤ 2 verbessert werden [20]. Febrile Neutropenien traten unter der Therapie mit Ribociclib in der MONALEESA-3-Studie mit einer Häufigkeit von 1,0 % der Patientinnen nur selten auf, bildeten sich in allen Fällen durch Dosisreduktionen oder eine transiente Therapieunterbrechung wieder zurück und bewirkten in keinem Fall einen Therapieabbruch [20].

Neben der Verminderung der Neutrophilen- bzw. Leukozyten-Zahl ist der Effekt zuungunsten von Ribociclib bezüglich der Systemorganklasse „Untersuchungen (CTCAE-Grad 3/4)“ insbesondere auf eine Erhöhung der Blutwerte für die Aminotransferasen ALT und AST zurückzuführen, die bei 8,5 % bzw. 6,0 % der Patientinnen im Ribociclib-Arm festgestellt wurde [20]. Auch eine Erhöhung der Leberwerte ist für die betroffene Patientin nicht direkt spürbar, kann jedoch als Indikator für eine Störung der Leberfunktion gewertet werden. Insgesamt erfüllten nur 6 Patientinnen in der Ribociclib-Gruppe die biochemischen Kriterien für eine mögliche Leberschädigung entsprechend der Definition nach Hy's Law, bestätigte Hy's-Law-Fälle lagen lediglich bei 2 Patientinnen vor. In beiden Fällen normalisierten sich die Leberwerte nach Absetzen der Therapie wieder [20]. Für die Systemorganklasse „Erkrankungen der Leber und Gallenblase“, die die für die Patientinnen unmittelbar spürbaren Folgen der Hepatotoxizität erfasst, ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR = 1,03 [0,44; 2,38]; p = 0,947).

QT-Verlängerungen, die von der EMA als besonderes Sicherheitsrisiko von Ribociclib eingestuft werden, wurden ebenfalls über den SOC-Begriff „Untersuchungen“ erfasst. Eine QT-Verlängerung der CTCAE-Grade 3 oder 4, die das IQWiG im Gegensatz zu einem Grad-1/2-Ereignis als patientenrelevant einstuft [142], trat unter der Therapie mit Ribociclib + Fulvestrant mit einer Häufigkeit von 1,4 % allerdings nur selten auf [20]. Alle beobachteten EKG-Veränderungen waren durch Dosisreduktionen oder Unterbrechung bzw. Absetzen der Therapie ohne weitere Maßnahmen reversibel [6,143]. Für den SOC-Begriff „Herzkrankungen“, über den patientenrelevante kardiale Ereignisse erfasst werden, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR = 0,98 [0,58; 1,65]; p = 0,932).

In Bezug auf weitere im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung untersuchte spezifische unerwünschte Ereignisse zeigte sich für den SOC-Begriff „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ ein statistisch signifikanter Vorteil von Ribociclib + Fulvestrant (HR = 0,67 [0,55; 0,81]; p < 0,001) (Tabelle 4-47), der vor allem auf eine Verringerung der Rate muskuloskelettaler Schmerzen unter Ribociclib zurückzuführen war. Statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Ribociclib + Fulvestrant ergaben sich für die Systemorganklassen „Augenerkrankungen“ (HR = 2,26 [1,43; 3,55]; p < 0,001), „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (HR = 1,88 [1,54; 2,28]; p < 0,001) sowie „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ (HR = 2,85 [2,16; 3,75]; p < 0,001) (Tabelle 4-47).

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 transiente Veränderungen von Laborparametern (insbesondere Neutropenien und Leukopenien sowie die Erhöhung von Leberwerten) bedingt. Diese sind zwar therapie- und bewertungsrelevant, da Maßnahmen ergriffen werden müssen, um dem jeweiligen Ereignis entgegenzuwirken, allerdings bleiben sie in der Regel ohne für die Patientinnen spürbare Konsequenzen. Bei Betrachtung von SOCs, die die patientenrelevanten Konzepte dieser Veränderungen und somit für die Patientinnen direkt wahrnehmbare Ereignisse erfassen, ergaben sich dagegen keine bzw. nur geringe Unterschiede zuungunsten von Ribociclib. Da die Wirkung von Ribociclib nicht wie die einer Chemotherapie auf einer unspezifischen Zytotoxizität beruht, sondern auf einem reversiblen Eingriff in den Zellzyklus, sind die Nebenwirkungen – wie auch die EMA im European Public Assessment Report (EPAR) feststellt – reversibel und lassen sich durch Dosisreduktionen und -unterbrechungen gut kontrollieren [143]. Insbesondere führten die unerwünschten Ereignisse im Ribociclib + Fulvestrant-Arm im Vergleich zur alleinigen Behandlung mit Fulvestrant nicht zu einer Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des allgemeinen Gesundheitszustandes (siehe Abschnitte 4.3.1.3.1.8 und 4.3.1.3.1.9). Das Sicherheitsprofil war außerdem konsistent mit Beobachtungen aus früheren Studien, neue oder unerwartete Sicherheitsrisiken traten nicht auf. 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 85 %) der Patientinnen kaukasischer Abstammung sind. Die Mehrzahl der Patientinnen wurden in Zentren in Europa, Australien und Nordamerika behandelt (über 87 %, s. auch Details in Tabelle 4-93 in Anhang 4-E), d. h. in Ländern, in denen die medizinischen Versorgungsstandards hoch und mit denen in Deutschland vergleichbar sind. Im Rahmen der durchgeführten Subgruppenanalysen zeigten sich zudem keine Effektmodifikationen durch das Merkmal „Rasse“ (kaukasisch vs. asiatisch vs. andere) und auch für die Subgruppe der in Europa/Australien bzw. in Nordamerika behandelten

Patientinnen ergaben sich keine von der Gesamtpopulation abweichenden Ergebnisse (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

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, Geschlecht²⁹, Krankheitsschwere bzw. -stadium sowie Zentrums- und Ländereffekte zu erfüllen, wurden für alle patientenrelevanten Endpunkte Subgruppenanalysen nach den folgenden Merkmalen durchgeführt:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Vorherige endokrine Therapie (keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation (A)/maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation (B))
- Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein)
- Vorherige Chemotherapie (ja vs. nein)
- Region (Europa/Australien vs. Nordamerika vs. Asien vs. Lateinamerika vs. andere)

²⁹ Eine Untersuchung des Geschlechts als potenzieller Effektmodifikation erübrigt sich für die vorliegende Untersuchung. In die Studie MONALEESA-3 wurden ausschließlich weibliche Patienten eingeschlossen. Dies ergibt sich aus geschlechtsspezifischen Besonderheiten der Erkrankung

Wie in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben, wurden darüber hinaus a priori geplante Subgruppenanalysen zu weiteren Faktoren für die Endpunkte „Progressionsfreies Überleben“ sowie Endpunkte aus dem Komplex „Verträglichkeit“ berichtet.

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 daran wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Vorgehensweise jeweils für Subgruppenanalysen mit einem Interaktions-p-Wert von $< 0,05$ 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 4-48: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Interaktionstests

Endpunkt Merkmal	Interaktionstest (p-Wert)*
Gesamtüberleben	
Alter (< 65 Jahre vs. \geq 65 Jahre)	0,335
Vorherige endokrine Therapie (A vs. B) nach CRF [§]	0,702
Vorherige Chemotherapie (ja vs. nein)	0,403
Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein)	0,664
Region (Europa/Australien vs. Nordamerika vs. Asien vs. Lateinamerika vs. andere)	0,694
* Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm $\text{Behandlung}^* \text{Subgruppenvariable}$	
[§] vgl. Definition in Abschnitt 4.2.5.5	
Abkürzungen: CRF, Case Report Form	

4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen zum progressionsfreien Überleben – RCT

Tabelle 4-49: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Interaktionstests

Endpunkt Merkmal	Interaktionstest (p-Wert)*
Progressionsfreies Überleben	
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,898 [§]
Vorherige endokrine Therapie (A versus B) auf CRF-Daten basierend [§]	0,951 [§]
Vorherige endokrine Therapie (A versus Bi versus Bii+Biii) auf CRF-Daten basierend	0,925 [§]
Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein)	0,594 [§]
Anzahl Metastasen-Lokalisationen (< 3 vs. ≥ 3)	0,947 [§]
Vorherige Chemotherapie (ja vs. nein)	0,813 [§]
Krankheitsstadium bei letzter Therapie ((neo) adjuvant vs. metastasiert)	0,405 [§]
Krankheitsfreies Intervall (de novo vs. ≤ 12 Monate vs. > 12 Monate)	0,847 [§]
Baseline ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,910 [§]
Region (Europa/Australien vs. Nordamerika vs. Asien vs. Lateinamerika vs. andere)	0,232 [§]
Rasse (asiatisch vs. nicht asiatisch)	0,062 [§]
Rasse (kaukasisch vs. asiatisch vs. andere)	0,144 [§]
Vorherige Therapie mit Tamoxifen (ja vs. nein)	0,772 [§]
Vorherige Therapie mit AI (ja vs. nein)	0,289 [§]
Zuletzt erhaltene vorherige Therapie mit AI/Tamoxifen (ja vs. nein)	0,222 [§]
Progesteron-Rezeptor-Status (+ vs. -)	0,617 [§]
Östrogen-Rezeptor- und Progesteron-Rezeptor-Status (++) vs. andere)	0,500 [§]
Ausschließliches Vorliegen von Knochenläsionen (ja vs. nein)	0,064 [§]
PIK3CA basierend auf ctDNA (circulating tumor DNA) (mutiert vs. Wildtyp)	0,379 [§]
ESR1 basierend auf ctDNA (mutiert vs. Wildtyp)	0,994 [§]
Ki67-Protein durch Immunohistochemie (IHC) (niedrig [≤ 14 % positive Zellen] vs. hoch [> 14 % positive Zellen])	0,596 [§]
Gesamt-Retinoblastom (Rb)-Protein durch IHC (niedrig [< 10 %] vs. hoch [≥ 10 %])	0,161 [§]
p16 (CDK Inhibitor 2A)-Protein durch IHC (≤ Median vs. > Median)	0,071 [§]
CCND1 (Cyclin D1)-mRNA durch Nanostring (≤ Median vs. > Median)	0,625 [§]
CDKN2A (CDK Inhibitor 2A)-mRNA (Messenger Ribonukleinsäure) durch Nanostring (≤ Median vs. > Median)	0,113 [§]
ESR1 (ER)-mRNA durch Nanostring (≤ Median vs. > Median)	0,275 [§]
Status der vorherigen endokrinen Therapie (Behandlungsnaiv vs. Progression während oder innerhalb von 12 Monaten vs. Progression ≥ 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie vs. Vorbehandlung in der fortgeschrittenen Situation)	0,490 [§]

Endpunkt Merkmal	Interaktionstest (p-Wert)*
<p>* Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable</p> <p>§ vgl. Definition in Abschnitt 4.2.5.5</p> <p>§ a priori geplante Subgruppenanalyse</p> <p>Abkürzungen: AI, Aromataseinhibitor; CDK, Cyclin dependent kinase; CRF, Case Report Form; ctDNA, Circulating Tumor DNA; DNA, deoxyribonucleic acid; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; ESR1, Östrogenrezeptor 1; IHC, Immunhistochemie; IRT, Interactive Response Technology; mRNA, messenger Ribonukleinsäure; PI3K, Phosphoinositid-3-Kinasen; Rb, Retinoblastom</p>	

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen zum progressionsfreien Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie (PFS2) – RCT

Tabelle 4-50: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie (PFS2)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Interaktionstests

Endpunkt Merkmal	Interaktionstest (p-Wert)*
Progressionsfreies Überleben (PFS2)	
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,254
Vorherige endokrine Therapie (A vs. B) nach CRF [§]	0,995
Vorherige Chemotherapie (ja vs. nein)	0,825
Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein)	0,834
Region (Europa/Australien vs. Nordamerika vs. Asien vs. Lateinamerika vs. andere)	0,302
<p>* Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable</p> <p>§ vgl. Definition in Abschnitt 4.2.5.5</p> <p>Abkürzungen: CRF, Case Report Form</p>	

4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen zur Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie – RCT

Tabelle 4-51: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Interaktionstests

Endpunkt Merkmal	Interaktionstest (p-Wert)*
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie	
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,427
Vorherige endokrine Therapie (A vs. B) nach CRF [§]	0,384
Vorherige Chemotherapie (ja vs. nein)	0,395
Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein)	0,613
Region (Europa/Australien vs. Nordamerika vs. Asien vs. Lateinamerika vs. andere)	0,380
* Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable	
§ vgl. Definition in Abschnitt 4.2.5.5	
Abkürzungen: CRF, Case Report Form	

4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalysen zum Tumoransprechen – RCT

Tabelle 4-52: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Tumoransprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Interaktionstests

Endpunkt Merkmal	Interaktionstest (p-Wert)*
Gesamtansprechrates (ORR)	
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,986
Vorherige endokrine Therapie (A vs. B) nach CRF [§]	0,627
Vorherige Chemotherapie (ja vs. nein)	0,463
Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein)	0,539
Region (Europa/Australien vs. Nordamerika vs. Asien vs. Lateinamerika vs. andere)	0,892
* Basierend auf einer Erweiterung des logistischen Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable	
§ vgl. Definition in Abschnitt 4.2.5.5	
Abkürzungen: CRF, Case Report Form; ORR, objective response rate	

4.3.1.3.2.6 Subgruppenanalysen zur Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) – RCT

Tabelle 4-53: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Interaktionstests

Endpunkt Merkmal	Interaktionstest (p-Wert)*							
Zeit bis zur Verschlechterung [§] der Krankheitssymptomatik								
EORTC QLQ-C30	Fatigue	Übelkeit/Erbrechen	Schmerzen	Dyspnoe	Schlaflosigkeit	Appetitverlust	Obstipation	Diarrhö
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,255	0,419	0,591	0,651	0,827	0,847	0,042 [†]	1,000
Vorherige endokrine Therapie (A vs. B) nach CRF [§]	0,497	0,131	0,116	0,910	0,568	0,706	0,811	1,000
Vorherige Chemotherapie (ja vs. nein)	0,969	0,459	0,929	0,693	0,287	0,912	0,838	1,000
Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein)	0,822	0,933	0,169	0,238	0,248	0,565	0,878	1,000
Region (Europa/Australien vs. Nordamerika vs. Asien vs. Lateinamerika vs. andere)	0,612	0,999	0,327	0,998	0,882	0,975	1,000	1,000
<p>* Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable</p> <p>[§] vgl. Definition in Abschnitt 4.2.5.5</p> <p>[†] Der Interaktions-p-Wert nimmt einen Wert < 0,05 an. Für keine der beiden Subgruppen (< 65 Jahre und ≥ 65 Jahre) lag jedoch ein statistisch signifikanter Effekt vor. Gemäß der in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Methodik wurde deshalb von der Darstellung der Ergebnisse auf Subgruppenebene abgesehen.</p> <p>[§] Eine Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.</p> <p>Abkürzung: CRF, Case Report Form; EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30</p>								

4.3.1.3.2.7 Subgruppenanalysen zur Krankheitssymptomatik (BPI-SF) – RCT

Tabelle 4-54: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (BPI-SF)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Interaktionstests

Endpunkt Merkmal	Interaktionstest (p-Wert)*
Zeit bis zur Verschlechterung[§] der Krankheitssymptomatik (BPI-SF)	
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,286
Vorherige endokrine Therapie (A vs. B) nach CRF [§]	0,231
Vorherige Chemotherapie (ja vs. nein)	0,179
Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein)	0,763
Region (Europa/Australien vs. Nordamerika vs. Asien vs. Lateinamerika vs. andere)	0,213
* Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable	
[§] vgl. Definition in Abschnitt 4.2.5.5	
[§] Eine Zunahme des Scores um mindestens 2 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.	
Abkürzungen: CRF, Case Report Form	

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

Tabelle 4-55: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Interaktionstests

Endpunkt Merkmal	Interaktionstest (p-Wert)*
Zeit bis zur Verschlechterung[§] des Gesundheitszustandes (EQ-5D VAS)	
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,889
Vorherige endokrine Therapie (A vs. B) nach CRF [§]	0,451
Vorherige Chemotherapie (ja vs. nein)	0,220
Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein)	0,337
Region (Europa/Australien vs. Nordamerika vs. Asien vs. Lateinamerika vs. andere)	0,558
* Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable	
[§] vgl. Definition in Abschnitt 4.2.5.5	
[§] Eine Verminderung des Scores um 7 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.	
Abkürzungen: CRF, Case Report Form	

4.3.1.3.2.9 Subgruppenanalysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) – RCT

Tabelle 4-56: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Interaktionstests

Endpunkt Merkmal	Interaktionstest (p-Wert)*					
Zeit bis zur Verschlechterung[§] der gesundheitsbezogenen Lebensqualität						
EORTC QLQ-C30	Allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität	Körperliche Funktion	Rollenfunktion	Emotionale Funktion	Kognitive Funktion	Soziale Funktion
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,165	0,062	0,129	0,148	0,929	0,742
Vorherige endokrine Therapie (A vs. B) nach CRF [§]	0,620	0,187	0,613	0,216	0,809	0,568
Vorherige Chemotherapie (ja vs. nein)	0,740	0,996	0,400	0,925	0,467	0,799
Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein)	0,291	0,544	0,245	0,252	0,912	0,882
Region (Europa/Australien vs. Nordamerika vs. Asien vs. Lateinamerika vs. andere)	0,909	0,921	0,826	0,895	0,579	0,898
<p>*Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable</p> <p>[§] vgl. Definition in Abschnitt 4.2.5.5</p> <p>[§] Eine Verminderung des Scores um 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.</p> <p>Abkürzung: CRF, Case Report Form; EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30</p>						

4.3.1.3.2.10 Subgruppenanalysen zur Verträglichkeit – RCT

Tabelle 4-57: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse unterschiedlichen Schweregrads: Interaktionstests

Endpunkt Merkmal	Interaktionstest (p-Wert)*
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)	
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,039[§]
Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)	0,173 [§]
Vorherige endokrine Therapie (A vs. B) nach CRF [§]	0,255 [§]

Endpunkt Merkmal	Interaktionstest (p-Wert)*
Vorherige Chemotherapie (ja vs. nein)	0,189 [§]
Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein)	0,181 [§]
Rasse (asiatisch vs. nicht asiatisch)	0,019[§]
Rasse (kaukasisch vs. asiatisch vs. andere)	0,065 [§]
Region (Europa/Australien vs. Nordamerika vs. Asien vs. Lateinamerika vs. andere)	0,016[§]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,125 [§]
Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)	0,992 [§]
Vorherige endokrine Therapie (A vs. B) nach CRF [§]	0,484 [§]
Vorherige Chemotherapie (ja vs. nein)	0,334 [§]
Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein)	0,882 [§]
Rasse (asiatisch vs. nicht asiatisch)	0,829 [§]
Rasse (kaukasisch vs. asiatisch vs. andere)	0,966 [§]
Region (Europa/Australien vs. Nordamerika vs. Asien vs. Lateinamerika vs. andere)	0,807 [§]
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch** führten	
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,291 [§]
Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)	0,564 [§]
Vorherige endokrine Therapie (A vs. B) nach CRF [§]	0,928 [§]
Vorherige Chemotherapie (ja vs. nein)	0,012[§]
Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein)	0,250 [§]
Rasse (asiatisch vs. nicht asiatisch)	0,694 [§]
Rasse (kaukasisch vs. asiatisch vs. andere)	0,933 [§]
Region (Europa/Australien vs. Nordamerika vs. Asien vs. Lateinamerika vs. andere)	0,149 [§]
<p>* Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable</p> <p>** Therapieabbruch definiert als Beendigung der Therapie mit Ribociclib bzw. Placebo, eine alleinige Beendigung der Fulvestrant-Behandlung war im Rahmen der Studie nicht gestattet.</p> <p>[§] vgl. Definition in Abschnitt 4.2.5.5</p> <p>[§] a priori geplante Subgruppenanalyse</p> <p>Interaktionstests mit einem p-Wert < 0,05 sind fett markiert. Für diese Merkmale sind zusätzlich auch die Ergebnisse der einzelnen Subgruppen in Tabelle 4-58 dargestellt.</p> <p>Abkürzungen: CRF, Case Report Form; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events</p>	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-58: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse unterschiedlichen Schweregrads: Ergebnisse der einzelnen Subgruppen

Endpunkt Merkmal Subgruppe	IA-Test p-Wert*	Ribociclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Ribociclib vs. Placebo HR [95 %-KI] [†] p-Wert [‡]
		N	Median [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Median [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)						
Alter	0,039					
< 65 Jahre		257	1,9 [1,08; 2,27] 200 (77,8)	128	n.e. [23,03; n.e.] 29 (22,7)	5,88 [3,96; 8,72] <0,001
≥ 65 Jahre		226	1,8 [0,95; 2,79] 178 (78,8)	113	n.e. [11,99; n.e.] 42 (37,2)	3,39 [2,40; 4,79] <0,001
Rasse	0,019					
asiatisch		45	1,0 [0,85; 0,99] 39 (86,7)	18	n.e. [n.e.; n.e.] 2 (11,1)	17,47 [4,15; 73,48] <0,001
nicht asiatisch		413	1,9 [1,41; 2,69] 319 (77,2)	215	n.e. [20,24; n.e.] 68 (31,6)	3,94 [3,02; 5,14] <0,001
Region	0,016					
Europa/Australien		346	1,9 [1,12; 2,17] 277 (80,1)	172	n.e. [23,03; n.e.] 50 (29,1)	4,76 [3,51; 6,46] <0,001
Nordamerika		69	3,0 [1,02; 7,75] 48 (69,6)	43	19,7 [7,56; n.e.] 18 (41,9)	2,23 [1,25; 3,99] 0,005
Asien		40	1,0 [0,85; 0,95] 35 (87,5)	16	n.e. [n.e.; n.e.] 2 (12,5)	15,89 [3,76; 67,19] <0,001
Lateinamerika		6	n.e. [0,56; n.e.] 3 (50,0)	3	n.e. [0,03; n.e.] 1 (33,3)	0,97 [0,09; 10,98] 0,984
andere		22	2,8 [0,89; 20,07] 15 (68,2)	7	n.e. [n.e.; n.e.] 0 (0,0)	667 · 10 ⁵ [0,00; NE] 0,007

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Merkmal Subgruppe	IA-Test p-Wert*	Ribociclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Ribociclib vs. Placebo HR [95 %-KI] † p-Wert‡
		N	Median [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Median [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch** führten						
Vorherige Chemotherapie	0,012					
ja		264	n.e. [n.e.; n.e.] 42 (15,9)	126	n.e. [n.e.; n.e.] 13 (10,3)	1,49 [0,80; 2,79] 0,206
nein		219	n.e. [26,02; n.e.] 41 (18,7)	115	n.e. [n.e.; n.e.] 2 (1,7)	11,19 [2,70; 46,35] <0,001
<p>* Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable</p> <p>** Therapieabbruch definiert als Beendigung der Therapie mit Ribociclib bzw. Placebo, eine alleinige Beendigung der Fulvestrant-Behandlung war im Rahmen der Studie nicht gestattet.</p> <p>† Hazard-Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger endokriner Therapie (keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation vs. maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation) gemäß IRT.</p> <p>‡ p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger endokriner Therapie (keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation vs. maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation) gemäß IRT.</p> <p>Abkürzungen: HR, Hazard Ratio; IA-Test, Interaktionstest; IRT, Interactive Response Technology; KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht</p>						

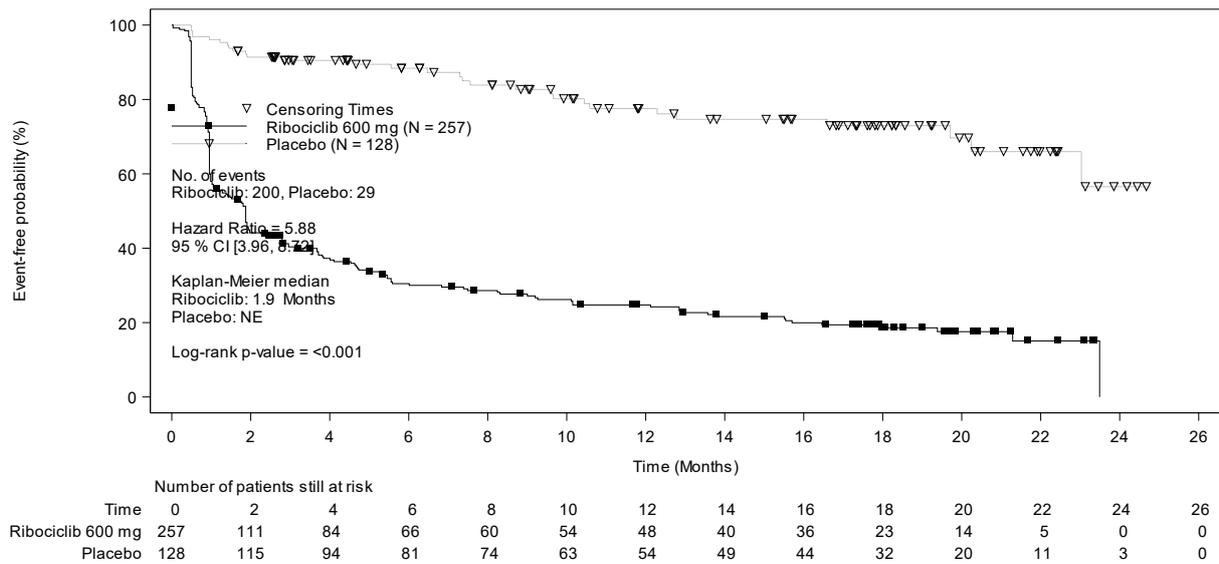


Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Alter“: < 65 Jahre

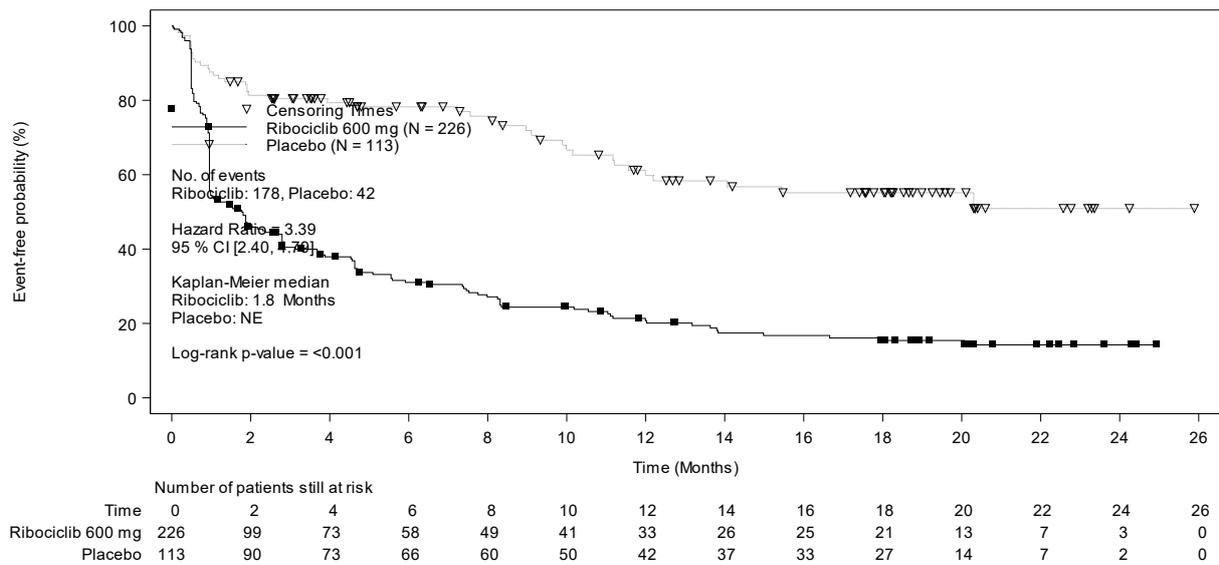


Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Alter“: ≥ 65 Jahre

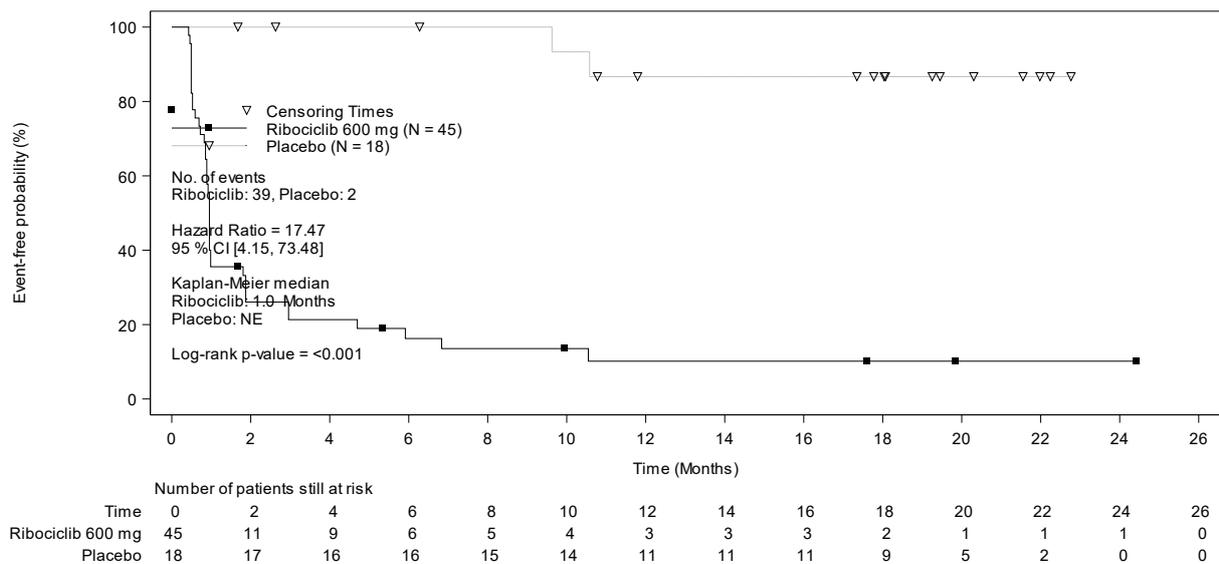


Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Rasse“: asiatisch

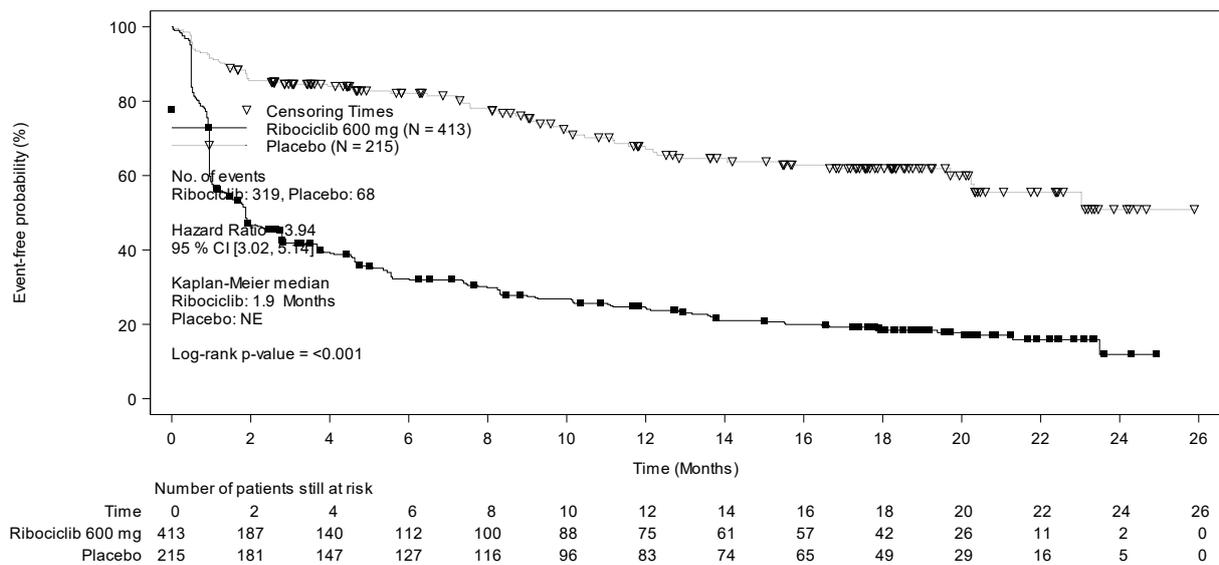


Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Rasse“: nicht asiatisch

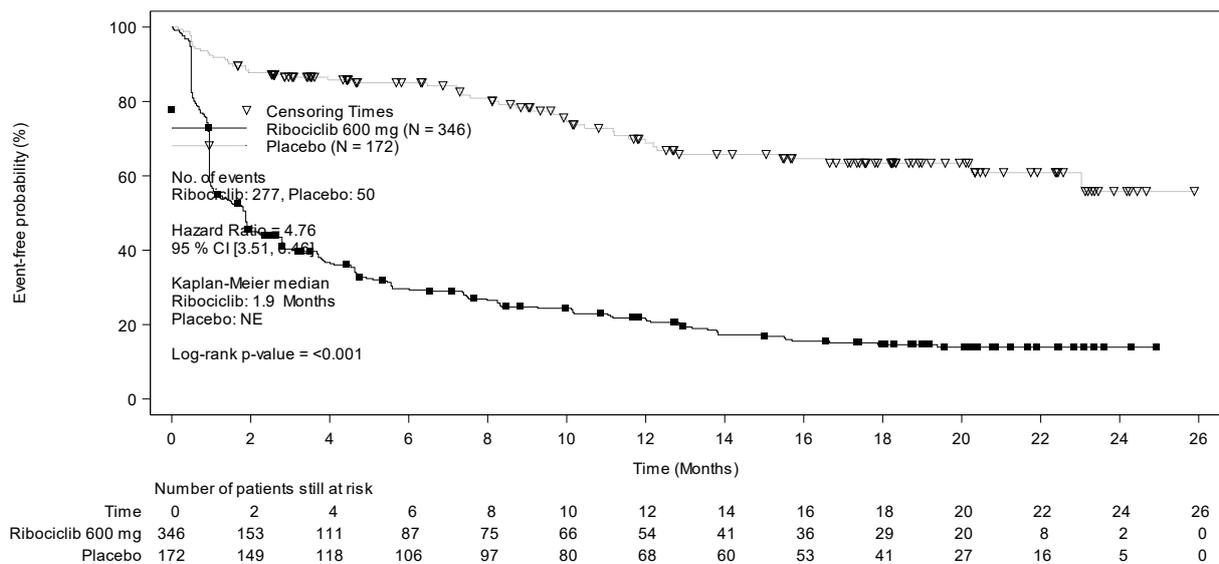


Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region“: Europa/Australien

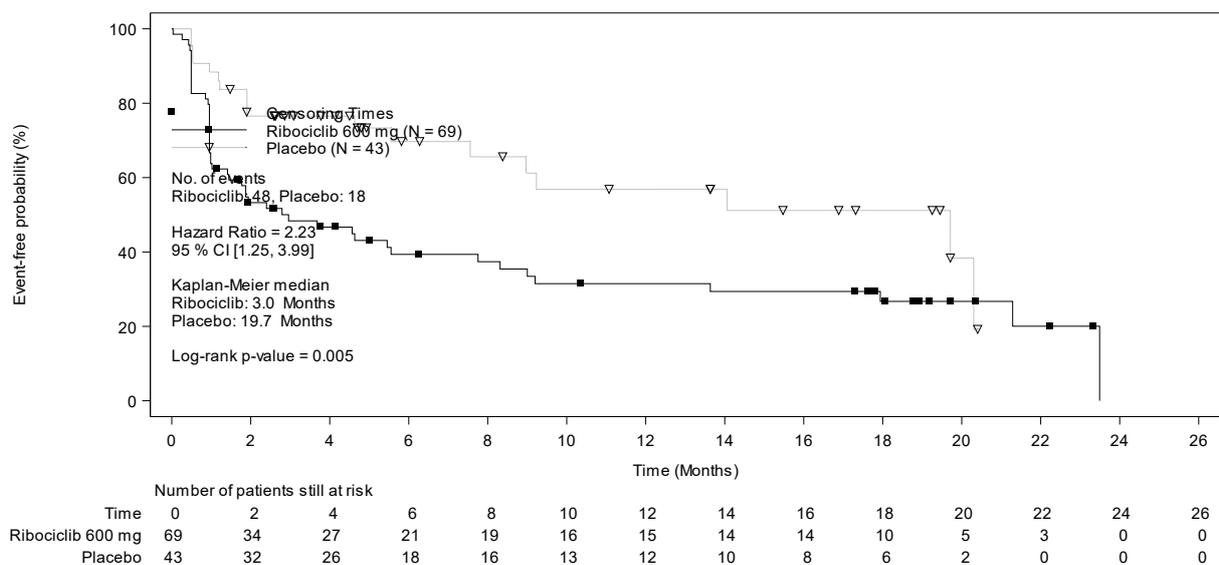


Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region“: Nordamerika

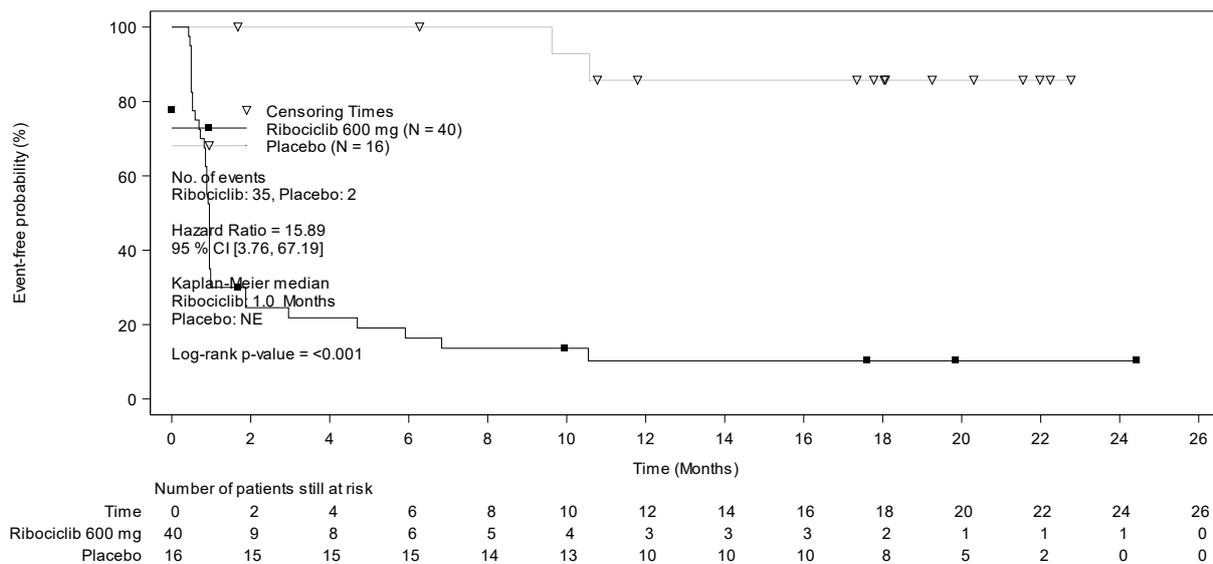


Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region“: Asien

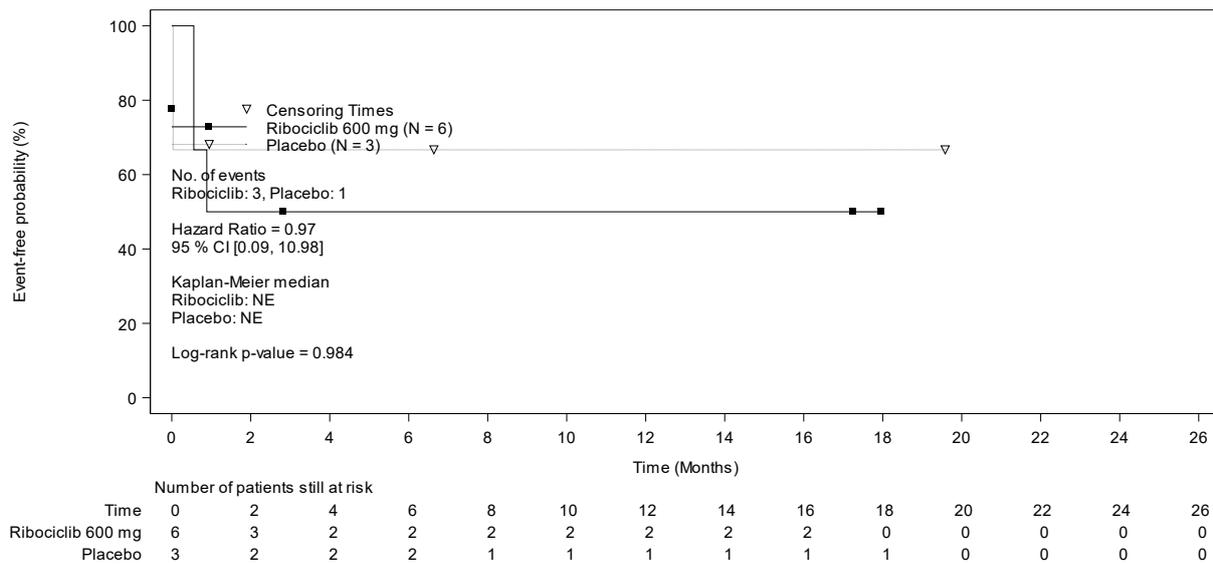


Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region“: Lateinamerika

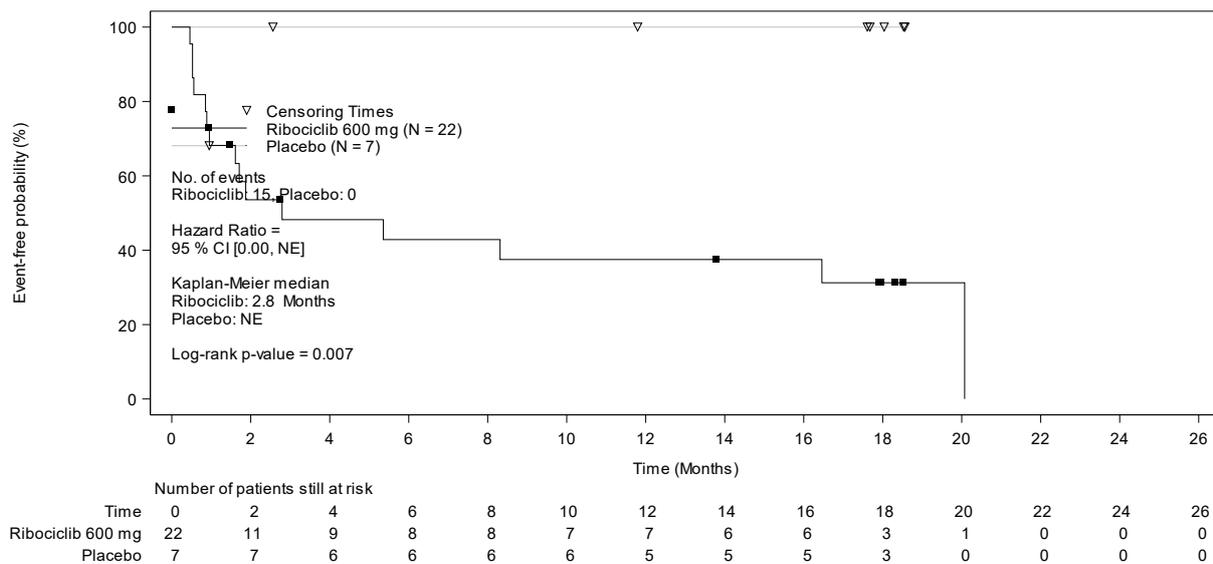


Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region“: andere

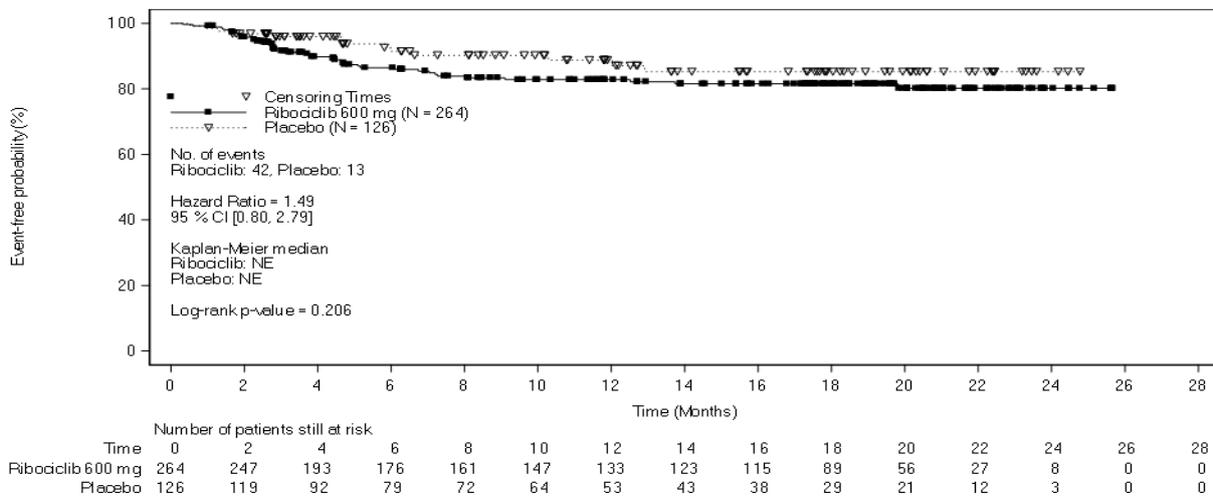


Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige Chemotherapie“: ja

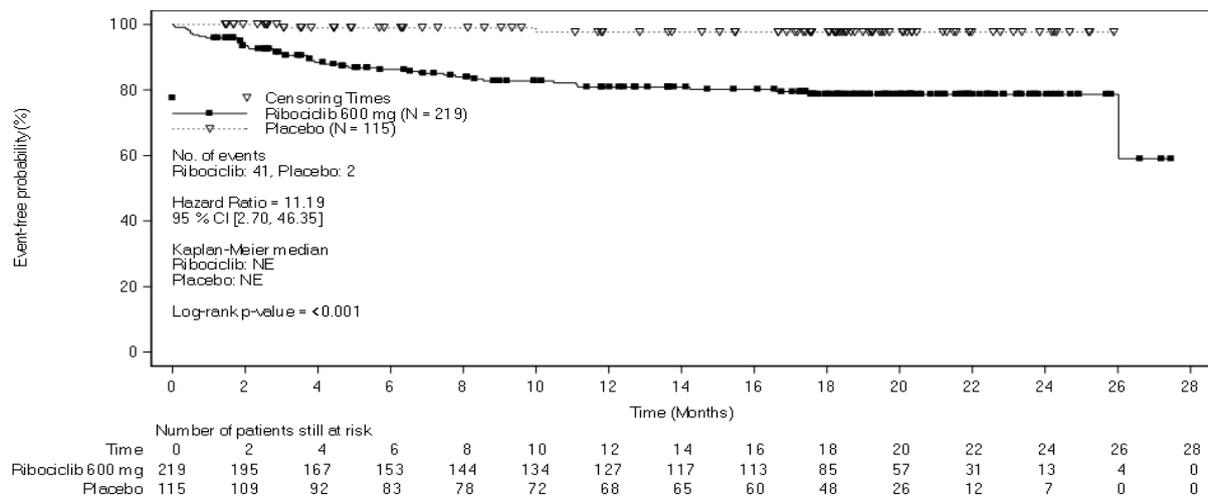


Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige Chemotherapie“: nein

Tabelle 4-59: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Spezifische unerwünschte Ereignisse: Interaktionstests

Endpunkt Merkmal	Interaktionstest (p-Wert)*
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, CTCAE-Grad 3/4)	
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,754 [§]
Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)	0,975 [§]
Vorherige endokrine Therapie (A vs. B) nach CRF [§]	0,977 [§]
Vorherige Chemotherapie (ja vs. nein)	0,936 [§]
Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein)	0,967 [§]
Rasse (asiatisch vs. nicht asiatisch)	0,981 [§]
Rasse (kaukasisch vs. asiatisch vs. andere)	1,000 [§]
Region (Europa/Australien vs. Nordamerika vs. Asien vs. Lateinamerika vs. andere)	0,417 [§]
Untersuchungen (SOC, CTCAE-Grad 3/4)	
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,150 [§]
Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)	0,508 [§]
Vorherige endokrine Therapie (A vs. B) nach CRF [§]	0,336 [§]
Vorherige Chemotherapie (ja vs. nein)	0,508 [§]
Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein)	0,197 [§]
Rasse (asiatisch vs. nicht asiatisch)	0,981 [§]
Rasse (kaukasisch vs. asiatisch vs. andere)	1,000 [§]

Endpunkt Merkmal	Interaktionstest (p-Wert)*
Region (Europa/Australien vs. Nordamerika vs. Asien vs. Lateinamerika vs. andere)	0,978 [§]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,205 [§]
Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)	0,146 [§]
Vorherige endokrine Therapie (A vs. B) nach CRF [§]	0,474 [§]
Vorherige Chemotherapie (ja vs. nein)	0,090 [§]
Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein)	0,293 [§]
Rasse (asiatisch vs. nicht asiatisch)	0,923 [§]
Rasse (kaukasisch vs. asiatisch vs. andere)	0,496 [§]
Region (Europa/Australien vs. Nordamerika vs. Asien vs. Lateinamerika vs. andere)	0,115 [§]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, CTCAE-Grad 3/4)	
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,734 [§]
Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)	0,988 [§]
Vorherige endokrine Therapie (A vs. B) nach CRF [§]	0,421 [§]
Vorherige Chemotherapie (ja vs. nein)	0,387 [§]
Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein)	0,349 [§]
Rasse (asiatisch vs. nicht asiatisch)	0,990 [§]
Rasse (kaukasisch vs. asiatisch vs. andere)	1,000 [§]
Region (Europa/Australien vs. Nordamerika vs. Asien vs. Lateinamerika vs. andere)	0,996 [§]
Erkrankungen der Leber und Gallenblase (SOC)	
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,101 [§]
Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)	0,985 [§]
Vorherige endokrine Therapie (A vs. B) nach CRF [§]	0,695 [§]
Vorherige Chemotherapie (ja vs. nein)	0,333 [§]
Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein)	0,848 [§]
Rasse (asiatisch vs. nicht asiatisch)	0,584 [§]
Rasse (kaukasisch vs. asiatisch vs. andere)	0,862 [§]
Region (Europa/Australien vs. Nordamerika vs. Asien vs. Lateinamerika vs. andere)	0,920 [§]
Herzkrankungen (SOC)	
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,995 [§]
Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)	0,341 [§]
Vorherige endokrine Therapie (A vs. B) nach CRF [§]	0,860 [§]

Endpunkt Merkmal	Interaktionstest (p-Wert)*
Vorherige Chemotherapie (ja vs. nein)	0,829 [§]
Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein)	0,431 [§]
Rasse (asiatisch vs. nicht asiatisch)	0,046 ^{§**}
Rasse (kaukasisch vs. asiatisch vs. andere)	0,136 [§]
Region (Europa/Australien vs. Nordamerika vs. Asien vs. Lateinamerika vs. andere)	0,350 [§]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)	
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,799 [§]
Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)	0,435 [§]
Vorherige endokrine Therapie (A vs. B) nach CRF [§]	0,783 [§]
Vorherige Chemotherapie (ja vs. nein)	0,666 [§]
Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein)	0,077 [§]
Rasse (asiatisch vs. nicht asiatisch)	0,974 [§]
Rasse (kaukasisch vs. asiatisch vs. andere)	0,998 [§]
Region (Europa/Australien vs. Nordamerika vs. Asien vs. Lateinamerika vs. andere)	0,842 [§]
Augenerkrankungen (SOC)	
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,275 [§]
Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)	0,959 [§]
Vorherige endokrine Therapie (A vs. B) nach CRF [§]	0,609 [§]
Vorherige Chemotherapie (ja vs. nein)	0,332 [§]
Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein)	0,743 [§]
Rasse (asiatisch vs. nicht asiatisch)	0,062 [§]
Rasse (kaukasisch vs. asiatisch vs. andere)	0,186 [§]
Region (Europa/Australien vs. Nordamerika vs. Asien vs. Lateinamerika vs. andere)	0,215 [§]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,731 [§]
Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)	0,649 [§]
Vorherige endokrine Therapie (A vs. B) nach CRF [§]	0,471 [§]
Vorherige Chemotherapie (ja vs. nein)	0,761 [§]
Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein)	0,304 [§]
Rasse (asiatisch vs. nicht asiatisch)	0,880 [§]
Rasse (kaukasisch vs. asiatisch vs. andere)	0,645 [§]
Region (Europa/Australien vs. Nordamerika vs. Asien vs. Lateinamerika vs. andere)	0,916 [§]

Endpunkt Merkmal	Interaktionstest (p-Wert)*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)	
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,601 [§]
Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)	0,562 [§]
Vorherige endokrine Therapie (A vs. B) nach CRF [§]	0,837 [§]
Vorherige Chemotherapie (ja vs. nein)	0,436 [§]
Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein)	0,652 [§]
Rasse (asiatisch vs. nicht asiatisch)	0,965 [§]
Rasse (kaukasisch vs. asiatisch vs. andere)	0,458 [§]
Region (Europa/Australien vs. Nordamerika vs. Asien vs. Lateinamerika vs. andere)	0,032[§]
<p>* Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable</p> <p>** Der Interaktions-p-Wert nimmt einen Wert < 0,05 an. Für keine der beiden Subgruppen (asiatisch und nicht asiatisch) lag jedoch ein statistisch signifikanter Effekt vor. Gemäß der in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Methodik wurde deshalb von der Darstellung der Ergebnisse auf Subgruppenebene abgesehen.</p> <p>[§] vgl. Definition in Abschnitt 4.2.5.5</p> <p>[§] a priori geplante Subgruppenanalyse</p> <p>Interaktionstests mit einem p-Wert < 0,05 sind fett markiert. Für diese Merkmale sind zusätzlich auch die Ergebnisse der einzelnen Subgruppen in Tabelle 4-60 dargestellt.</p> <p>Abkürzungen: CRF, Case Report Form; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; SOC, System Organ Class</p>	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-60: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Spezifische unerwünschte Ereignisse: Ergebnisse der einzelnen Subgruppen

Endpunkt Merkmal Subgruppe	IA-Test p-Wert*	Ribociclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Ribociclib vs. Placebo HR [95 %-KI] † p-Wert‡
		N	Median [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Median [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)						
Region	0,032					
Europa/Australien		346	6,0 [4,63; 8,31] 197 (56,9)	172	n.e. [22,18; n.e.] 34 (19,8)	3,95 [2,74; 5,70] <0,001
Nordamerika		69	3,4 [2,04; 6,93] 43 (62,3)	43	9,3 [3,61; n.e.] 20 (46,5)	1,42 [0,82; 2,44] 0,213
Asien		40	4,4 [3,09; 14,82] 25 (62,5)	16	n.e. [4,60; n.e.] 5 (31,3)	2,44 [0,92; 6,49] 0,065
Lateinamerika		6	n.e. [10,61; n.e.] 1 (16,7)	3	n.e. [9,89; n.e.] 1 (33,3)	<0,01 [0,00; n.e.] 0,317
andere		22	n.e. [3,35; n.e.] 7 (31,8)	7	n.e. [0,43; n.e.] 2 (28,6)	1,73 [0,33; 9,20] 0,514
<p>* Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable</p> <p>† Hazard-Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger endokriner Therapie (keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation vs. maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation) gemäß IRT.</p> <p>‡ p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger endokriner Therapie (keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation vs. maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation) gemäß IRT.</p> <p>Abkürzungen: HR, Hazard Ratio; IA-Test, Interaktionstest; IRT, Interactive Response Technology; KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht</p>						

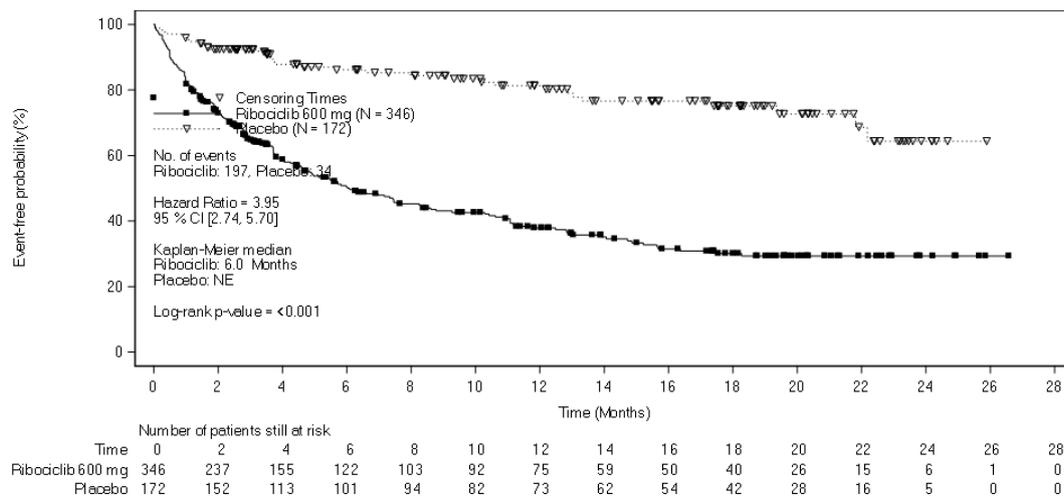


Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region“: Europa/Australien

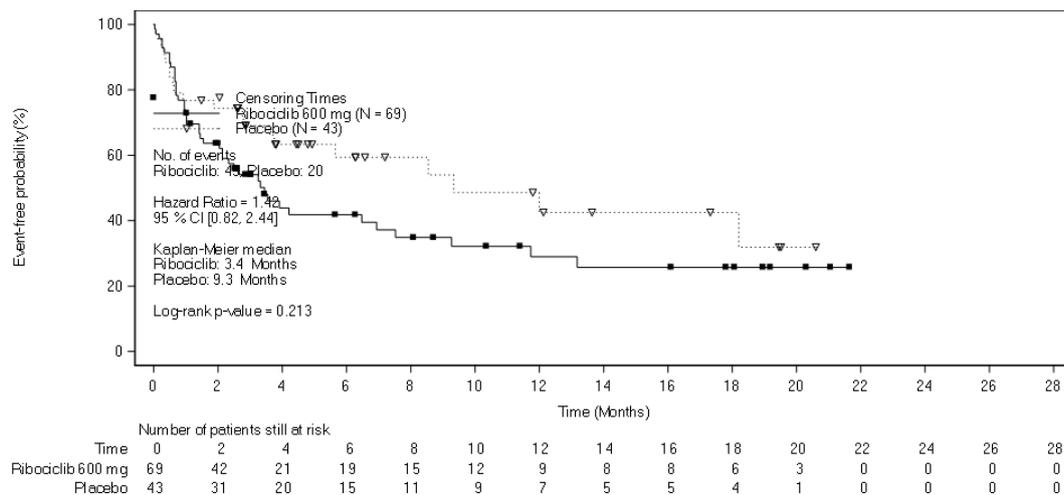


Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region“: Nordamerika

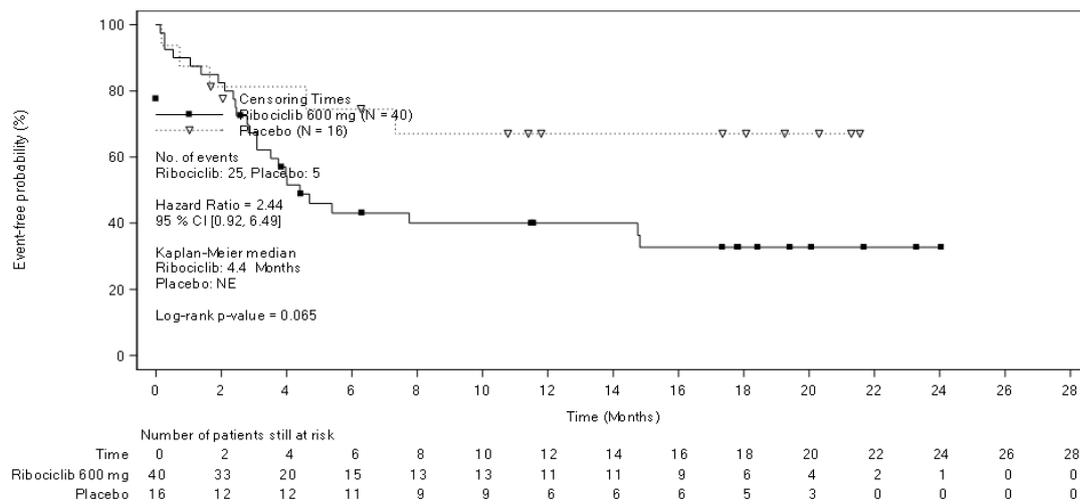


Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region“: Asien

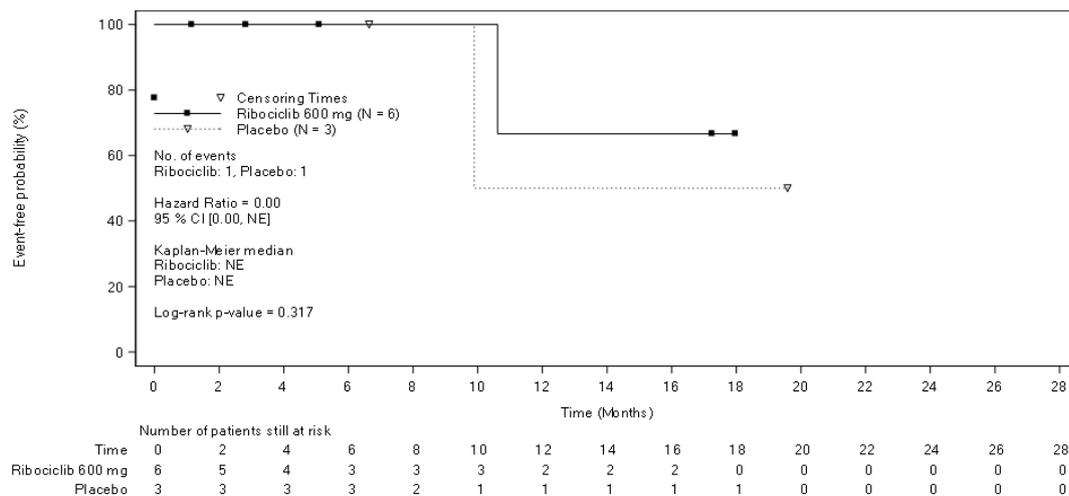


Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region“: Lateinamerika

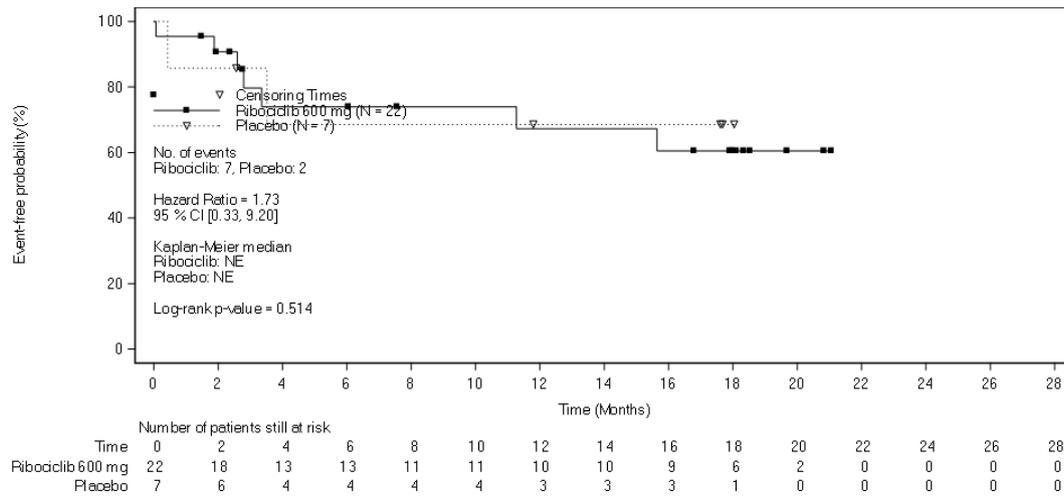


Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region“: andere

4.3.1.3.2.11 Zusammenfassung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen – RCT

Tabelle 4-61: Übersicht über die Ergebnisse aus Subgruppenanalysen

Endpunkt*** Merkmal	IA-Test p-Wert*	Subgruppe	Effektschätzer [95%-KI]†	p-Wert‡
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)				
Alter	0,039	< 65 Jahre	HR: 5,88 [3,96; 8,72]	< 0,001
		≥ 65 Jahre	HR: 3,39 [2,40; 4,79]	< 0,001
Rasse	0,019	asiatisch	HR: 17,47 [4,15; 73,48]	< 0,001
		nicht asiatisch	HR: 3,94 [3,02; 5,14]	< 0,001
Region	0,016	Europa/Australien	HR: 4,76 [3,51; 6,46]	< 0,001
		Nordamerika	HR: 2,23 [1,25; 3,99]	0,005
		Asien	HR: 15,89 [3,76; 67,19]	< 0,001
		Lateinamerika	HR: 0,97 [0,09; 10,98]	0,984
		andere	HR: 667 · 10 ⁵ [0,00; NE]	0,007
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch** führten				
Vorherige Chemotherapie	0,012	ja	HR: 1,49 [0,80; 2,79]	0,206
		nein	HR: 11,19 [2,70; 46,35]	< 0,001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)				
Region	0,032	Europa/Australien	HR: 3,95 [2,74; 5,70]	< 0,001
		Nordamerika	HR: 1,42 [0,82; 2,44]	0,213
		Asien	HR: 2,44 [0,92; 6,49]	0,065
		Lateinamerika	HR: <0,01 [0,00; n.e.]	0,317
		andere	HR: 1,73 [0,33; 9,20]	0,514
<p>† Schätzung des Hazard Ratios mit Hilfe eines Cox-Regressionsmodells stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger endokriner Therapie (keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation vs. maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation) gemäß IRT.</p> <p>‡ p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger endokriner Therapie (keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation vs. maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation) gemäß IRT.</p> <p>* Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable</p> <p>** Therapieabbruch definiert als Beendigung der Therapie mit Ribociclib bzw. Placebo, eine alleinige Beendigung der Fulvestrant-Behandlung war im Rahmen der Studie nicht gestattet.</p> <p>*** Dargestellt sind Ergebnisse aus Subgruppenanalysen, bei denen ein Interaktions-p-Wert < 0,05 und in mindestens einer der betrachteten Subgruppen ein statistisch signifikanter Effekt vorlag.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; IRT, Interactive Response Technology; HR, Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall; SOC, System Organ Class</p>				

Die Ergebnisse der in den Abschnitten 4.3.1.3.2.1 bis 4.3.1.3.2.10 dargestellten Subgruppenanalysen, bei denen ein Interaktions-p-Wert $< 0,05$ und in mindestens einer der betrachteten Subgruppen ein statistisch signifikanter Effekt vorlag, lassen sich wie folgt zusammenfassen (vgl. Tabelle 4-61):

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)

Für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4) ergab sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ (Interaktionstest $p = 0,039$). Wie in der Gesamtpopulation zeigte sich sowohl für Patientinnen mit einem Alter von < 65 Jahren als auch für Patientinnen mit einem Alter von ≥ 65 Jahren ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ribociclib.

Zusätzlich zeigte sich für schwere unerwünschte Ereignisse eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Region“ (Interaktionstest $p = 0,016$). Wie in der Gesamtpopulation zeigte sich für die Subgruppen „Asien“, „Europa/Australien“, „Nordamerika“ und „andere“ ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ribociclib. Für die Subgruppe „Lateinamerika“ lag dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Für den Endpunkt ergab sich außerdem eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Rasse“ (asiatisch vs. nicht asiatisch) (Interaktionstest $p = 0,019$). Auch hier zeigte sich sowohl für die Subgruppe der asiatischen Patientinnen als auch für die Subgruppe der nicht asiatischen Patientinnen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ribociclib.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten

Für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, zeigte sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „vorherige Chemotherapie“ (Interaktionstest $p = 0,012$). Wie in der Gesamtpopulation lag für Patientinnen, die noch keine vorherige Chemotherapie erhalten hatten, ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ribociclib vor. Für Patientinnen mit bereits erfolgter Chemotherapie-Vorbehandlung lag dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Für den SOC-Begriff „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ ergab sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Region“ (Interaktionstest $p = 0,032$). Wie in der Gesamtpopulation zeigte sich für die Subgruppe „Europa/Australien“ ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ribociclib. Für die Subgruppen „Asien“, „Lateinamerika“, „Nordamerika“ und „andere“ zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Zusammenfassung

Zusammenfassend ergaben die vorgelegten Subgruppenanalysen bei einer Reihe von Endpunkten Effektmodifikationen durch verschiedene Merkmale wie „Alter“, „Region“, „Rasse“ und „vorherige Chemotherapie“. In Bezug auf nahezu alle Subgruppenmerkmale

wurden Effektmodifikationen mit statistisch signifikantem Effekt in mindestens einer der betrachteten Subgruppen jedoch ausschließlich für einen einzelnen Endpunkt beobachtet. Lediglich für das Merkmal „Region“ ergaben sich Effektmodifikationen für zwei der untersuchten Endpunkte, nämlich für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4) sowie für die Systemorganklasse „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“. Bei beiden Endpunkten zeigten sich jedoch in der für den deutschen Versorgungskontext relevanten Subgruppe „Europa/Australien“ weder hinsichtlich der statistischen Signifikanz noch in Bezug auf das Ausmaß des Effekts ein von der Gesamtpopulation abweichendes Ergebnis. Aus diesem Grund wurden die Ergebnisse aus Subgruppenanalysen im Rahmen der Nutzenbewertung nicht weiter berücksichtigt und die Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib ausschließlich für die Gesamtpopulation dargestellt.

4.3.1.3.3 Subgruppenanalysen nach vorheriger endokriner Therapie

Wie ausführlich in Abschnitt 4.3.1.2.1 diskutiert, deckt die in die Bewertung eingeschlossene Studie MONALEESA-3 die beiden Anwendungsgebiete A1 (Behandlung von postmenopausalen Patientinnen als initiale endokrine Therapie) sowie B1 (Behandlung von postmenopausalen Patientinnen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten) ab, zwischen denen der G-BA bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterschieden hat. Da das im Vergleichsarm der Studie eingesetzte Fulvestrant für beide Anwendungsgebiete der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß Festlegung durch den G-BA entspricht, erfolgt die Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation der MONALEESA-3-Studie. Um zu überprüfen, ob sich zwischen den beiden Teilpopulationen relevante Unterschiede ergeben, wurden außerdem Subgruppenanalysen nach dem Merkmal „vorherige endokrine Therapie“ (keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation (A) vs. maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation (B)) durchgeführt. Wie die Darstellung der Ergebnisse in Abschnitt 4.3.1.3.2 zeigt, lag jedoch für keinen der untersuchten Endpunkte eine Effektmodifikation durch dieses Merkmal vor. Zusätzlich wurden – unabhängig vom Ergebnis der Interaktionstests – für alle patientenrelevanten Endpunkte auch die Ergebnisse in den einzelnen Subgruppen dargestellt. Tatsächlich ergab auch die Betrachtung der in den folgenden Tabellen dargestellten Ergebnisse keine relevanten (die Gesamtbeurteilung beeinflussenden) Unterschiede zwischen Patientinnen der beiden Subgruppen (siehe Tabelle 4-62 bis Tabelle 4-73). Zusammenfassend kann deshalb davon ausgegangen werden, dass die Effektschätzer der patientenrelevanten Endpunkte nicht wesentlich durch die endokrine Vorbehandlung der Patientinnen beeinflusst werden und deshalb die Ergebnisse der Gesamtpopulation für die Nutzenbewertung von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant bei postmenopausalen Patientinnen in beiden Anwendungsgebieten herangezogen werden können.

Tabelle 4-62: Subgruppenanalysen nach vorheriger endokriner Therapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Charakterisierung der beiden Teilpopulationen

Charakteristikum	MONALEESA-3			
	keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation		maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation	
	Ribociclib + Fulvestrant (N = 238)	Fulvestrant + Placebo (N = 129)	Ribociclib + Fulvestrant (N = 236)	Fulvestrant + Placebo (N = 109)
DEMOGRAPHIE				
Geschlecht (n, %)				
Weiblich	238 (100)	129 (100)	236 (100)	109 (100)
Alter (in Jahren)				
Mittelwert (\pm StD)	64,3 (9,68)	64,5 (9,65)	62,5 (9,90)	61,0 (11,52)
Median	64,0	65,0	63,0	62,0
Spannweite	31 – 89	37 – 86	37 – 85	34 – 83
Alter nach Kategorie (n, %)				
< 65 Jahre	121 (50,8)	60 (46,5)	131 (55,5)	65 (59,6)
\geq 65 Jahre	117 (49,2)	69 (53,5)	105 (44,5)	44 (40,4)
< 75 Jahre	201 (84,5)	108 (83,7)	209 (88,6)	95 (87,2)
\geq 75 Jahre	37 (15,5)	21 (16,3)	27 (11,4)	14 (12,8)

Charakteristikum	MONALEESA-3			
	keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation		maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation	
	Ribociclib + Fulvestrant (N = 238)	Fulvestrant + Placebo (N = 129)	Ribociclib + Fulvestrant (N = 236)	Fulvestrant + Placebo (N = 109)
Ethnische Zugehörigkeit (n, %)				
Asiaten	26 (10,9)	11 (8,5)	19 (8,1)	7 (6,4)
Schwarz	2 (0,8)	2 (1,6)	1 (0,4)	0
Kaukasier	196 (82,4)	112 (86,8)	200 (84,7)	97 (89,0)
Native American	1 (0,4)	1 (0,8)	4 (1,7)	0
Andere	7 (2,9)	3 (2,3)	3 (1,3)	0
Unbekannt	6 (2,5)	0	9 (3,8)	5 (4,6)
Region (n, %)				
Asien	24 (10,1)	10 (7,8)	16 (6,8)	6 (5,5)
Europa und Australien	154 (64,7)	91 (70,5)	185 (78,4)	79 (72,5)
Lateinamerika	3 (1,3)	3 (2,3)	3 (1,3)	0
Nordamerika	45 (18,9)	20 (15,5)	23 (9,7)	22 (20,2)
Andere	12 (5,0)	5 (3,9)	9 (3,8)	2 (1,8)
Baseline ECOG Performance Status (n, %)				
0	142 (59,7)	90 (69,8)	160 (67,8)	66 (60,6)
1	96 (40,3)	39 (30,2)	75 (31,8)	43 (39,4)
Fehlt	0	0	1 (0,4)	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Charakteristikum	MONALEESA-3			
	keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation		maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation	
	Ribociclib + Fulvestrant (N = 238)	Fulvestrant + Placebo (N = 129)	Ribociclib + Fulvestrant (N = 236)	Fulvestrant + Placebo (N = 109)
Gewicht (kg)				
Mittelwert (\pm StD)	72,2 (15,43)	71,5 (16,98)	69,6 (14,18)	72,2 (16,15)
Median	69,2	69,0	68,2	69,0
Spannweite	40,7 – 125,1	40,4 – 134,7	43,3 – 124,0	39,0 – 134,2
Größe (cm)				
Mittelwert (\pm StD)	161,0 (8,19)	161,5 (7,74)	162,7 (7,03)	162,0 (7,87)
Median	160,0	162,0	162,0	162,0
Spannweite	143,0 – 196,0	135,0 – 180,0	147,0 – 180,0	139,0 – 184,0
Body Mass Index (kg/m²)				
Mittelwert (\pm StD)	27,7 (5,56)	27,5 (6,07)	26,3 (5,37)	27,6 (6,25)
Median	26,9	26,2	25,3	26,6
Spannweite	18,4 – 48,6	15,8 – 49,4	16,1 – 49,0	16,5 – 48,1
KRANKHEITSVERLAUF				
Primäre Krebslokalisierung (n, %)				
Brust	238 (100,0)	129 (100,0)	236 (100,0)	109 (100,0)

Charakteristikum	MONALEESA-3			
	keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation		maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation	
	Ribociclib + Fulvestrant (N = 238)	Fulvestrant + Placebo (N = 129)	Ribociclib + Fulvestrant (N = 236)	Fulvestrant + Placebo (N = 109)
Histologischer Grad (n, %)				
Gut differenziert	26 (10,9)	18 (14,0)	19 (8,1)	12 (11,0)
Moderat differenziert	121 (50,8)	64 (49,6)	119 (50,4)	56 (51,4)
Schlecht differenziert	42 (17,6)	28 (21,7)	62 (26,3)	25 (22,9)
Nicht differenziert	6 (2,5)	2 (1,6)	1 (0,4)	2 (1,8)
Unbekannt	43 (18,1)	17 (13,2)	35 (14,8)	14 (12,8)
Stadium bei der initialen Diagnose (n, %)				
Stadium 0	0	1 (0,8)	1 (0,4)	1 (0,9)
Stadium I	33 (13,9)	21 (16,3)	37 (15,7)	22 (20,2)
Stadium II	70 (29,4)	42 (32,6)	94 (39,8)	33 (30,3)
Stadium III	40 (16,8)	19 (14,7)	63 (26,7)	33 (30,3)
Stadium IV	92 (38,7)	42 (32,6)	39 (16,5)	16 (14,7)
Unbekannt	3 (1,3)	4 (3,1)	2 (0,8)	3 (2,8)
Fehlt	0	0	0	1 (0,9)
Krankheitsstadium bei Studieneintritt (n, %)				
Stadium II	1 (0,4)	0	1 (0,4)	0
Stadium III	2 (0,8)	2 (1,6)	1 (0,4)	0
Stadium IV	235 (98,7)	127 (98,4)	234 (99,2)	109 (100,0)

Charakteristikum	MONALEESA-3			
	keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation		maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation	
	Ribociclib + Fulvestrant (N = 238)	Fulvestrant + Placebo (N = 129)	Ribociclib + Fulvestrant (N = 236)	Fulvestrant + Placebo (N = 109)
Zeit seit Diagnose des Primärbrusttumors (Monate)				
Mittelwert (± StD)	83,1 (89,06)	100,6 (92,63)	84,3 (72,04)	87,7 (76,29)
Median	62,5	91,5	62,8	59,3
Spannweite	0,4 – 359,7	0,6 – 332,4	6,7 – 396,5	6,5 – 364,3
Krankheitsfreies Intervall (n, %)				
De novo	94 (39,5)	42 (32,6)	2 (0,8)	0
Non de novo	144 (60,5)	87 (67,4)	234 (99,2)	109 (100,0)
≤ 12 Monate	4 (1,7)	1 (0,8)	18 (7,6)	8 (7,3)
> 12 Monate	140 (58,8)	86 (66,7)	216 (91,5)	101 (92,7)
Vorheriger endokriner Therapiestatus (n, %)				
Keine endokrine Therapie	138 (58,0)	74 (57,4)	0	0
Vorherige endokrine Therapie	100 (42,0)	55 (42,6)	236 (100,0)	109 (100,0)
Vorherige endokrine Therapie in der (neo)adjuvanten Situation	99 (41,6)	55 (42,6)	137 (58,1)	71 (65,1)
Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten endokrinen Therapie	1 (0,4)	0	137 (58,1)	71 (65,1)
Progression ≥ 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie	98 (41,2)	55 (42,6)	0	0
Vorherige endokrine Therapie in der fortgeschrittenen Situation	1 (0,4)	0	99 (41,9)	38 (34,9)

Charakteristikum	MONALEESA-3			
	keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation		maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation	
	Ribociclib + Fulvestrant (N = 238)	Fulvestrant + Placebo (N = 129)	Ribociclib + Fulvestrant (N = 236)	Fulvestrant + Placebo (N = 109)
HER2-Rezeptorstatus (n, %)				
Positiv	0	0	0	0
Negativ	238 (100,0)	129 (100,0)	236 (100,0)	109 (100,0)
Östrogen-Rezeptorstatus (n, %)				
Positiv	238 (100,0)	129 (100,0)	234 (99,2)	109 (100,0)
Negativ	0	0	2 (0,8)	0
Progesteron-Rezeptorstatus (n, %)				
Positiv	181 (76,1)	96 (74,4)	166 (70,3)	69 (63,3)
Negativ	53 (22,3)	32 (24,8)	58 (24,6)	36 (33,0)
Unbekannt	4 (1,7)	1 (0,8)	12 (5,1)	4 (3,7)
Östrogen-/Progesteron-Rezeptorstatus (n, %)				
Mindestens eins von beiden positiv	238 (100,0)	129 (100,0)	236 (100,0)	109 (100,0)
Beide positiv	181 (76,1)	96 (74,4)	164 (69,5)	69 (63,3)
Östrogen-Rezeptorstatus positiv/Progesteron-Rezeptorstatus negativ	53 (22,3)	32 (24,8)	58 (24,6)	36 (33,0)
Östrogen-Rezeptorstatus negativ/Progesteron-Rezeptorstatus positiv	0	0	2 (0,8)	0
Östrogen-Rezeptorstatus positiv/Progesteron-Rezeptorstatus unbekannt	4 (1,7)	1 (0,8)	12 (5,1)	4 (3,7)
Beide negativ	0	0	0	0
Andere (einer negativ und einer unbekannt)	0	0	0	0

Charakteristikum	MONALEESA-3			
	keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation		maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation	
	Ribociclib + Fulvestrant (N = 238)	Fulvestrant + Placebo (N = 129)	Ribociclib + Fulvestrant (N = 236)	Fulvestrant + Placebo (N = 109)
Art von krankhaften Gewebsveränderungen zur Baseline (n, %)				
Nur „target“	25 (10,5)	13 (10,1)	26 (11,0)	9 (8,3)
Nur „non-target“	48 (20,2)	31 (24,0)	55 (23,3)	28 (25,7)
Sowohl „target“ als auch „non-target“	165 (69,3)	85 (65,9)	155 (65,7)	72 (66,1)
Metastasen (Lokalisation) (n, %)				
Weichgewebe	13 (5,5)	9 (7,0)	10 (4,2)	5 (4,6)
Brust	1 (0,4)	0	2 (0,8)	1 (0,9)
Knochen	177 (74,4)	90 (69,8)	184 (78,0)	88 (80,7)
Nur Knochen (keine anderen Organe)	49 (20,6)	25 (19,4)	51 (21,6)	25 (22,9)
Viszeral	137 (57,6)	77 (59,7)	151 (64,0)	67 (61,5)
Lunge oder Leber	110 (46,2)	62 (48,1)	127 (53,8)	57 (52,3)
Lunge	84 (35,3)	45 (34,9)	59 (25,0)	26 (23,9)
Leber	47 (19,7)	23 (17,8)	85 (36,0)	39 (35,8)
ZNS	4 (1,7)	1 (0,8)	2 (0,8)	1 (0,9)
Andere	50 (21,0)	27 (20,9)	50 (21,2)	24 (22,0)
Haut	11 (4,6)	4 (3,1)	9 (3,8)	4 (3,7)
Lymphknoten	117 (49,2)	67 (51,9)	81 (34,3)	47 (43,1)
Keine	2 (0,8)	0	0	0

Charakteristikum	MONALEESA-3			
	keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation		maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation	
	Ribociclib + Fulvestrant (N = 238)	Fulvestrant + Placebo (N = 129)	Ribociclib + Fulvestrant (N = 236)	Fulvestrant + Placebo (N = 109)
Anzahl an Lokalisationen von Metastasen (n, %)				
0	2 (0,8)	0	0	0
1	71 (29,8)	40 (31,0)	75 (31,8)	32 (29,4)
2	68 (28,6)	43 (33,3)	84 (35,6)	31 (28,4)
3	62 (26,1)	26 (20,2)	51 (21,6)	22 (20,2)
4	23 (9,7)	17 (13,2)	15 (6,4)	17 (15,6)
≥ 5	12 (5,0)	3 (2,3)	11 (4,7)	7 (6,4)
VORHERIGE ANTINEOPLASTISCHE THERAPIE				
Jegliche vorherige Krebstherapie (n, %)				
Nein	1 (0,4)	0	0	0
Ja	237 (99,6)	129 (100,0)	236 (100,0)	109 (100,0)
Vorherige Arzneimittelbehandlung (n, %)				
Nein	109 (45,8)	48 (37,2)	0	0
Ja	129 (54,2)	81 (62,8)	236 (100,0)	109 (100,0)
Vorherige Operation, Biopsie (n, %)				
Nein	35 (14,7)	19 (14,7)	51 (21,6)	19 (17,4)
Ja	203 (85,3)	110 (85,3)	185 (78,4)	90 (82,6)
Vorherige Operation, Keine Biopsie (n, %)				
Nein	88 (37,0)	34 (26,4)	33 (14,0)	11 (10,1)
Ja	150 (63,0)	95 (73,6)	203 (86,0)	98 (89,9)

Charakteristikum	MONALEESA-3			
	keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation		maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation	
	Ribociclib + Fulvestrant (N = 238)	Fulvestrant + Placebo (N = 129)	Ribociclib + Fulvestrant (N = 236)	Fulvestrant + Placebo (N = 109)
Vorherige Strahlentherapie (n, %)				
Nein	125 (52,5)	54 (41,9)	54 (22,9)	27 (24,8)
Ja	113 (47,5)	75 (58,1)	182 (77,1)	82 (75,2)
Therapiesetting insgesamt (n, %)*				
Adjuvant	121 (50,8)	74 (57,4)	184 (78,0)	85 (78,0)
Neoadjuvant	17 (7,1)	16 (12,4)	47 (19,9)	17 (15,6)
Prävention	0	0	1 (0,4)	0
Therapeutisch	1 (0,4)	0	88 (37,3)	34 (31,2)
Palliativ	0	0	13 (5,5)	4 (3,7)
Therapiesetting Chemotherapie (n, %)*				
Adjuvant	93 (39,1)	46 (35,7)	109 (46,2)	52 (47,7)
Neoadjuvant	16 (6,7)	15 (11,6)	47 (19,9)	15 (13,8)
Therapeutisch	0	0	3 (1,3)	0
Palliativ	0	0	1 (0,4)	0
Therapiesetting Endokrine Therapie (n, %)*				
Adjuvant	97 (40,8)	54 (41,9)	180 (76,3)	82 (75,2)
Neoadjuvant	2 (0,8)	2 (1,6)	2 (0,8)	4 (3,7)
Therapeutisch	1 (0,4)	0	86 (36,4)	34 (31,2)
Palliativ	0	0	13 (5,5)	4 (3,7)

Charakteristikum	MONALEESA-3			
	keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation		maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation	
	Ribociclib + Fulvestrant (N = 238)	Fulvestrant + Placebo (N = 129)	Ribociclib + Fulvestrant (N = 236)	Fulvestrant + Placebo (N = 109)
Therapiesetting andere Therapie (n, %)*				
Adjuvant	2 (0,8)	3 (2,3)	3 (1,3)	1 (0,9)
Neoadjuvant	0	0	1 (0,4)	0
Prävention	0	0	1 (0,4)	0
Therapeutisch	0	0	6 (2,5)	1 (0,9)
Palliativ	0	0	1 (0,4)	0
Art der letzten Behandlung (n, %)				
Chemotherapie	13 (5,5)	14 (10,9)	1 (0,4)	0
Endokrine Therapie	55 (23,1)	38 (29,5)	145 (61,4)	59 (54,1)
Zielgerichtete Therapien	0	0	2 (0,8)	1 (0,9)
PI3K/AKT/mTOR	0	0	2 (0,8)	1 (0,9)
Strahlentherapie	62 (26,1)	35 (27,1)	69 (29,2)	39 (35,8)
Operation (nicht Biopsie)	44 (18,5)	27 (20,9)	19 (8,1)	10 (9,2)
Andere	0	1 (0,8)	4 (1,7)	0
Therapiesetting der letzten Behandlung (n, %)				
Adjuvant	90 (37,8)	62 (48,1)	110 (46,6)	48 (44,0)
Neoadjuvant	3 (1,3)	2 (1,6)	0	2 (1,8)
Palliativ	28 (11,8)	12 (9,3)	36 (15,3)	20 (18,3)
Therapeutisch	5 (2,1)	3 (2,3)	71 (30,1)	29 (26,6)
Nicht zutreffend	44 (18,5)	27 (20,9)	19 (8,1)	10 (9,2)

Charakteristikum	MONALEESA-3			
	keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation		maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation	
	Ribociclib + Fulvestrant (N = 238)	Fulvestrant + Placebo (N = 129)	Ribociclib + Fulvestrant (N = 236)	Fulvestrant + Placebo (N = 109)
Best Response zur letzten Behandlung (n, %)**				
Vollständiges Ansprechen	0	1 (0,8)	0	0
Partielles Ansprechen	1 (0,4)	0	8 (3,4)	3 (2,8)
Stabile Erkrankung	0	1 (0,8)	22 (9,3)	9 (8,3)
Krankheitsprogression	1 (0,4)	1 (0,8)	79 (33,5)	29 (26,6)
Nicht zutreffend	104 (43,7)	69 (53,5)	51 (21,6)	25 (22,9)
Unbekannt	3 (1,3)	0	7 (3,0)	4 (3,7)
Fehlt	58 (24,4)	29 (22,5)	69 (29,2)	39 (35,8)
* Eine Patientin kann in mehreren verschiedenen Settings behandelt worden sein.				
** In dem Fall, dass die letzte Therapie eine Operation (nicht Biopsie) war, wurde das Setting und die Best Response auf „nicht zutreffend“ gesetzt.				
Abkürzungen: cm, Zentimeter; CRF, Case Report Form; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; ET, endokrine Therapie; FAS, Full Analysis Set; HER, human epidermal growth factor receptor; kg, Kilogramm; m ² , Quadratmeter; n, Anzahl der Patientinnen mit einem Ereignis; N, Anzahl der Patientinnen in der FAS-Population; IRT, Interactive Response Technology; NSAI, nichtsteroidale Aromatasehemmer; RCT, Randomized Controlled Trial; StD, Standardabweichung				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-63: Subgruppenanalysen nach vorheriger endokriner Therapie für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	IA-Test p-Wert*	N	Ribociclib + Fulvestrant Median [95 %-KI] Patienten mit Ereignis (n, %)	N	Placebo + Fulvestrant Median [95 %-KI] Patienten mit Ereignis (n, %)	Ribociclib vs. Placebo HR [95 %-KI][†] p-Wert[‡]
Gesamtüberleben						
Subgruppe A**	0,702	238	n.e. [n.e.; n.e.] 19 (8,0)	129	n.e. [n.e.; n.e.] 17 (13,2)	0,61 [0,31; 1,17] 0,129
Subgruppe B**		236	n.e. [n.e.; n.e.] 50 (21,2)	109	n.e. [n.e.; n.e.] 32 (29,4)	0,68 [0,44; 1,07] 0,093
<p>* Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable</p> <p>** A: keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation, B: maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation (vgl. Definition in Abschnitt 4.2.5.5)</p> <p>[†] Hazard-Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein).</p> <p>[‡] p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein).</p> <p>Abkürzungen: HR, Hazard Ratio; IA-Test, Interaktionstest; IRT, Interactive Response Technology; KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht</p>						

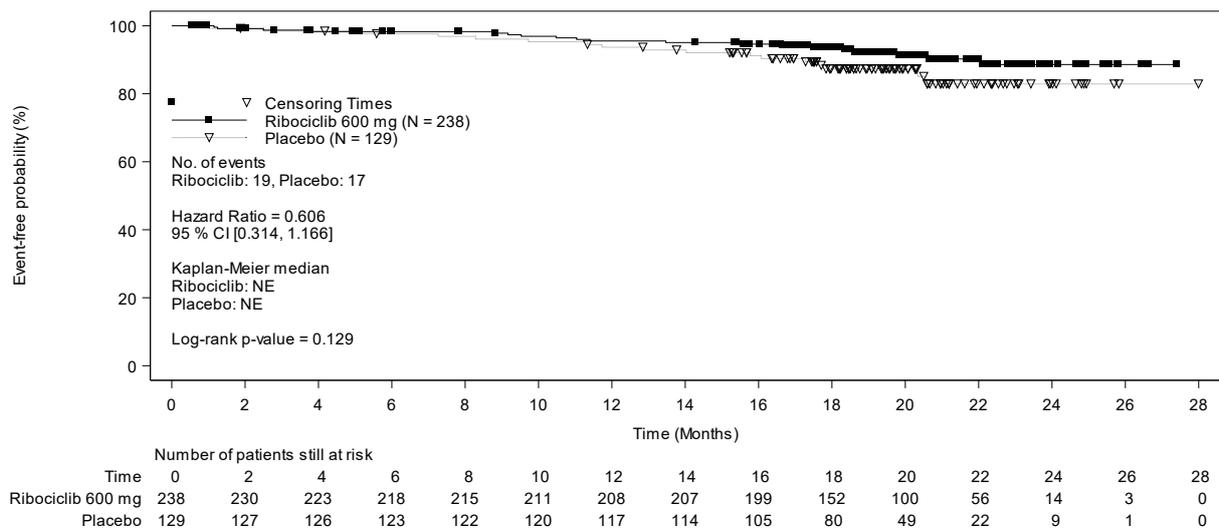


Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation

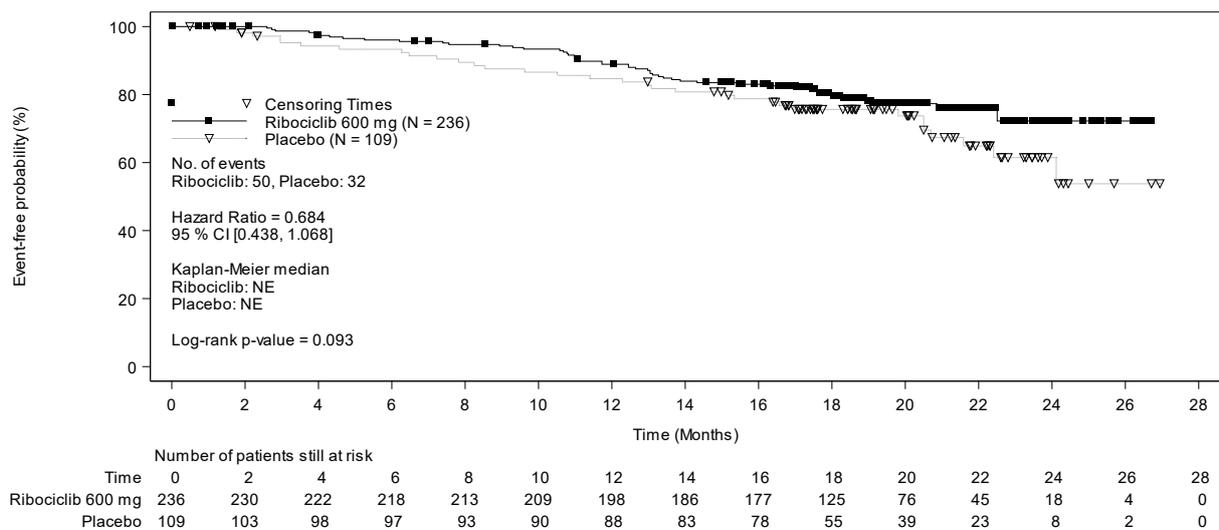


Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-64: Subgruppenanalysen nach vorheriger endokriner Therapie für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	IA-Test p-Wert*	Ribociclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Ribociclib vs. Placebo HR [95 %-KI] [†] p-Wert [‡]
		N	Median [95 %-KI] Patienten mit Ereignis (n, %)	N	Median [95 %-KI] Patienten mit Ereignis (n, %)	
Progressionsfreies Überleben						
Subgruppe A**	0,951	238	n.e. [n.e.; n.e.] 76 (31,9)	129	18,3 [14,8; 23,1] 66 (51,2)	0,57 [0,41; 0,79] <0,001
Subgruppe B**		236	14,6 [12,5; 18,5] 131 (55,5)	109	9,1 [6,1; 11,1] 84 (77,1)	0,55 [0,42; 0,73] <0,001
<p>* Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable</p> <p>** A: keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation, B: maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation (vgl. Definition in Abschnitt 4.2.5.5)</p> <p>[†] Hazard-Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein).</p> <p>[‡] p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein).</p> <p>Abkürzungen: HR, Hazard Ratio; IA-Test, Interaktionstest; IRT, Interactive Response Technology; KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht</p>						

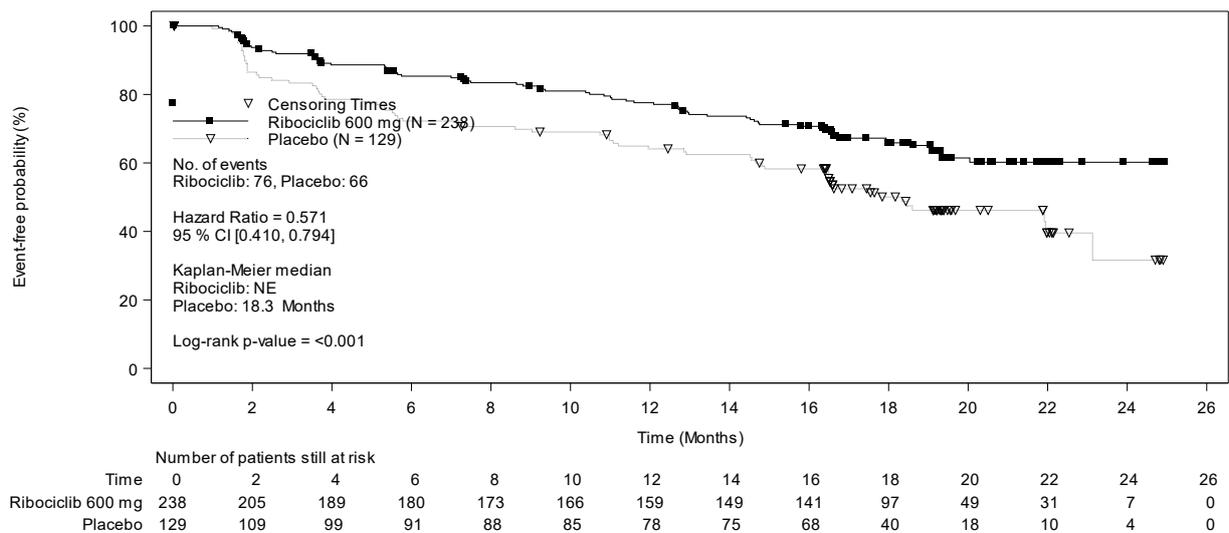


Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation

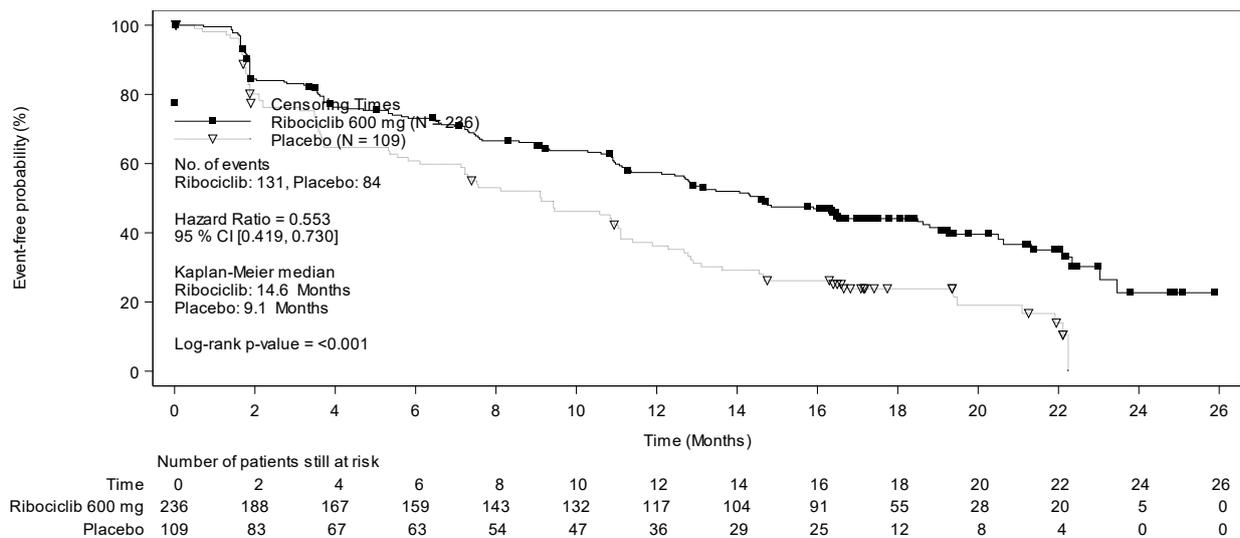


Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-65: Subgruppenanalysen nach vorheriger endokriner Therapie für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie (PFS2)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	IA-Test p-Wert*	N	Ribociclib + Fulvestrant Median [95 %-KI] Patienten mit Ereignis (n, %)	N	Placebo + Fulvestrant Median [95 %-KI] Patienten mit Ereignis (n, %)	Ribociclib vs. Placebo HR [95 %-KI] [†] p-Wert [‡]
Progressionsfreies Überleben (PFS2)						
Subgruppe A**	0,995	238	n.e. [n.e.; n.e.] 40 (16,8)	129	25,1 [25,1; n.e.] 31 (24,0)	0,68 [0,42; 1,09] 0,103
Subgruppe B**		236	26,0 [26,0; n.e.] 76 (32,2)	109	21,4 [16,6; n.e.] 49 (44,9)	0,64 [0,45; 0,92] 0,015
<p>* Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable</p> <p>** A: keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation, B: maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation (vgl. Definition in Abschnitt 4.2.5.5)</p> <p>[†] Hazard-Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein).</p> <p>[‡] p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein).</p> <p>Abkürzungen: HR, Hazard Ratio; IA-Test, Interaktionstest; IRT, Interactive Response Technology; KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht</p>						

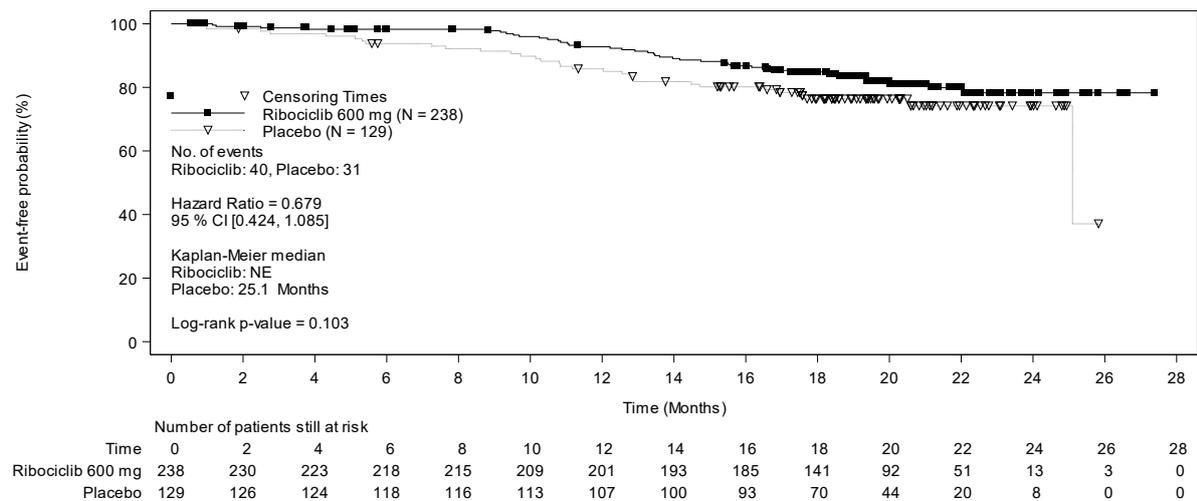


Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie (PFS2)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation

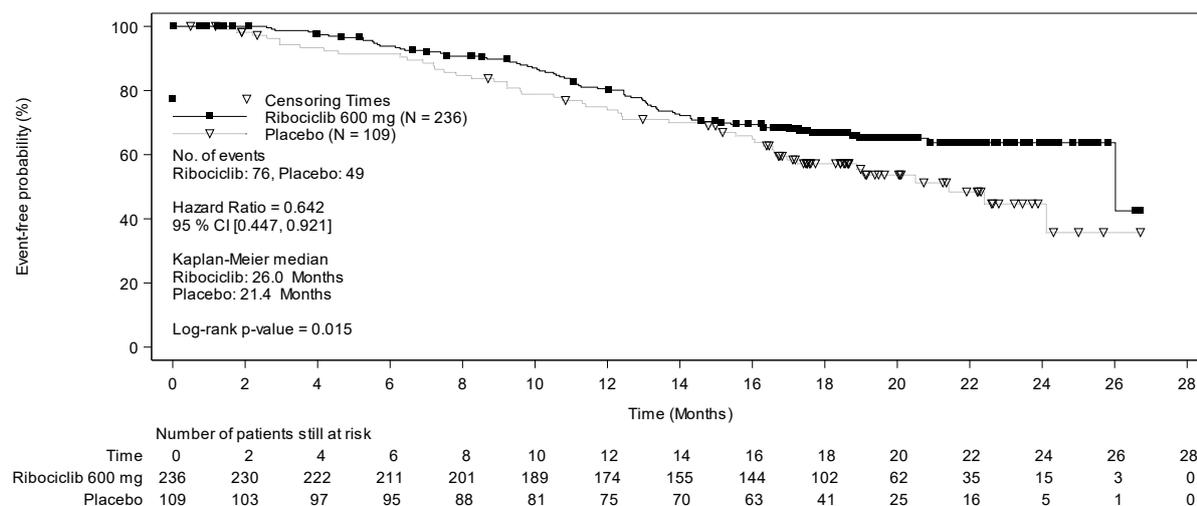


Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie (PFS2)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-66: Subgruppenanalysen nach vorheriger endokriner Therapie für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	IA-Test	Ribociclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Ribociclib vs. Placebo HR [95 %-KI] [†] p-Wert [‡]
	p-Wert*	N	Median [95 %-KI] Patienten mit Ereignis (n, %)	N	Median [95 %-KI] Patienten mit Ereignis (n, %)	
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie						
Subgruppe A**	0,384	238	n.e. [n.e.; n.e.] 47 (19,7)	129	n.e. [n.e.; n.e.] 40 (31,0)	0,62 [0,40; 0,94] 0,023
Subgruppe B**		236	22,3 [17,1; n.e.] 107 (45,3)	109	16,1 [12,4; 23,9] 60 (55,0)	0,75 [0,55; 1,03] 0,078
<p>* Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable</p> <p>** A: keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation, B: maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation (vgl. Definition in Abschnitt 4.2.5.5)</p> <p>[†] Hazard-Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein).</p> <p>[‡] p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein).</p> <p>Abkürzungen: HR, Hazard Ratio; IA-Test, Interaktionstest; IRT, Interactive Response Technology; KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht</p>						

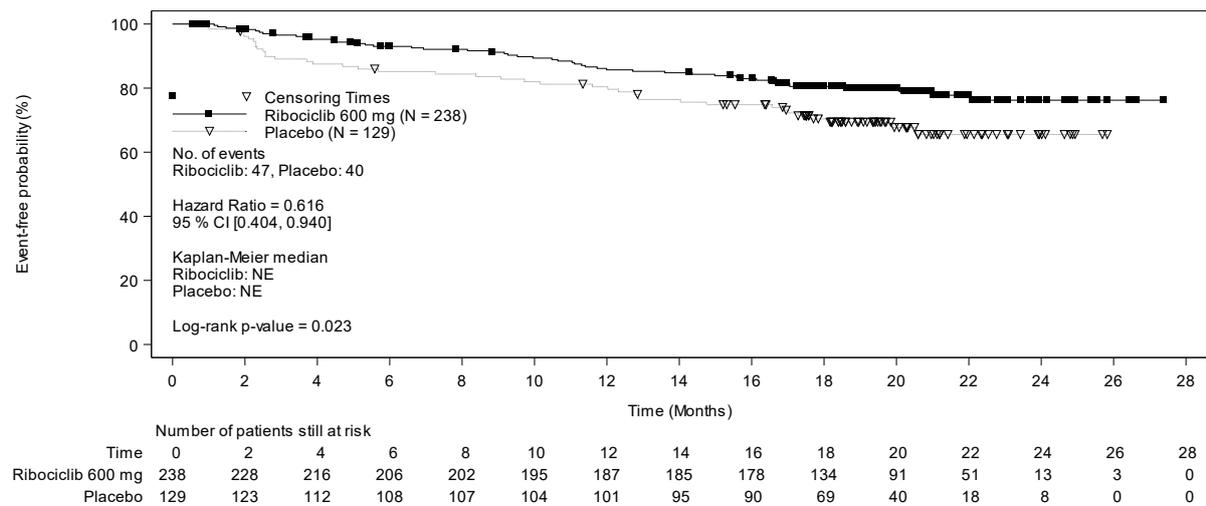


Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation

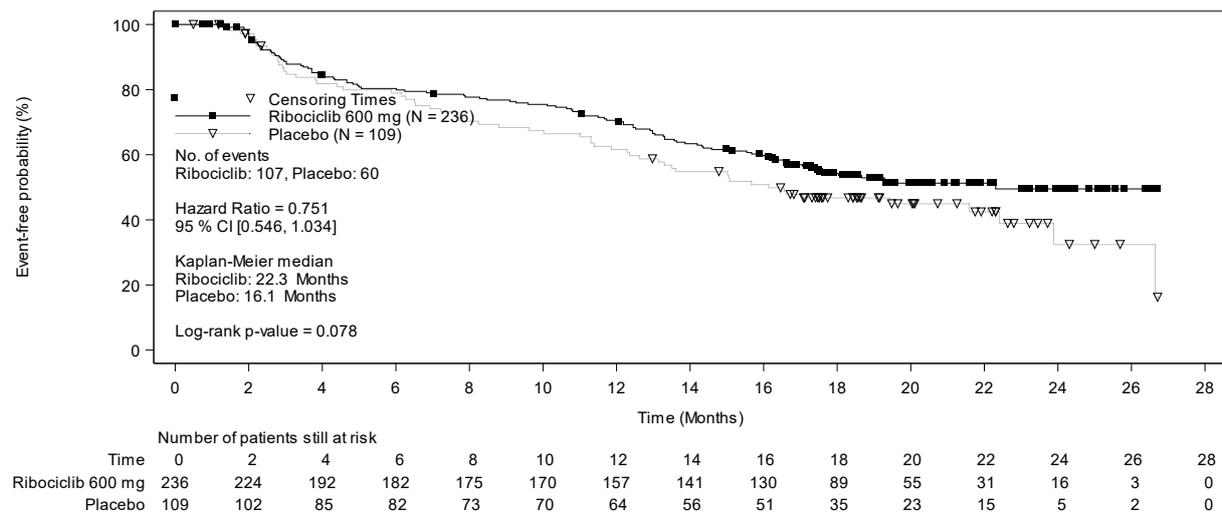


Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-67: Subgruppenanalysen nach vorheriger endokriner Therapie für den Endpunkt „Tumoransprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	IA-Test	Ribociclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Ribociclib vs. Placebo
	p-Wert*	N	Patienten mit Ereignis (n) Anteil (%) [95 %-KI]†	N	Patienten mit Ereignis (n) Anteil (%) [95 %-KI]†	RR [95 %-KI] p-Wert‡
Gesamtansprechrates (ORR)						
Subgruppe A**	0,627	238	94 39,5 [33,3; 45,7]	129	33 25,6 [18,1; 33,1]	1,5 [1,1; 2,2] 0,007
Subgruppe B**		236	59 25,0 [19,5; 30,5]	109	19 17,4 [10,3; 24,6]	1,4 [0,9; 2,3] 0,125
<p>* Basierend auf einer Erweiterung des logistischen Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable</p> <p>** A: keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation, B: maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation (vgl. Definition in Abschnitt 4.2.5.5)</p> <p>† 95%-Konfidenzintervall über Normal-Approximation berechnet</p> <p>‡ p-Wert aus einem zweiseitigen Cochran-Mantel-Haenzel Chi-Quadrat-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein).</p> <p>Abkürzungen: HR, Hazard Ratio; IA-Test, Interaktionstest; IRT, Interactive Response Technology; KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht; ORR, Overall response rate</p>						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-68: Subgruppenanalysen nach vorheriger endokriner Therapie für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	IA-Test	Ribociclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Ribociclib vs. Placebo
	p-Wert*	N	Median [95 %-KI] Patienten mit Ereignis (n, %)	N	Median [95 %-KI] Patienten mit Ereignis (n, %)	HR [95 %-KI] [†] p-Wert [‡]
Zeit bis zur Verschlechterung[§] der Krankheitssymptomatik						
Fatigue						
Subgruppe A**	0,497	238	n.e. [22,1; n.e.] 57 (23,9)	129	n.e. [19,4; n.e.] 30 (23,3)	1,00 [0,64; 1,56] 0,999
Subgruppe B**		236	19,7 [14,7; n.e.] 76 (32,2)	109	16,8 [9,3; n.e.] 34 (31,2)	0,83 [0,55; 1,24] 0,358
Übelkeit/Erbrechen						
Subgruppe A**	0,131	238	n.e. [n.e.; n.e.] 10 (4,2)	129	n.e. [n.e.; n.e.] 3 (2,3)	1,66 [0,45; 6,08] 0,435
Subgruppe B**		236	n.e. [n.e.; n.e.] 3 (1,3)	109	n.e. [n.e.; n.e.] 3 (2,8)	0,35 [0,07; 1,77] 0,185
Schmerzen						
Subgruppe A**	0,116	238	n.e. [22,3; n.e.] 38 (16,0)	129	n.e. [n.e.; n.e.] 15 (11,6)	1,34 [0,74; 2,45] 0,332
Subgruppe B**		236	n.e. [22,0; n.e.] 49 (20,8)	109	21,3 [16,6; n.e.] 23 (21,1)	0,74 [0,45; 1,22] 0,229
Dyspnoe						
Subgruppe A**	0,910	238	n.e. [n.e.; n.e.] 10 (4,2)	129	n.e. [n.e.; n.e.] 8 (6,2)	0,66 [0,26; 1,66] 0,370
Subgruppe B**		236	n.e. [n.e.; n.e.] 12 (5,1)	109	n.e. [19,5; n.e.] 7 (6,4)	0,57 [0,22; 1,46] 0,234

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Subgruppe	IA-Test	Ribociclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Ribociclib vs. Placebo HR [95 %-KI] [†] p-Wert [‡]
	p-Wert*	N	Median [95 %-KI] Patienten mit Ereignis (n, %)	N	Median [95 %-KI] Patienten mit Ereignis (n, %)	
Schlaflosigkeit						
Subgruppe A**	0,568	238	n.e. [n.e.; n.e.] 16 (6,7)	129	n.e. [24,9; n.e.] 8 (6,2)	1,05 [0,45; 2,45] 0,914
Subgruppe B**		236	n.e. [n.e.; n.e.] 20 (8,5)	109	n.e. [19,5; n.e.] 9 (8,3)	0,83 [0,38; 1,83] 0,642
Appetitverlust						
Subgruppe A**	0,706	238	n.e. [n.e.; n.e.] 15 (6,3)	129	n.e. [n.e.; n.e.] 3 (2,3)	2,73 [0,79; 9,43] 0,097
Subgruppe B**		236	n.e. [n.e.; n.e.] 10 (4,2)	109	n.e. [n.e.; n.e.] 2 (1,8)	1,98 [0,43; 9,06] 0,372
Obstipation						
Subgruppe A**	0,811	238	n.e. [n.e.; n.e.] 10 (4,2)	129	n.e. [n.e.; n.e.] 4 (3,1)	1,28 [0,40; 4,09] 0,682
Subgruppe B**		236	n.e. [n.e.; n.e.] 11 (4,7)	109	n.e. [n.e.; n.e.] 4 (3,7)	1,19 [0,38; 3,74] 0,768
Diarrhö						
Subgruppe A**	1,000	238	n.e. [n.e.; n.e.] 6 (2,5)	129	n.e. [n.e.; n.e.] 0 (0,0)	177E5 [0,00;] 0,083
Subgruppe B**		236	n.e. [n.e.; n.e.] 1 (0,4)	109	n.e. [n.e.; n.e.] 0 (0,0)	127E5 [0,00;] 0,617

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Subgruppe	IA-Test	Ribociclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Ribociclib vs. Placebo
	p-Wert*	N	Median [95 %-KI] Patienten mit Ereignis (n, %)	N	Median [95 %-KI] Patienten mit Ereignis (n, %)	HR [95 %-KI] [†] p-Wert [‡]
<p>* Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable</p> <p>** A: keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation, B: maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation (vgl. Definition in Abschnitt 4.2.5.5)</p> <p>† Hazard-Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein).</p> <p>‡ p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein).</p> <p>§ Eine Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.</p> <p>Abkürzungen: HR, Hazard Ratio; IA-Test, Interaktionstest; IRT, Interactive Response Technology; KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht</p>						

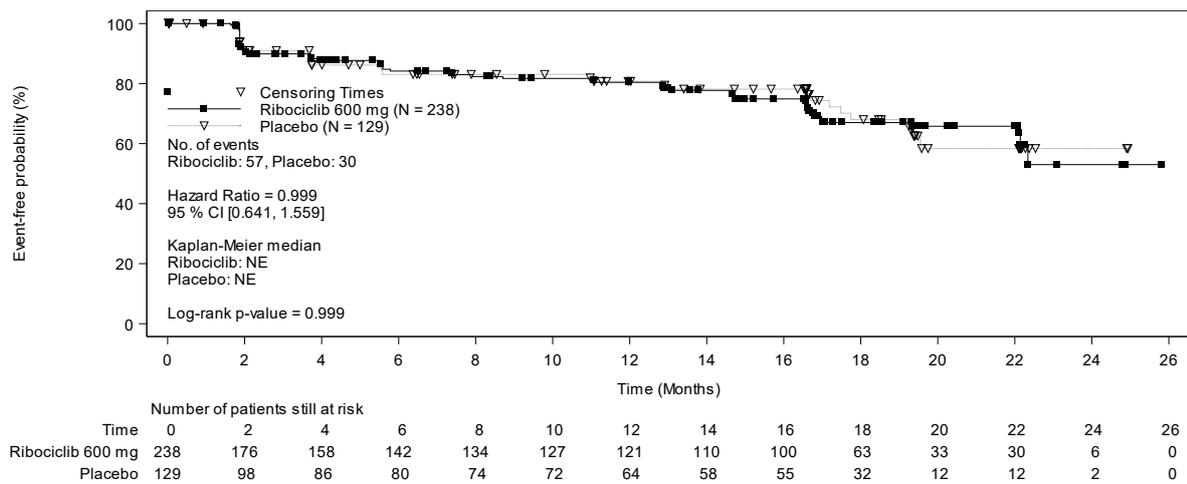


Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Fatigue“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation

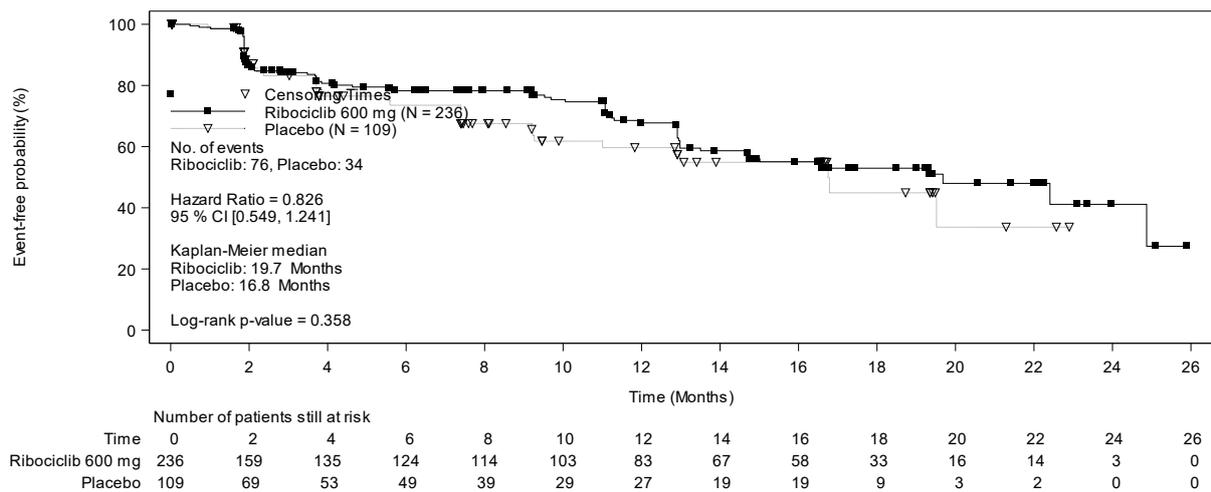


Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Fatigue“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation

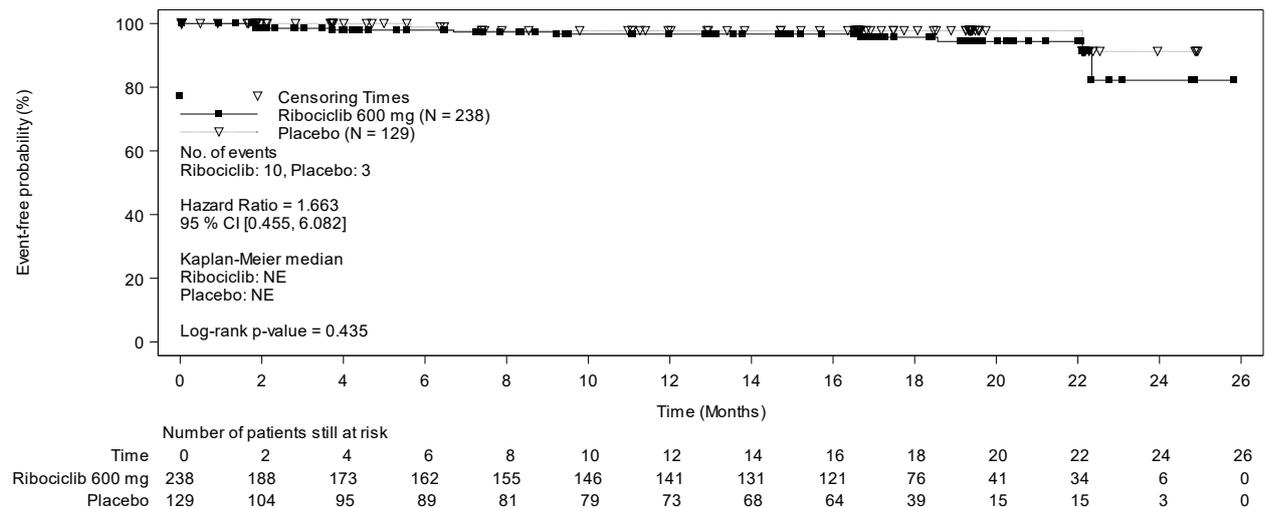


Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Übelkeit/Erbrechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation

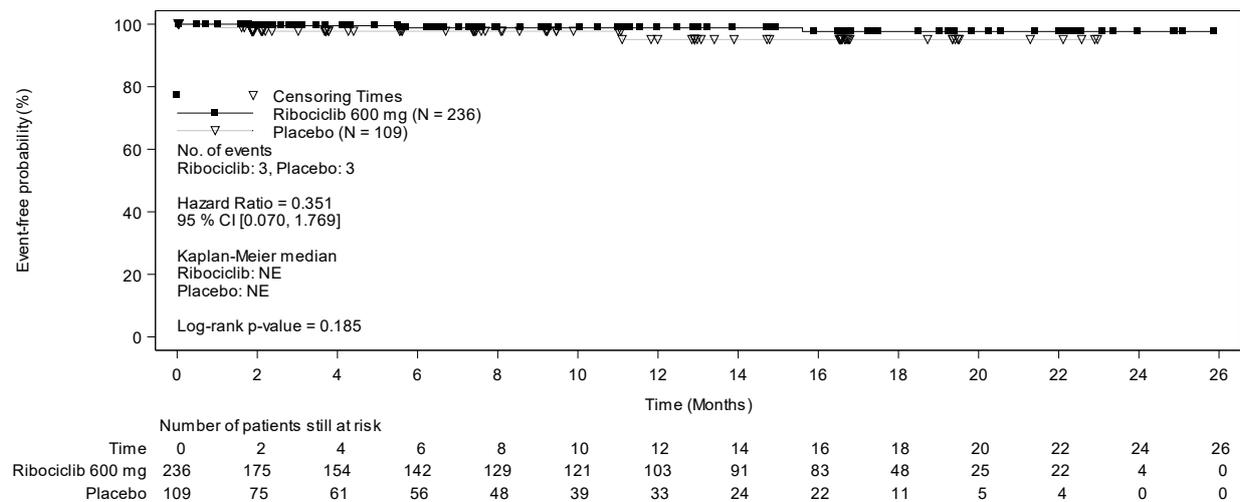


Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Übelkeit/Erbrechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation

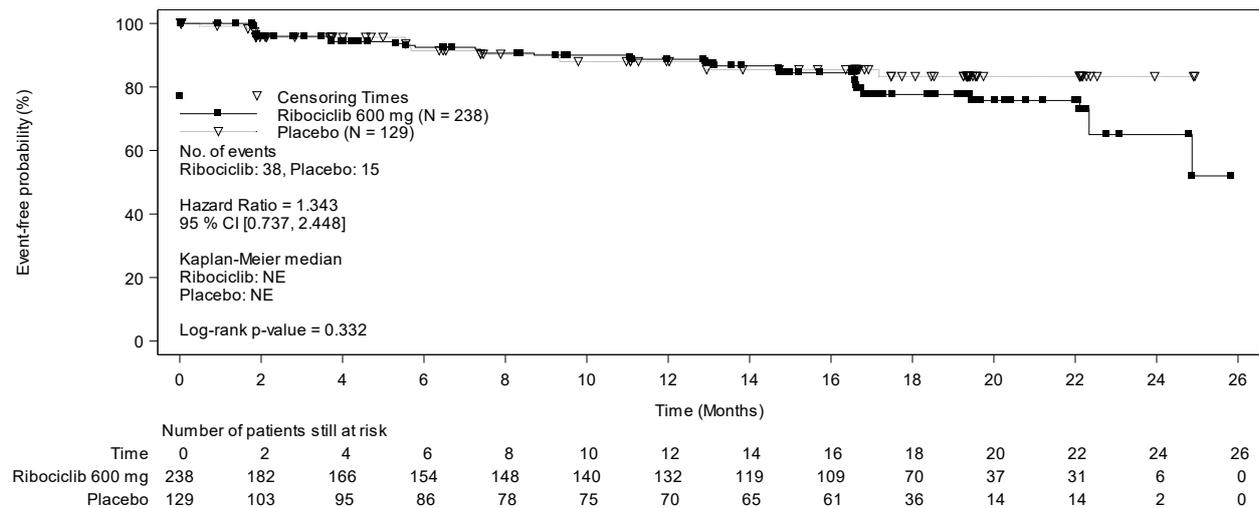


Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Schmerzen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation

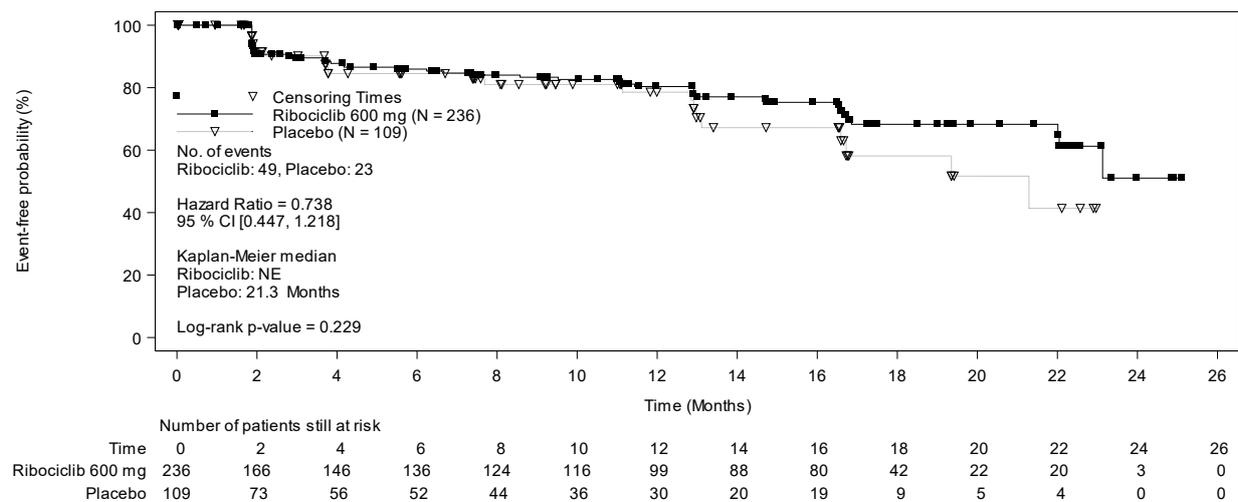


Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Schmerzen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation

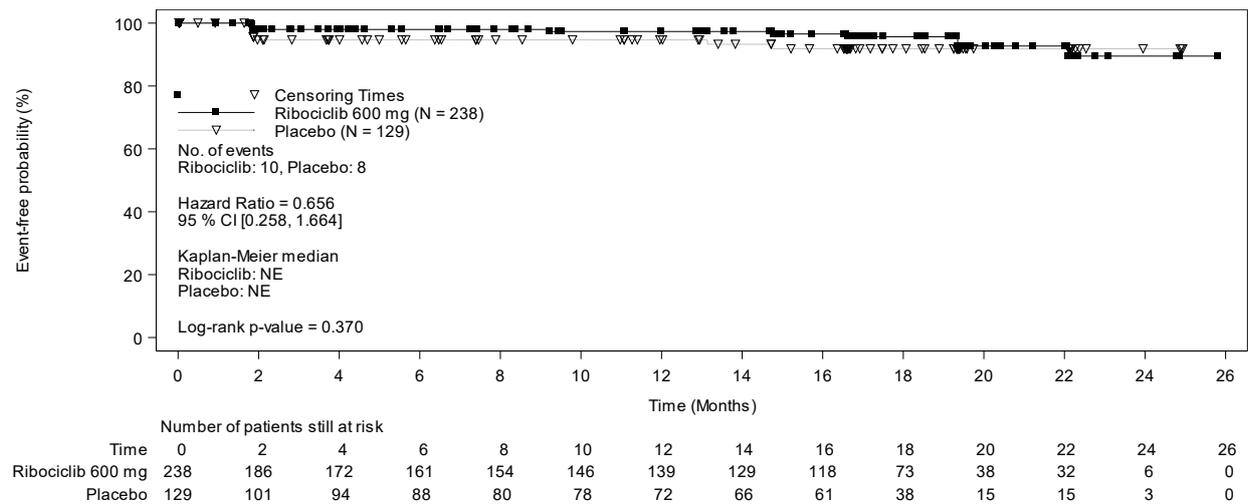


Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Dyspnoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation

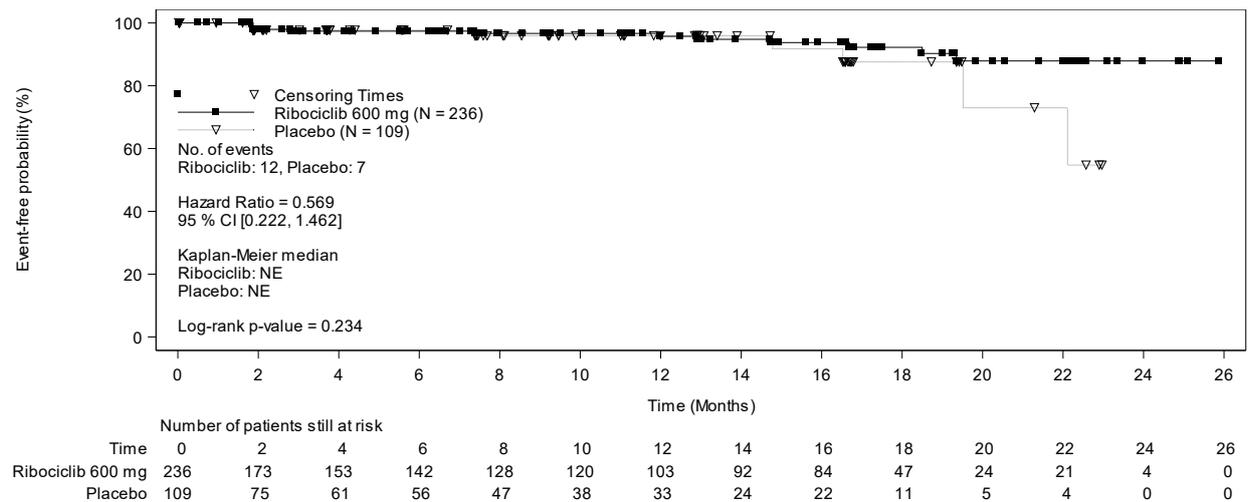


Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Dyspnoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation

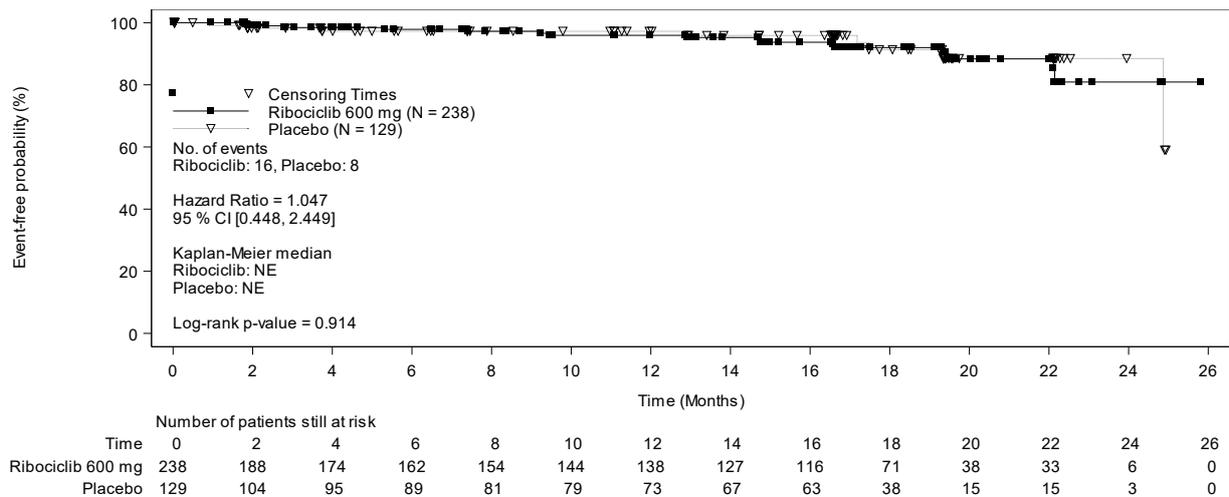


Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Schlaflosigkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation

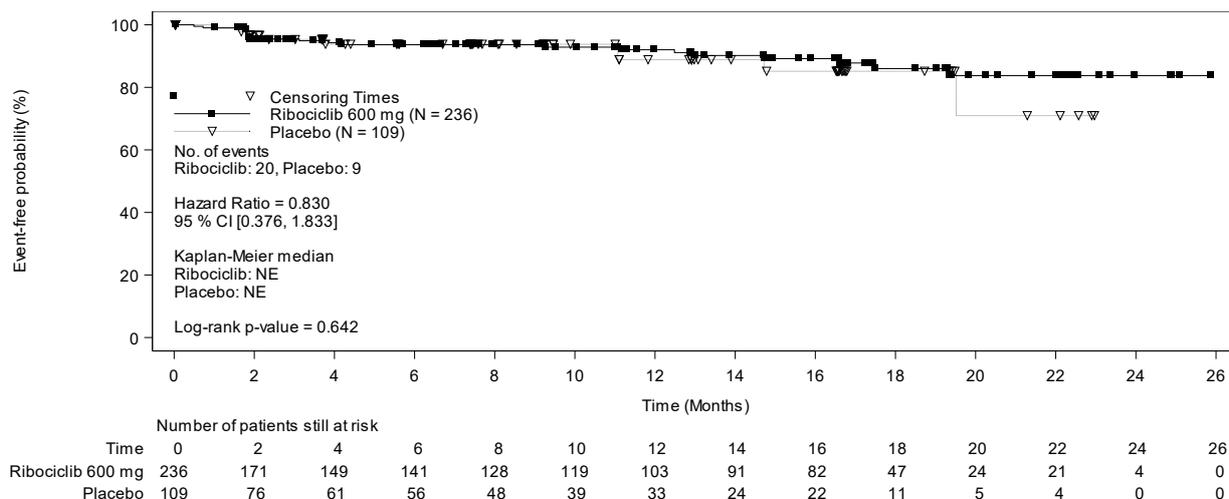


Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Schlaflosigkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation

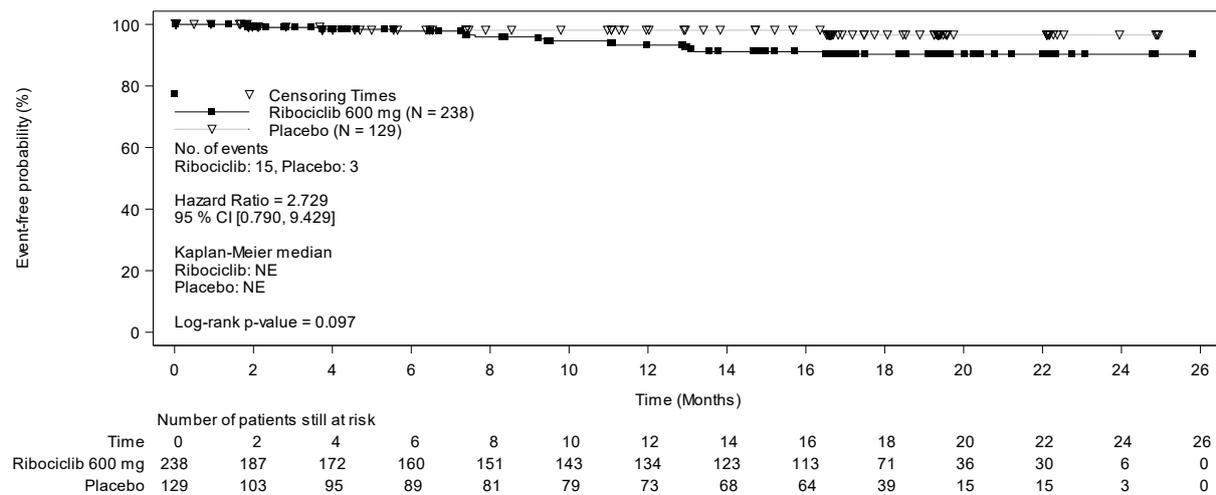


Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Appetitverlust“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation

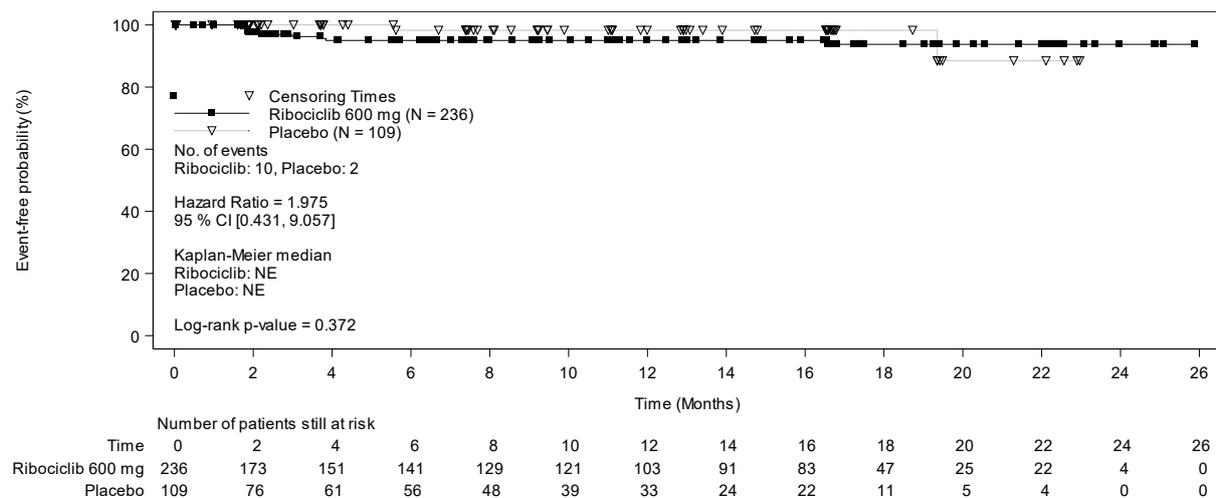


Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Appetitverlust“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation

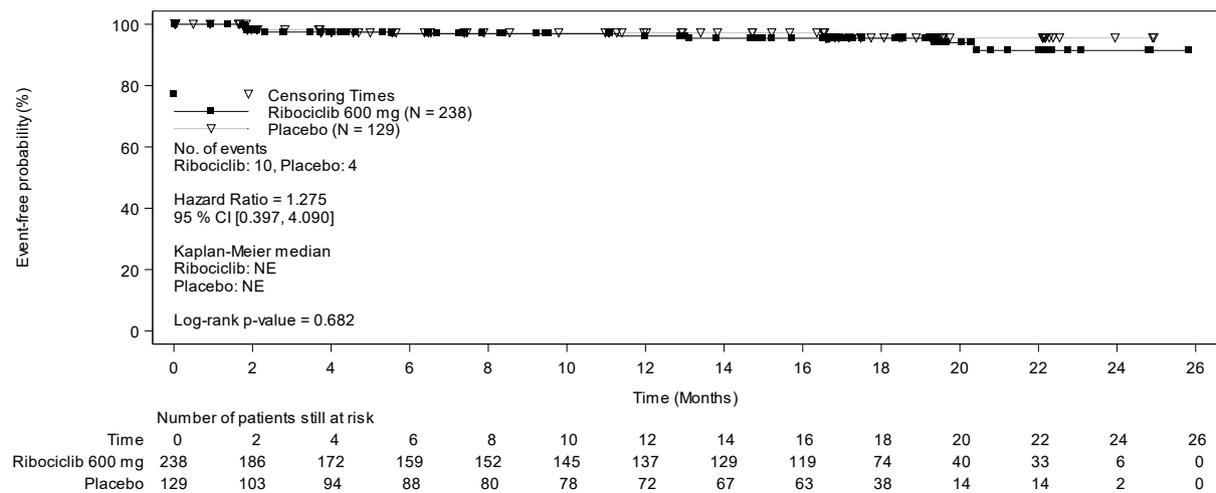


Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Obstipation“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation

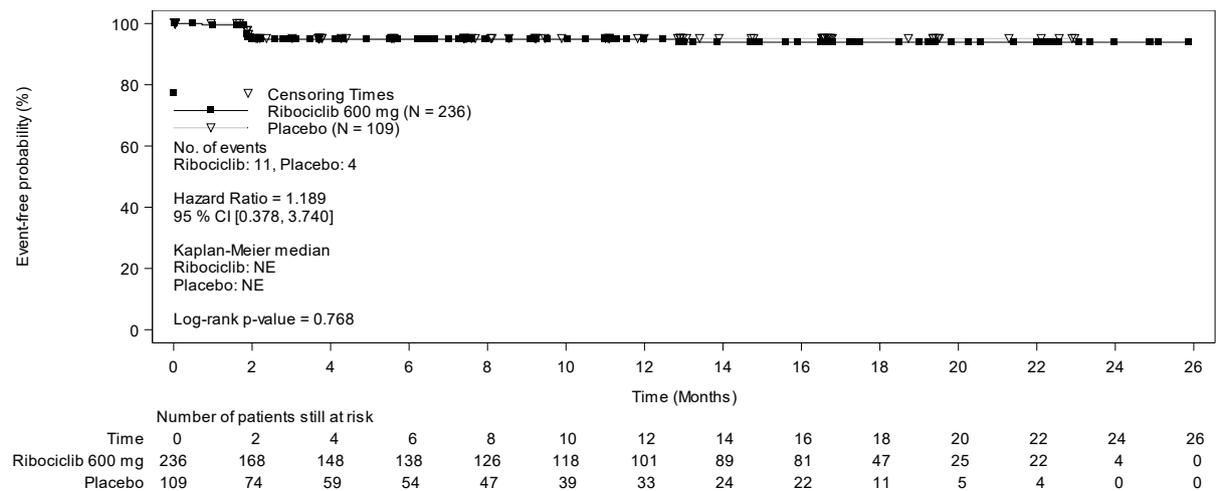


Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Obstipation“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation

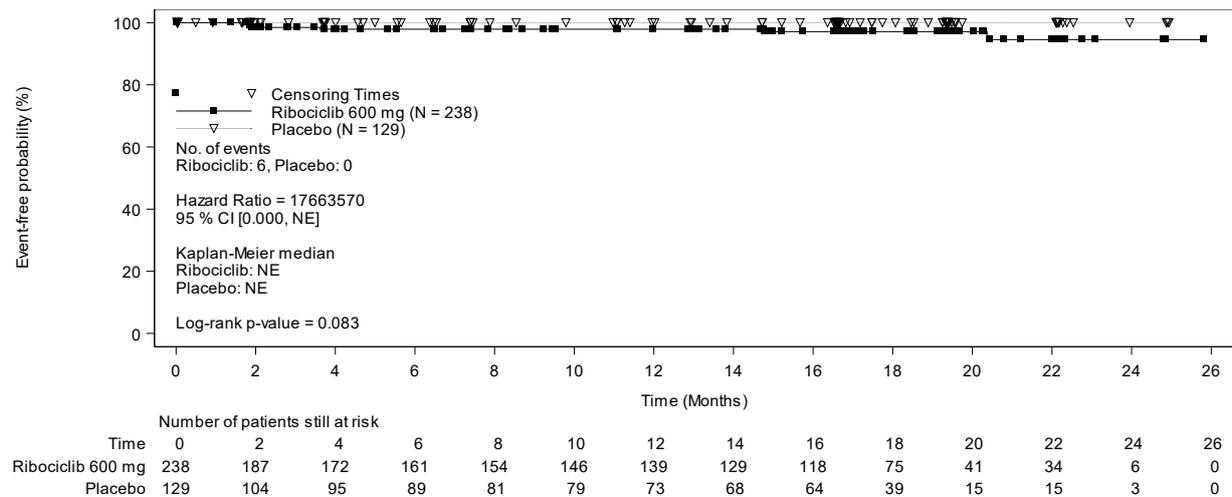


Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Diarrhö“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation

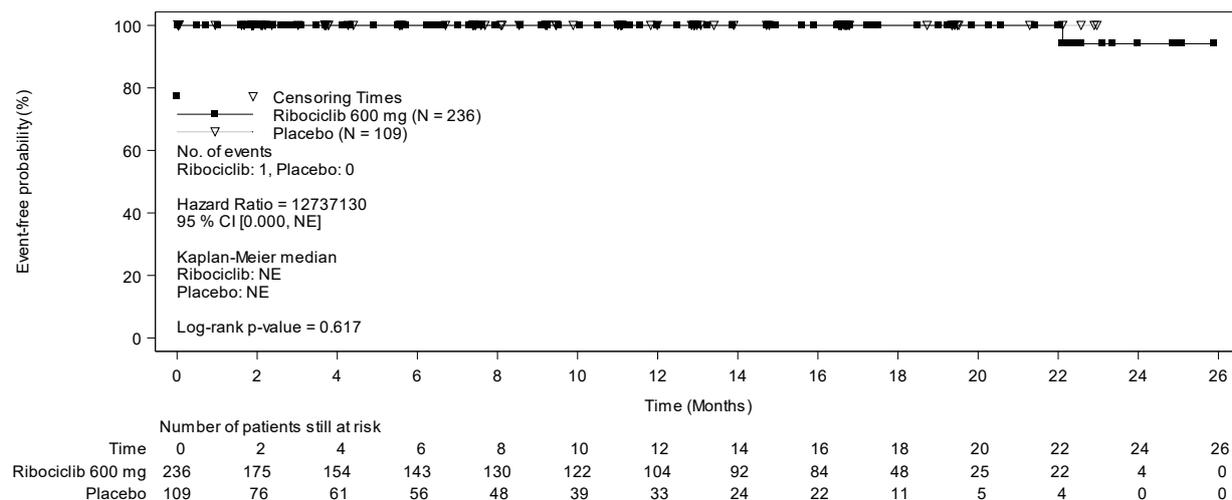


Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Diarrhö“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-69: Subgruppenanalysen nach vorheriger endokriner Therapie für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (BPI-SF)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	IA-Test	Ribociclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Ribociclib vs. Placebo
	p-Wert*	N	Median [95 %-KI] Patienten mit Ereignis (n, %)	N	Median [95 %-KI] Patienten mit Ereignis (n, %)	HR [95 %-KI] [†] p-Wert [‡]
Zeit bis zur Verschlechterung[§] der Krankheitssymptomatik (BPI-SF)						
Stärkster Schmerz						
Subgruppe A**	0,231	238	n.e. [22,3; n.e.] 44 (18,5)	129	n.e. [n.e.; n.e.] 24 (18,6)	0,95 [0,57; 1,56] 0,834
Subgruppe B**		236	25,9 [22,0; 25,9] 46 (19,5)	109	n.e. [14,8; n.e.] 24 (22,0)	0,63 [0,38; 1,04] 0,068
<p>* Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable</p> <p>** A: keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation, B: maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation (vgl. Definition in Abschnitt 4.2.5.5)</p> <p>† Hazard-Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein).</p> <p>‡ p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein).</p> <p>§ Eine Zunahme des Scores um mindestens 2 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.</p> <p>Abkürzungen: HR, Hazard Ratio; IA-Test, Interaktionstest; IRT, Interactive Response Technology; KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht</p>						

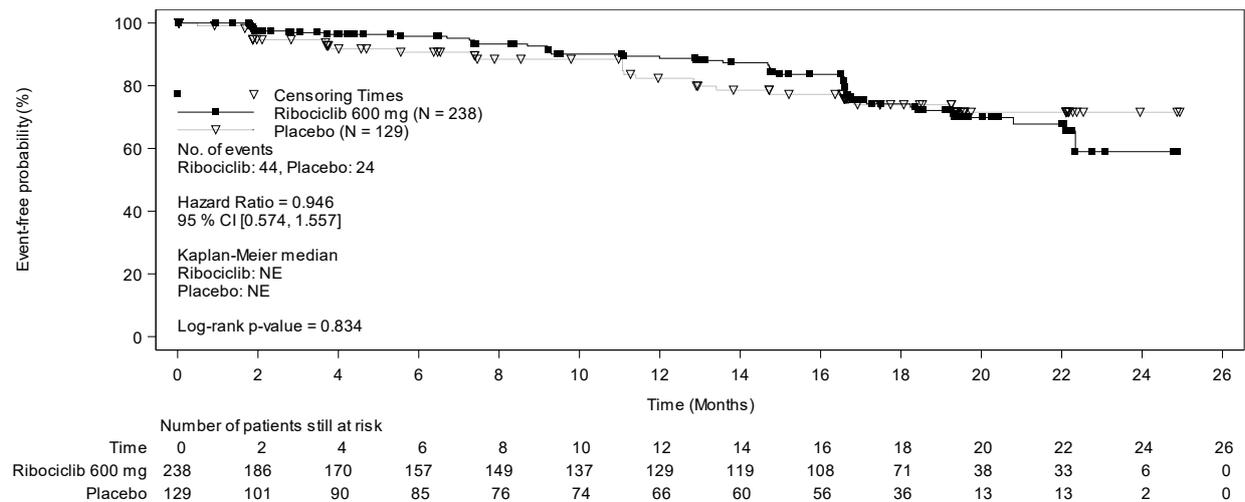


Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (BPI-SF): Stärkster Schmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation

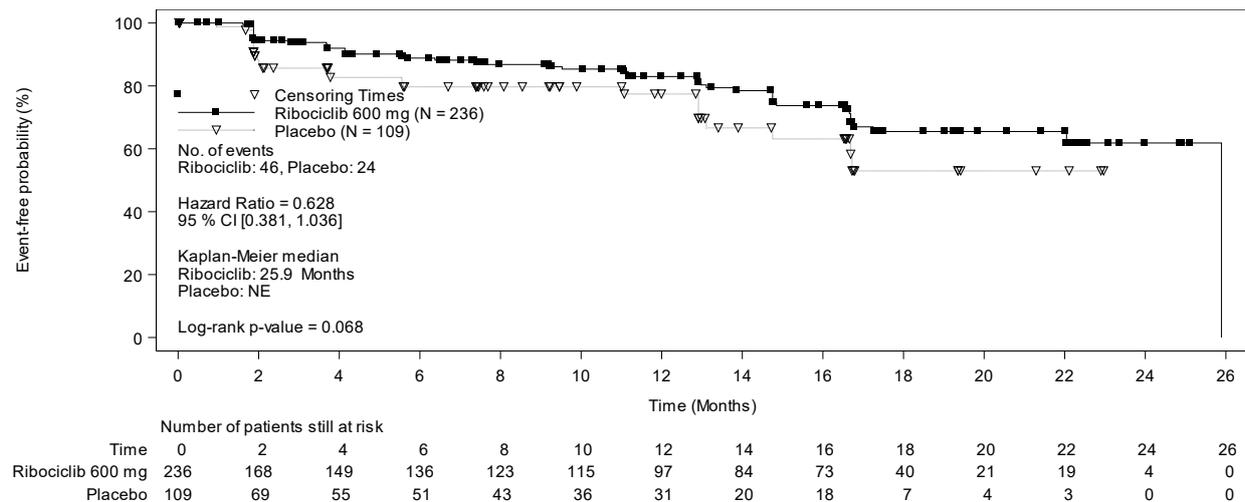


Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (BPI-SF): Stärkster Schmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-70: Subgruppenanalysen nach vorheriger endokriner Therapie für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	IA-Test	Ribociclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Ribociclib vs. Placebo HR [95 %-KI] [†] p-Wert [‡]
	p-Wert [*]	N	Median [95 %-KI] Patienten mit Ereignis (n, %)	N	Median [95 %-KI] Patienten mit Ereignis (n, %)	
Zeit bis zur Verschlechterung[§] des Gesundheitszustandes (EQ-5D VAS)						
Subgruppe A ^{**}	0,451	238	22,3 [22,1; 25,8] 67 (28,2)	129	n.e. [19,4; n.e.] 35 (27,1)	1,00 [0,66; 1,51] 0,983
Subgruppe B ^{**}		236	22,1 [14,9; n.e.] 78 (33,1)	109	16,8 [11,0; n.e.] 34 (31,2)	0,82 [0,54; 1,23] 0,331
<p>* Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable</p> <p>** A: keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation, B: maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation (vgl. Definition in Abschnitt 4.2.5.5)</p> <p>† Hazard-Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein).</p> <p>‡ p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein).</p> <p>§ Eine Verminderung des Scores um 7 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.</p> <p>Abkürzungen: HR, Hazard Ratio; IA-Test, Interaktionstest; IRT, Interactive Response Technology; KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht</p>						

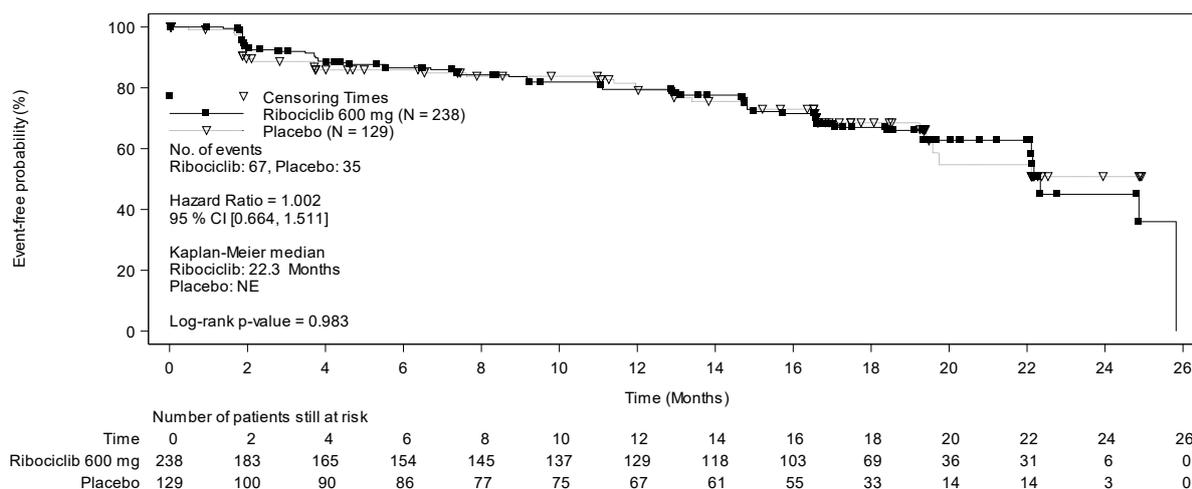


Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation

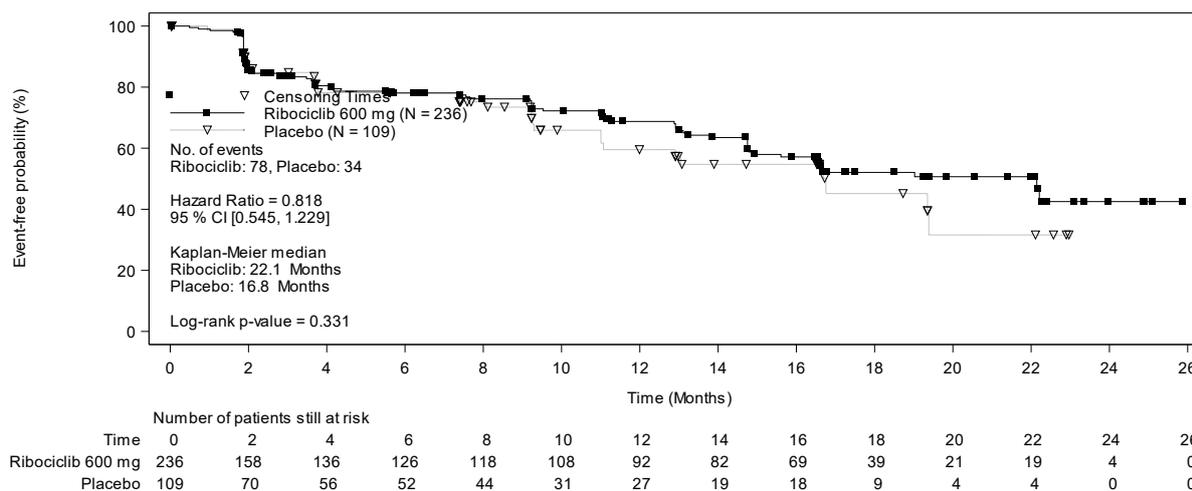


Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-71: Subgruppenanalysen nach vorheriger endokriner Therapie für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Subgruppe	IA-Test	Ribociclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Ribociclib vs. Placebo
	p-Wert*	N	Median [95 %-KI] Patienten mit Ereignis (n, %)	N	Median [95 %-KI] Patienten mit Ereignis (n, %)	HR [95 %-KI] [†] p-Wert [‡]
Zeit bis zur Verschlechterung[§] der gesundheitsbezogenen Lebensqualität						
Allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität						
Subgruppe A**	0,620	238	n.e. [22,1; n.e.] 56 (23,5)	129	22,4 [17,0; n.e.] 40 (31,0)	0,73 [0,48; 1,09] 0,124
Subgruppe B**		236	22,4 [16,6; n.e.] 75 (31,8)	109	16,7 [12,9; n.e.] 34 (31,2)	0,85 [0,56; 1,28] 0,423
Körperliche Funktion						
Subgruppe A**	0,187	238	n.e. [20,4; n.e.] 60 (25,2)	129	n.e. [19,5; n.e.] 29 (22,5)	1,09 [0,70; 1,70] 0,693
Subgruppe B**		236	22,0 [19,4; n.e.] 66 (28,0)	109	14,9 [11,1; n.e.] 31 (28,4)	0,73 [0,47; 1,13] 0,151
Rollenfunktion						
Subgruppe A**	0,613	238	n.e. [22,1; n.e.] 57 (23,9)	129	n.e. [22,3; n.e.] 25 (19,4)	1,22 [0,76; 1,95] 0,415
Subgruppe B**		236	22,0 [16,5; n.e.] 75 (31,8)	109	16,8 [16,6; n.e.] 27 (24,8)	1,03 [0,66; 1,61] 0,895
Emotionale Funktion						
Subgruppe A**	0,216	238	22,3 [22,1; n.e.] 60 (25,2)	129	22,4 [19,6; n.e.] 31 (24,0)	1,02 [0,66; 1,57] 0,941
Subgruppe B**		236	23,1 [19,4; n.e.] 59 (25,0)	109	19,4 [16,8; 22,6] 30 (27,5)	0,70 [0,45; 1,09] 0,110

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Subgruppe	IA-Test	Ribociclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Ribociclib vs. Placebo HR [95 %-KI] [†] p-Wert [‡]
	p-Wert*	N	Median [95 %-KI] Patienten mit Ereignis (n, %)	N	Median [95 %-KI] Patienten mit Ereignis (n, %)	
Kognitive Funktion						
Subgruppe A**	0,809	238	n.e. [20,3; n.e.] 64 (26,9)	129	22,4 [22,4; n.e.] 32 (24,8)	1,12 [0,73; 1,72] 0,602
Subgruppe B**		236	19,4 [15,0; 23,1] 79 (33,5)	109	19,4 [14,8; n.e.] 25 (22,9)	1,21 [0,77; 1,90] 0,418
Soziale Funktion						
Subgruppe A**	0,568	238	n.e. [n.e.; n.e.] 49 (20,6)	129	n.e. [22,1; n.e.] 24 (18,6)	1,12 [0,69; 1,83] 0,650
Subgruppe B**		236	22,4 [18,5; n.e.] 64 (27,1)	109	21,3 [14,9; n.e.] 24 (22,0)	0,94 [0,58; 1,50] 0,783
<p>* Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable</p> <p>** A: keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation, B: maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation (vgl. Definition in Abschnitt 4.2.5.5)</p> <p>† Hazard-Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein).</p> <p>‡ p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein).</p> <p>§ Eine Verminderung des Scores um 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.</p> <p>Abkürzungen: HR, Hazard Ratio; IA-Test, Interaktionstest; IRT, Interactive Response Technology; KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht</p>						

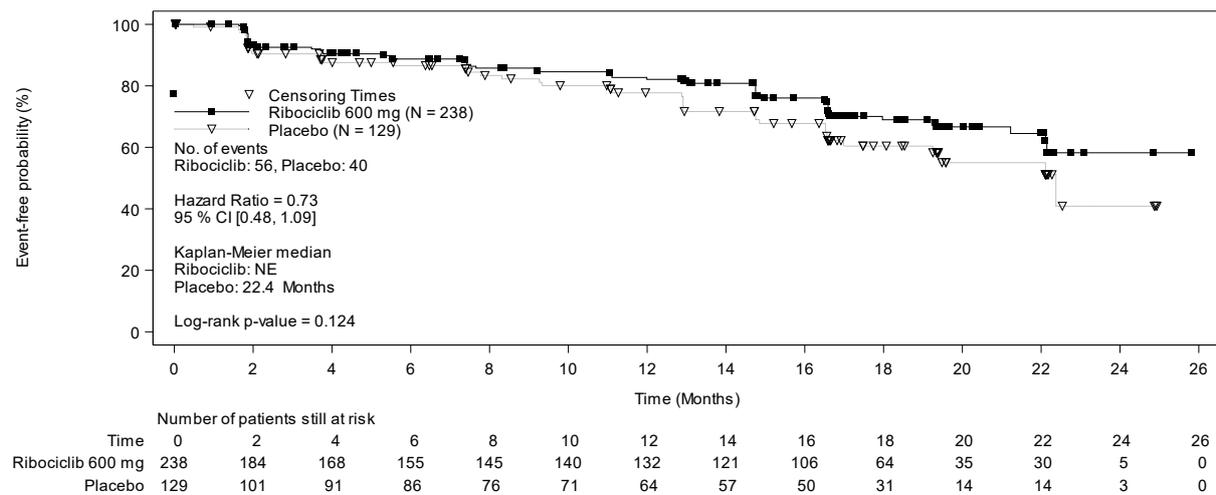


Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Gesundheitszustand/ Lebensqualität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation

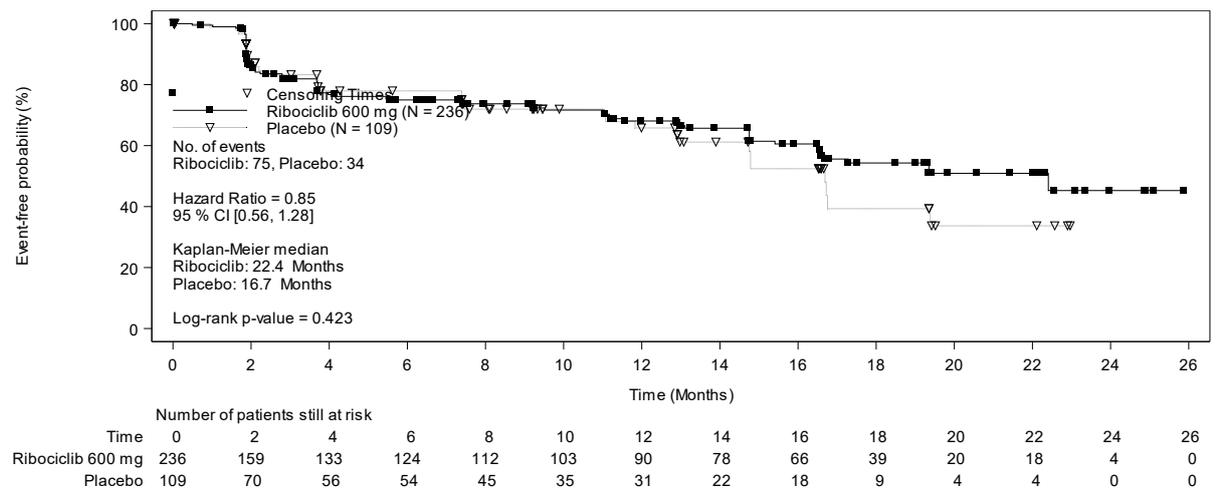


Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Gesundheitszustand/ Lebensqualität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation

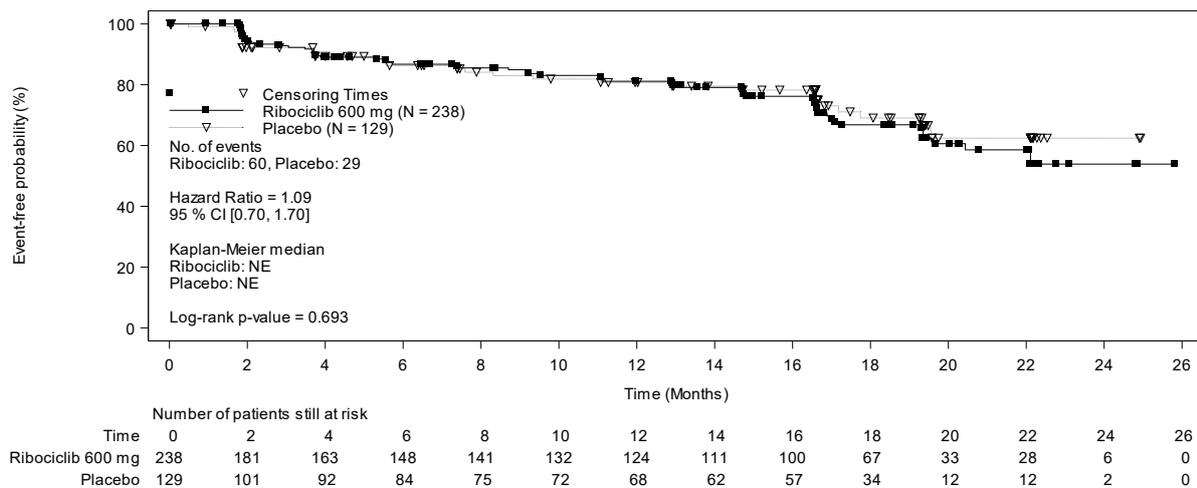


Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Körperliche Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation

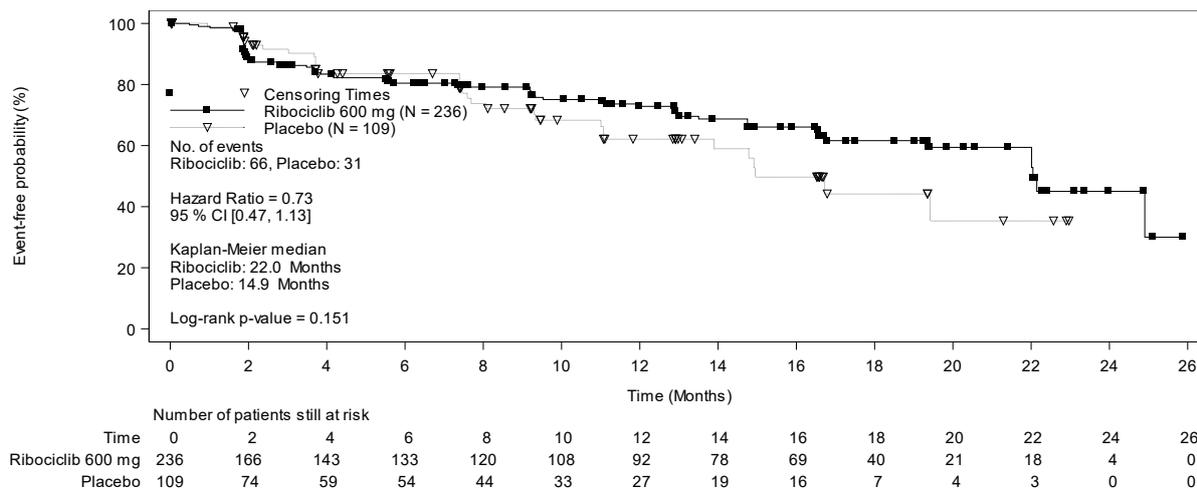


Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Körperliche Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation

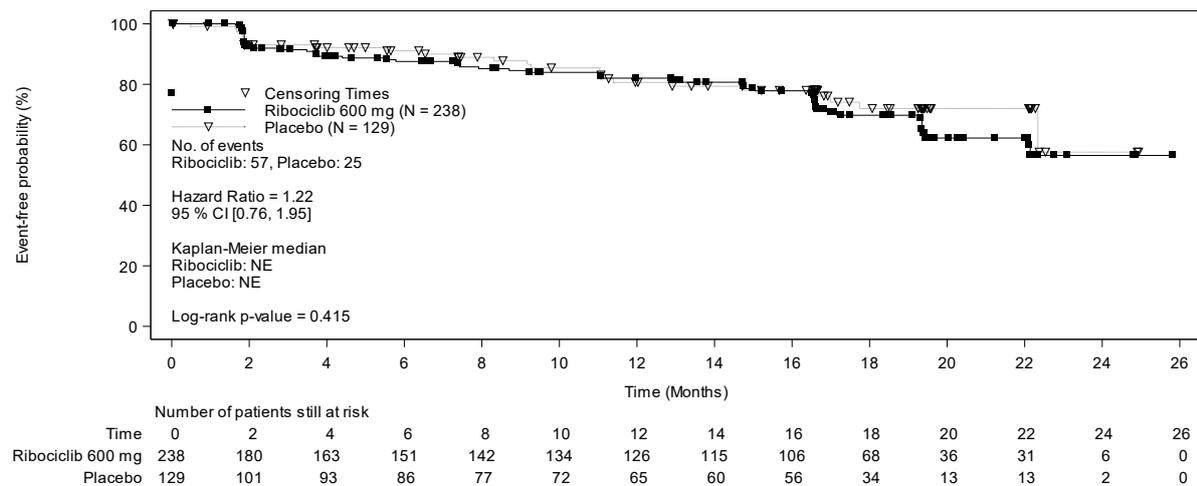


Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Rollenfunktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation

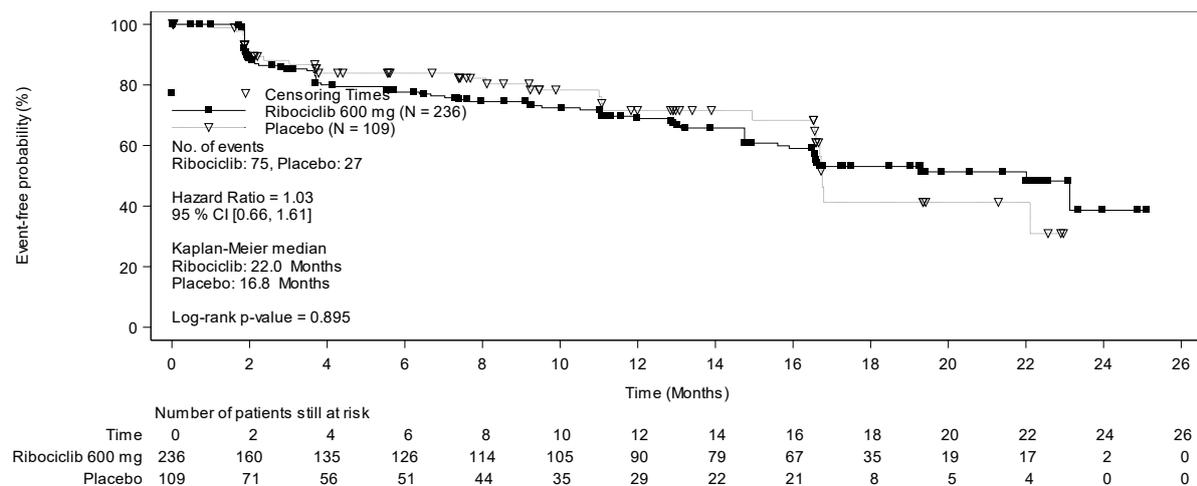


Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Rollenfunktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation

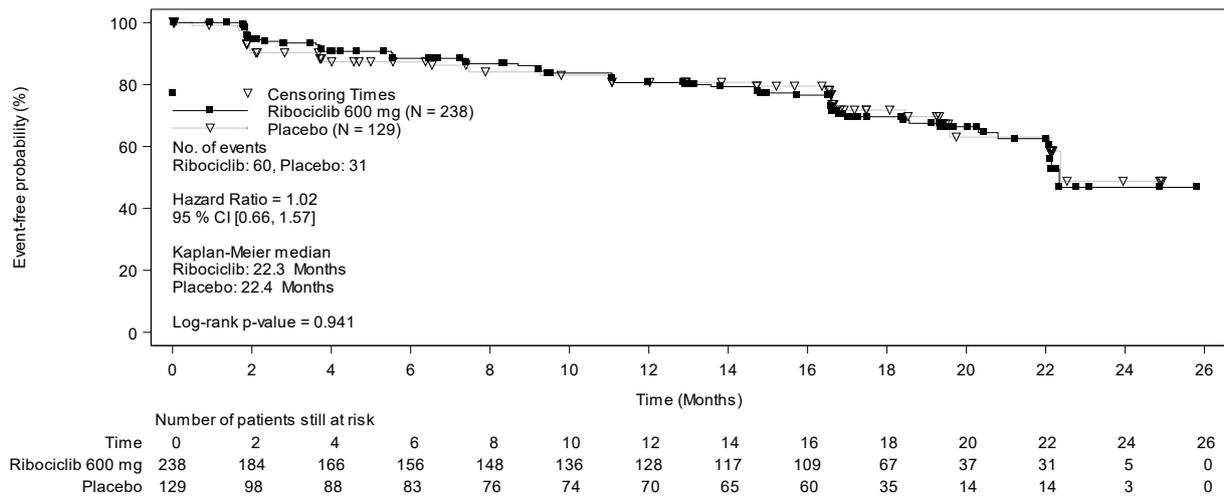


Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Emotionale Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation

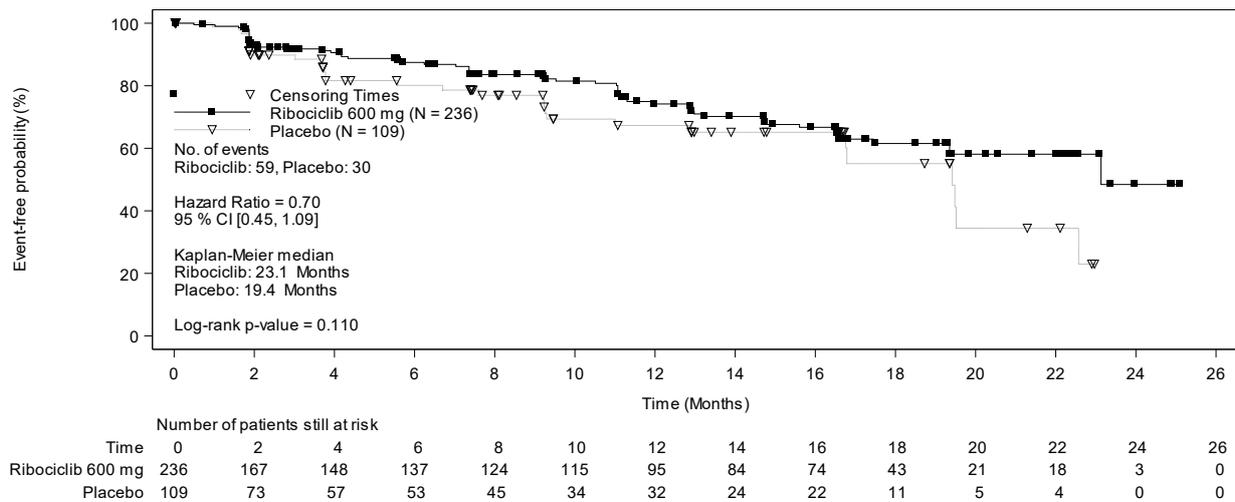


Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Emotionale Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation

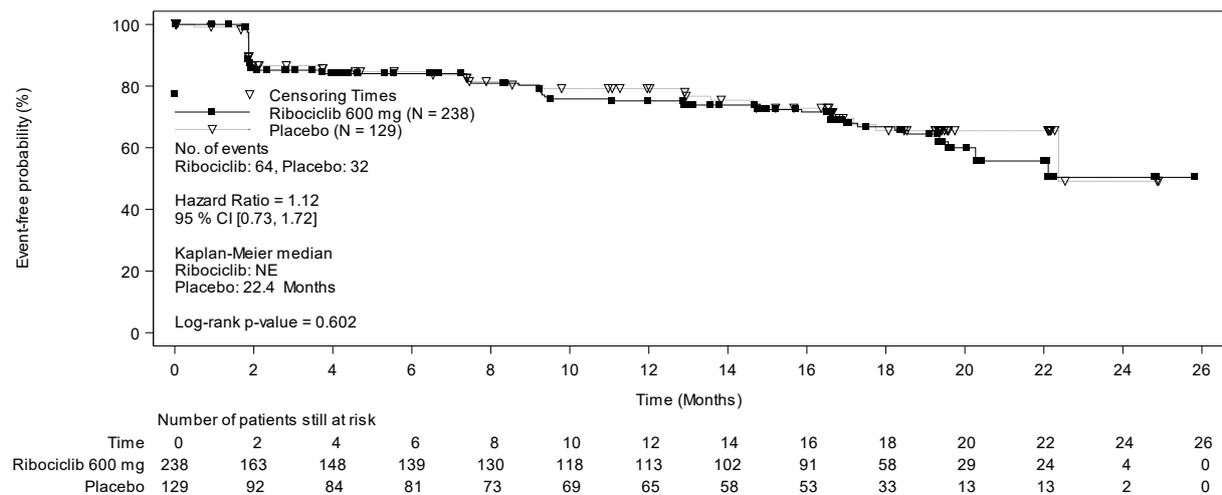


Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Kognitive Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation

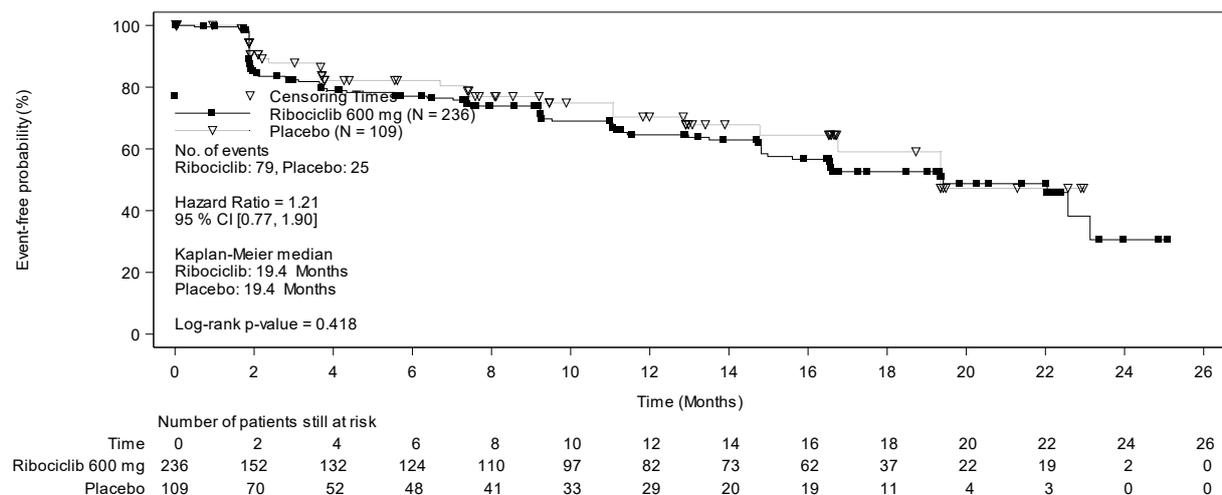


Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Kognitive Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation

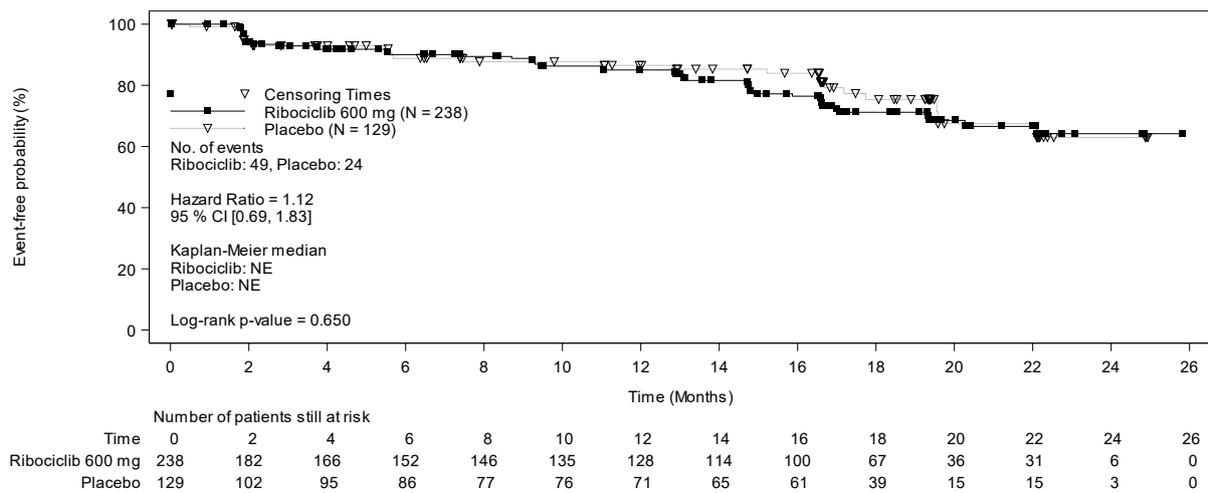


Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Soziale Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation

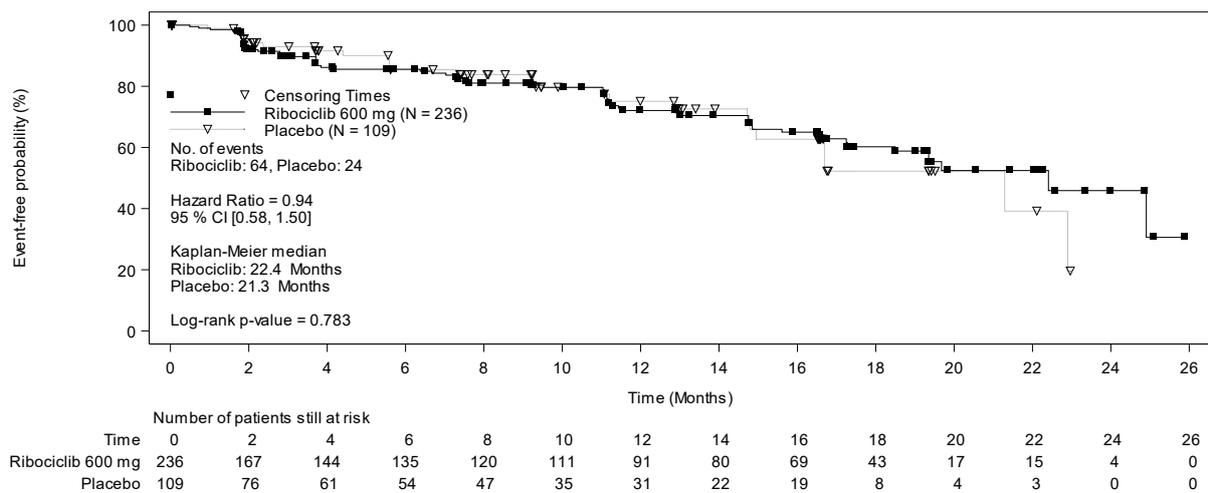


Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Soziale Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-72: Subgruppenanalysen nach vorheriger endokriner Therapie für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse unterschiedlichen Schweregrads

Endpunkt Subgruppe	IA-Test p-Wert*	Ribociclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Ribociclib vs. Placebo HR [95 %-KI] [†] p-Wert [‡]
		N	Median [95 %-KI] Patienten mit Ereignis (n, %)	N	Median [95 %-KI] Patienten mit Ereignis (n, %)	
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)						
Subgruppe A**	0,255	238	1,9 [1,51; 3,12] 184 (77,3)	129	n.e. [20,30; n.e.] 34 (26,4)	5,10 [3,53; 7,38] <0,001
Subgruppe B**		235	1,2 [0,95; 1,87] 187 (79,6)	109	n.e. [11,56; n.e.] 37 (33,9)	3,64 [2,55; 5,19] <0,001
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse						
Subgruppe A**	0,484	238	n.e. [n.e.; n.e.] 62 (26,1)	129	n.e. [n.e.; n.e.] 18 (14,0)	1,91 [1,13; 3,22] 0,014
Subgruppe B**		235	n.e. [n.e.; n.e.] 73 (31,1)	109	n.e. [n.e.; n.e.] 22 (20,2)	1,47 [0,91; 2,37] 0,115
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch*** führten						
Subgruppe A**	0,928	238	n.e. [26,02; n.e.] 38 (16,0)	129	n.e. [n.e.; n.e.] 8 (6,2)	2,58 [1,20; 5,55] 0,012
Subgruppe B**		235	n.e. [n.e.; n.e.] 43 (18,3)	109	n.e. [n.e.; n.e.] 7 (6,4)	2,81 [1,26; 6,26]
<p>* Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable</p> <p>** A: keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation, B: maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation (vgl. Definition in Abschnitt 4.2.5.5)</p> <p>*** Therapieabbruch definiert als Beendigung der Therapie mit Ribociclib bzw. Placebo, eine alleinige Beendigung der Fulvestrant-Behandlung war im Rahmen der Studie nicht gestattet.</p> <p>† Hazard-Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger endokriner Therapie der fortgeschrittenen Erkrankung (keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation vs. maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation) gemäß IRT.</p>						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Subgruppe	IA-Test	Ribociclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Ribociclib vs. Placebo HR [95 %-KI] [‡] p-Wert [‡]
	p-Wert*	N	Median [95 %-KI] Patienten mit Ereignis (n, %)	N	Median [95 %-KI] Patienten mit Ereignis (n, %)	
[‡] p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein). Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR, Hazard Ratio; IA-Test, Interaktionstest; IRT, Interactive Response Technology; KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht						

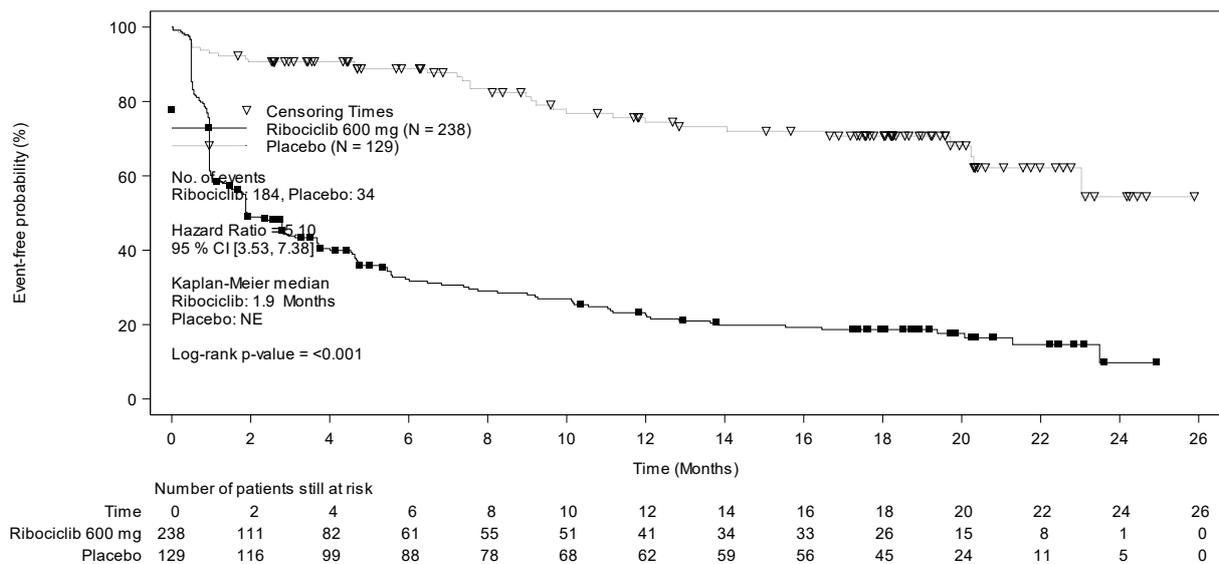


Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation

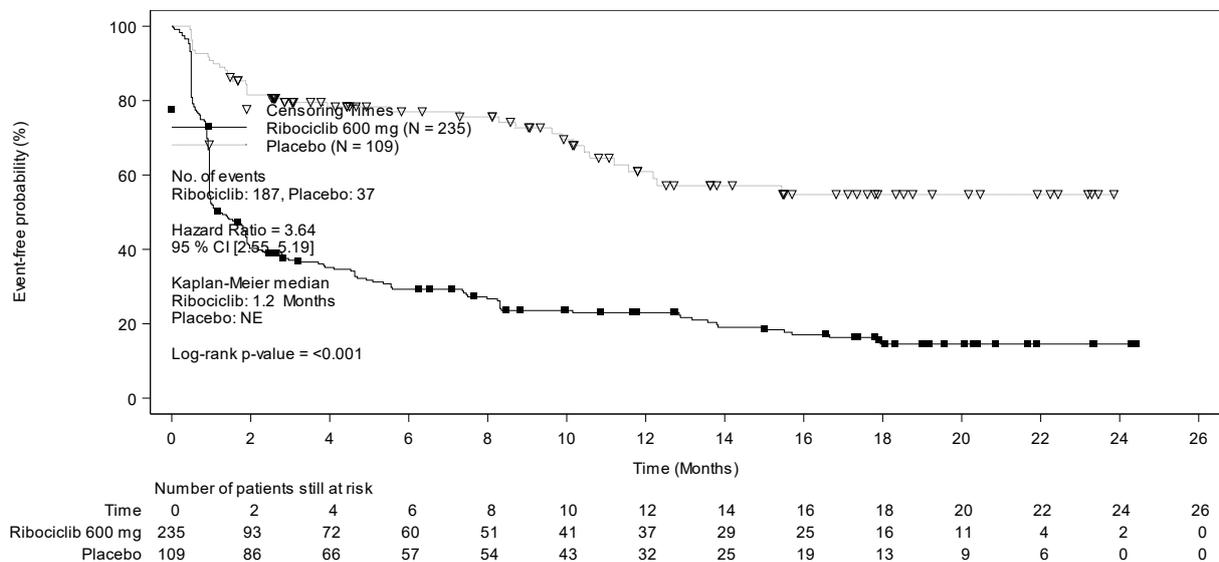


Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation

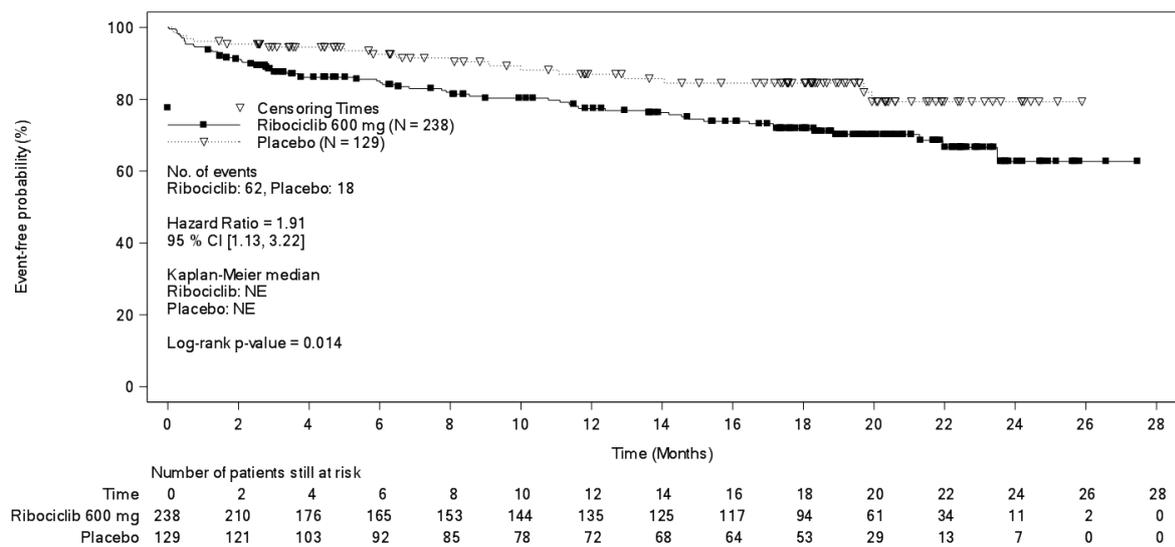


Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation

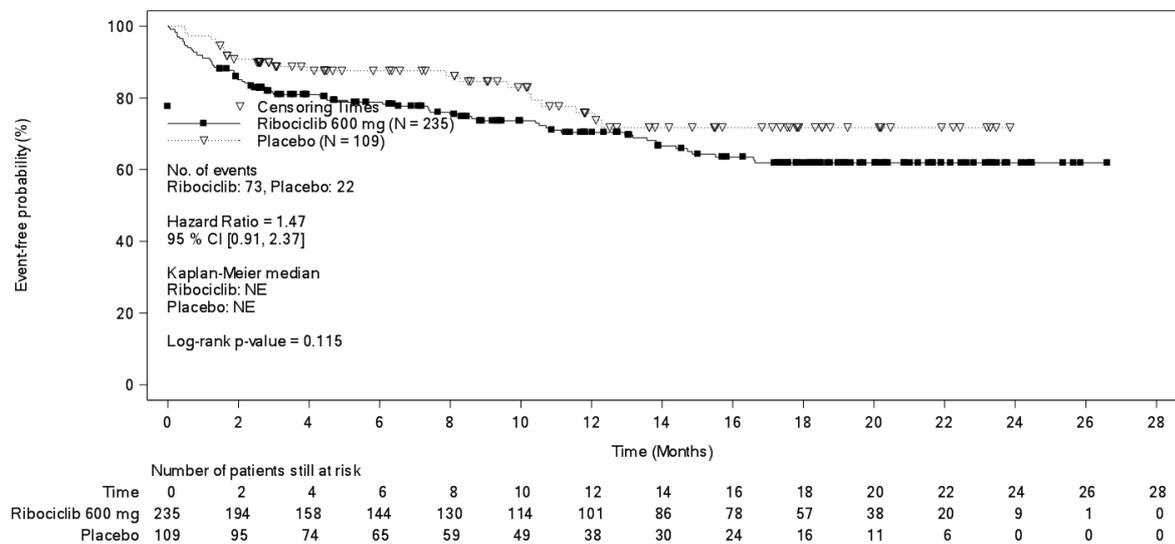


Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation

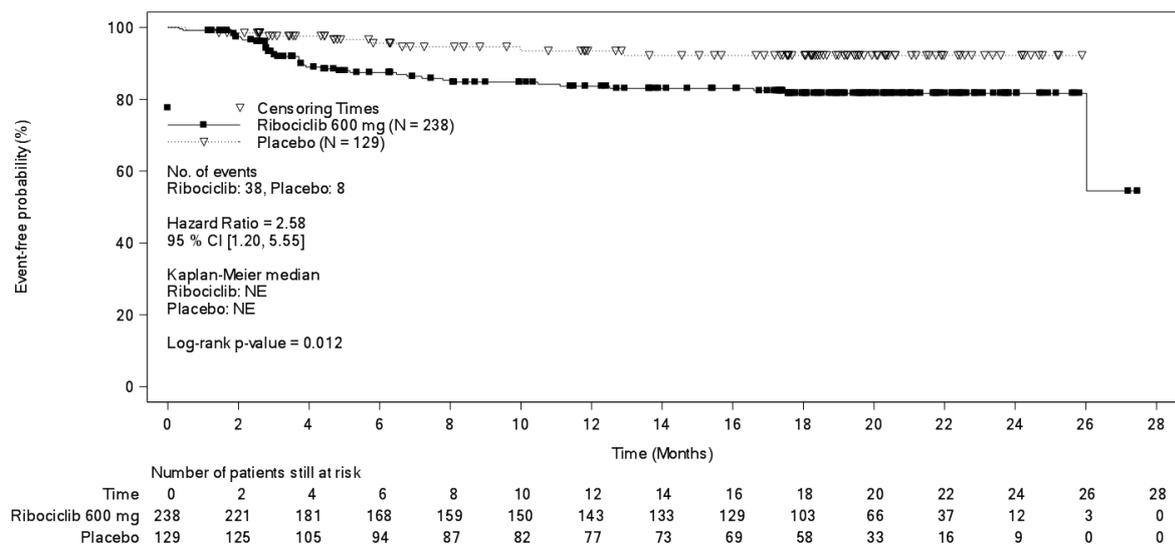


Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation

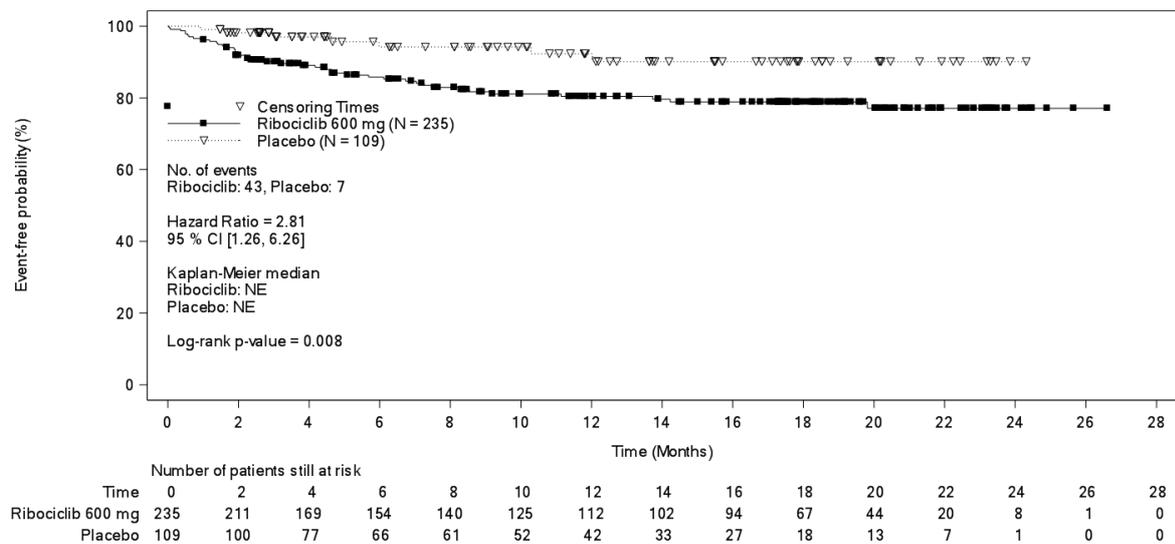


Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation

Tabelle 4-73: Subgruppenanalysen nach vorheriger endokriner Therapie für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Spezifische unerwünschte Ereignisse

Endpunkt Subgruppe	IA-Test p-Wert*	Ribociclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Ribociclib vs. Placebo HR [95 %-KI]† p-Wert‡
		N	Median [95 %-KI] Patienten mit Ereignis (n, %)	N	Median [95 %-KI] Patienten mit Ereignis (n, %)	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, CTCAE-Grad 3/4)						
Subgruppe A**	0,977	238	19,3 [10,18; n.e.] 107 (45,0)	129	n.e. [n.e.; n.e.] 0 (0,0)	225 · 10 ⁵ [0,00; n.e.] <0,001
Subgruppe B**		235	13,8 [7,39; n.e.] 108 (46,0)	109	n.e. [n.e.; n.e.] 5 (4,6)	13,05 [5,32; 32,03] <0,001
Untersuchungen (SOC, CTCAE-Grad 3/4)						
Subgruppe A**	0,336	238	25,8 [25,79; n.e.] 70 (29,4)	129	n.e. [n.e.; n.e.] 6 (4,7)	7,26 [3,15; 16,72] <0,001
Subgruppe B**		235	n.e. [22,01; n.e.] 76 (32,3)	109	n.e. [n.e.; n.e.] 9 (8,3)	4,22 [2,11; 8,44] <0,001
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)						
Subgruppe A**	0,474	238	9,4 [7,39; 11,10] 131 (55,0)	129	12,4 [9,17; n.e.] 56 (43,4)	1,36 [1,00; 1,87] 0,051
Subgruppe B**		235	8,4 [6,47; 12,58] 121 (51,5)	109	17,5 [9,63; n.e.] 39 (35,8)	1,61 [1,12; 2,32] 0,009

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Subgruppe	IA-Test	Ribociclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Ribociclib vs. Placebo HR [95 %-KI] [†] p-Wert [‡]
	p-Wert*	N	Median [95 %-KI] Patienten mit Ereignis (n, %)	N	Median [95 %-KI] Patienten mit Ereignis (n, %)	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, CTCAE-Grad 3/4)						
Subgruppe A**	0,421	238	n.e. [n.e.; n.e.] 13 (5,5)	129	n.e. [n.e.; n.e.] 2 (1,6)	3,30 [0,74; 14,63] 0,095
Subgruppe B**		235	n.e. [n.e.; n.e.] 15 (6,4)	109	n.e. [n.e.; n.e.] 4 (3,7)	1,64 [0,54; 4,96] 0,377
Erkrankungen der Leber und Gallenblase (SOC)						
Subgruppe A**	0,695	238	n.e. [n.e.; n.e.] 9 (3,8)	129	n.e. [n.e.; n.e.] 4 (3,1)	1,20 [0,37; 3,89] 0,763
Subgruppe B**		235	n.e. [n.e.; n.e.] 8 (3,4)	109	n.e. [n.e.; n.e.] 4 (3,7)	0,85 [0,25; 2,83] 0,785
Herzerkrankungen (SOC)						
Subgruppe A**	0,860	238	n.e. [n.e.; n.e.] 24 (10,1)	129	n.e. [n.e.; n.e.] 12 (9,3)	1,07 [0,53; 2,13] 0,855
Subgruppe B**		235	n.e. [n.e.; n.e.] 18 (7,7)	109	n.e. [n.e.; n.e.] 8 (7,3)	0,96 [0,42; 2,22] 0,924
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC)						
Subgruppe A**	0,783	238	7,7 [5,42; 10,12] 135 (56,7)	129	3,5 [2,23; 5,82] 91 (70,5)	0,64 [0,49; 0,84] 0,001
Subgruppe B**		235	8,3 [6,08; 10,87] 126 (53,6)	109	4,9 [2,63; 7,43] 68 (62,4)	0,69 [0,51; 0,93] 0,014

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Subgruppe	IA-Test	Ribociclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Ribociclib vs. Placebo HR [95 %-KI] [†] p-Wert [‡]
	p-Wert*	N	Median [95 %-KI] Patienten mit Ereignis (n, %)	N	Median [95 %-KI] Patienten mit Ereignis (n, %)	
Augenerkrankungen (SOC)						
Subgruppe A**	0,609	238	n.e. [n.e.; n.e.] 41 (17,2)	129	n.e. [n.e.; n.e.] 11 (8,5)	2,00 [1,03; 3,89] 0,038
Subgruppe B**		235	n.e. [n.e.; n.e.] 59 (25,1)	109	n.e. [n.e.; n.e.] 11 (10,1)	2,62 [1,37; 5,00] 0,002
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)						
Subgruppe A**	0,471	238	0,70 [0,46; 1,18] 189 (79,4)	129	7,9 [3,42; 12,52] 74 (57,4)	1,97 [1,51; 2,59] <0,001
Subgruppe B**		235	0,50 [0,49; 1,35] 177 (75,3)	109	7,6 [3,15; 9,95] 66 (60,6)	1,70 [1,28; 2,26] <0,001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)						
Subgruppe A**	0,837	238	4,6 [3,71; 8,61] 141 (59,2)	129	n.e. [22,18; n.e.] 38 (29,5)	2,71 [1,89; 3,88] <0,001
Subgruppe B**		235	6,3 [4,83; 10,61] 126 (53,6)	109	n.e. [21,82; n.e.] 24 (22,0)	2,98 [1,92; 4,61] <0,001
<p>* Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable</p> <p>** A: keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation, B: maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation (vgl. Definition in Abschnitt 4.2.5.5)</p> <p>[†] Hazard-Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein).</p> <p>[‡] p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein).</p> <p>Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR, Hazard Ratio; IA-Test, Interaktionstest; IRT, Interactive Response Technology; KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht</p>						

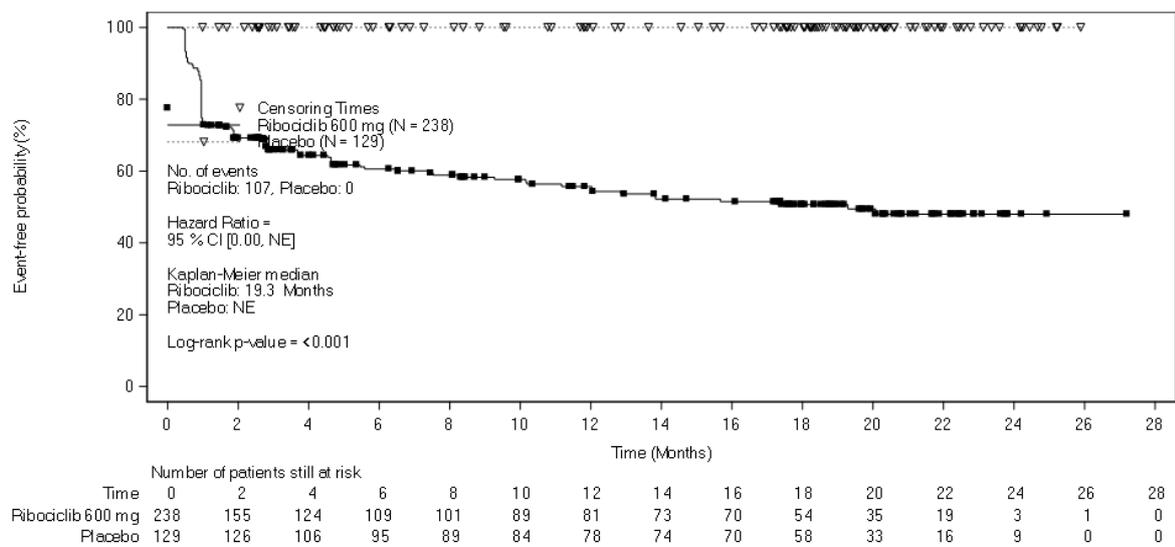


Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation

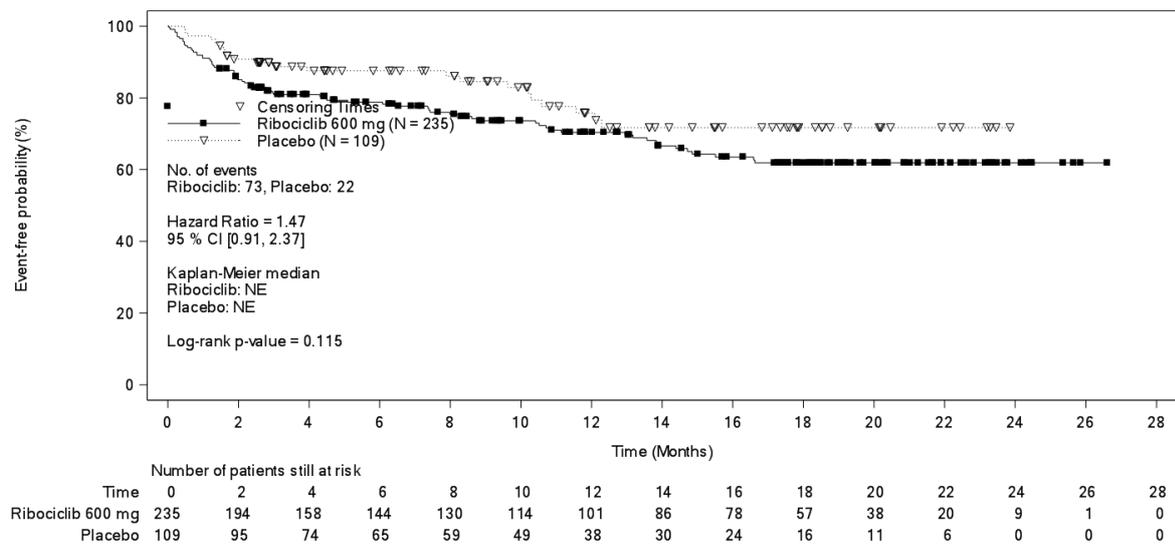


Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation

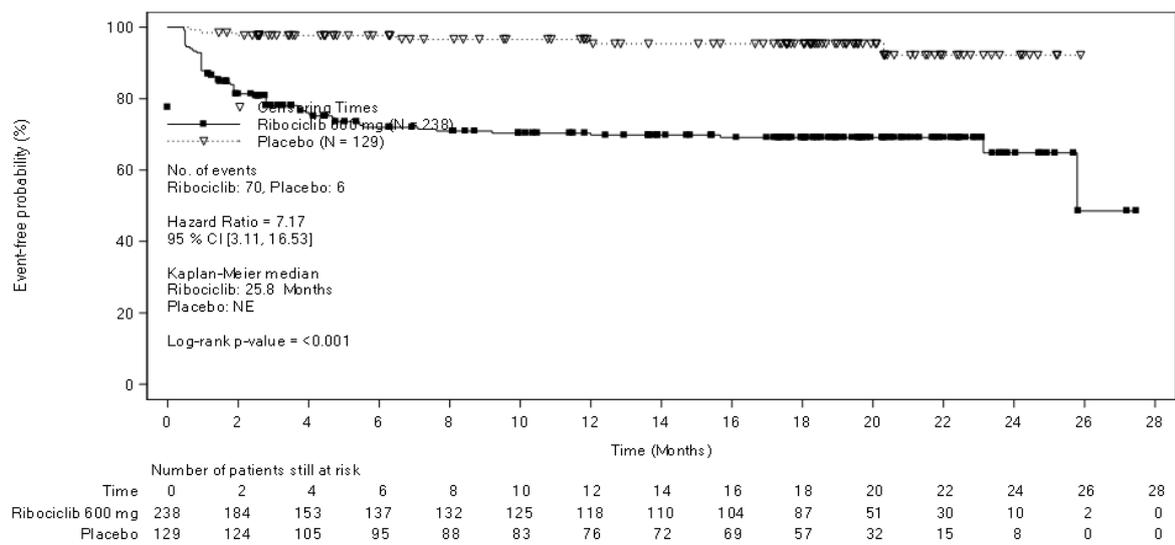


Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Untersuchungen (SOC, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation

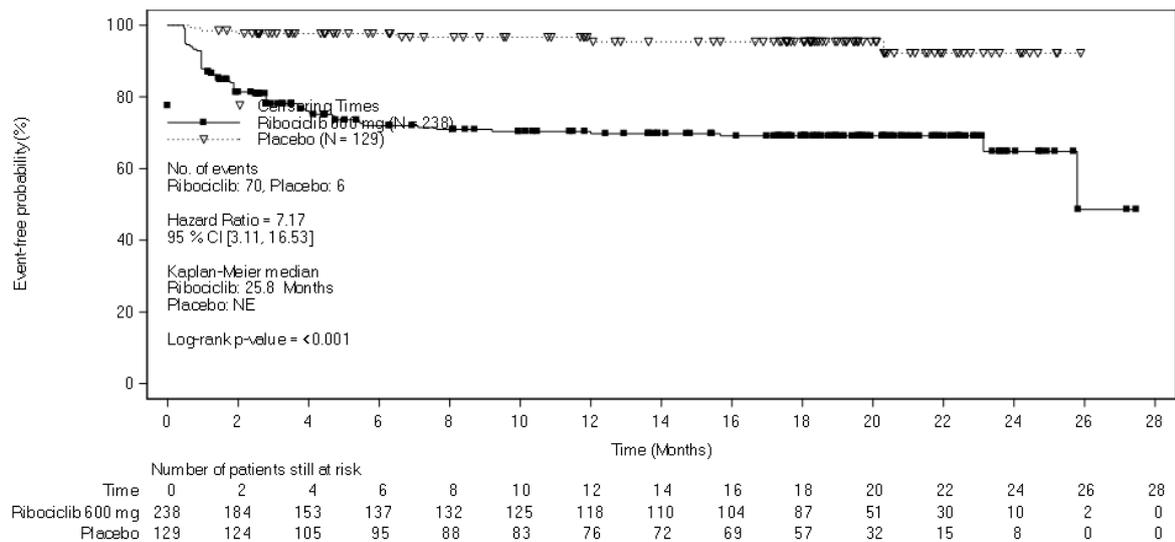


Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Untersuchungen (SOC, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation

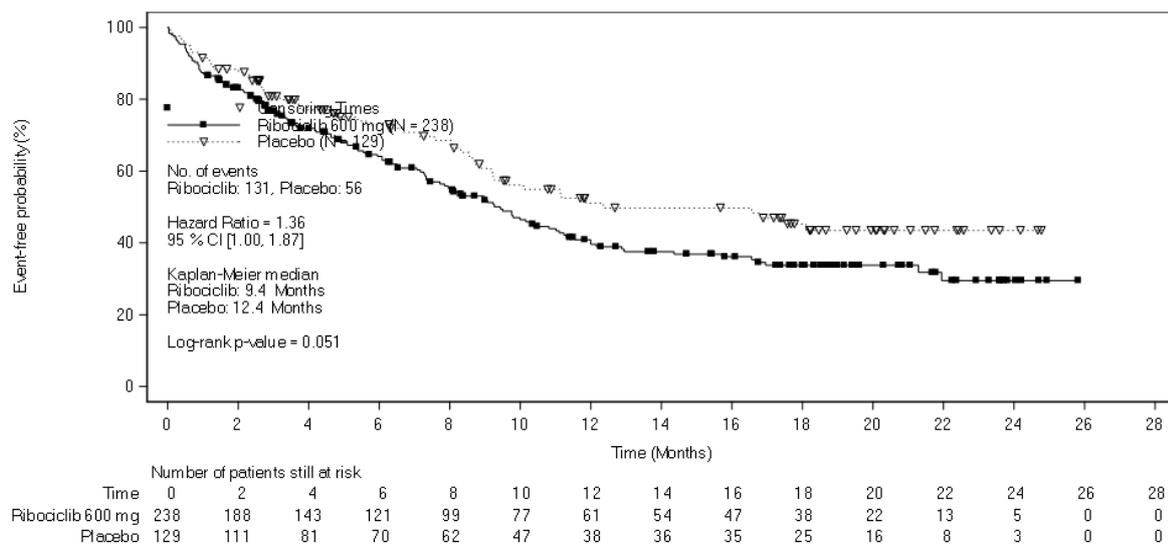


Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation

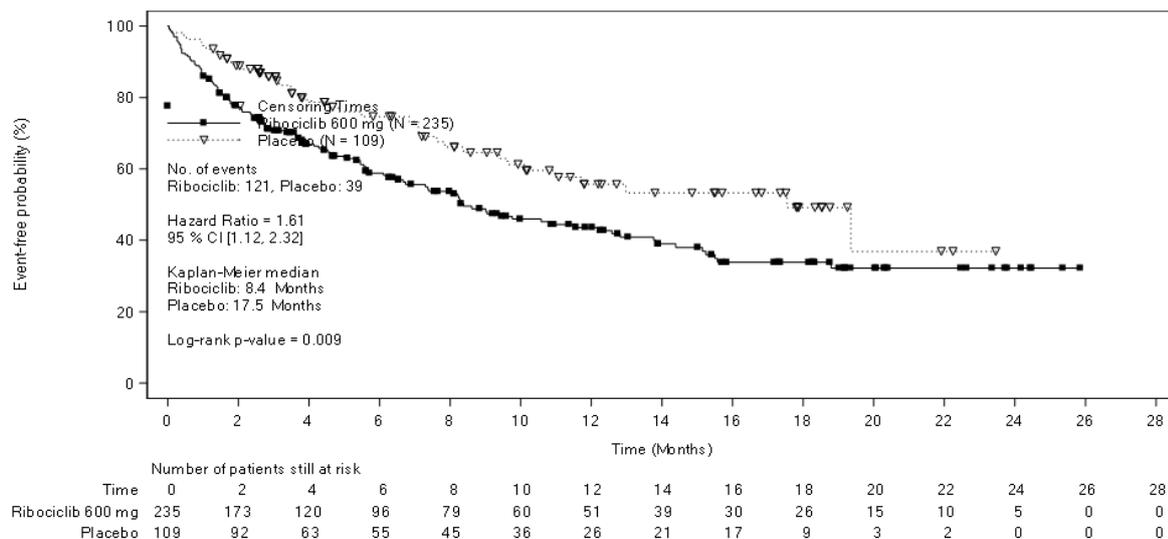


Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation

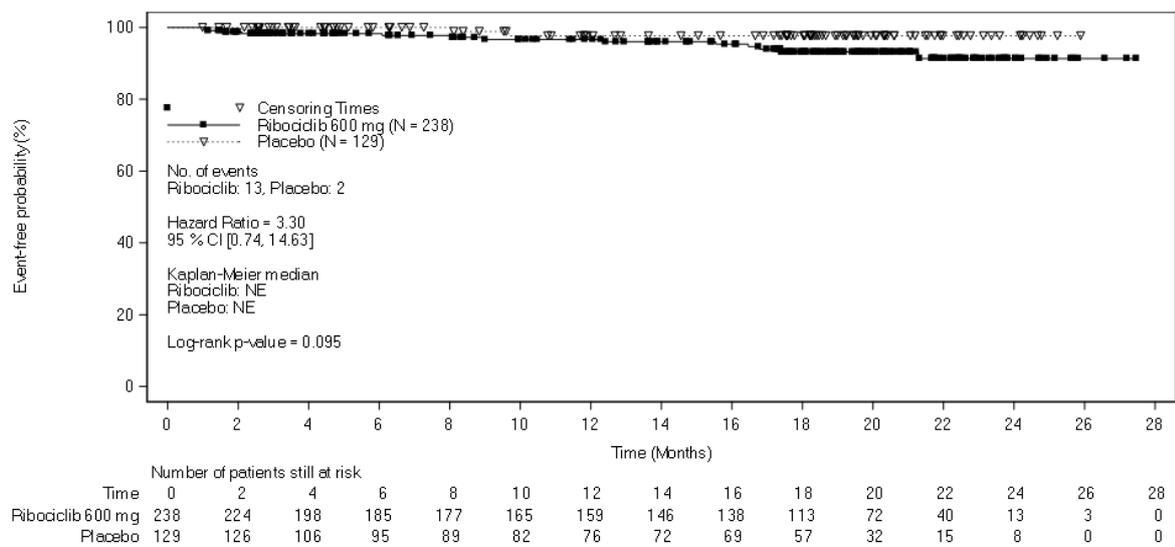


Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation

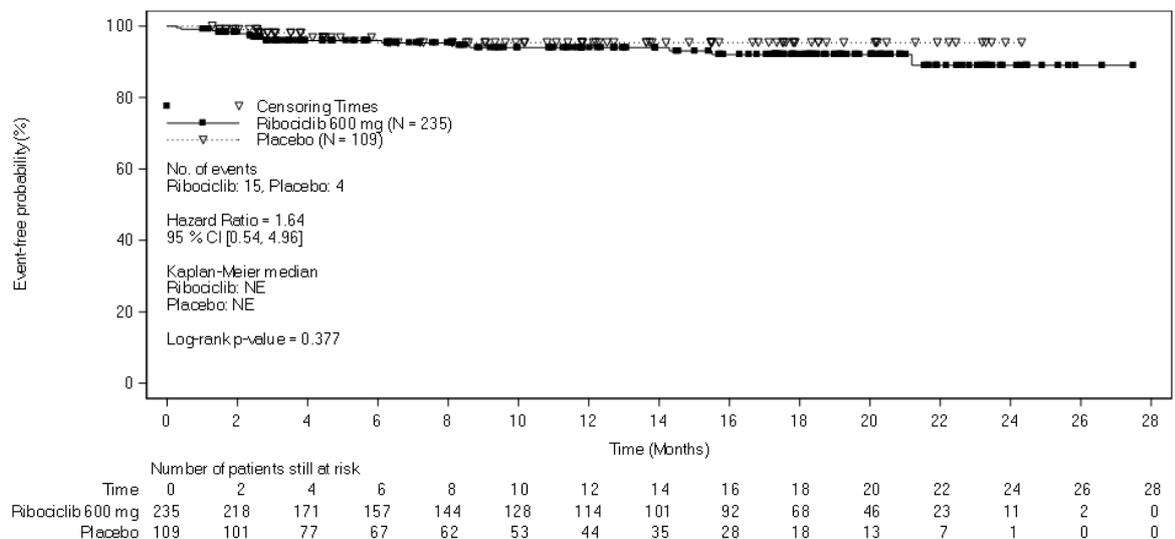


Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation

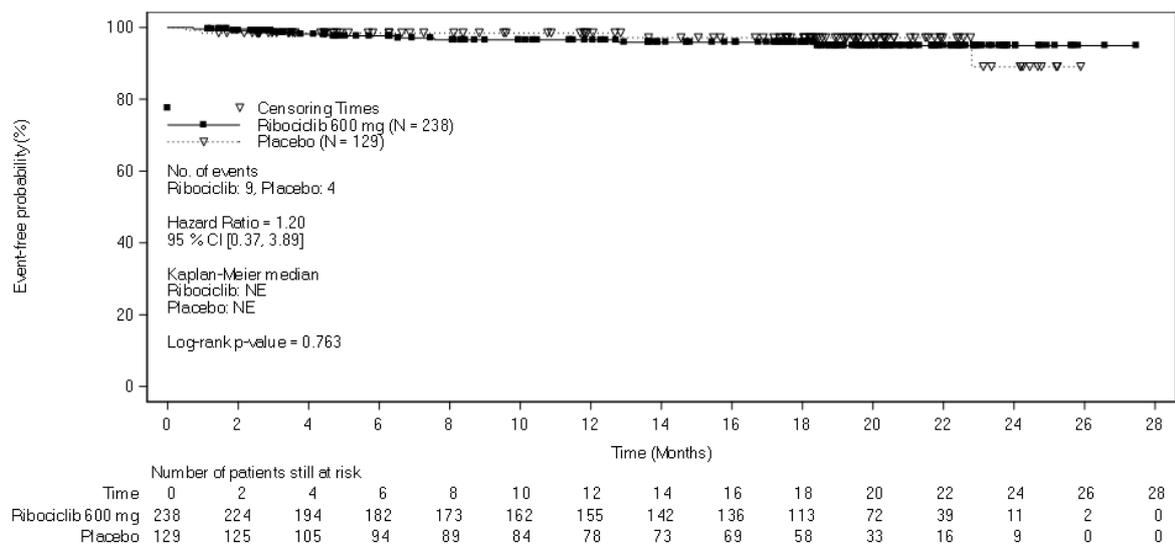


Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen der Leber und Gallenblase (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation

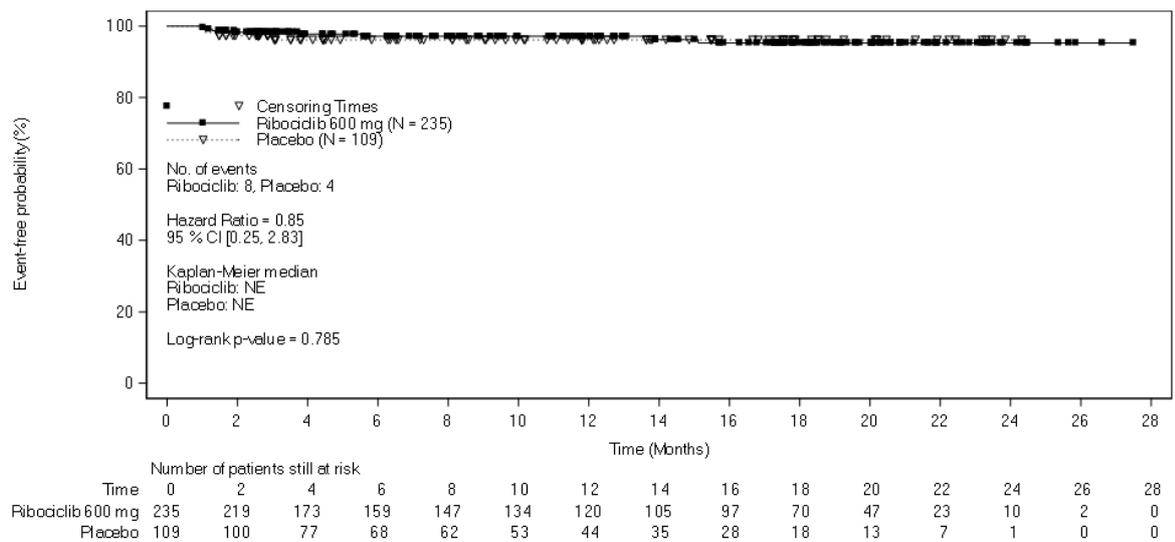


Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen der Leber und Gallenblase (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation

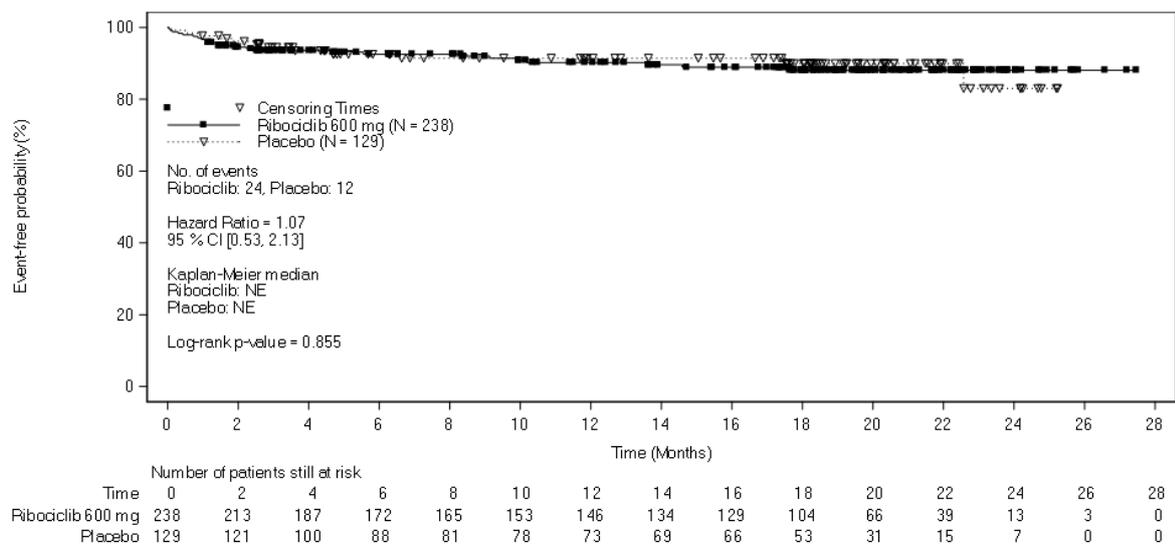


Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Herzerkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation

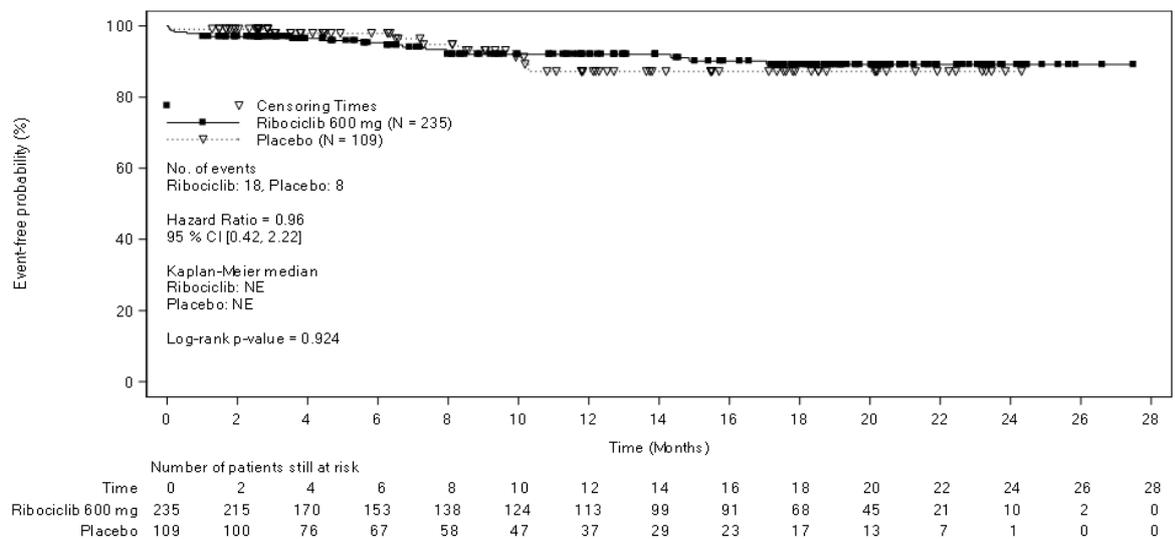


Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Herzerkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation

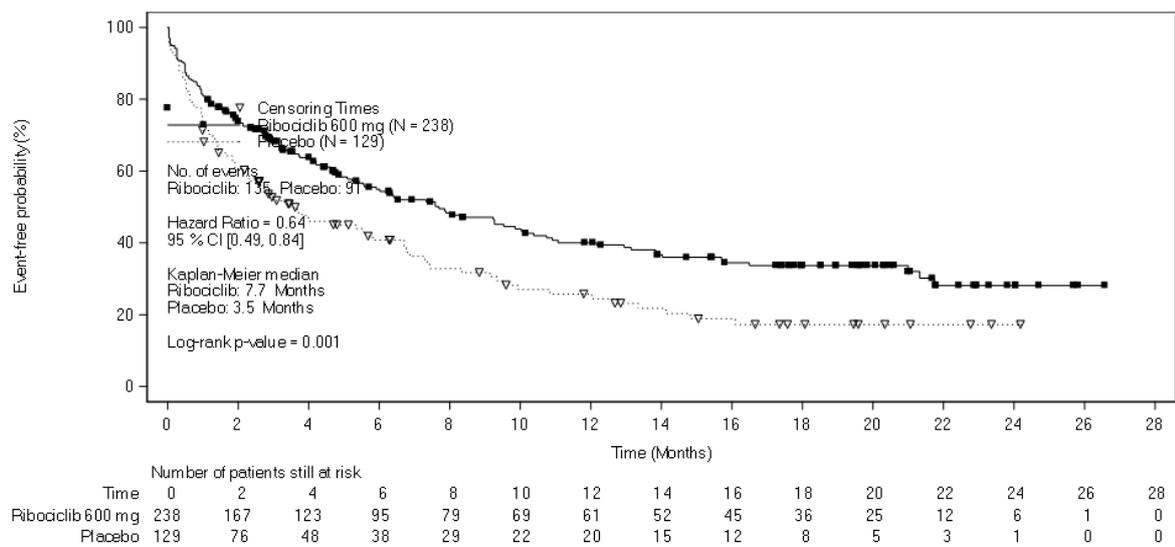


Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation

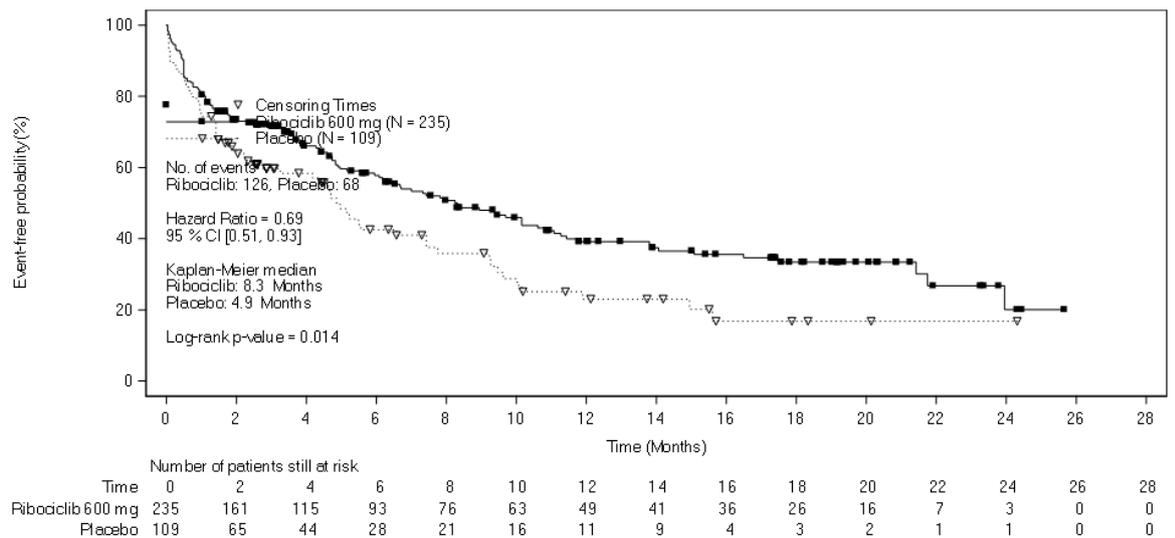


Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation

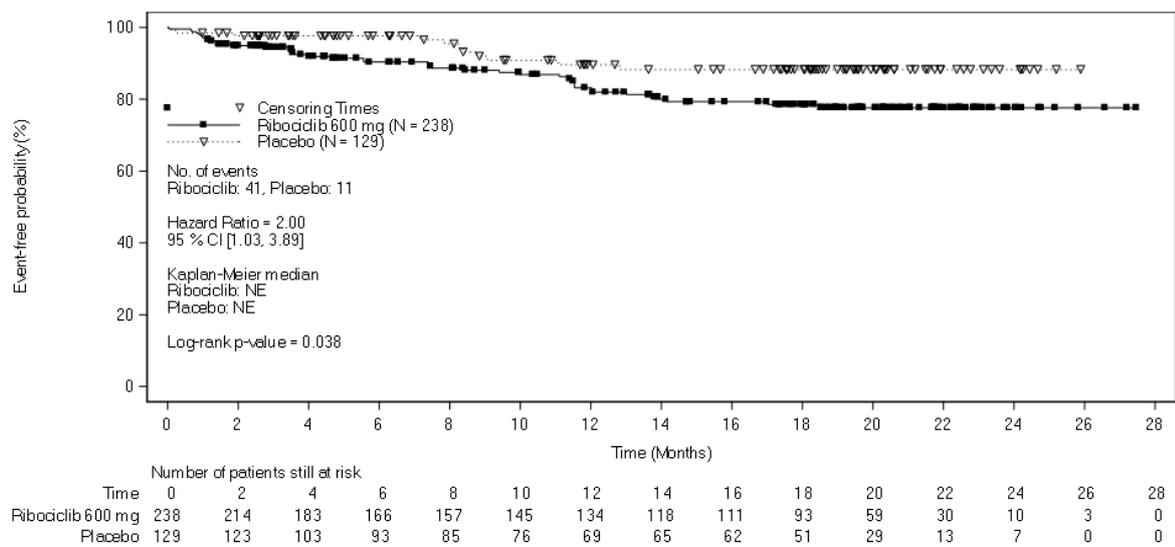


Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Augenerkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation

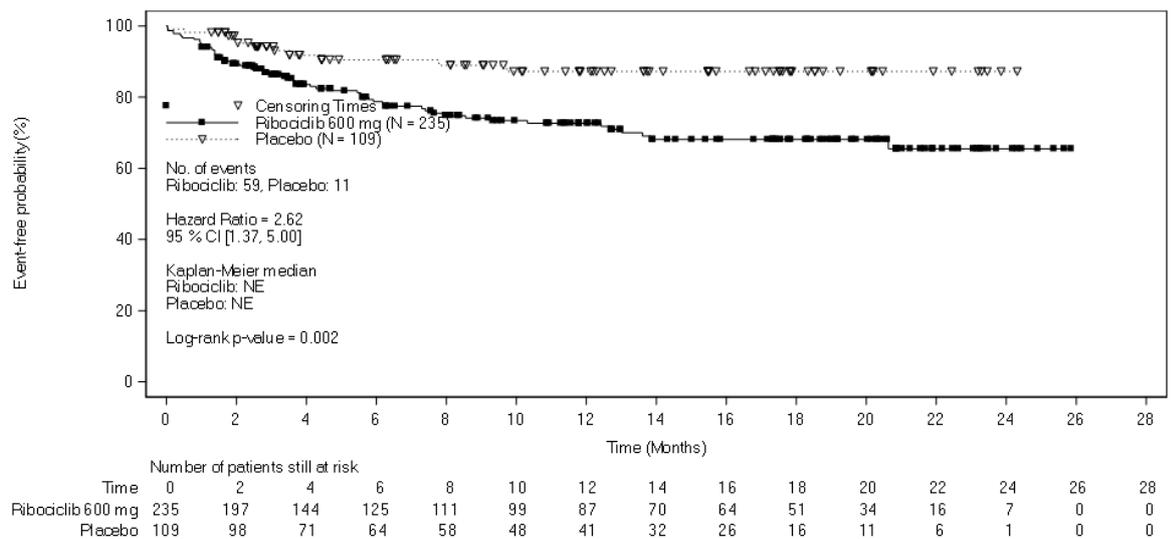


Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Augenerkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation

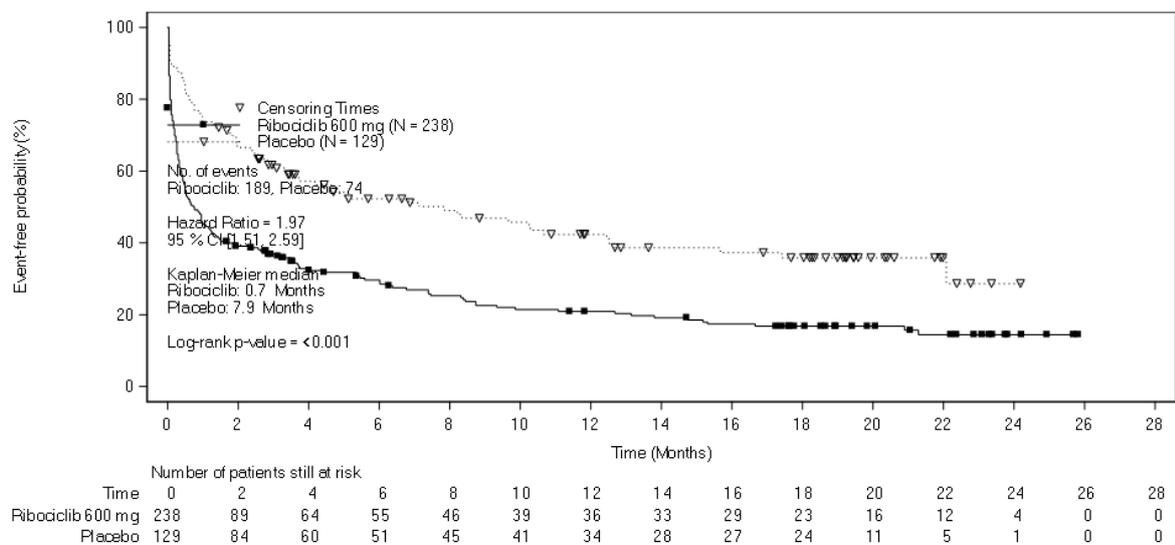


Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation

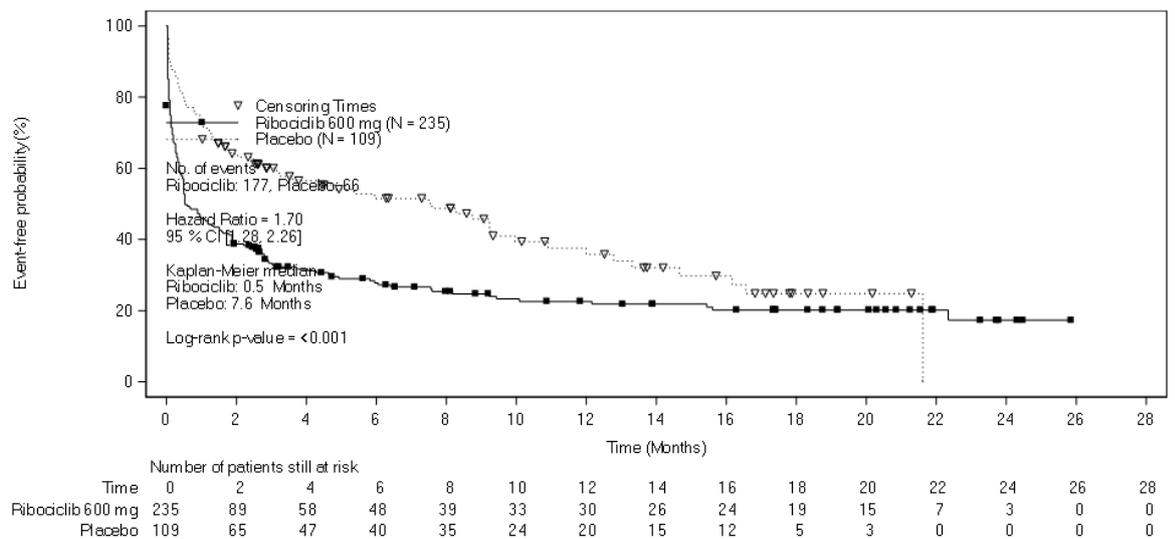


Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation

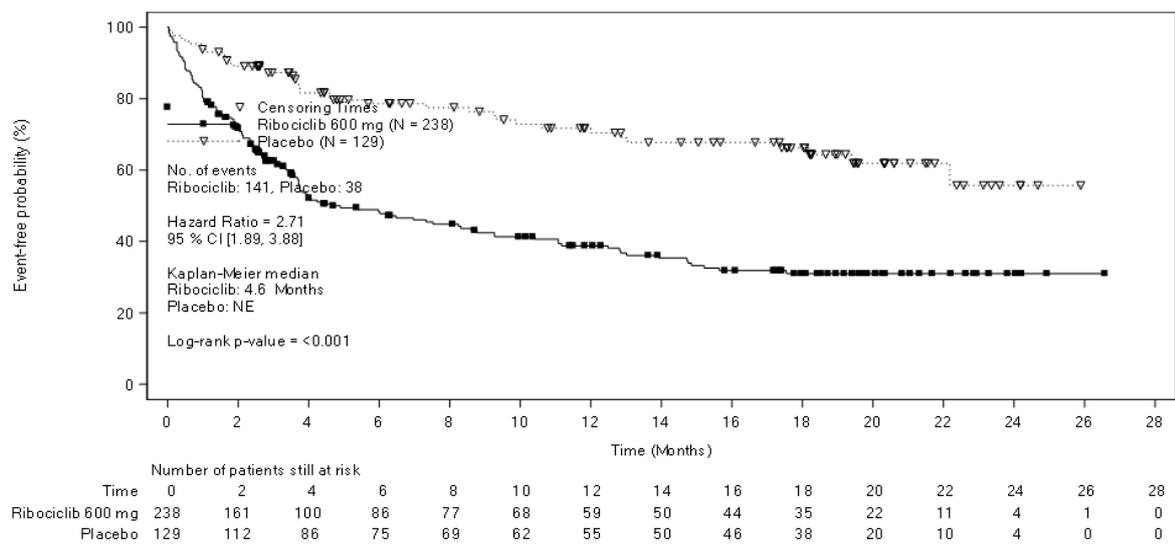


Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation

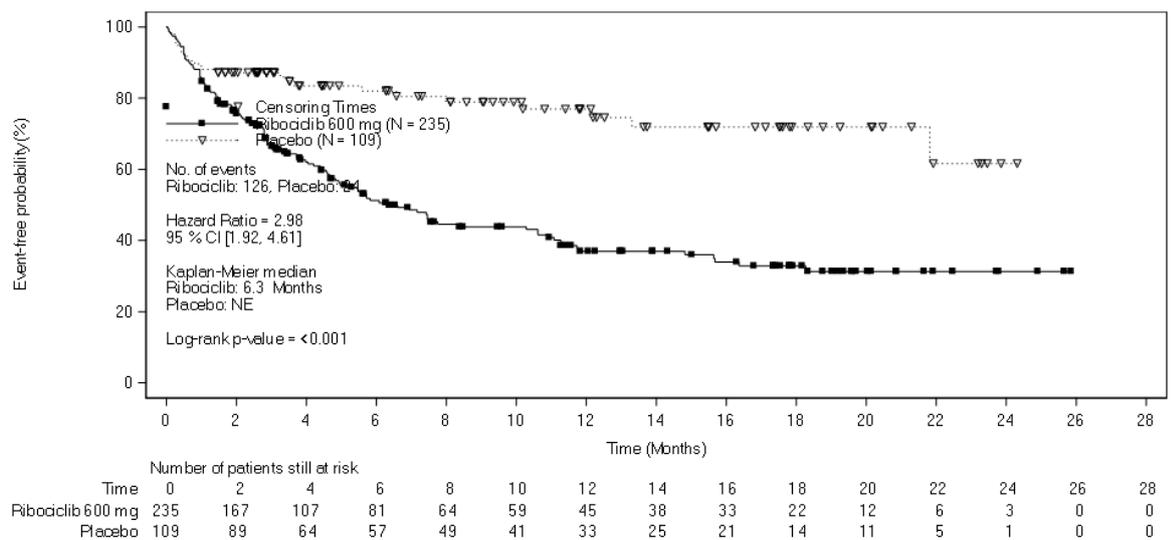


Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige endokrine Therapie“: maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation

4.3.1.3.4 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-3, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fulvestrant bei postmenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem Brustkrebs, die im Vorfeld keine oder nur eine vorausgegangene endokrine Therapielinie für ihre fortgeschrittene Erkrankung erhalten hatten, untersucht wurden.

Die Studie MONALEESA-3 bildet die beiden Anwendungsgebiete A1 (Behandlung von postmenopausalen Patientinnen als initiale endokrine Therapie) sowie B1 (Behandlung von postmenopausalen Patientinnen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten) gemäß der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ab. Da das im Vergleichsarm der Studie eingesetzte Fulvestrant für beide Anwendungsgebiete der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht und sich im Rahmen der vorgelegten Subgruppenanalysen außerdem für keinen der untersuchten Endpunkte eine Effektmodifikation durch das Merkmal „vorherige endokrine Therapie“ (keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation vs. maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation) zeigten, wurden die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie für die Nutzenbewertung von Ribociclib in beiden Anwendungsgebieten herangezogen.

Die vorliegenden Ergebnisse beruhen auf der Primäranalyse vom 3. November 2017 nach einem medianen Follow-up von 20,4 Monaten. Zu den patientenrelevanten Endpunkten lassen sie sich wie folgt zusammenfassen:

Gesamtüberleben (OS)

Die Ergebnisse der Studie MONALEESA-3 belegen ein statistisch signifikant verlängertes Gesamtüberleben unter der Kombinationstherapie mit Ribociclib + Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit einer Reduktion des Sterberisikos um 33 % (HR = 0,67 [0,47; 0,96]; p = 0,030). Das mediane Gesamtüberleben wurde bislang in keinem der beiden Studienarme erreicht.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Für den primären Studienendpunkt, das progressionsfreie Überleben, ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Therapie mit Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant. Das mediane progressionsfreie Überleben konnte um 7,7 Monate von 12,8 Monaten im Vergleichs-

arm auf 20,5 Monate im Ribociclib + Fulvestrant-Arm verlängert werden. Dies entspricht einer Reduktion des Risikos für Tod oder Progression unter Ribociclib um 41 % (HR = 0,59 [0,48; 0,73]; $p < 0,001$).

Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie (PFS2)

Auch für das progressionsfreie Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie (PFS2) zeigt die Studie MONALEESA-3 eine statistisch signifikante Überlegenheit der Ribociclib-Fulvestrant-Kombinationstherapie mit einer Reduktion des Progressions- bzw. Mortalitätsrisikos um 33% (HR = 0,67 [0,50; 0,89]; $p = 0,005$). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts lag der Median in der Vergleichsgruppe bei 25,1 Monaten, im Interventionsarm konnte wegen der geringen Zahl der Ereignisse bislang noch keine Schätzung vorgenommen werden.

Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie

Wie die Analyse der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie ergab, war die Einleitung einer Chemotherapie im Ribociclib + Fulvestrant-Arm statistisch signifikant später erforderlich als im Kontrollarm der Studie (HR = 0,73 [0,57; 0,94]; $p = 0,013$). Die mediane Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie unter der Kontrolltherapie lag bei 23,9 Monaten, im Ribociclib + Fulvestrant-Arm konnte wegen der geringen Zahl der Ereignisse bislang noch keine Schätzung vorgenommen werden.

Tumoransprechen

Sowohl die Gesamtansprechrates als auch die klinische Nutzenrate waren mit 32,4 % (vs. 21,5 %) bzw. mit 70,2 % (vs. 62,8 %) in der Ribociclib + Fulvestrant-Gruppe statistisch signifikant höher als in der Vergleichsgruppe ($p = 0,002$ bzw. $p = 0,041$) und bestätigen damit die klare Überlegenheit der Ribociclib-Therapie. Die Auswertung der Dauer des Ansprechens belegt außerdem die Nachhaltigkeit der erzielten Remissionen. So behielten über 70 % der Patientinnen in der Ribociclib + Fulvestrant- Gruppe ein bereits erreichtes Ansprechen bis zum Datenschnitt für die vorliegende Analyse bei.

Krankheitssymptomatik

Die krankheitsbedingten Symptome wurden in der Studie MONALEESA-3 mittels der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 sowie über den Fragebogen BPI-SF erfasst. Aufgrund der variablen Beobachtungszeiten in den Studienarmen erfolgte die Auswertung für alle patientenberichteten Endpunkte auf Basis von Überlebenszeitanalysen. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen wurden 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 erhoben. Auf Basis der Zeit bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Verträglichkeit

Da die mediane Behandlungs- und damit Beobachtungsdauer im Ribociclib + Fulvestrant-Arm länger war als im Vergleichsarm, wurde für alle Operationalisierungen eine Auswertung der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses mit Hilfe von Überlebenszeitanalysen durchgeführt. 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 (HR = 4,46 [3,45; 5,77]; $p < 0,001$ bzw. HR = 1,72 [1,21; 2,45]; $p = 0,002$ bzw. HR = 2,73 [1,58; 4,74]; $p < 0,001$). Diese Unterschiede wurden maßgeblich durch transiente Veränderungen von Laborparametern (insbesondere Neutropenien und Leukopenien sowie die Erhöhung von Leberwerten) bedingt. Diese sind zwar therapie- und bewertungsrelevant, da Maßnahmen ergriffen werden müssen, um dem jeweiligen Ereignis entgegenzuwirken, allerdings bleiben sie in der Regel ohne für die Patientinnen spürbare Konsequenzen. Bei Betrachtung von SOCs, die die patientenrelevanten Konzepte dieser Veränderungen und somit für die Patientinnen direkt wahrnehmbare Ereignisse erfassen, ergaben sich dagegen keine bzw. nur geringfügige Unterschiede zuungunsten von Ribociclib.

In Bezug auf weitere im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung untersuchte spezifische unerwünschte Ereignisse auf Basis von Systemorganklassen zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede sowohl zugunsten als auch zuungunsten von Ribociclib + Fulvestrant (Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: HR = 0,67 [0,55; 0,81]; $p < 0,001$; Augenerkrankungen: HR = 2,26 [1,43; 3,55]; $p < 0,001$; Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: HR = 1,88 [1,54; 2,28]; $p < 0,001$; Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: HR = 2,85 [2,16; 3,75]; $p < 0,001$).

Da die Wirkung von Ribociclib nicht wie die einer Chemotherapie auf einer unspezifischen Zytotoxizität beruht, sondern auf einem reversiblen Eingriff in den Zellzyklus, sind die Nebenwirkungen von Ribociclib reversibel und lassen sich durch Dosisreduktionen und -unterbrechungen gut kontrollieren. Insbesondere führten die unerwünschten Ereignisse im Ribociclib + Fulvestrant-Arm im Vergleich zur alleinigen Behandlung mit Fulvestrant nicht zu einer Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des allgemeinen Gesundheitszustandes. Insgesamt werden die Nebenwirkungen somit als bedeutsam, aber überwiegend als transient und behandelbar eingestuft.

Zusammenfassung

Wie die vorgelegten Daten zeigen, führt die Therapie mit Ribociclib + Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fulvestrant zu einem statistisch signifikant verlängerten

Gesamtüberleben, einer klaren Senkung des Progressionsrisikos, einer Verbesserung des Tumoransprechens sowie einer verzögerten Notwendigkeit zum Einsatz einer zytotoxischen Chemotherapie, ohne dass es dabei zu einer 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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-74: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-75: 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 4-76: 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 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-78: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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.

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 4-79: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten	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 4-80: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-81: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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.

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 4-82: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 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.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf der randomisierten kontrollierten, multizentrischen Phase-III-Studie MONALEESA-3, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fulvestrant bei postmenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem Brustkrebs, die im Vorfeld keine oder nur eine vorausgegangene endokrine Therapielinie für ihre fortgeschrittene Erkrankung erhalten hatten, untersucht wurden. Damit wurde die Studie vollständig innerhalb des zugelassenen Anwendungsgebietes von Ribociclib durchgeführt. Die Vollständigkeit des Studienpools wurde durch die geforderte systematische Recherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane-Library bestätigt (siehe Abschnitt 4.3.1.1.2). Auch die Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register und Klinische Prüfungen PharmNet.Bund sowie über das ICTRP Search Portal ergab keine weiteren laufenden oder abgeschlossenen RCTs mit Ribociclib im vorliegenden Anwendungsgebiet (Abschnitt 4.3.1.1.3).

Evidenzstufe

Bei der Studie MONALEESA-3 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-3 eine hohe Ergebnissicherheit auf. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz war adäquat, die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt, sowohl Arzt als auch Patientin waren gegenüber der Behandlungszuteilung verblindet und es lagen weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor. 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 somit 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

Aufgrund der post hoc durchgeführten Auswertung wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ als „hoch“ bewertet. Allerdings korrelieren sowohl Richtung als auch Größe des beobachteten Effekts mit denen von Zielgrößen mit niedrigem Verzerrungspotenzial wie dem Gesamtüberleben, 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 zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts im Ribociclib + Fulvestrant-Arm aufgrund der längeren progressionsfreien Zeit relevant über der im Placebo + Fulvestrant-Arm 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 Knochenkrankungen“ im Ribociclib + Fulvestrant-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 [69]. 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 + Fulvestrant-Therapie im Vergleich zur Fulvestrant-Therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet als „hoch“ einzustufen. Weitere endpunkt-spezifische 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 vorliegende Nutzenbewertung beruht auf der randomisierten kontrollierten, multizentrischen Phase-III-Studie MONALEESA-3, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fulvestrant

bei postmenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem Brustkrebs, die im Vorfeld keine oder nur eine vorausgegangene endokrine Therapielinie für ihre fortgeschrittene Erkrankung erhalten hatten, evaluiert wurden. Wie ausführlich in Abschnitt 4.4.1 dargestellt, ist die Aussagekraft der Nachweise aufgrund der hohen Evidenzstufe (Evidenzstufe Ib), der guten Studienqualität sowie der Validität der herangezogenen Endpunkte als „hoch“ einzustufen. Eine valide Beurteilung des Zusatznutzens ist deshalb mit hoher Ergebnissicherheit möglich. Darüber hinaus können die Ergebnisse der Studie uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da überwiegend Patientinnen kaukasischer Abstammung eingeschlossen wurden und davon auszugehen ist, dass die medizinischen Versorgungsstandards der Länder, in denen die Mehrzahl der Patientinnen behandelt wurden (Europa, Australien, Nordamerika), hoch und mit denen in Deutschland vergleichbar sind. Aufgrund der erbrachten Nachweise begründet sich der Zusatznutzen von Ribociclib + Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, einer Monotherapie mit Fulvestrant, im Hinblick auf die Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit dabei wie folgt:

Mortalität

Wie die Ergebnisse der MONALEESA-3-Studie belegen, bewirkt die Kombinationstherapie mit Ribociclib und Fulvestrant im Vergleich zur alleinigen Fulvestrant-Therapie eine deutliche Verlängerung des Gesamtüberlebens. Bereits auf Basis der Primäranalyse vom November 2017 zeigte sich unter der Ribociclib + Fulvestrant-Therapie eine statistisch signifikante Reduktion des Sterberisikos um 33 % (HR = 0,67 [0,47; 0,96]; p = 0,030). Mit der statistisch signifikanten Senkung des Mortalitätsrisikos im Ribociclib-Arm liegt somit eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV vor. Gemäß den Vorgaben der AM-NutzenV ist der Zusatznutzen von Ribociclib plus Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fulvestrant in der Dimension „Mortalität“ daher als **beträchtlich** einzustufen.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben und Tumoransprechen

Die Überlegenheit von Ribociclib in Bezug auf das Gesamtüberleben wird außerdem durch weitere Vorteile bei den Morbiditätsendpunkten gestützt. So zeigte sich für das progressionsfreie Überleben ein statistisch signifikanter Vorteil der Ribociclib + Fulvestrant-Therapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit einer Reduktion des Progressions- bzw. Mortalitätsrisikos um über 40 % sowie einer klinisch relevanten Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens um 7,7 Monate von 12,8 Monaten im Vergleichsarm auf 20,5 Monate im Ribociclib + Fulvestrant-Arm (HR = 0,59 [0,48; 0,73]; p < 0,001). Für das progressionsfreie Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie (PFS2) konnte ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Ribociclib-Fulvestrant-Therapie nachgewiesen werden (HR = 0,67 [0,50; 0,89]; p = 0,005) und auch die Gesamtansprechraten sowie die klinische Nutzenrate waren mit 32,4 % (vs. 21,5 %) bzw. mit 70,2 % (vs. 62,8 %) in der Ribociclib + Fulvestrant-Gruppe statistisch signifikant

höher als in der Vergleichsgruppe ($p = 0,002$ bzw. $p = 0,041$). Die Analyse der Dauer des Ansprechens belegt außerdem die Nachhaltigkeit der erzielten Remissionen. Insgesamt handelt es sich dabei 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 [3]. Diese Beobachtung stimmt überein mit Untersuchungen, die zeigen, dass alleine aufgrund des Wissens um eine drohende Krankheitsprogression Ängste und Depressionen auftreten können [4,5]. Die Wahrnehmung einer längerfristigen Krankheitskontrolle sowie der Abstand von einer lebensbedrohlichen Situation sind somit für die Patientinnen als spürbare Linderung der Erkrankung erfahrbar.
- Wie die Ergebnisse der MONALEESA-3-Studie zeigen, ist die Verzögerung der Krankheitsprogression und die anhaltende Reduktion der Tumorlast zudem mit einer statistisch signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens verbunden. Die Vorteile von Ribociclib in Bezug auf progressionsfreie Überleben, PFS2 und Tumoransprechen werden somit direkt in eine verlängerte Überlebenszeit umgesetzt.

Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie

Die Einleitung einer zytotoxischen Chemotherapie war im Ribociclib + Fulvestrant-Arm statistisch signifikant später erforderlich als im Kontrollarm der Studie (HR = 0,73 [0,57; 0,94]; $p = 0,013$). 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 wurden, ist die Verzögerung der Behandlung mit einer zytotoxischen Chemotherapie von hoher Relevanz. Eine solche Therapie ist häufig mit schwerwiegenden Nebenwirkungen sowie mit einer für die Patientinnen belastenden intravenösen Applikation verbunden. Aufgrund der klaren Behandlungsempfehlung (bei aggressiven Krankheitsverläufen und viszeraler Krise) signalisiert ein solcher Therapiewechsel den Patientinnen zusätzlich den Übergang in ein weiter fortgeschrittenes Krankheitsstadium.

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Für die Endpunkte zur Krankheitssymptomatik und zum Gesundheitszustand ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass viele Patientinnen in der betrachteten frühen Phase des

Krankheitsverlaufs noch 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. Dementsprechend lag die Zahl der Ereignisse bei der Mehrzahl der untersuchten Symptome zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch bei unter 10 %.

Zusammenfassung

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 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Auch wenn der Zusatznutzen in der Kategorie „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ daher als **nicht belegt** einzustufen ist, zeigen die Ergebnisse der MONALEESA-3-Studie, dass die Lebensqualität unter der Behandlung mit der Ribociclib-Fulvestrant-Kombination auf einem vergleichbaren Niveau gehalten wird wie unter der Fulvestrant-Monotherapie und somit Vorteile der Ribociclib-Therapie in den Dimensionen „Mortality“ und „Morbidity“ nicht durch Einbußen in der Lebensqualität erkaufte werden. Dies ist insbesondere deshalb von Bedeutung, da dem Erhalt der Lebensqualität in der palliativen Therapiesituation, in der gewöhnlich keine Heilung mehr zu erwarten ist, ein hoher Stellenwert beigemessen wird [144,145].

Verträglichkeit

Für die Endpunkte „schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)“, „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ sowie „unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten“ ergab sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Ribociclib + Fulvestrant (HR = 4,46 [3,45; 5,77]; $p < 0,001$ bzw. HR = 2,73 [1,58; 4,74]; $p < 0,001$). Die beobachteten Unterschiede wurden jedoch maßgeblich durch Veränderungen von Laborparametern (insbesondere Neutropenien und Leukopenien sowie die Erhöhung von Leberwerten) bestimmt. Diese sind zwar therapie- und bewertungsrelevant, da Maßnahmen ergriffen werden müssen, um dem jeweiligen Ereignis entgegenzuwirken, allerdings sind sie transient und reversibel und bleiben in der Regel ohne für die Patientinnen spürbare Konsequenzen. Die Betrachtung von Systemorganklassen, die die patientenrelevanten Konzepte dieser Veränderungen und somit für die Patientinnen direkt wahrnehmbare Ereignisse erfassen, ergab dagegen keine bzw. nur geringfügige Unterschiede zuungunsten von Ribociclib + Fulvestrant. Insbesondere führten die unerwünschten Ereignisse im Vergleich zu Fulvestrant nicht zu einer Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des allgemeinen Gesundheitszustandes. 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 + Fulvestrant gegenüber Fulvestrant bei der Behandlung von postmenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie ergibt sich aus der Verlängerung des Gesamtüberlebens, der Verzögerung der Krankheitsprogression, der Erhöhung der Remissionsraten sowie der verzögerten Notwendigkeit zum Einsatz einer zytotoxischen Chemotherapie. Zugleich belegen die vorgelegten Daten, dass Vorteile von Ribociclib in Bezug auf Wirksamkeitsendpunkte der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ nicht mit einer Einschränkung der Lebensqualität verbunden sind, sondern diese unter der Therapie mit Ribociclib langfristig stabil gehalten wird. In der Gesamtschau verbleiben also überwiegend positive Effekte, wobei eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV erzielt wird. 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 4-83: Ausmaß des Zusatznutzens Ribociclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant

Endpunktkategorie Endpunkt	Ribociclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant Effektschätzer [95%-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit*	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben (OS)	Median (Monate): n. e. vs. n.e. HR: 0,67 [0,47; 0,96] p = 0,030 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben (PFS)	Median (Monate): 20,5 vs. 12,8 HR: 0,59 [0,48; 0,73] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie (PFS2)	Median (Monate): n. e. vs. 25,1 HR: 0,67 [0,50; 0,89] p = 0,005 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich

Endpunktkategorie Endpunkt	Ribociclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant Effektschätzer [95%-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit*	Ausmaß des Zusatznutzens
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie	Median (Monate): n. e. vs. 23,9 HR: 0,73 [0,57; 0,94] p = 0,013 Wahrscheinlichkeit: hoch ^{§§}	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Tumoransprechen Gesamtansprechrage (ORR) Klinische Nutzenrate (CBR)	32,4 % vs. 21,5 % RR: 1,5 [1,1; 2,0] p = 0,002 69,9 % vs. 48,5 % RR: 1,1 [1,0; 1,3] p = 0,041 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung** Fatigue Übelkeit / Erbrechen Schmerzen Dyspnoe Schlaflosigkeit Appetitverlust Obstipation	Median (Monate): 22,4 vs. n. e. HR: 0,96 [0,71; 1,30] p = 0,810 Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,91 [0,34; 2,40] p = 0,843 Median (Monate): 24,9 vs. n.e. HR: 1,04 [0,71; 1,52] p = 0,856 Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,62 [0,32; 1,19] p = 0,146 Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,96 [0,54; 1,71] p = 0,881 Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 2,35 [0,90; 6,15] p = 0,072 Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 1,33 [0,59; 2,99] p = 0,490	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunktkategorie Endpunkt	Ribociclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant Effektschätzer [95%-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit*	Ausmaß des Zusatznutzens
Diarrhö	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 16141989 [0,00; n.e.] p = 0,083	
Krankheitssymptomatik (BPI-SF) – Zeit bis zur Verschlechterung*** Stärkster Schmerz	Median (Monate): 25,4 vs. n.e. HR: 0,80 [0,57; 1,14] p = 0,220	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – Zeit bis zur Verschlechterung§ 7 Punkte-Kriterium 10 Punkte-Kriterium	Median (Monate): 22,2 vs. 19,7 HR: 0,95 [0,71; 1,26] p = 0,712 Median (Monate): 22,2 vs. 19,7 HR: 0,89 [0,66; 1,19] p = 0,440	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung§ Allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität Körperliche Funktion Rollenfunktion Emotionale Funktion Kognitive Funktion Soziale Funktion	Median (Monate): n.e. vs. 19,4 HR: 0,80 [0,60; 1,06] p = 0,122 Median (Monate): 22,1 vs. n. e. HR: 0,96 [0,70; 1,30] p = 0,767 Median (Monate): 23,1 vs. n. e. HR: 1,22 [0,88; 1,68] p = 0,229 Median (Monate): 23,1 vs. 22,4 HR: 0,89 [0,66; 1,22] p = 0,478 Median (Monate): 22,1 vs. 22,4 HR: 1,21 [0,89; 1,64] p = 0,234 Median (Monate): 24,9 vs. 22,9 HR: 1,11 [0,79; 1,56] p = 0,544	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunktkategorie Endpunkt	Ribociclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant Effektschätzer [95%-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit*	Ausmaß des Zusatznutzens
Verträglichkeit – Zeit bis zum (ersten) Ereignis		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)	Median (Monate): 1,9 vs. n. e. HR: 4,46 [3,45; 5,77] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 1,72 [1,21; 2,45] p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch**** führten	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 2,73 [1,58; 4,74] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
Spezifische unerwünschte Ereignisse (SOC)		
Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems (CTCAE-Grad 3/4)	Median (Monate): 15,7 vs. n.e. HR: 29,17 [12,02; 70,80] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
Untersuchungen (CTCAE-Grad 3/4)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 5,59 [3,28; 9,51] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Median (Monate): 9,0 vs. 16,9 HR: 1,49 [1,18; 1,89] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (CTCAE-Grad 3/4)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 2,30 [0,95; 5,54] p = 0,057	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen der Leber und Gallenblase	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 1,03 [0,44; 2,38] p = 0,947	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Herzerkrankungen	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,98 [0,58; 1,65] p = 0,932	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt

Endpunktkategorie Endpunkt	Ribociclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant Effektschätzer [95%-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit*	Ausmaß des Zusatznutzens
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Median (Monate): 7,9 vs. 4,6 HR: 0,67 [0,55; 0,81] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch ^{§§}	Geringerer Schaden, Ausmaß: gering
Augenerkrankungen	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 2,26 [1,43; 3,55] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Median (Monate): 0,6 vs. 7,9 HR: 1,88 [1,54; 2,28] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Median (Monate): 6,0 vs. n.e. HR: 2,85 [2,16; 3,75] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens
<p>* Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen</p> <p>** Eine Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.</p> <p>*** Eine Zunahme des Scores um mindestens 2 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.</p> <p>**** Therapieabbruch definiert als Beendigung der Therapie mit Ribociclib bzw. Placebo, eine alleinige Beendigung der Fulvestrant-Behandlung war im Rahmen der Studie nicht gestattet.</p> <p>§ Eine Verminderung des Scores um mindestens 7 Punkte bzw. 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.</p> <p>§§ Einstufung der Ergebnissicherheit als „hoch“, da sowohl Richtung als auch Größe des beobachteten Effekts mit denen objektiv erfasster Zielgrößen wie dem Gesamtüberleben, dem progressionsfreien Überleben und dem Tumorsprechen korrelieren, die wiederum in direktem Zusammenhang mit dem Beginn einer nachfolgenden Chemotherapie stehen (vgl. Abschnitt 4.4.1)</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 (vgl. Abschnitt 4.4.1).</p> <p>Abkürzungen: BPI-SF, Brief Pain Index – Short Form; CBR, Clinical benefit rate; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D, EuroQol 5 Dimensionen Questionnaire; HR, Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht; ORR, Overall response rate; OS, Overall survival; PFS, Progression-free survival; RR, Risk Ratio; SOC, System Organ Class; VAS, Visual analogue scale</p>		

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 4-84: 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 als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie	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 2005³⁰, Molenberghs 2010³¹). 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 2006³²) 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 2006³³) 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:

³⁰ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

³¹ 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.

³² Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

³³ Weir CJ, Walley RJ. *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

- 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.

Nicht zutreffend.

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 4-85: Für die Nutzenbewertung berücksichtigte Studien und Untersuchungen

Studie / Untersuchung	Studienbezeichnung und Quellen
MONALEESA-3	MONALEESA-3 <ul style="list-style-type: none"> • Studienbericht [20] • Studienprotokoll [68] • Publikation [133,134] • Studienregistereinträge [135–139]

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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2018-B-120 [VERTRAULICH]
2. AstraZeneca GmbH (2018): Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Faslodex® 250 mg Injektionslösung [Zugriff: 19.12.2018] URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/008300>.

3. Hurvitz SA, Lalla D, Crosby RD et al (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): 603–609.
4. Herschbach P, Dinkel A (2014): Fear of progression. *Recent Results Cancer Res*; 197: 11–29.
5. Herschbach P, Keller M, Knight L et al (2004): Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire. *Br J Cancer*; 91(3): 504–511.
6. Novartis Pharma GmbH (2018): Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Kisqali® 200 mg Filmtabletten [Zugriff: 19.12.2018] URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021677>.
7. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2017): Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach §35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [Zugriff: 17.12.2018] URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2017): Allgemeine Methoden, Version 5.0 [Zugriff: 17.12.2018] URL: http://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
9. Wong SS-L, 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): 451–455.
10. European Medicines Agency (EMA) (2017): Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man [Zugriff: 17.12.2018] URL: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [Zugriff: 20.12.2018] URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1708/VerfO_2018-08-16_iK-2018-12-08.pdf.
12. Pazdur R (2008): Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *Oncologist*; 13 Suppl 2: 19–21.
13. Food and Drug Administration (FDA) (2007): Guidance for Industry; Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. [Zugriff: 29.6.2018] URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm071590.pdf>.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2011): Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. [Zugriff: 17.12.2018] URL: http://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie..pdf.
15. European Medicines Agency (EMA) (2012): Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man [Zugriff: 17.12.2018] URL: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using_en.pdf.

16. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J et al (2009): New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*; 45(2): 228–247.
17. Korn EL, Freidlin B, Abrams JS (2011): Overall survival as the outcome for randomized clinical trials with effective subsequent therapies. *J Clin Oncol*; 29(17): 2439–2442.
18. Aidelsburger P, Wasem W (2008): Kosten-Nutzen-Bewertungen von onkologischen Therapien. [Zugriff: 17.12.2018] URL: https://www.gerechte-gesundheit.de/uploads/tx_ggmain/presentation/gutachten_2_als_pdf-File.pdf.
19. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA et al (2016): Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.*; 375(18): 1738–1748.
20. Novartis (2018): Clinical study report CLEE011F2301 (MONALEESA-3): A randomized double-blind, placebocontrolled study of ribociclib in combination with fulvestrant for the treatment of men and postmenopausalwomen with hormone receptor positive, HER2-negative, advanced breast cancer who have received no or only one line of prior endocrine treatment [VERTRAULICH]
21. Beauchemin C, Cooper D, Lapierre M-È et al (2014): Progression-free survival as a potential surrogate for overall survival in metastatic breast cancer. *Onco Targets Ther*; 7: 1101–1110.
22. iOMEDICO Tumorregister Mammakarzinom TMK (2017): Sonderauswertung 2017: Gesamtüberleben bezüglich des PFS [VERTRAULICH]
23. Kaklamani VG (2016): Clinical Implications of the Progression-Free Survival Endpoint for Treatment of Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *Oncologist*; 21(8): 922–930.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2011): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über Empfehlungen zur Aktualisierung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patientinnen mit Brustkrebs und zur Aktualisierung der Anforderungen an die Dokumentation an strukturierte Behandlungsprogramme für Patientinnen mit Brustkrebs [Zugriff: 17.12.2018] URL: <https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1309/2011-03-17-DMP-Brustkrebs-Empfehlungen%20zur%20Aktualisierung.pdf>.
25. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) (2017): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.1, 2018 AWMF Registernummer: 032-045OL [Zugriff: 17.12.2018] URL: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>.
26. Wallwiener M, Simoes E, Sokolov AN et al (2016): Health-related Quality of Life in Metastatic and Adjuvant Breast Cancer Patients. *Geburtshilfe Frauenheilkd*; 76(10): 1065–1073.
27. 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: 17.12.2018] 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.

28. lebensmut e. V. (2012): Ungekürztes Interview mit Frau Professor Nadia Harbeck vom November 2012 [Zugriff: 17.12.2018] URL: https://web.archive.org/web/20170517012748/http://www.lebensmut.org:80/wp-content/uploads/2014/01/Interview_Metastasierter-Brustkrebs_Harbeck_Nov_2012.pdf.
29. iOMEDICO Tumorregister Mammakarzinom TMK (2017): Sonderauswertung 2017: Gesamtüberleben, Anzahl Behandlungslinien, Behandlungsdauer pro Linie [VERTRAULICH]
30. Eniu A, Palmieri FM, Perez EA (2005): Weekly administration of docetaxel and paclitaxel in metastatic or advanced breast cancer. *Oncologist*; 10(9): 665–685.
31. Rugo HS, Rumble RB, Macrae E et al (2016): Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *J Clin Oncol*; 34(25): 3069–3103.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA; hier: Wirkstoff Palbociclib [Zugriff: 17.12.2018] URL: http://www.g-ba.de/downloads/91-1031-269/2017_04_11_Wortprotokoll_Palbociclib_D-264.pdf.
33. Høyer M, Johansson B, Nordin K et al (2011): Health-related quality of life among women with breast cancer - a population-based study. *Acta Oncol*; 50(7): 1015–1026.
34. Normanno N, Di Maio M, Maio E de et al (2005): Mechanisms of endocrine resistance and novel therapeutic strategies in breast cancer. *Endocr Relat Cancer*; 12(4): 721–747.
35. Walker MS, Hasan M, Yim YM et al (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*; 9: 46.
36. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2016): IQWiG-Berichte - Nr. 437: Aromatasehemmer beim Mammakarzinom der Frau, Abschlussbericht, A10-03. Version 1.0 [Zugriff: 17.12.2018] URL: http://www.iqwig.de/download/A10-03_Abschlussbericht_Aromatasehemmer-beim-Mammakarzinom.pdf.
37. 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: 17.12.2018] URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3085/2015-01-22_AM-RL-XII_Eribulin_2014-08-01-D-125_TrG.pdf.
38. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) (2018): Onkopedia Leitlinien: Mammakarzinom der Frau. [Zugriff: 17.12.2018] URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/html/index.html>.
39. Possinger K, Regierer AC (2012): Mammakarzinom. In: Dietel M, Suttrop N, Zeitz M (Hrsg.) *Harrisons Innere Medizin*, 18. Aufl.. ABW Wissenschaftsverlag, S. 807–817
40. 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:

- 17.12.2018] URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3610/2016-02-18_AM-TL-XII_Pertuzumab-nAWG_2015-09-01-D-177_TrG.pdf.
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): 515–518.
 42. iOMEDICO Tumorregister Mammakarzinom TMK (2017): Ergänzungen zur Sonderauswertung 2017: Gesamtüberleben bezüglich des PFS [VERTRAULICH]
 43. Matulonis UA, Oza AM, Ho TW et al (2015): Intermediate clinical endpoints: a bridge between progression-free survival and overall survival in ovarian cancer trials. *Cancer*; 121(11): 1737–1746.
 44. Oronsky B, Carter CA, Reid TR et al (2015): Confirmatory Trials in the Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man--PFS2: A Measure of Therapeutic Action-At-A-Distance. *Neoplasia*; 17(9): 716–722.
 45. Monk BJ, Poveda A, Vergote I et al (2016): Final results of a phase 3 study of trebananib plus weekly paclitaxel in recurrent ovarian cancer (TRINOVA-1): Long-term survival, impact of ascites, and progression-free survival-2. *Gynecol Oncol*; 143(1): 27–34.
 46. Dimopoulos MA, Petrucci MT, Foà R et al (2015): Impact of maintenance therapy on subsequent treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: use of "progression-free survival 2" as a clinical trial end-point. *Haematologica*; 100(8): e328-330.
 47. Singer S, Blettner M, Kreienberg R et al (2015): Breast Cancer Patients' Fear of Treatment: Results from the Multicenter Longitudinal Study BRENDA II. *Breast Care (Basel)*; 10(2): 95–100.
 48. Lindberg P, Koller M, Steinger B 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.
 49. 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 Rev Pharmacoecon Outcomes Res*; 14(6): 929–940.
 50. Mehnert A, Berg P, Henrich G et al (2009): Fear of cancer progression and cancer-related intrusive cognitions in breast cancer survivors. *Psychooncology*; 18(12): 1273–1280.
 51. Celgene Europe Limited (2018): Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Abraxane® 5 mg/ml [Zugriff: 19.12.2018] URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/012534>.
 52. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2018): Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) TAXOTERE® 20 mg/1ml, TAXOTERE® 80 mg/4ml, TAXOTERE® 160 mg/8ml [Zugriff: 19.12.2018] URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020118>.
 53. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH (2013): Fachinformation Adrimedac® 2 mg/ml Infusionslösung [Zugriff: 19.12.2018] URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/012718>.

54. ribosepharm division Hikma Pharma GmbH (2017): Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Riboepi® [Zugriff: 19.12.2018] URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/008658>.
55. Janssen-Cilag International NV (2018): Fachinformation Caelyx® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Zugriff: 19.12.2018] URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/000068>.
56. Baxter Oncology GmbH (2017): Fachinformation Onkotrone® [Zugriff: 19.12.2018] URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/003037>.
57. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Kommission Mamma (2018): Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasiertem Brustkrebs [Zugriff: 17.12.2018] URL: https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2018-03/Gesamt_deutsch/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2018.pdf.
58. European Medicines Agency (EMA) (2016): European Public Assessment Report (EPAR); IBRANCE International non-proprietary name: palbociclib; Procedure No. EMEA/H/C/003853/0000 [Zugriff: 17.12.2018] URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/ibrance-epar-public-assessment-report_en.pdf.
59. 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: 17.12.2018] URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10068/documents/appraisal-consultation-document>.
60. Brufsky AM (2015): Delaying Chemotherapy in the Treatment of Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer. Clin Med Insights Oncol; 9: 137–147.
61. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2018): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines); Breast Cancer; Version 3.2018 [Zugriff: 17.12.2018] URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.
62. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2017): Advanced breast cancer: diagnosis and treatment [Zugriff: 17.12.2018] URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg81/resources/advanced-breast-cancer-diagnosis-and-treatment-pdf-975683850181>.
63. Bendalis GmbH (2013): Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) BENDATAX® 6 mg/ml [Zugriff: 19.12.2018] URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/012442>.
64. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH et al (2015): Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol; 33(28): 3199–3212.
65. Novartis (2018): Clinical study report CLEE011E2301 (MONALEESA-7): 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 [VERTRAULICH]

66. Hu W, Sung T, Jessen BA et al (2016): Mechanistic Investigation of Bone Marrow Suppression Associated with Palbociclib and its Differentiation from Cytotoxic Chemotherapies. *Clin Cancer Res*; 22(8): 2000–2008.
67. 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.
68. Novartis (2016): Clinical study protocol 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 [VERTRAULICH]
69. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2015): IQWiG-Berichte – Nr. 291: Enzalutamid (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [Zugriff: 17.12.2018] URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-750/Nutzenbewertung%20IQWiG_Enzalutamid_nAWG.pdf.
70. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2015): IQWiG-Berichte – Nr. 290: Nintedanib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [Zugriff: 17.12.2018] URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-738/2015-03-30_A15-01_Nintedanib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
71. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2015): IQWiG-Berichte – Nr. 318: Afatinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [Zugriff: 17.12.2018] URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-853/2015-08-13_A15-17_Afatinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
72. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2014): IQWiG-Berichte - Nr. 214: Trastuzumab Emtansin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [Zugriff: 17.12.2018] URL: https://www.iqwig.de/download/A14-01_Trastuzumab-Emtansin_Nutzenbewertung-35a-SGB%20V.pdf.
73. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B 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. *J Natl Cancer Inst*; 85(5): 365–376.
74. Teckle P, Peacock S, McTaggart-Cowan H 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.
75. Bjordal K, Graeff A de, Fayers PM 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. *Eur J Cancer*; 36(14): 1796–1807.
76. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2018): IQWiG-Berichte - Nr. 674: Osimertinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [Zugriff: 17.12.2018] URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2507/2018-07-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Osimertinib-D-369.pdf.
77. Osoba D, Rodrigues G, Myles J et al (1998): Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol*; 16(1): 139–144.

78. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2017): IQWiG-Berichte – Nr. 562: Daratumumab (multiples Myelom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [Zugriff: 17.12.2018] URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2047/2017-08-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Daratumumab-D-310.pdf.
79. 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: 17.12.2018] URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3830/2016-06-16_AM-RL-XII_Crizotinib_nAWG_D-205_TrG.pdf.
80. Costa WA, Monteiro MN, Queiroz JF et al (2017): Pain and quality of life in breast cancer patients. *Clinics (Sao Paulo)*; 72(12): 758–763.
81. Cleeland CS, Ryan KM (1994): Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singap*; 23(2): 129–138.
82. Kumar SP (2011): Utilization of brief pain inventory as an assessment tool for pain in patients with cancer: a focused review. *Indian J Palliat Care*; 17(2): 108–115.
83. Radbruch L, Loick G, Kiencke P et al (1999): Validation of the German version of the Brief Pain Inventory. *J Pain Symptom Manage*; 18(3): 180–187.
84. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V: Nutzenbewertung zum Wirkstoff Asfotase alfa [Zugriff: 17.12.2018] URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1192/2015-12-23_Nutzenbewertung-G-BA_Asfotase%20alfa.pdf.
85. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V: Nutzenbewertung zum Wirkstoff Ixazomib [Zugriff: 17.12.2018] URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1784/2017-01-15_Nutzenbewertung-G-BA_Ixazomib_Aktualisierung_D-272.pdf.
86. 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 - Migalastat [Zugriff: 17.12.2018] URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4076/2016-12-01_AM-RL-XII_Migalastat_D-225_TrG.pdf.
87. Mathias SD, Crosby RD, Qian Y et al (2010): Estimating minimally important differences (MID) for the worst pain rating of the brief pain inventory (BPI)-short form (SF). *J Clin Oncol*; 28(15_suppl): 6112.
88. Mathias SD, Crosby RD, Qian Y et al (2011): Estimating Minimally Important Differences for the Worst Pain Rating of the Brief Pain Inventory–Short Form. *The Journal of Community and Supportive Oncology*; 9(2): 72–78.
89. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC)) [Zugriff: 17.12.2018] URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3360/2018-06-07_AM-RL-XII_Abirateronacetat-nAWG_D-337_BAnz.pdf.

90. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2018): IQWiG-Berichte - Nr. 605: Abirateronacetat (Prostatakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [Zugriff: 17.12.2018] URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2220/2017-12-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Abirateronacetat-D-337.pdf.
91. Rabin R, Charro F de (2001): EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med*; 33(5): 337–343.
92. Amelung VE, Mühlbacher A, Krauth C (2018): Gabler Wirtschaftslexikon; Stichwort EQ-5D (EuroQol). [Zugriff: 17.12.2018] URL: <https://wirtschaftslexikon.gabler.de/definition/eq-5d-euroqol-51755/version-274910>.
93. Müller T (2017): „Lebensqualität in der frühen Nutzenbewertung“ – Sichtweise des G-BA [Zugriff: 17.12.2018] URL: <https://www.vfa-patientenportal.de/download/praesentation-mueller>.
94. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2016): IQWiG-Berichte Nr. 460: Eribulin (Liposarkom) – Addendum zum Auftrag A16-31 [Zugriff: 17.12.2018] URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1672/2016-12-01_AM-RL-XII_Eribulin_nAWG_D-234_Addendum.pdf.
95. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2015): IQWiG-Berichte – Nr. 313: Fingolimod – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [Zugriff: 17.12.2018] URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-822/2015-06-29_Nutzenbewertung-IQWiG_Fingolimod.pdf.
96. Pickard AS, Wilke CT, Lin H-W et al (2007): Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. *Pharmacoeconomics*; 25(5): 365–384.
97. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2015): IQWiG-Berichte – Nr. 353: Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [Zugriff: 17.12.2018] URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1186/2015-12-28_A15-39_Dabrafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
98. 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.
99. Revicki D, Hays RD, Cella D et al (2008): Recommended methods for determining responsiveness and minimally important differences for patient-reported outcomes. *J Clin Epidemiol*; 61(2): 102–109.
100. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): 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 – Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC)) [Zugriff: 17.12.2018] URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5049/2018-06-07_AM-RL-XII_Abirateronacetat-nAWG_D-337_TrG.pdf.
101. 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 - Trametinib [Zugriff: 17.12.2018] URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3668/2016-03-17_AM-RL-XII_Trametinib_2015-10-01-D-183_TrG.pdf.

102. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2016): IQWiG-Berichte Nr. 438: Nivolumab (Nierenzellkarzinom) – Addendum zum Auftrag A16-24 [Zugriff: 17.12.2018] URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1622/2016-10-20_AM-RL-XII_Nivolumab_Nierenzellkarzinom_D-230_Addendum.pdf.
103. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2013): Die Bedeutung von Lebensqualität für die Arbeit des Gemeinsamen Bundesausschusses. [Zugriff: 17.12.2018] URL: http://www.iqwig.de/download/HS13_Klakow-Franck_Die_Bedeutung_von_Lebensqualitaet_fuer_den_G-BA.pdf.
104. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2017): IQWiG-Berichte – Nr. 509: Pembrolizumab (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [Zugriff: 17.12.2018] URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1804/2017-02-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Pembrolizumab-D-274.pdf.
105. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): 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 – Daratumumab (neues Anwendungsgebiet; Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze) [Zugriff: 17.12.2018] URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4804/2018-02-15_AM-RL-XII_Daratumumab_D-310_TrG.pdf.
106. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): 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 – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom) [Zugriff: 17.12.2018] URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4878/2018-03-16_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-311_TrG.pdf.
107. 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: 17.12.2018] URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2262/2015-06-18_AM-RL-XII_Nintedanib_2015-01-01-D-147_BAnz.pdf.
108. 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: 17.12.2018] URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2876/2017-03-16_AM-RL-XII_Ceritinib_D-259_BAnz.pdf.
109. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2015): IQWiG-Berichte – Nr. 354: Trametinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [Zugriff: 17.12.2018] URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1180/2015-12-28_A15-40_Trametinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
110. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2014): IQWiG-Berichte – Nr. 204: Addendum zum Auftrag A13-33 (Enzalutamid) [Zugriff:

- 17.12.2018] URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1864/2013-09-01-D-073_Enzalutamid_Addendum.pdf.
111. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2012): IQWiG-Berichte – Nr. 149: Axitinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [Zugriff: 17.12.2018] URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-157/2012-12-21_A12-14_Axitinib_Nutzenbewertung-%C2%A735a.pdf.
112. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2018): IQWiG-Berichte – Nr. 660: Bosutinib (chronische myeloische Leukämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [Zugriff: 17.12.2018] URL: https://www.iqwig.de/download/A18-33_Bosutinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
113. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2017): IQWiG-Berichte - Nr. 576: Atezolizumab (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [Zugriff: 17.12.2018] URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2106/2017-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Atezolizumab_D-313.pdf.
114. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2018): IQWiG-Berichte – Nr. 664: Cabozantinib (Nierenzellkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [Zugriff: 17.12.2018] URL: https://www.iqwig.de/download/A18-37_Cabozantinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
115. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2014): IQWiG-Berichte - Nr. 215: Radium-223-dichlorid - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [Zugriff: 17.12.2018] URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-420/A14-02_Radium-223-dichlorid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
116. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2017): IQWiG-Berichte – Nr. 491: Palbociclib (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [Zugriff: 17.12.2018] URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1746/2017-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Palbociclib-D-264.pdf.
117. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2013): IQWiG-Berichte – Nr. 177: Pertuzumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [Zugriff: 17.12.2018] URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-257/2013-06-27_A13-10_Pertuzumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
118. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2017): IQWiG-Berichte - Nr. 567: Ribociclib (Mammakarzinom)- Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [Zugriff: 17.12.2018] URL: https://www.iqwig.de/download/A17-45_Ribociclib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
119. Cardoso F, Senkus E, Costa A et al (2018): 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4)†. *Ann Oncol*; 29(8): 1634–1657.
120. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): 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 - Ribociclib [Zugriff: 17.12.2018] URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4874/2018-03-16_AM-RL-XII_Ribociclib_D-307_TrG.pdf.

121. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): 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 - Ribociclib [Zugriff: 17.12.2018] URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3253/2018-03-16_AM-RL-XII_Ribociclib_D-307_BAnz.pdf.
122. Novartis (2016): Clinical study report CLEE011A2301 (MONALEESA-2): 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 [VERTRAULICH]
123. 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: 17.12.2018] URL: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-4388/2017-05-18_AM-RL-XII_Palbociclib_D-264_TrG.pdf.
124. Rothwell PM (2005): Treating individuals 2. Subgroup analysis in randomised controlled trials: importance, indications, and interpretation. *Lancet*; 365(9454): 176–186.
125. Bestehorn M, Tunder R (2013): AMNOG – Erste Erfahrungen und mögliche Auswirkungen auf die Klinische Forschung. *Pharmacoecoon Ger Res Artic*; 11(1): 3–11.
126. Cook DI, GebSKI VJ, Keech AC (2004): Subgroup analysis in clinical trials. *Med J Aust*; 180(6): 289–291.
127. Assmann SF, Pocock SJ, Enos LE et al (2000): Subgroup analysis and other (mis)uses of baseline data in clinical trials. *Lancet*; 355(9209): 1064–1069.
128. Oxman AD, Guyatt GH (1992): A consumer's guide to subgroup analyses. *Ann Intern Med*; 116(1): 78–84.
129. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): 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 - Atezolizumab (Urothelkarzinom) [Zugriff: 17.12.2018] URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4877/2018-03-16_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-314_TrG.pdf.
130. 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 - Nivolumab [Zugriff: 17.12.2018] URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4021/2016-10-20_AM-RL-XII_Nivolumab_Nierenzellkarzinom_D-230_TrG.pdf.
131. Sun X, Briel M, Busse JW et al (2012): Credibility of claims of subgroup effects in randomised controlled trials: systematic review. *BMJ*; 344: e1553.
132. Kleist P (2007): Vorsicht bei Subgruppenanalysen! *Swiss Med Forum*; 07(39): 794–799.
133. Slamon DJ, Neven P, Chia S et al (2018): Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol*; 36(24): 2465-2472.

134. NCT02422615 (2015): Study of Efficacy and Safety of LEE011 in Men and Postmenopausal Women With Advanced Breast Cancer [Zugriff: 17.12.2018] URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=cctr&AN=CN-01505898>.
135. clinicaltrials.gov (2015): Study of Efficacy and Safety of LEE011 in Men and Postmenopausal Women With Advanced Breast Cancer. (MONALEESA-3) [Zugriff: 17.12.2018] URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02422615?term=f2301&cond=Breast+Cancer&rank=1>.
136. PharmNet.Bund (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 [Zugriff: 23.11.2018] URL: <http://www.pharmnet-bund.de>.
137. EU-Clinical Trials Register (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 [Zugriff: 17.12.2018] URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-000617-43>.
138. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) (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 - Monaleesa-3 [Zugriff: 17.12.2018] URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000617-43-SE>.
139. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) (2015): 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 [Zugriff: 17.12.2018] URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02422615>.
140. 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): 401–405.
141. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K et al (2001): The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition) [Zugriff: 17.12.2018] URL: <https://www.eortc.be/qol/files/SCManualQLQ-C30.pdf>.
142. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2015): IQWiG-Berichte - Nr. 275: Lurasidon – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [Zugriff: 17.12.2018] URL: https://www.iqwig.de/download/A14-42_Lurasidon_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
143. European Medicines Agency (EMA) (2018): CHMP extension of variation assessment report. Invented name Kisqali. International non-proprietary name: ribociclib [VERTRAULICH]

144. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2013): 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 - Aflibercept [Zugriff: 17.12.2018] URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2461/2013-08-15_AM-RL-XII_Aflibercept_TrG.pdf.
145. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): 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 - Enzalutamid [Zugriff: 17.12.2018] URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2695/2014-02-20_AM-RL-XII_Enzalutamid_2013-09-01-D-073_TrG.pdf.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ³⁴] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

³⁴ 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

Tabelle 4-86: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Embase

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.11.2018	
Zeitsegment	1974 bis 21. November 2018	
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/	638
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.	702
3	1374639-75-4.rn.	513
4	or/1-3	702
5	exp breast tumor/	477192
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.	554820
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.	45019
8	or/5-7	571619
9	random:.tw.	1353156
10	placebo:.mp.	422620
11	double-blind:.tw.	192738
12	or/9-11	1596717
13	and/4,8,12	160
14	remove duplicates from 13	155

Tabelle 4-87: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Medline

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.11.2018	
Zeitsegment	1946 bis 21. November 2018	
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.	196
2	exp Breast Neoplasms/	269342
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.	364823
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.	45465
5	or/2-4	389296
6	randomized controlled trial.pt.	471716
7	randomized.mp.	762989
8	placebo.mp.	199700
9	or/6-8	822591
10	and/1,5,9	31
11	remove duplicates from 10	31

Tabelle 4-88: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Central Register of Controlled Trials

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Register of Controlled Trials (Clinical Trials)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.11.2018	
Zeitsegment	1991 – Oktober 2018	
Suchfilter	Keine Suchfilter verwendet	
#	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.	111
2	exp Breast Neoplasms/	10973
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.	28292
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.	408
5	or/2-4	28427
6	and/1,5	102
7	remove duplicates from 6	100

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:

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

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

Tabelle 4-89: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in clinicaltrials.gov

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	23.11.2018
Link	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=Ribociclib+OR+LEE011+OR+lee-011+OR+lee011a+OR+lee-011a+OR+LEE11+OR+lee-11+OR+lee11a+OR+lee-11a+OR+Kisqali&cntry=&state=&city=&dist=
Suchstrategie	all studies [Recruitment]; all studies [Study type]; Ribociclib OR LEE011 OR lee-011 OR lee011a OR lee-011a OR LEE11 OR lee-11 OR lee11a OR lee-11a OR Kisqali
Anzahl der Treffer	84

Tabelle 4-90: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in WHO ICTRP

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	23.11.2018
Suchstrategie	Ribociclib OR LEE011 OR lee-011 OR lee011a OR lee-011a OR LEE11 OR lee-11 OR lee11a OR lee-11a OR Kisqali
Anzahl der Treffer	195 Einträge zu 98 Studien

Tabelle 4-91: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EU-CTR

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/
Datum der Suche	23.11.2018
Link	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=Ribociclib+OR+LEE011+OR+lee-011+OR+%22lee+011%22+OR+lee011a+OR+lee-011a+OR+%22lee+011a%22+OR+LEE11+OR+lee-11+OR+%22lee+11%22+OR+lee11a+OR+lee-11a+OR+%22lee+11a%22+OR+Kisqali
Suchstrategie	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
Anzahl der Treffer	28

Tabelle 4-92: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen

Studienregister	PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen
Internetadresse	www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	23.11.2018
Suchstrategie	Ribociclib [Active substance] ODER Kisqali [Product name/code] ODER LEE011 [Active substance] ODER lee011a [Active substance] ODER LEE11 [Active substance] ODER lee011a [Active substance]
Treffer	11

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

Alle im Volltext gesichteten Publikationen wurden 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

1. ClinicalTrialsGOV 2016. *A Pharmacodynamics Pre-surgical Study of LEE011 in Early Breast Cancer Patients (MONALEESA-1): NCT01919229 / 2013-002588-24.* Studiennummer des Sponsors: CLEE011A2201. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01919229>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
2. ClinicalTrialsGOV 2016. *A Phase II Study Assessing Efficacy & Safety of Ribociclib in Patients With Advanced Well/Dedifferentiated Liposarcoma: NCT02571829.* Studiennummer des Sponsors: CLEE011-HMO-CTIL. Hadassah Medical Organization (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02571829>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
3. ClinicalTrialsGOV 2016. *Ribociclib and Gemcitabine Hydrochloride in Treating Patients With Advanced Solid Tumors or Lymphoma: NCT02414724.* Studiennummer des Sponsors: I 262914 NCI-2015-00280 P30CA016056. Roswell Park Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02414724>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
4. ClinicalTrialsGOV 2016. *Safety and Efficacy of LEE011 and LGX818 in Patients With BRAF Mutant Melanoma: NCT01777776.* Studiennummer des Sponsors: CLEE011X2105. Array BioPharma (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01777776>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
5. ClinicalTrialsGOV 2017. *A Study Assessing Efficacy & Safety of Ribociclib in Patients With Advanced Well/Dedifferentiated Liposarcoma: NCT03096912.* Studiennummer des Sponsors: 243/16. Assaf-Harofeh Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03096912>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
6. ClinicalTrialsGOV 2017. *Enzalutamide With and Without Ribociclib for Metastatic, Castrate-Resistant, Chemotherapy-Naive Prostate Cancer That Retains RB Expression: NCT02555189.* Studiennummer des Sponsors: 15G.322 CLEE011XUS12T c15-153. Sidney Kimmel Cancer Center at Thomas Jefferson University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02555189>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.

7. ClinicalTrialsGOV 2017. *Letrozole Plus Ribociclib or Placebo as Neo-adjuvant Therapy in ER-positive, HER2-negative Early Breast Cancer: NCT02712723*. Studiennummer des Sponsors: *CLEE011XUS10T*. Qamar Khan (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02712723>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
8. ClinicalTrialsGOV 2017. *LGX818 and MEK162 in Combination With a Third Agent (BKM120, LEE011, BGJ398 or INC280) in Advanced BRAF Melanoma: NCT02159066*. Studiennummer des Sponsors: *CLGX818X2109*. Array BioPharma (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02159066>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
9. ClinicalTrialsGOV 2017. *LGX818 in Combination With Agents (MEK162; BKM120; LEE011; BGJ398; INC280) in Advanced BRAF Melanoma: NCT01820364 / 2012-004798-17*. Studiennummer des Sponsors: *CLGX818X2102*. Array BioPharma (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01820364>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
10. ClinicalTrialsGOV 2017. *Phase I Evaluating the Combination of Ribociclib+Capecitabine in Locally Advanced/Metastatic Breast Cancer HER2 Negative: NCT02754011*. Studiennummer des Sponsors: *UC-0101/1504*. UNICANCER (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02754011>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E5.
11. ClinicalTrialsGOV 2017. *Phase II Trial of Ribociclib and Everolimus in Advanced Dedifferentiated Liposarcoma (DDL) and Leiomyosarcoma (LMS): NCT03114527*. Studiennummer des Sponsors: *SAR-096 17-1013*. Fox Chase Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03114527>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
12. ClinicalTrialsGOV 2017. *Ribociclib (LEE011) in Preoperative Glioma and Meningioma Patients: NCT02933736*. Studiennummer des Sponsors: *PHX-16-0116-80-12*. St. Joseph's Hospital and Medical Center, Phoenix (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02933736>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
13. ClinicalTrialsGOV 2017. *Study of Safety and Efficacy in Patients With Malignant Rhabdoid Tumors (MRT) and Neuroblastoma: NCT01747876*. Studiennummer des Sponsors: *CLEE011X2102*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01747876>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
14. ClinicalTrialsGOV 2018. *[18F]FLT PET/CT in Rb+ Metastatic Breast Cancer: NCT02608216*. Studiennummer des Sponsors: 822997. University of Pennsylvania (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02608216>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E2.
15. ClinicalTrialsGOV 2018. *A Companion Sample Collection Protocol to Support the Discovery of Breast Cancer Aberrations With Treatment of CDK4/6 Therapy/LEE011/Ribociclib: NCT03050398*. Studiennummer des Sponsors: *CLEE011AUS42*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter:

- <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050398>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E5.
16. ClinicalTrialsGOV 2018. *A Phase I Study of LEE011 in Asian Patients: NCT01898845*. Studiennummer des Sponsors: *CLEE011X1101*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01898845>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E5.
17. ClinicalTrialsGOV 2018. *A Phase I/II Study of Ribociclib, a CDK4/6 Inhibitor, Following Radiation Therapy: NCT02607124*. Studiennummer des Sponsors: *CLEE011XUS17T*. Children's Hospital Medical Center, Cincinnati (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607124>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
18. ClinicalTrialsGOV 2018. *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*. Studiennummer des Sponsors: *CLEE011A2115C*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02333370>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
19. ClinicalTrialsGOV 2018. *A Phase Ib/II Study of LEE011 in Combination With MEK162 in Patients With NRAS Mutant Melanoma: NCT01781572*. Studiennummer des Sponsors: *CMEK162X2114*. Array BioPharma (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01781572>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
20. ClinicalTrialsGOV 2018. *A Phase Ib/II Study of LGX818 in Combination With MEK162 in Adult Patients With BRAF Dependent Advanced Solid Tumors: NCT01543698 / 2011-005875-17*. Studiennummer des Sponsors: *CMEK162X2110*. Array BioPharma (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01543698>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
21. ClinicalTrialsGOV 2018. *A Randomized, Blinded, Placebo-controlled, Phase II Trial of LEE011 in Patients With Relapsed, Refractory, Incurable Teratoma With Recent Progression: NCT02300987 / 2014-000428-12*. Studiennummer des Sponsors: *CLEE011X2201*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02300987>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
22. ClinicalTrialsGOV 2018. *A Study of LEE011 With Everolimus in Patients With Advanced Neuroendocrine Tumors: NCT03070301*. Studiennummer des Sponsors: *16-1535*. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03070301>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
23. ClinicalTrialsGOV 2018. *A Study of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations in Hormone Receptor (HR)-Positive Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Negative Breast Cancer: NCT03280563 / 2017-000335-14*. Studiennummer des Sponsors: *CO39611*. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03280563>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E2.

24. ClinicalTrialsGOV 2018. *A Study of Ribociclib and Everolimus Following Radiation Therapy in Children With Newly Diagnosed Non-biopsied Diffuse Pontine Gliomas (DIPG) and RB+ Biopsied DIPG and High Grade Gliomas (HGG): NCT03355794*. Studiennummer des Sponsors: *CONNECT1701_LEE/RAD17T-MD-1604*. Children's Hospital Medical Center, Cincinnati (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03355794>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
25. ClinicalTrialsGOV 2018. *A Trial of LEE011 in Patients With Advanced Solid Tumors or Lymphoma: NCT01237236 / 2009-017017-30*. Studiennummer des Sponsors: *CLEE011X2101*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01237236>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
26. ClinicalTrialsGOV 2018. *A Trial of Ribociclib (LEE011) and Weekly Paclitaxel in Patients With Rb+ Advanced Breast Cancer: NCT02599363*. Studiennummer des Sponsors: *UPCC 06115*. Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02599363>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E5.
27. ClinicalTrialsGOV 2018. *A Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Ribociclib With Endocrine Therapy as Adjuvant Treatment in Patients With HR+/HER2- Early Breast Cancer: NCT03701334*. Studiennummer des Sponsors: *CLEE011O12301C*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03701334>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
28. ClinicalTrialsGOV 2018. *Adjuvant Ribociclib With Endocrine Therapy in Hormone Receptor+/HER2- Intermediate Risk Early Breast Cancer: NCT03081234*. Studiennummer des Sponsors: *CLEE011H2301*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03081234>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
29. ClinicalTrialsGOV 2018. *Adjuvant Ribociclib With Endocrine Therapy in Hormone Receptor+/HER2- High Risk Early Breast Cancer: NCT03078751 / 2014-001795-53*. Studiennummer des Sponsors: *CLEE011G2301*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03078751>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
30. ClinicalTrialsGOV 2018. *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*. Studiennummer des Sponsors: *15-530 CLEE011XUS20T*. Dana-Farber Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02657343>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
31. ClinicalTrialsGOV 2018. *Anti-hormonal Therapie With or Without Ribociclib in HR-positive / HER2- Negative Metastatic Breast Cancer: NCT03555877*. Studiennummer des Sponsors: *GBG 97*. German Breast Group (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03555877>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E2.

32. ClinicalTrialsGOV 2018. *CDK 4/6 Inhibitor, LEE011 (Ribociclib), in Combination With Adjuvant Endocrine Therapy at Varying Duration for ER-positive Breast Cancer: NCT03285412*. Studiennummer des Sponsors: 17-232. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03285412>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E3.
33. ClinicalTrialsGOV 2018. *CompLEEment-1 Canadian Correlative Sub-Study: NCT03613220*. Studiennummer des Sponsors: CLEE011ACA02. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03613220>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E5.
34. ClinicalTrialsGOV 2018. *Dose Escalation Study of LEE011 in Combination With Buparlisib and Letrozole in HR+, HER2-negative Post-menopausal Women With Advanced Breast Cancer: NCT02154776*. Studiennummer des Sponsors: CLEE011A2112C. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02154776>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E2.
35. ClinicalTrialsGOV 2018. *Early-Phase Study to Assess Inhibitor Ribociclib in Patients With Recurrent Glioblastoma or Anaplastic Glioma: NCT02345824*. Studiennummer des Sponsors: D13223 18729. University of Virginia (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02345824>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
36. ClinicalTrialsGOV 2018. *Efficacy and Safety of Ribociclib in Pre- and Postmenopausal Chinese Women With HR Positive, HER2-negative, Advanced Breast Cancer: NCT03671330*. Studiennummer des Sponsors: CLEE011A2206. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03671330>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E2.
37. ClinicalTrialsGOV 2018. *Endocrine Therapy Plus CDK4/6 in First or Second Line for Hormone Receptor Positive Advanced Breast Cancer: NCT03425838 / 2017-002334-23*. Studiennummer des Sponsors: BOOG 2017-03. Borstkanker Onderzoek Groep (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03425838>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E2.
38. ClinicalTrialsGOV 2018. *European Proof-of-Concept Therapeutic Stratification Trial of Molecular Anomalies in Relapsed or Refractory Tumors: NCT02813135 / 2016-000133-40*. Studiennummer des Sponsors: 2016/2396. Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02813135>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
39. ClinicalTrialsGOV 2018. *Evaluation of Hepatic Function Impairment on the Pharmacokinetics of LEE011: NCT02388620*. Studiennummer des Sponsors: CLEE011A2109. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02388620>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
40. ClinicalTrialsGOV 2018. *Evaluation of Renal Function Impairment on the Pharmacokinetics of LEE011: NCT02431481*. Studiennummer des Sponsors: CLEE011A2116. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02431481>, abgerufen am: 23.11.2018.

Ausschlussgrund: E1.

41. ClinicalTrialsGOV 2018. *Impact of Ribociclib on Head and Neck Squamous Cell Cancer: NCT03179956*. Studiennummer des Sponsors: *HN-089*. Fox Chase Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03179956>, abgerufen am: 23.11.2018.

Ausschlussgrund: E1.

42. ClinicalTrialsGOV 2018. *LEE001 and Chemoembolization In Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma: NCT02524119*. Studiennummer des Sponsors: *STU 052015-073*. University of Texas Southwestern Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02524119>, abgerufen am: 23.11.2018.

Ausschlussgrund: E1.

43. ClinicalTrialsGOV 2018. *LEE011 for Patients With CDK4/6 Pathway Activated Tumors (SIGNATURE): NCT02187783*. Studiennummer des Sponsors: *CLEE011XUS03*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02187783>, abgerufen am: 23.11.2018.

Ausschlussgrund: E5.

44. ClinicalTrialsGOV 2018. *LEE011 in Neuroendocrine Tumors of Foregut Origin: NCT02420691*. Studiennummer des Sponsors: *2014-0371 NCI-2015-01017*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02420691>, abgerufen am: 23.11.2018.

Ausschlussgrund: E1.

45. ClinicalTrialsGOV 2018. *LEE011 Plus Everolimus in Patients With Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma Refractory to Chemotherapy: NCT02985125*. Studiennummer des Sponsors: *2016-0232*. Georgetown University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02985125>, abgerufen am: 23.11.2018.

Ausschlussgrund: E1.

46. ClinicalTrialsGOV 2018. *LEE011 (Ribociclib) in Combination With Docetaxel Plus Prednisone in mCRPC: NCT02494921*. Studiennummer des Sponsors: *145515 NCI-2015-01797*. Rahul Aggarwal (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02494921>, abgerufen am: 23.11.2018.

Ausschlussgrund: E1.

47. ClinicalTrialsGOV 2018. *Neadjuvant Multi-agent Chemotherapy or Letrozole Plus Ribociclib in Luminal B/HER2-negative Breast Cancer: NCT03248427*. Studiennummer des Sponsors: *SOLTII402*. SOLTI Breast Cancer Research Group (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03248427>, abgerufen am: 23.11.2018.

Ausschlussgrund: E1.

48. ClinicalTrialsGOV 2018. *Next Generation Personalized Neuroblastoma Therapy: NCT02780128*. Studiennummer des Sponsors: *14-011071*. Yael P Mosse (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02780128>, abgerufen am: 23.11.2018.

Ausschlussgrund: E1.

49. ClinicalTrialsGOV 2018. *Phase I/Ib Trial of LSZ102 Single Agent or LSZ102 + LEE011 or LSZ102 + BYL719 in ER+ Breast Cancers: NCT02734615 / 2015-004016-38*. Studiennummer des Sponsors: *CLSZ102X2101*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02734615>, abgerufen am: 23.11.2018.

Ausschlussgrund: E2.

50. ClinicalTrialsGOV 2018. *Phase Ib Trial of LEE011 With Everolimus (RAD001) and Exemestane in the Treatment of Hormone Receptor Positive HER2 Negative Advanced Breast Cancer: NCT01857193*. Studiennummer des Sponsors: CLEE011X2106. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01857193>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E2.
51. ClinicalTrialsGOV 2018. *Pilot Study Assessing the Effect of Cyclin-dependent Kinase 4/6 Inhibitors on Body Composition in Patients With ER+/HER2- Metastatic Breast Cancer: NCT03697577*. Studiennummer des Sponsors: 2018-9567. Montefiore Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03697577>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E2, E5.
52. ClinicalTrialsGOV 2018. *Ribociclib + PDR001 in Breast Cancer and Ovarian Cancer: NCT03294694*. Studiennummer des Sponsors: 17-285. Dana-Farber Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03294694>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E5.
53. ClinicalTrialsGOV 2018. *Ribociclib and Aromatase Inhibitor in Treating Older Participants With Hormone Receptor Positive Metastatic Breast Cancer: NCT03477396*. Studiennummer des Sponsors: 17471 NCI-2018-00370. City of Hope Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03477396>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E5.
54. ClinicalTrialsGOV 2018. *Ribociclib and Aromatase Inhibitor or Paclitaxel and Bevacizumab for Metastatic Breast Cancer in First Line: NCT03462251*. Studiennummer des Sponsors: IOM-050371. iOMEDICO AG (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03462251>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E3.
55. ClinicalTrialsGOV 2018. *Ribociclib and Bicalutamide in AR+ TNBC: NCT03090165*. Studiennummer des Sponsors: BTCRC BRE15-024. Ruth O'Regan, M.D. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03090165>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
56. ClinicalTrialsGOV 2018. *Ribociclib and Doxorubicin in Treating Patients With Metastatic or Advanced Soft Tissue Sarcomas That Cannot Be Removed by Surgery: NCT03009201*. Studiennummer des Sponsors: STUDY00016070 NCI-2016-01794 P30CA069533. OHSU Knight Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03009201>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
57. ClinicalTrialsGOV 2018. *Ribociclib and Everolimus in Treating Children With Recurrent or Refractory Malignant Brain Tumors: NCT03387020*. Studiennummer des Sponsors: PBTC-050 NCI-2017-02079 UM1CA081457. Pediatric Brain Tumor Consortium (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03387020>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
58. ClinicalTrialsGOV 2018. *Ribociclib and Gemcitabine Hydrochloride in Treating Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumors: NCT03237390*. Studiennummer des Sponsors: MC1613 NCI-2017-01316 P30CA015083. Mayo Clinic (Hrsg.). Verfügbar

unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03237390>, abgerufen am: 23.11.2018.

Ausschlussgrund: E1.

59. ClinicalTrialsGOV 2018. *Ribociclib and Letrozole in Treating Patients With Relapsed ER Positive Ovarian, Fallopian Tube, Primary Peritoneal, or Endometrial Cancer: NCT02657928*. Studiennummer des Sponsors: *MC1561 NCI-2015-02181 P30CA015083*. Mayo Clinic (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02657928>, abgerufen am: 23.11.2018.

Ausschlussgrund: E1.

60. ClinicalTrialsGOV 2018. *Ribociclib and Letrozole Treatment in Ovarian Cancer: NCT03673124*. Studiennummer des Sponsors: *GOG-3026*. Gynecologic Oncology Group (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03673124>, abgerufen am: 23.11.2018.

Ausschlussgrund: E1.

61. ClinicalTrialsGOV 2018. *Ribociclib in Combination With Everolimus and Dexamethasone in Relapsed ALL: NCT03740334*. Studiennummer des Sponsors: *18-328*. Dana-Farber Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03740334>, abgerufen am: 23.11.2018.

Ausschlussgrund: E1.

62. ClinicalTrialsGOV 2018. *Ribociclib (LEE011) Rollover Study for Continued Access: NCT02934568*. Studiennummer des Sponsors: *CLEE011X2X01B*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02934568>, abgerufen am: 23.11.2018.

Ausschlussgrund: E5.

63. ClinicalTrialsGOV 2018. *Ribociclib (Ribociclib (LEE-011)) With Platinum-based Chemotherapy in Recurrent Platinum Sensitive Ovarian Cancer: NCT03056833*. Studiennummer des Sponsors: *18-006 CLEE011XUS28T*. Ronald Buckanovich (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03056833>, abgerufen am: 23.11.2018.

Ausschlussgrund: E1.

64. ClinicalTrialsGOV 2018. *SJDawn: St. Jude Children's Research Hospital Phase 1 Study Evaluating Molecularly-Driven Doublet Therapies for Children and Young Adults With Recurrent Brain Tumors: NCT03434262*. Studiennummer des Sponsors: *SJDawn NCI-2018-00284*. St. Jude Children's Research Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03434262>, abgerufen am: 23.11.2018.

Ausschlussgrund: E1.

65. ClinicalTrialsGOV 2018. *Study for Women and Men With Hormone-receptor Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer: NCT03096847 / 2016-002556-24*. Studiennummer des Sponsors: *CLEE011XDE01*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03096847>, abgerufen am: 23.11.2018.

Ausschlussgrund: E5.

66. ClinicalTrialsGOV 2018. *Study of Efficacy and Safety of LEE011 in Postmenopausal Women With Advanced Breast Cancer.(MONALEESA-2): NCT01958021 / 2013-003084-61*. Studiennummer des Sponsors: *CLEE011A2301*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01958021>, abgerufen am: 23.11.2018.

Ausschlussgrund: E2.

67. ClinicalTrialsGOV 2018. *Study of Efficacy and Safety in Premenopausal Women With Hormone Receptor Positive, HER2-negative Advanced Breast Cancer: NCT02278120 / 2014-001931-36*. Studiennummer des Sponsors: CLEE011E2301. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02278120>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
68. ClinicalTrialsGOV 2018. *Study of Efficacy of Ribociclib After Progression on CDK4/6 Inhibition in Patients With HR+ HER2- Advanced Breast Cancer: NCT02632045*. Studiennummer des Sponsors: AAAP9506. Kevin Kalinsky (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02632045>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
69. ClinicalTrialsGOV 2018. *Study of EGF816 in Combination With Selected Targeted Agents in EGFR-mutant NSCLC: NCT03333343 / 2017-002496-25*. Studiennummer des Sponsors: CEGF816X2102. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03333343>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
70. ClinicalTrialsGOV 2018. *Study of LEE011, BYL719 and Letrozole in Advanced ER+ Breast Cancer: NCT01872260 / 2013-001219-57*. Studiennummer des Sponsors: CLEE011X2107. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01872260>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E3.
71. ClinicalTrialsGOV 2018. *Study of LEE011 With Fulvestrant and BYL719 or BKM120 in Advanced Breast Cancer: NCT02088684*. Studiennummer des Sponsors: CLEE011X2108. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02088684>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
72. ClinicalTrialsGOV 2018. *Study of LEE011plus Cetuximab in Patients With a Cancer of the Head and Neck: NCT02429089*. Studiennummer des Sponsors: UCL-ONCO 2015-01. Cliniques universitaires Saint-Luc- Université Catholique de Louvain (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02429089>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
73. ClinicalTrialsGOV 2018. *Study of Ribociclib (LEE011), Everolimus, and Letrozole, in Patients With Advanced or Recurrent Endometrial Carcinoma: NCT03008408*. Studiennummer des Sponsors: 2015-0961 NCI-2018-01284. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03008408>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
74. ClinicalTrialsGOV 2018. *Study of Ribociclib With Everolimus + Exemestane in HR+ HER2- Locally Advanced/Metastatic Breast Cancer Post Progression on CDK 4/6 Inhibitor: NCT02732119*. Studiennummer des Sponsors: CLEE011XUS29. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02732119>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E2.
75. ClinicalTrialsGOV 2018. *Study of Safety and Efficacy of Ribociclib and Trametinib in Patients With Metastatic or Advanced Solid Tumors: NCT02703571 / 2015-005019-34*. Studiennummer des Sponsors: CTMT212X2106. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02703571>, abgerufen am:

23.11.2018.

Ausschlussgrund: E1.

76. ClinicalTrialsGOV 2018. *Study of Safety and Efficacy of LEE011 and Ceritinib in Patients With ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer: NCT02292550*. Studiennummer des Sponsors: *CLEE011X2110C*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02292550>, abgerufen am: 23.11.2018.

Ausschlussgrund: E1.

77. ClinicalTrialsGOV 2018. *Study of Safety and Efficacy of HDM201 in Combination With LEE011 in Patients With Liposarcoma: NCT02343172*. Studiennummer des Sponsors: *CHDM201X2103C*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02343172>, abgerufen am: 23.11.2018.

Ausschlussgrund: E1.

78. ClinicalTrialsGOV 2018. *Study of the Molecular Features of Postmenopausal Women With HR+ HER2-negative aBC on First-line Treatment With Ribociclib and Letrozole: NCT03439046*. Studiennummer des Sponsors: *CLEE011AIT01*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03439046>, abgerufen am: 23.11.2018.

Ausschlussgrund: E5.

79. ClinicalTrialsGOV 2018. *Study of the Safety of PIM447 in Combination With Ruxolitinib (INC424) and LEE011 in Patients With Myelofibrosis: NCT02370706 / 2014-003801-14*. Studiennummer des Sponsors: *CPIM447X2104C*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02370706>, abgerufen am: 23.11.2018.

Ausschlussgrund: E1.

80. ClinicalTrialsGOV 2018. *Study to Assess the Safety and Efficacy of Ribociclib (LEE011) in Combination With Letrozole for the Treatment of Men and Pre/Postmenopausal Women With HR+ HER2- aBC: NCT02941926*. Studiennummer des Sponsors: *CLEE011A2404*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02941926>, abgerufen am: 23.11.2018.

Ausschlussgrund: E5.

81. ClinicalTrialsGOV 2018. *Tailoring NEOadjuvant Therapy in Hormone Receptor Positive, HER2 Negative, Luminal Breast Cancer: NCT03283384 / 2017-000676-29*. Studiennummer des Sponsors: *BOOG-2017-01*. Borstkanker Onderzoek Groep (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03283384>, abgerufen am: 23.11.2018.

Ausschlussgrund: E1.

82. ClinicalTrialsGOV 2018. *TEEL Study- Phase 1 Tamoxifen and Ribociclib (LEE011) in Advanced ER+ (HER2 Negative) Breast Cancer: NCT02586675*. Studiennummer des Sponsors: *MCC-18332*. H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02586675>, abgerufen am: 23.11.2018.

Ausschlussgrund: E5.

83. ClinicalTrialsGOV 2018. *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*. Studiennummer des Sponsors: *SO-BCA-003*. Side-Out Foundation (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03195192>, abgerufen am: 23.11.2018.

Ausschlussgrund: E5.

84. EU-Clinical Trials Register 0. *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) i...: 2016-002556-24.*
Studiennummer des Sponsors: *CLEE011XDE01*. Novartis Pharma GmbH (Hrsg.).
Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002556-24, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E5.
85. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase I, multi-center, open-label study of LEE011 in patients with malignant rhabdoid tumors and neuroblastoma: 2012-004228-40.*
Studiennummer des Sponsors: *CLEE011X2102*. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.).
Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004228-40, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
86. EU-Clinical Trials Register 0. *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.* Studiennummer des Sponsors: *CTMT212X2106*.
Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter:
https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005019-34, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
87. EU-Clinical Trials Register 0. *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.* Studiennummer des Sponsors: *CLEE011X2107*. Novartis Farmacéutica, S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001219-57, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E3.
88. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase Ib/II, multicenter, study of LEE011 in combination with LGX818 in adult patients with BRAF mutant melanoma: 2012-004551-36.*
Studiennummer des Sponsors: *CLEE011X2105*. NOVARTIS FARMA S.p.A. (Hrsg.).
Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004551-36, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
89. EU-Clinical Trials Register 0. *A phase IB/II, multicenter, open label, study of LEE011 in combination with MEK162 in adult patients with NRAS mutant melanoma: 2012-004104-35.* Studiennummer des Sponsors: *CMEK162X2114*. Array BioPharma Inc. (Hrsg.).
Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004104-35, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
90. EU-Clinical Trials Register 0. *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.* Studiennummer des Sponsors: *CMEK162X2110*. Array Biopharma Inc (Hrsg.). Verfügbar unter:
https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005875-17, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
91. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase Ib/II, open-label, multicenter study of oral HDM201 in combination with oral LEE011 in adult patients with liposarcoma: 2014-003604-75.* Studiennummer des Sponsors: *CHDM201X2103C*. Novartis Farmacéutica,

- S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003604-75, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
92. EU-Clinical Trials Register 0. *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: 2014-003032-39*. Studiennummer des Sponsors: *CLEE011X2110C*. Novartis Farmacéutica, S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003032-39, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
93. EU-Clinical Trials Register 0. *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 advance...: 2013-004587-65*. Studiennummer des Sponsors: *CLEE011X2108*. Novartis Farma (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004587-65, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
94. EU-Clinical Trials Register 0. *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 metas...: 2012-005461-13*. Studiennummer des Sponsors: *CLEE011X2106*. Novartis Farmacéutica, S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005461-13, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E2.
95. EU-Clinical Trials Register 0. *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 Patient: 2013-004552-38*. Studiennummer des Sponsors: *CLGX818X2109*. Array BioPharma Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004552-38, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
96. EU-Clinical Trials Register 0. *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 r...: 2014-001795-53*. Studiennummer des Sponsors: *CLEE011G2301*. Novartis Pharma AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001795-53, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
97. EU-Clinical Trials Register 0. *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 t...: 2014-001931-36*. Studiennummer des Sponsors: *CLEE011E2301*. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001931-36, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
98. EU-Clinical Trials Register 0. *A randomized, open-label, multicenter, two-arm, phase III study to evaluate efficacy and quality of life in postmenopausal patients with metastatic hormone receptor-positive HER2-negative breast ca...: 2017-002930-22*. Studiennummer

des Sponsors: *IOM-050371*. iOMEDICO AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002930-22, abgerufen am: 23.11.2018.

Ausschlussgrund: E3.

99. EU-Clinical Trials Register 0. *A randomized, blinded, placebo-controlled, phase II trial of LEE011 in patients with relapsed, refractory, incurable teratoma with recent progression: 2014-000428-12*. Studiennummer des Sponsors: *CLEE011X2201*. Novartis Farmacéutica, S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000428-12, abgerufen am: 23.11.2018.

Ausschlussgrund: E1.

100. EU-Clinical Trials Register 0. *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: 2013-003084-61*. Studiennummer des Sponsors: *CLEE011A2301*. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003084-61, abgerufen am: 23.11.2018.

Ausschlussgrund: E2.

101. EU-Clinical Trials Register 0. *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*. Studiennummer des Sponsors: *CLEE011A2201*. Novartis Pharma AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002588-24, abgerufen am: 23.11.2018.

Ausschlussgrund: E1.

102. EU-Clinical Trials Register 0. *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 i...: 2016-000293-37*. Studiennummer des Sponsors: *CLEE011X2X01B*. Novartis Farmacéutica, S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000293-37, abgerufen am: 23.11.2018.

Ausschlussgrund: E5.

103. EU-Clinical Trials Register 0. *Anti-hormonal maintenance treatment with or without the CDK4/6 inhibitor Ribociclib after 1st line chemotherapy in hormone receptor positive / HER2 negative metastatic breast cancer: A phase II trial: 2017-003667-35*. Studiennummer des Sponsors: *GBG-97-AMICA*. GBG Forschungs GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003667-35, abgerufen am: 23.11.2018.

Ausschlussgrund: E2.

104. EU-Clinical Trials Register 0. *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 wo...: 2016-003467-19*. Studiennummer des Sponsors: *CLEE011A2404*. Novartis Pharma AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003467-19, abgerufen am: 23.11.2018.

Ausschlussgrund: E5.

105. EU-Clinical Trials Register 0. *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*. Studiennummer des Sponsors: *SOLTI-1402*. SOLTI (Hrsg.). Verfügbar unter:

- https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003098-17, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
106. EU-Clinical Trials Register 0. *DETECT V/CHEVENDO: A multicenter, randomized phase III study to compare chemo- versus endocrine therapy in combination with dual HER2-targeted therapy of Herceptin(r) (trastuzumab) and Perjeta(r) (pert...*: 2014-002249-22. Studiennummer des Sponsors: D-V. Universitätsklinikum Ulm (AöR) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002249-22, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
107. EU-Clinical Trials Register 0. *European Proof-of-Concept Therapeutic Stratification Trial of Molecular Anomalies in Relapsed or Refractory Tumors: 2016-000133-40.* Studiennummer des Sponsors: CSET-2016/2369-ITCC-057. Gustave Roussy (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000133-40, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
108. EU-Clinical Trials Register 0. *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 BRA...*: 2012-004798-17. Studiennummer des Sponsors: CLGX818X2102. Novartis Farmacéutica, S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004798-17, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
109. EU-Clinical Trials Register 0. *Selecting the Optimal position of CDK4/6 Inhibitors in HR+ Advanced breast cancer: the SONIA trial: 2017-002334-23.* Studiennummer des Sponsors: 2017-03. Dutch Breast Cancer Research Group (BOOG) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002334-23, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E2.
110. EU-Clinical Trials Register 0. *Tailoring neoadjuvant therapy in hormone receptor positive, HER2 negative, luminal breast cancer: 2017-000676-29.* Studiennummer des Sponsors: BOOG-2017-01. BOOG Study Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000676-29, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
111. PharmnetBund 0. *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.* Studiennummer des Sponsors: CLEE011XDE01. Novartis Pharma GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E5.
112. PharmnetBund 0. *A phase Ib/II, multicenter, study of LEE011 in combination with LGX818 in adult patients with BRAF mutant melanoma: 2012-004551-36.* Studiennummer des Sponsors: CLEE011X2105. Novartis Pharma Services, A.G. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
113. PharmnetBund 0. *A phase Ib/II, multicenter, open label, study of LEE011 in combination with MEK162 in adult patients with NRAS mutant melanoma: 2012-004104-*

35. Studiennummer des Sponsors: *CMEK162X2114*. Array BioPharma Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
114. PharmnetBund 0. *A Phase Ib/II, open-label, multicenter study of oral HDM201 in combination with oral LEE011 in adult patients with liposarcoma: 2014-003604-75*. Studiennummer des Sponsors: *CHDM201X2103C*. Novartis Pharma Services, A.G. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
115. PharmnetBund 0. *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*. Studiennummer des Sponsors: *CLEE011X2106*. Novartis Pharma Services, A.G. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E2.
116. PharmnetBund 0. *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*. Studiennummer des Sponsors: *CLEE011E2301*. Novartis Pharma Services, A.G. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
117. PharmnetBund 0. *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*. Studiennummer des Sponsors: *CLEE011A2301*. Novartis Pharma Service, A.G. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E2.
118. PharmnetBund 0. *DETECT V/CHEVENDO: Eine multizentrische, randomisierte Phase III-Studie zum Vergleich einer Chemo- versus einer endokrinen Behandlung in Kombination mit einer dualen HER2-gerichteten Herceptin(r) (Trastuzumab)/ Perjeta(r) (Pertuzumab)-Therapie plus Kisqali(r) (Ribociclib) bei Patientinnen mit HER2-positivem und hormonrezeptorpositivem metastasiertem Brustkrebs: 2014-002249-22*. Studiennummer des Sponsors: *D-V*. Universitätsklinikum Ulm (AÖR) (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
119. PharmnetBund 0. *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*. Studiennummer des Sponsors: *CLGX818X2102*. Novartis Pharma Services, A.G. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
120. PharmnetBund 0. *Randomisierte, offene, zwei-armige Phase III Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und der Lebensqualität von postmenopausalen Patientinnen mit metastasiertem HER2-negativem, Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs unter Erstlinienbehandlung mit einer Ribociclib-Aromataseinhibitor-Kombinationstherapie oder Therapie mit Paclitaxel mit / ohne Bevacizumab: 2017-*

- 002930-22. Studiennummer des Sponsors: *IOM-050371*. iOMEDICO, A.G. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E3.
121. WHO ICTRP 2016. *A Phase II Study Assessing Efficacy & Safety of Ribociclib in Patients With Advanced Well/Dedifferentiated Liposarcoma: NCT02571829*. Studiennummer des Sponsors: *CLEE011-HMO-CTIL*. Hadassah Medical Organization (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02571829>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
122. WHO ICTRP 2016. *A rollover study for patients who have participated in a Novartis-sponsored ribociclib (LEE011) study and are continuing to benefit from ribociclib alone or in combination with other agents: 2016-000293-37*. Studiennummer des Sponsors: *CLEE011X2X01B*. Novartis Farmacéutica, S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000293-37-ES>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E5.
123. WHO ICTRP 2016. *Phase Ib/II trial of LEE011 with everolimus (RAD001) and exemestane in the treatment of ER+ Her2- advanced breast cancer: 2012-005461-13*. Studiennummer des Sponsors: *CLEE011X2106*. Novartis Farmacéutica, S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005461-13-ES>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E2.
124. WHO ICTRP 2016. *Ribociclib and Gemcitabine Hydrochloride in Treating Patients With Advanced Solid Tumors or Lymphoma: NCT02414724*. Studiennummer des Sponsors: *I 262914 NCI-2015-00280 P30CA016056*. Roswell Park Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02414724>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
125. WHO ICTRP 2017. *[18F]FLT PET/CT in Rb+ Metastatic Breast Cancer: NCT02608216*. Studiennummer des Sponsors: 822997. University of Pennsylvania (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02608216>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E2.
126. WHO ICTRP 2017. *A Pharmacodynamics Pre-surgical Study of LEE011 in Early Breast Cancer Patients (MONALEESA-1): NCT01919229 / 2013-002588-24*. Studiennummer des Sponsors: *CLEE011A2201*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01919229>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
127. WHO ICTRP 2017. *A Study Assessing Efficacy & Safety of Ribociclib in Patients With Advanced Well/Dedifferentiated Liposarcoma: NCT03096912*. Studiennummer des Sponsors: 243/16. Assaf-Harofeh Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03096912>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.

128. WHO ICTRP 2017. *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*. Studiennummer des Sponsors: *SOLTI-1402*. SOLTI (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003098-17-ES>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
129. WHO ICTRP 2017. *Enzalutamide With and Without Ribociclib for Metastatic, Castrate-Resistant, Chemotherapy-Naive Prostate Cancer That Retains RB Expression: NCT02555189*. Studiennummer des Sponsors: *15G.322 c15-153 CLEE011XUS12T*. Sidney Kimmel Cancer Center at Thomas Jefferson University (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02555189>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
130. WHO ICTRP 2017. *Letrozole Plus Ribociclib or Placebo as Neo-adjuvant Therapy in ER-positive, HER2-negative Early Breast Cancer: NCT02712723*. Studiennummer des Sponsors: *CLEE011XUS10T*. Qamar Khan (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02712723>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
131. WHO ICTRP 2017. *LGX818 in Combination With Agents (MEK162; BKM120; LEE011; BGJ398; INC280) in Advanced BRAF Melanoma: NCT01820364 / 2012-004798-17*. Studiennummer des Sponsors: *CLGX818X2102*. Array BioPharma (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01820364>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
132. WHO ICTRP 2017. *Neoadjuvant Multi-agent Chemotherapy or Letrozole Plus Ribociclib in Luminal B/HER2-negative Breast Cancer: NCT03248427*. Studiennummer des Sponsors: *SOLTII402*. SOLTI Breast Cancer Research Group (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03248427>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
133. WHO ICTRP 2017. *Phase I Evaluating the Combination of Ribociclib+Capecitabine in Locally Advanced/Metastatic Breast Cancer HER2 Negative: NCT02754011*. Studiennummer des Sponsors: *UC-0101/1504*. UNICANCER (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02754011>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E5.
134. WHO ICTRP 2017. *Phase Ib Trial of LEE011 With Everolimus (RAD001) and Exemestane in the Treatment of Hormone Receptor Positive HER2 Negative Advanced Breast Cancer: NCT01857193*. Studiennummer des Sponsors: *CLEE011X2106*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01857193>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E2.
135. WHO ICTRP 2017. *Phase II Trial of Ribociclib and Everolimus in Advanced Dedifferentiated Liposarcoma (DDL) and Leiomyosarcoma (LMS): NCT03114527*. Studiennummer des Sponsors: *17-1013 SAR-096*. Fox Chase Cancer Center (Hrsg.).

Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03114527>,
abgerufen am: 23.11.2018.

Ausschlussgrund: E1.

136. WHO ICTRP 2017. *Ribociclib (LEE011) in Preoperative Glioma and Meningioma Patients: NCT02933736*. Studiennummer des Sponsors: PHX-16-0116-80-12. St. Joseph's Hospital and Medical Center, Phoenix (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02933736>, abgerufen am: 23.11.2018.

Ausschlussgrund: E1.

137. WHO ICTRP 2017. *Safety and Efficacy of LEE011 and LGX818 in Patients With BRAF Mutant Melanoma: NCT01777776*. Studiennummer des Sponsors: CLEE011X2105. Array BioPharma (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01777776>, abgerufen am: 23.11.2018.

Ausschlussgrund: E1.

138. WHO ICTRP 2017. *Study of Safety and Efficacy in Patients With Malignant Rhabdoid Tumors (MRT) and Neuroblastoma: NCT01747876*. Studiennummer des Sponsors: CLEE011X2102. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01747876>, abgerufen am: 23.11.2018.

Ausschlussgrund: E1.

139. WHO ICTRP 2018. *[18F]Fluorothymidine (FLT) PET/CT Imaging In Rb+ Metastatic Breast Cancer Patients Undergoing LEE011 And Weekly Paclitaxel Therapy: NCT02774473*. Studiennummer des Sponsors: UPCC 11115. Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02774473>, abgerufen am: 23.11.2018.

Ausschlussgrund: E5.

140. WHO ICTRP 2018. *A clinical study to evaluate efficacy and quality of life in postmenopausal patients with metastatic hormone receptor-positive HER2-negative breast cancer receiving ribociclib in combination with aromatase inhibitor or paclitaxel with or without bevacizumab in first line: 2017-002930-22*. Studiennummer des Sponsors: AIO-MAM-0117/ass CLEE011ADE04T IOM-050371. iOMEDICO AG (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002930-22-DE>, abgerufen am: 23.11.2018.

Ausschlussgrund: E3.

141. WHO ICTRP 2018. *A Companion Sample Collection Protocol to Support the Discovery of Breast Cancer Aberrations With Treatment of CDK4/6 Therapy/LEE011/Ribociclib: NCT03050398*. Studiennummer des Sponsors: CLEE011AUS42. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03050398>, abgerufen am: 23.11.2018.

Ausschlussgrund: E5.

142. WHO ICTRP 2018. *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: DRKS00012358/ NCT03096847 / 2016-002556-24*. Studiennummer des Sponsors: CLEE011XDE01. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00012358>, abgerufen am: 23.11.2018.

Ausschlussgrund: E5.

143. WHO ICTRP 2018. *A phase I study of LEE011 in Asian patients with advanced solid tumors*. Studiennummer des Sponsors: *JPRN-JapicCTI-132168 no secondary ID*. Novartis Pharma K.K. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-132168>, abgerufen am: 23.11.2018.

Ausschlussgrund: E1.

144. WHO ICTRP 2018. *A Phase I Study of LEE011 in Asian Patients: NCT01898845*. Studiennummer des Sponsors: *CLEE011X1101*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01898845>, abgerufen am: 23.11.2018.

Ausschlussgrund: E5.

145. WHO ICTRP 2018. *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: DRKS00008814/NCT02431481*. Studiennummer des Sponsors: *CLEE011A2116*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00008814>, abgerufen am: 23.11.2018.

Ausschlussgrund: E1.

146. WHO ICTRP 2018. *A Phase I/II Study of Ribociclib, a CDK4/6 Inhibitor, Following Radiation Therapy: NCT02607124*. Studiennummer des Sponsors: *CLEE011XUS17T*. Children's Hospital Medical Center, Cincinnati (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02607124>, abgerufen am: 23.11.2018.

Ausschlussgrund: E1.

147. WHO ICTRP 2018. *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*. Studiennummer des Sponsors: *CLEE011A2115C*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02333370>, abgerufen am: 23.11.2018.

Ausschlussgrund: E1.

148. WHO ICTRP 2018. *A Phase Ib/II Study of LEE011 in Combination With MEK162 in Patients With NRAS Mutant Melanoma: NCT01781572*. Studiennummer des Sponsors: *CMEK162X2114*. Array BioPharma (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01781572>, abgerufen am: 23.11.2018.

Ausschlussgrund: E1.

149. WHO ICTRP 2018. *A Phase Ib/II Study of LGX818 in Combination With MEK162 in Adult Patients With BRAF Dependent Advanced Solid Tumors: NCT01543698 / 2011-005875-17*. Studiennummer des Sponsors: *CMEK162X2110*. Array BioPharma (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01543698>,

abgerufen am: 23.11.2018.

Ausschlussgrund: E1.

150. WHO ICTRP 2018. *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: DRKS00007195/ NCT02159066.* Studiennummer des Sponsors: CLGX818X2109. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00007195>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
151. WHO ICTRP 2018. *A phase II randomised controlled trial to establish if LEE0011 (ribociclib) is effective in inhibiting the growth of prostate cancer cells.* Studiennummer des Sponsors: ACTRN12618000354280. University of Sydney (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618000354280>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
152. WHO ICTRP 2018. *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.* Studiennummer des Sponsors: CLEE011E2301-Version 01 dated 28 April 2015. Novartis Healthcare Pvt Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/07/005991>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
153. WHO ICTRP 2018. *A Randomized, Blinded, Placebo-controlled, Phase II Trial of LEE011 in Patients With Relapsed, Refractory, Incurable Teratoma With Recent Progression: NCT02300987 / 2014-000428-12.* Studiennummer des Sponsors: CLEE011X2201. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02300987>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
154. WHO ICTRP 2018. *A Study of LEE011 With Everolimus in Patients With Advanced Neuroendocrine Tumors: NCT03070301.* Studiennummer des Sponsors: 16-1535. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03070301>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
155. WHO ICTRP 2018. *A Study of Ribociclib and Everolimus Following Radiation Therapy in Children With Newly Diagnosed Non-biopsied Diffuse Pontine Gliomas (DIPG) and RB+ Biopsied DIPG and High Grade Gliomas (HGG): NCT03355794.* Studiennummer des Sponsors: CONNECT1701_LEE/RAD17T-MD-1604. Children's Hospital Medical Center, Cincinnati (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03355794>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
156. WHO ICTRP 2018. *A Trial of LEE011 in Patients With Advanced Solid Tumors or Lymphoma: NCT01237236 / 2009-017017-30.* Studiennummer des Sponsors: CLEE011X2101. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01237236>, abgerufen am: 23.11.2018.

Ausschlussgrund: E1.

157. WHO ICTRP 2018. *A Trial of Ribociclib (LEE011) and Weekly Paclitaxel in Patients With Rb+ Advanced Breast Cancer: NCT02599363*. Studiennummer des Sponsors: UPCC 06115. Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02599363>, abgerufen am: 23.11.2018.

Ausschlussgrund: E5.

158. WHO ICTRP 2018. *A Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Ribociclib With Endocrine Therapy as Adjuvant Treatment in Patients With HR+/HER2- Early Breast Cancer: NCT03701334*. Studiennummer des Sponsors: CLEE011012301C. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03701334>, abgerufen am: 23.11.2018.

Ausschlussgrund: E1.

159. WHO ICTRP 2018. *Adjuvant Ribociclib With Endocrine Therapy in Hormone Receptor+/HER2- Intermediate Risk Early Breast Cancer: NCT03081234*. Studiennummer des Sponsors: CLEE011H2301. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03081234>, abgerufen am: 23.11.2018.

Ausschlussgrund: E1.

160. WHO ICTRP 2018. *Adjuvant Ribociclib With Endocrine Therapy in Hormone Receptor+/HER2- High Risk Early Breast Cancer: NCT03078751 / 2014-001795-53*. Studiennummer des Sponsors: CLEE011G2301. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03078751>, abgerufen am: 23.11.2018.

Ausschlussgrund: E1.

161. WHO ICTRP 2018. *An interventional study of oral HDM201 in combination with oral LEE011 in adult patients with liposarcoma: 2014-003604-75*. Studiennummer des Sponsors: CHDM201X2103C. Novartis Farmacéutica, S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003604-75-ES>, abgerufen am: 23.11.2018.

Ausschlussgrund: E1.

162. WHO ICTRP 2018. *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*. Studiennummer des Sponsors: 15-530 CLEE011XUS20T. Dana-Farber Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02657343>, abgerufen am: 23.11.2018.

Ausschlussgrund: E1.

163. WHO ICTRP 2018. *Anti-hormonal Therapie with or without Ribociclib in HR-positive / HER2-negative metastatic breast cancer: 2017-003667-35*. Studiennummer des Sponsors: GBG-97-AMICA. GBG Forschungs GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003667-35-DE>, abgerufen am: 23.11.2018.

Ausschlussgrund: E2.

164. WHO ICTRP 2018. *Anti-hormonal Therapie With or Without Ribociclib in HR-positive / HER2- Negative Metastatic Breast Cancer: NCT03555877*. Studiennummer des Sponsors: *GBG 97*. German Breast Group (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03555877>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E2.
165. WHO ICTRP 2018. *CDK 4/6 Inhibitor, LEE011 (Ribociclib), in Combination With Adjuvant Endocrine Therapy at Varying Duration for ER-positive Breast Cancer: NCT03285412*. Studiennummer des Sponsors: *17-232*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03285412>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E3.
166. WHO ICTRP 2018. *CompLEEment-1 Canadian Correlative Sub-Study: NCT03613220*. Studiennummer des Sponsors: *CLEE011ACA02*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03613220>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E5.
167. WHO ICTRP 2018. *Dose Escalation Study of LEE011 in Combination With Buparlisib and Letrozole in HR+, HER2-negative Post-menopausal Women With Advanced Breast Cancer: NCT02154776*. Studiennummer des Sponsors: *CLEE011A2112C*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02154776>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E2.
168. WHO ICTRP 2018. *Early-Phase Study to Assess Inhibitor Ribociclib in Patients With Recurrent Glioblastoma or Anaplastic Glioma: NCT02345824*. Studiennummer des Sponsors: *18729 D13223*. University of Virginia (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02345824>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
169. WHO ICTRP 2018. *Efficacy and Safety of Ribociclib in Pre- and Postmenopausal Chinese Women With HR Positive, HER2-negative, Advanced Breast Cancer: NCT03671330*. Studiennummer des Sponsors: *CLEE011A2206*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03671330>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E2.
170. WHO ICTRP 2018. *European Proof-of-Concept Therapeutic Stratification Trial of Molecular Anomalies in Relapsed or Refractory Tumors: NCT02813135 / 2016-000133-40*. Studiennummer des Sponsors: *2016/2396*. Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02813135>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
171. WHO ICTRP 2018. *Evaluation of Hepatic Function Impairment on the Pharmacokinetics of LEE011: NCT02388620*. Studiennummer des Sponsors:

- CLEE011A2109*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02388620>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
172. WHO ICTRP 2018. *Evaluation of Renal Function Impairment on the Pharmacokinetics of LEE011: NCT02431481*. Studiennummer des Sponsors: *CLEE011A2116*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02431481>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
173. WHO ICTRP 2018. *Impact of Ribociclib on Head and Neck Squamous Cell Cancer: NCT03179956*. Studiennummer des Sponsors: *HN-089*. Fox Chase Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03179956>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
174. WHO ICTRP 2018. *LEE001 and Chemoembolization In Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma: NCT02524119*. Studiennummer des Sponsors: *STU 052015-073*. University of Texas Southwestern Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02524119>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
175. WHO ICTRP 2018. *LEE011 for Patients With CDK4/6 Pathway Activated Tumors (SIGNATURE): NCT02187783*. Studiennummer des Sponsors: *CLEE011XUS03*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02187783>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E5.
176. WHO ICTRP 2018. *LEE011 in Neuroendocrine Tumors of Foregut Origin: NCT02420691*. Studiennummer des Sponsors: *2014-0371 NCI-2015-01017*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02420691>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
177. WHO ICTRP 2018. *LEE011 Plus Everolimus in Patients With Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma Refractory to Chemotherapy: NCT02985125*. Studiennummer des Sponsors: *2016-0232*. Georgetown University (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02985125>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
178. WHO ICTRP 2018. *LEE011 (Ribociclib) in Combination With Docetaxel Plus Prednisone in mCRPC: NCT02494921*. Studiennummer des Sponsors: *145515 NCI-2015-01797*. Rahul Aggarwal (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02494921>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
179. WHO ICTRP 2018. *LGX818 and MEK162 in Combination With a Third Agent (BKM120, LEE011, BGJ398 or INC280) in Advanced BRAF Melanoma: NCT02159066*. Studiennummer des Sponsors: *CLGX818X2109*. Array BioPharma (Hrsg.). Verfügbar

unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02159066>, abgerufen am: 23.11.2018.

Ausschlussgrund: E1.

180. WHO ICTRP 2018. *LGX818/MEK162 Combination With Agents (BKM120; LEE011; BGI398; INC280) in Advanced BRAF Melanoma: 2013-004552-38*. Studiennummer des Sponsors: *CLGX818X2109*. Array BioPharma Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004552-38-NL>, abgerufen am: 23.11.2018.

Ausschlussgrund: E1.

181. WHO ICTRP 2018. *Next Generation Personalized Neuroblastoma Therapy: NCT02780128*. Studiennummer des Sponsors: *14-011071*. Yael P Mosse (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02780128>, abgerufen am: 23.11.2018.

Ausschlussgrund: E1.

182. WHO ICTRP 2018. *Phase I/Ib Trial of LSZ102 Single Agent or LSZ102 + LEE011 or LSZ102 + BYL719 in ER+ Breast Cancers: NCT02734615 / 2015-004016-38*. Studiennummer des Sponsors: *CLSZI02X2101*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02734615>, abgerufen am: 23.11.2018.

Ausschlussgrund: E2.

183. WHO ICTRP 2018. *Phase IB & II study of Ribociclib with Trastuzumab plus Letrozole in Postmenopausal HR+, HER2+ Advanced Breast Cancer Patients*. Studiennummer des Sponsors: *KCT0003311 no secondary ID*. Yonsei University Health System, Severance Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003311>, abgerufen am: 23.11.2018.

Ausschlussgrund: E1.

184. WHO ICTRP 2018. *Phase Ib/II study of certinib in combination with LEE011 in patients with ALK-positive Non-Small Cell Lung Cancer: 2014-003032-39*. Studiennummer des Sponsors: *CLEE011X2110C*. Novartis Farmacéutica, S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003032-39-ES>, abgerufen am: 23.11.2018.

Ausschlussgrund: E1.

185. WHO ICTRP 2018. *Ribociclib + PDR001 in Breast Cancer and Ovarian Cancer: NCT03294694*. Studiennummer des Sponsors: *17-285*. Dana-Farber Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03294694>, abgerufen am: 23.11.2018.

Ausschlussgrund: E5.

186. WHO ICTRP 2018. *Ribociclib and Aromatase Inhibitor in Treating Older Participants With Hormone Receptor Positive Metastatic Breast Cancer: NCT03477396*. Studiennummer des Sponsors: *17471 NCI-2018-00370*. City of Hope Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03477396>, abgerufen am: 23.11.2018.

Ausschlussgrund: E5.

187. WHO ICTRP 2018. *Ribociclib and Aromatase Inhibitor or Paclitaxel and Bevacizumab for Metastatic Breast Cancer in First Line: NCT03462251*. Studiennummer

des Sponsors: *IOM-050371*. iOMEDICO AG (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03462251>, abgerufen am:
23.11.2018.

Ausschlussgrund: E3.

188. WHO ICTRP 2018. *Ribociclib and Bicalutamide in AR+ TNBC: NCT03090165*.
Studiennummer des Sponsors: *BTCRC BRE15-024*. Ruth O'Regan, M.D. (Hrsg.).
Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03090165>,
abgerufen am: 23.11.2018.

Ausschlussgrund: E1.

189. WHO ICTRP 2018. *Ribociclib and Doxorubicin in Treating Patients With Metastatic or Advanced Soft Tissue Sarcomas That Cannot Be Removed by Surgery: NCT03009201*.
Studiennummer des Sponsors: *NCI-2016-01794 P30CA069533 STUDY00016070*. OHSU
Knight Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03009201>, abgerufen am:
23.11.2018.

Ausschlussgrund: E1.

190. WHO ICTRP 2018. *Ribociclib and Everolimus in Treating Children With Recurrent or Refractory Malignant Brain Tumors: NCT03387020*. Studiennummer des Sponsors:
NCI-2017-02079 PBTC-050 UM1CA081457. Pediatric Brain Tumor Consortium (Hrsg.).
Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03387020>,
abgerufen am: 23.11.2018.

Ausschlussgrund: E1.

191. WHO ICTRP 2018. *Ribociclib and Gemcitabine Hydrochloride in Treating Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumors: NCT03237390*. Studiennummer des
Sponsors: *MC1613 NCI-2017-01316 P30CA015083*. Mayo Clinic (Hrsg.). Verfügbar
unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03237390>, abgerufen am:
23.11.2018.

Ausschlussgrund: E1.

192. WHO ICTRP 2018. *Ribociclib and Letrozole in Treating Patients With Relapsed ER Positive Ovarian, Fallopian Tube, Primary Peritoneal, or Endometrial Cancer: NCT02657928*. Studiennummer des Sponsors: *MC1561 NCI-2015-02181 P30CA015083*.
Mayo Clinic (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02657928>, abgerufen am:
23.11.2018.

Ausschlussgrund: E1.

193. WHO ICTRP 2018. *Ribociclib and Letrozole Treatment in Ovarian Cancer: NCT03673124*. Studiennummer des Sponsors: *GOG-3026*. Gynecologic Oncology Group
(Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03673124>, abgerufen am:
23.11.2018.

Ausschlussgrund: E1.

194. WHO ICTRP 2018. *Ribociclib (LEE011) Rollover Study for Continued Access: NCT02934568*. Studiennummer des Sponsors: *CLEE011X2X01B*. Novartis
Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02934568>, abgerufen am:
23.11.2018.

Ausschlussgrund: E5.

195. WHO ICTRP 2018. *Ribociclib (Ribociclib (LEE-011)) With Platinum-based Chemotherapy in Recurrent Platinum Sensitive Ovarian Cancer: NCT03056833*. Studiennummer des Sponsors: 18-006 CLEE011XUS28T. Ronald Buckanovich (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03056833>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
196. WHO ICTRP 2018. *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: 2016-003467-19*. Studiennummer des Sponsors: CLEE011A2404. Novartis Pharma AG (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003467-19-BE>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E5.
197. WHO ICTRP 2018. *SJDawn: St. Jude Children's Research Hospital Phase I Study Evaluating Molecularly-Driven Doublet Therapies for Children and Young Adults With Recurrent Brain Tumors: NCT03434262*. Studiennummer des Sponsors: NCI-2018-00284 SJDawn. St. Jude Children's Research Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03434262>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
198. WHO ICTRP 2018. *Study of efficacy and safety of LEE011 ribociclib (LEE011) in combination with letrozole in patients with advanced breast cancer: 2016-002556-24*. Studiennummer des Sponsors: CLEE011XDE01. Novartis Pharma GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002556-24-DE>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E5.
199. WHO ICTRP 2018. *Study of Efficacy and Safety of LEE011 in Postmenopausal Women With Advanced Breast Cancer.(MONALEESA-2): NCT01958021 / 2013-003084-61*. Studiennummer des Sponsors: CLEE011A2301. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01958021>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E2.
200. WHO ICTRP 2018. *Study of Efficacy and Safety of LEE011 in Premenopausal Women With Advanced Breast Cancer: 2014-001931-36*. Studiennummer des Sponsors: CLEE011E2301. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001931-36-HU>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
201. WHO ICTRP 2018. *Study of Efficacy and Safety in Premenopausal Women With Hormone Receptor Positive, HER2-negative Advanced Breast Cancer: NCT02278120 / 2014-001931-36*. Studiennummer des Sponsors: CLEE011E2301. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02278120>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
202. WHO ICTRP 2018. *Study of Efficacy of Ribociclib After Progression on CDK4/6 Inhibition in Patients With HR+ HER2- Advanced Breast Cancer: NCT02632045*.

Studiennummer des Sponsors: AAAP9506. Kevin Kalinsky (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02632045>, abgerufen am: 23.11.2018.

Ausschlussgrund: E1.

203. WHO ICTRP 2018. *Study of EGF816 in Combination With Selected Targeted Agents in EGFR-mutant NSCLC: NCT03333343 / 2017-002496-25*. Studiennummer des Sponsors: CEGF816X2102. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03333343>, abgerufen am: 23.11.2018.

Ausschlussgrund: E1.

204. WHO ICTRP 2018. *Study of LEE011, BYL719 and Letrozole in Advanced ER+ Breast Cancer: NCT01872260 / 2013-001219-57*. Studiennummer des Sponsors: CLEE011X2107. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01872260>, abgerufen am: 23.11.2018.

Ausschlussgrund: E3.

205. WHO ICTRP 2018. *Study of LEE011 with fulvestrant and BYL719 or BKM120 in advanced breast cancer: 2013-004587-65*. Studiennummer des Sponsors: CLEE011X2108. Novartis Farma (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004587-65-IT>, abgerufen am: 23.11.2018.

Ausschlussgrund: E1.

206. WHO ICTRP 2018. *Study of LEE011 plus Cetuximab in Patients With a Cancer of the Head and Neck: NCT02429089*. Studiennummer des Sponsors: UCL-ONCO 2015-01. Cliniques universitaires Saint-Luc- Université Catholique de Louvain (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02429089>, abgerufen am: 23.11.2018.

Ausschlussgrund: E1.

207. WHO ICTRP 2018. *Study of Ribociclib (LEE011), Everolimus, and Letrozole, in Patients With Advanced or Recurrent Endometrial Carcinoma: NCT03008408*. Studiennummer des Sponsors: 2015-0961 NCI-2018-01284. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03008408>, abgerufen am: 23.11.2018.

Ausschlussgrund: E1.

208. WHO ICTRP 2018. *Study of Ribociclib With Everolimus + Exemestane in HR+ HER2- Locally Advanced/Metastatic Breast Cancer Post Progression on CDK 4/6 Inhibitor: NCT02732119*. Studiennummer des Sponsors: CLEE011XUS29. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02732119>, abgerufen am: 23.11.2018.

Ausschlussgrund: E2.

209. WHO ICTRP 2018. *Study of Safety and Efficacy of Ribociclib and Trametinib in Patients With Metastatic or Advanced Solid Tumors: NCT02703571 / 2015-005019-34*. Studiennummer des Sponsors: CTMT212X2106. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02703571>, abgerufen am: 23.11.2018.

Ausschlussgrund: E1.

210. WHO ICTRP 2018. *Study of Safety and Efficacy of LEE011 and Ceritinib in Patients With ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer: NCT02292550*. Studiennummer des Sponsors: *CLEE011X2110C*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02292550>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
211. WHO ICTRP 2018. *Study of Safety and Efficacy of HDM201 in Combination With LEE011 in Patients With Liposarcoma: NCT02343172*. Studiennummer des Sponsors: *CHDM201X2103C*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02343172>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
212. WHO ICTRP 2018. *Study of the Molecular Features of Postmenopausal Women With HR+ HER2-negative aBC on First-line Treatment With Ribociclib and Letrozole: NCT03439046*. Studiennummer des Sponsors: *CLEE011AIT01*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03439046>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E5.
213. WHO ICTRP 2018. *Study of the Safety of PIM447 in Combination With Ruxolitinib (INC424) and LEE011 in Patients With Myelofibrosis: NCT02370706 / 2014-003801-14*. Studiennummer des Sponsors: *CPIM447X2104C*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02370706>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
214. WHO ICTRP 2018. *Study to Assess the Safety and Efficacy of Ribociclib (LEE011) in Combination With Letrozole for the Treatment of Men and Pre/Postmenopausal Women With HR+ HER2- aBC: NCT02941926*. Studiennummer des Sponsors: *CLEE011A2404*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02941926>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E5.
215. WHO ICTRP 2018. *Tailoring NEOadjuvant Therapy in Hormone Receptor Positive, HER2 Negative, Luminal Breast Cancer: NCT03283384 / 2017-000676-29*. Studiennummer des Sponsors: *BOOG-2017-01*. Borstkanker Onderzoek Groep (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03283384>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
216. WHO ICTRP 2018. *TEEL Study- Phase 1 Tamoxifen and Ribociclib (LEE011) in Advanced ER+ (HER2 Negative) Breast Cancer: NCT02586675*. Studiennummer des Sponsors: *MCC-18332*. H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02586675>, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E5.

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 4-93 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 4-93 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-93 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MONALEESA-3

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit der Kombinationsbehandlung mit Ribociclib und Fulvestrant im Vergleich zu Placebo und Fulvestrant bei Männern und postmenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem Brustkrebs.</p> <p>Primäres Studienziel: Vergleich der Kombinationsbehandlung mit Ribociclib und Fulvestrant gegenüber Placebo und Fulvestrant bezüglich des progressionsfreien Überlebens.</p> <p>Sekundäre Studienziele: Vergleich der beiden Behandlungsarme in Bezug auf das Gesamtüberleben, die Gesamtansprechrate, die Dauer des Ansprechens, Symptomatik und Lebensqualität.</p> <p>Charakterisierung des Sicherheitsprofils der Kombinationstherapie mit Ribociclib und Fulvestrant.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Randomisierte, internationale, multizentrische, doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit der Kombinationsbehandlung von Ribociclib und Fulvestrant im Vergleich zu Placebo und Fulvestrant bei der Behandlung von Männern und postmenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem Brustkrebs, die im Vorfeld keine oder nur eine vorausgegangene endokrine Therapielinie für ihre fortgeschrittene Erkrankung erhalten haben.</p> <p>Randomisierung der Patienten im Verhältnis 2:1 (Verumarm:Placeboarm), stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und der vorherigen endokrinen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Therapie (keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation vs. maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Interventionsgruppe: Ribociclib (600 mg oral qd) an Tag 1-21 innerhalb eines 28-tägigen Zyklus und Fulvestrant (500 mg intramuskuläre Injektion) an Tag 1 und Tag 15 des ersten Zyklus, anschließend an Tag 1 jedes weiteren Zyklus - Kontrollgruppe: Plabeco (oral qd) an Tag 1-21 innerhalb eines 28-tägigen Zyklus und Fulvestrant (500 mg intramuskuläre Injektion) an Tag 1 und Tag 15 des ersten Zyklus, anschließend an Tag 1 jedes weiteren Zyklus <p>Die Behandlung wurde bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Widerruf der Einwilligungserklärung, „Loss-to-Follow-up“ oder Beendigung der Studie durch den Sponsor fortgesetzt.</p> <p>Patienten in der Placebo-Behandlungsgruppe durften bei Progression nicht in den anderen Studienarm wechseln.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Das Studienprotokoll wurde insgesamt zweimal geändert. Folgende wesentliche Änderungen ergaben sich:</p> <p><u>Amendment 1 vom 17.02.2016:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Aktualisierung und weitere Erläuterungen der Sicherheitsüberwachung vor allem in Bezug auf die QTcF-Verlängerung und hepatischen Toxizitäten. - Erweiterung der Einschlusskriterien nach Austausch mit den Zulassungsbehörden, sodass die Studie für Männer geöffnet wurde. <p><u>Amendment 2 vom 28.07.2016:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ursprünglich geplante Futility-Zwischenanalyse wurde entfernt, da die geplante Anzahl Patienten bereits rekrutiert werden konnte. - Ursprünglich geplante Wirksamkeits-Zwischenanalyse wurde entfernt und eine Minimalanforderung in Bezug auf die Anzahl an Ereignissen unter den Erstlinienpatienten in der finalen Analyse hinzugefügt, um sicherzustellen, dass für die Auswertung dieser Subgruppe genügend Information vorlagen. - BIRC-Bewertung des PFS sollte statt auf Basis aller verfügbaren Daten nur noch auf Basis einer Audit-Stichprobe durchgeführt werden. PFS basierend auf BIRC-Bewertungen wurde anstelle eines sekundären Endpunktes als supportive Analyse der primären Auswertung berücksichtigt. PFS2 definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur Progression unter der ersten Folgetherapie oder bis zum Tod wurde als exploratives Ziel ergänzt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien</u></p> <p>Patienten waren nur bei Zutreffen aller Kriterien für den Studieneinschluss geeignet.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Erwachsene Männer/Frauen (≥ 18 Jahre alt). 2. Unterschriebene Einwilligungserklärung. 3. Postmenopausale Patientinnen. Der postmenopausale Status bestand, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt wurde: <ol style="list-style-type: none"> a. Vorherige bilaterale Oophorektomie b. Alter ≥ 60 Jahre oder c. Alter < 60 Jahre und Amenorrhoe für mindestens 12 Monate (ohne gleichzeitige Chemotherapie, Tamoxifen, Toremifen oder ovarielle Suppression) und FSH (follikelstimulierendes Hormon)- und Östradiol-Spiegel im Normalbereich. 4. Histologische und/oder zytologische Diagnose eines HR-positiven (Östrogenrezeptor und/oder Progesteronrezeptor) Brustkrebses. 5. HER2-negativer Brustkrebs, definiert durch einen negativen in situ-Hybridisierungstest oder einen Immunohistochemie (IHC)-Status von 0, 1+ oder 2+. Bei einem ICH-Status von 2+ war ein negativer in situ Hybridisierungstest (FISH, CISH oder SISH) erforderlich. 6. Die Patienten hatten entweder <ul style="list-style-type: none"> - einen messbaren Tumor, d. h. mindestens eine messbare Läsion nach den RECIST 1.1-Kriterien (eine im Voraus bestrahlte Läsion wurde nur dann als Zielläsion gewertet, wenn ein eindeutiges Zeichen für einen Progress nach der Bestrahlung vorlag) <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> - mindestens eine überwiegend lytische Knochenläsion, wenn keine messbare Läsion vorhanden war (Patienten ohne messbare Läsion und mit nur einer vorwiegend lytischen Knochenläsion, die vorher bestrahlt wurde, konnten in die Studie eingeschlossen werden, wenn ein Progress der Knochenläsion nach der Bestrahlung belegt und dokumentiert war). 7. Fortgeschrittener Brustkrebs (metastasierte Erkrankung oder lokoregionäres Rezidiv, welches einen kurativen Behandlungsansatz nicht zuließ): <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit neu diagnostiziertem fortgeschrittenen/metastatierten Brustkrebs, ohne Behandlung im Vorfeld.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Patienten, die > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten endokrinen Therapie ein Rezidiv erlitten und bislang keine Therapie für die fortgeschrittene Erkrankung erhalten hatten. - Patienten, die ≤ 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten endokrinen Therapie ein Rezidiv erlitten und bislang keine Behandlung für die fortgeschrittene Erkrankung erhalten hatten. - Patienten, die > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten endokrinen Therapie ein Rezidiv erlitten hatten und unter einer endokrinen Therapie für die fortgeschrittene/metastasierte Erkrankung progredient wurden. - Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnose bereits Metastasen aufgewiesen und nach einer endokrinen Therapie für die fortgeschrittene/metastasierte Erkrankungen einen Progress erlitten hatten. <p>Anmerkung: Patienten, die während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten endokrinen Therapie ein Rezidiv erlitten hatten und nach einer endokrinen Therapie für die metastasierte Erkrankung progredient wurden, wurden nicht in die Studie eingeschlossen.</p> <p>8. ECOG-Performance-Status 0 oder 1</p> <p>9. Adäquate Knochenmark- und Organfunktion, definiert über die folgenden Laborwerte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Absolute Neutrophilenzahl $\geq 1,5 \times 10^9 / L$ - Thrombozyten $\geq 100 \times 10^9 / L$ - Hämoglobin $\geq 9,0 \text{ g/dL}$ - International Normalized Ratio (INR) $\leq 1,5$ - Serum-Kreatinin $> 1,5 \text{ mg/dL}$ - Gesamtserumbilirubin $< \text{ULN}$ (upper limit of normal); für Patienten mit Gilbert's Syndrome $\leq 3,0 \times \text{ULN}$ oder direktes Bilirubin $\leq 1,5 \times \text{ULN}$. - Aspartat-Aminotransferasen (AST) $< 2,5 \times \text{ULN}$, bei Vorliegen von Lebermetastasen $< 5 \times \text{ULN}$. - Alanin-Aminotransferasen (ALT) $< 2,5 \times \text{ULN}$, bei Vorliegen von Lebermetastasen $< 5 \times \text{ULN}$. <p>10. Natrium, Kalium, Magnesium, und Gesamt-Kalzium (korrigiert in Bezug auf Serumalbumin) innerhalb des Normalbereichs.</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u> Für die Studie geeignete Patienten erfüllten keines der folgenden Kriterien:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten mit symptomatischer, viszeraler Erkrankung oder einer Krankheitslast, die nach Ermessen des Prüfarztes gegen eine endokrine Therapie sprach. 2. Patienten, die bereits eine Chemotherapie (ausgenommen neo(adjuvante) Chemotherapie), eine Therapie mit Fulvestrant oder jeglichem CDK4/6 Inhibitor erhalten hatten. 3. Patienten, die neoadjuvant/adjuvant mit Anthrazyklinen in kumulativen Dosen von $\geq 450\text{mg/m}^2$ für Doxorubicin oder $\geq 900\text{ mg/m}^2$ für Epirubicin behandelt worden waren. 4. Patienten mit einer bekannten Überempfindlichkeit gegen einen der Inhaltsstoffe von Ribociclib oder Fulvestrant. 5. Patienten mit entzündlichem Brustkrebs zum Zeitpunkt des Screenings. 6. Patienten, die gleichzeitig eine andere antineoplastische Therapie erhielten. 7. Patienten mit großen chirurgischen Eingriffen innerhalb von 14 Tagen vor Beginn der Einnahme der Studienmedikation oder Patienten, die sich von den wesentlichen Nebenwirkungen noch nicht erholt hatten. 8. Patienten mit einem Child-Pugh-Score von B oder C. 9. Patienten, die Warfarin oder ein anderes Cumarin-Derivat als Antikoagulantien erhielten. Heparin, niedermolekulares Heparin oder Fondaparinux war erlaubt. 10. Toxische Effekte einer vorhergehenden Antikrebstherapie waren nicht bis zu NCI CTCAE Version 4.03 Grade ≤ 1 zurückgegangen (Ausnahme zu diesem Kriterium: Patienten mit Alopezie jedes Grades waren zur Studie zugelassen) 11. Strahlentherapie ≤ 4 Wochen oder lokal begrenzte, palliative Radiotherapie ≤ 2 Wochen vor Randomisierung und keine Erholung der Nebenwirkungen auf \leq Grad 1 (ausgenommen Alopezie) und/oder eine Bestrahlung von $\geq 25\%$ des Knochenmarks. 12. Patienten hatten gleichzeitig eine weitere maligne Erkrankung oder hatten eine maligne Erkrankung innerhalb von drei Jahren vor Randomisierung gehabt, mit Ausnahme von einem ausreichend behandelten Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom oder einem kurativ resezierten Zervixkarzinom. 13. Patienten mit Beteiligung des zentralen Nervensystems (ZNS) außer bei Zutreffen aller folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> - Mindestens 4 Wochen zwischen Abschluss der vorherigen Therapie (einschließlich

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Strahlentherapie und/oder Operation) und Beginn der Einnahme der Studienmedikation.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Klinisch stabiler ZNS-Tumor zum Zeitpunkt des Screenings und keine Einnahme von Steroiden und/oder Enzym-induzierender anti-epileptischer Medikation für Gehirnetastasen. <p>14. Patienten mit Beeinträchtigung der gastrointestinalen Funktion oder einer gastrointestinalen Krankheit, die die Aufnahme der Studienmedikation wesentlich beeinflussen hätte können (z. B. ulzerative Erkrankungen, unkontrollierte Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Malabsorptions-syndrom oder Dünndarmresektion).</p> <p>15. Bekannte Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) (Test nicht vorgeschrieben).</p> <p>16. Schwere und/oder unkontrollierte gesundheitliche Beschwerden, die nach Einschätzung des Prüfarztes die Sicherheit der Patienten gefährden hätten können, gegen die Teilnahme an der Studie sprachen, oder die die Befolgung des Prüfplans nicht ermöglicht hätten (z. B. chronische Pankreatitis, chronische aktive Hepatitis, aktive unbehandelte oder unkontrollierte Pilz-, bakterielle oder virale Infektion, etc.)</p> <p>17. Patienten mit klinisch signifikanter, unkontrollierter Herzerkrankung oder einem kardialen Ereignis einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Angina pectoris, symptomatische Perikarditis oder Koronararterien-Bypass oder Myokardinfarkt innerhalb von 6 Monaten vor Studieneintritt. - Dokumentierte Kardiomyopathie. - Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) < 50% bestimmt durch Multiple Gated Acquisition (MUGA) Scan oder Echokardiogramm (ECHO). - Long-QT-Syndrom oder familiäre Vorgeschichte von idiopathischem plötzlichen Tod oder angeborenem Long-QT-Syndrom oder Zutreffen einer der folgenden Aspekte: <ul style="list-style-type: none"> - Risikofaktoren für Torsade-de-pointes (TdP)-Tachykardie einschließlich nicht eingestellter Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie, Vorgeschichte von Herzversagen oder signifikanter/symptomatischer Bradykardie. - Begleittherapien mit bekanntem Risiko das QT-Intervall zu verlängern oder eine

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>TdP-Tachykardie hervorzurufen, die nicht abgebrochen oder durch alternative Medikation (z.B. innerhalb von 5 Halbwertszeiten oder 7 Tage vor erster Einnahme der Studienmedikation) ersetzt werden konnten.</p> <ul style="list-style-type: none"> - QTc-Intervall kann nicht bestimmt werden - Klinisch signifikante Herzrhythmusstörungen, vollständiger Linksschenkelblock, hochgradiger atrioventrikulärer (AV) Block (z. B. bifaszi- kulärer Block, Mobitz Typ II, und AV Block dritten Grades). - Systolischer Blutdruck > 160 mmHg oder < 90 mmHg. - Bradykardie (Ruhepuls < 50 bpm), gemessen durch EKG (Mittelwert von drei Messungen) und Puls. - Tachykardie (Ruhepuls > 90 bpm), gemessen durch EKG (Mittelwert von drei Messungen) und Puls - Wenn zum Zeitpunkt des Screenings das QTcF-Intervall durch EKG nicht bestimmt werden konnte (d. h.: unlesbar oder nicht interpretierbar) oder QTcF > 450 ms (unter Verwendung der Fridericia-Korrekturformel). Jeweils bestimmt anhand des Mittelwerts von drei EKG-Messungen per zentrales Review. <p>18. Einnahme eines der folgenden Substanzen ohne die Möglichkeit diese 7 Tage vor Start der Studienbehandlung abzusetzen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bekannte starke CYP3A4/5-Induktoren oder Inhibitoren, einschließlich Grapefruit, Grapefruit-Hybriden, Pampelmuse, Sternfrucht und Bitterorangen. - Medikamente mit enger therapeutischer Breite, die überwiegend über CYP3A4/5 metabolisiert werden. - Pflanzliche Zubereitungen/ Medikamente, Nahrungsergänzungsmittel (ausgenommen Vitamine) <p>19. Patienten erhielten gleichzeitig oder hatten innerhalb von 2 Wochen vor Beginn der Studientherapie systemische Kortikosteroide erhalten und sich noch nicht vollständig von den Nebenwirkungen einer solchen Behandlung erholt.</p> <p>Anmerkung: Die Verwendung folgender Kortikosteroide war erlaubt: Einzeldosen, topische Applikationen (z. B. zur Behandlung eines Ausschlags), Inhalationspräparate (z. B.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>für die Behandlung von obstruktiven Atemwegserkrankungen), Augentropfen oder lokale Injektionen (z. B. intra-artikulär).</p> <p>20. Teilnahme an einer interventionellen Studie innerhalb von 30 Tagen vor Studieneinschluss oder innerhalb von 5-Halbwertszeiten des verabreichten Prüfpräparats, je nachdem welcher Zeitraum länger war.</p> <p>21. Nicht in der Lage, Studienanweisungen und -anforderungen zu verstehen und zu befolgen.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>175 Studienzentren in 30 Ländern haben Patienten in die Studie eingeschlossen.</p> <p>Länder und Anzahl der Zentren: Australien (4), Belgien (6), Bulgarien (3), Dänemark (6), Deutschland (26), Frankreich (14), Italien (8), Jordanien (1), Kanada (12), Kolumbien (2), Libanon (2), Malaysia (2), Mexiko (1), Niederlande (12), Norwegen (1), Österreich (3), Polen (2), Portugal (2), Republik Korea (3), Russische Föderation (2), Singapur (1), Spanien (12), Schweden (3), Schweiz (3), Thailand (2), Tschechien (5), Türkei (4), Ungarn (5), Vereinigtes Königreich (2), Vereinigte Staaten von Amerika (26).</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Interventionsgruppe:</u> Ribociclib (600 mg, 1x täglich) zur oralen Anwendung wurde an den Tagen 1-21 eines 28-Tage-Zyklus verabreicht. Fulvestrant (2x 5 ml (500 mg), 1x je Zyklus) zur intramuskulären Injektion wurde jeweils am ersten Tag eines 28-Tage-Zyklus mit einer zusätzlichen Dosis an Tag 15 des ersten Zyklus verabreicht.</p> <p><u>Kontrollgruppe:</u> Placebo (600 mg, 1x täglich) zur oralen Anwendung wurde an den Tagen 1-21 eines 28-Tage-Zyklus verabreicht. Fulvestrant (2 x 5 ml (500 mg), 1x je Zyklus) zur intramuskulären Injektion wurde an Tagen 1 eines 28-Tage-Zyklus mit einer zusätzlichen Dosis an Tag 15 des ersten Zyklus verabreicht.</p> <p>Patienten bekamen die Studienmedikation in ausreichender Menge zur Selbstverabreichung bis mindestens zum nächsten Besuchstermin ausgegeben. Die Behandlung wurde bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Widerruf der Einwilligungserklärung, „Loss-to-Follow-up“ oder Beendigung der Studie durch den Sponsor fortgesetzt.</p> <p>Patienten wurden angewiesen die Ribociclib- bzw. Placebo-Kapseln mit einem großen Glas Wasser (etwa 250 ml) ungefähr zur gleichen Zeit eines</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>jeden Tages einzunehmen. Die Einnahme konnte unabhängig von einer Mahlzeit erfolgen. Sobald die pharmakokinetischen Bewertungen beendet waren, konnten die Patienten entscheiden, ob sie die Einnahme der Studienmedikation morgens oder abends vorzogen. Die Patienten wurden angewiesen, weder die Kapseln noch die Tabletten zu kauen, zu zerdrücken oder zu öffnen, sondern im Ganzen zu schlucken. Übergaben sich Patienten während der Behandlung, war keine zusätzliche Dosierung bis zur nächsten geplanten Einnahme erlaubt. Sollte eine Dosis ausgelassen worden sein (keine Einnahme innerhalb von 6 Stunden von der geplanten Zeit), sollte die Einnahme nicht nachgeholt oder die folgende Dosis verdoppelt werden.</p> <p>Fulvestrant wurde gemäß Fachinformation in Form von zwei 5 ml Injektionen langsam intramuskulär ins Gesäß verabreicht, je eine Injektion in jede Gesäßhälfte.</p> <p>Die Behandlung schwerer oder nicht tolerierbarer Nebenwirkungen erforderte eine vorübergehende Dosisreduktion (Startdosis Ribociclib: 600 mg; Erste Reduktion: 400 mg; Zweite Reduktion: 200 mg) und/oder Unterbrechung der Ribociclib-Therapie. Eine Anpassung der Dosierung von Fulvestrant war nicht vorgesehen.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primäres Studienziel:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Progressionsfreies Überleben (progression-free survival, PFS) erhoben durch Prüfarzt <ul style="list-style-type: none"> - Zeit von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Progression oder zum Tod durch jedwede Ursache - Evaluation der Krankheitsprogression mittels radiologischer Evidenz auf Basis der RECIST-Kriterien (Version 1.1) - Patienten ohne Progression wurden zum Zeitpunkt der letzten Tumorevaluation zensiert. - PFS erhoben durch BIRC wurde supportiv dargestellt <p><u>Sekundäre Studienziele:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Gesamtüberleben (overall survival, OS) <ul style="list-style-type: none"> - Zeit von der Randomisierung bis zum Tod durch jedwede Ursache - Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes 2. Tumoransprechen (erhoben durch Prüfarzt)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> a. Gesamtansprechrates (overall response rate, ORR) <ul style="list-style-type: none"> - Anteil der Patienten mit einem besten Gesamtansprechen in Form von einem bestätigten kompletten (complete response, CR) oder einem partiellen Ansprechen (partial response, PR); nach RECIST 1.1 b. Klinische Nutzenrate (clinical benefit rate, CBR) <ul style="list-style-type: none"> - Anteil an Patienten mit einem besten Gesamtansprechen in Form von einer bestätigten CR oder PR oder einer stabilen Erkrankung (SD) für 24 Wochen oder länger; nach RECIST 1.1 c. Zeit bis zum Ansprechen <ul style="list-style-type: none"> - Zeit von der Randomisierung bis zum ersten dokumentierten Ansprechen (CR oder PR mit anschließender Bestätigung); nach RECIST 1.1 - Patienten ohne bestätigtes Ansprechen wurden zum Zeitpunkt ihrer längsten Nachbeobachtungszeit zensiert d. Dauer des Ansprechens <ul style="list-style-type: none"> - Zeit vom dokumentierten Ansprechen (PR oder CR) des Tumors bis zur Krankheitsprogression oder zum Tod durch die Krebserkrankung - Tumorevaluation mittels radiologischer Evidenz auf Basis der RECIST-Kriterien - Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Tumorevaluation - Die Auswertung erfolgte nur für Patienten, die CR oder PR erreichten 3. Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG PS <ul style="list-style-type: none"> - Zeit von der Randomisierung bis zur dauerhaften Verschlechterung des ECOG PS - Dauerhafte Verschlechterung war definiert als eine Verschlechterung des ECOG PS um mindestens eine Kategorie ohne darauffolgende Verbesserung auf oder unter den Baseline-Wert - Patienten, die bis zum Datenschnitt keine Verschlechterung zeigten, wurden zum Zeitpunkt der letzten Evaluation vor Datenschnitt zensiert 4. Sicherheit/Verträglichkeit <ul style="list-style-type: none"> - Kontinuierliche Überwachung und Klassifikation unerwünschter Ereignisse nach NCI (National Cancer Institute) CTCAE (Common Terminology Criteria of Adverse

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Events) Version 4.03 bis 30 Tage nach der letzten Behandlung</p> <p>5. Patientenberichtete Zielgrößen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Erhebung mit Hilfe der Fragebögen EORTC QLQ-30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life), EQ-5D-5L (EuroQoL 5-level, Version 4) und BPI-SF (Brief Pain Inventory-Short Form) <p>6. Pharmakokinetik von Ribociclib und relevanter Metabolite wie LEQ803 in Kombination mit Fulvestrant</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pharmakokinetische Konzentrationen von Ribociclib und LEQ803 zu verschiedenen Zeitpunkten <p><u>Erhebungszeitpunkte</u></p> <p>Eine Tumorevaluation fand in der Studie zum Screeningzeitpunkt innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung statt, während der ersten 18 Monate alle 8 Wochen und anschließend alle 12 Wochen bis zur Krankheitsprogression oder zum Behandlungsende. Das 8-wöchige (12-wöchige) Intervall wurde unabhängig davon eingehalten, ob die Studienmedikation zeitweise nicht gegeben wurde.</p> <p>Weitere Angaben zu Erhebungszeitpunkten sind in die Beschreibungen der Operationalisierungen der einzelnen Endpunkte in Abschnitt 4.3.1.3.1 integriert.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<ul style="list-style-type: none"> - BIRC-Bewertung des PFS wurde statt auf Basis aller verfügbaren Daten auf Basis einer Audit-basierten Stichprobe durchgeführt. Neue Evidenz zeigte, dass eine zentrale Bewertung des PFS, welche als supportive Analyse des lokal bewerteten PFS dient, auf Basis einer Audit-basierten Stichprobe ausreicht. Als Folge der Änderung wurde PFS basierend auf BIRC-Bewertungen statt als sekundärer Endpunkt als supportive Analyse der primären Auswertung berücksichtigt. - PFS2, definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur Progression unter der ersten Folgetherapie oder zum Tod, wurde als exploratives Ziel ergänzt, um eine exploratorische Bewertung des Langzeiteffekts zwischen PFS und OS vornehmen zu können.
7	Fallzahl	<p>Geplante Rekrutierungszahl: N = 660</p> <p>Zahl der tatsächlich rekrutierten Patienten: N = 727</p>
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Berechnung beruht auf der Schätzung, dass die mediane Dauer des PFS für Erstlinienpatienten mit postmenopausalem fortgeschrittenem Brustkrebs, die mit Fulvestrant behandelt werden, bei 18 Monaten liegt. Die mediane Dauer des PFS bei Fulvestrant-behandelten Patienten mit Rezidiv wird</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>auf 6,5 Monate geschätzt. Das Verhältnis von Erstlinien- zu Zweitlinienpatienten wurde auf 40 % zu 60 % geschätzt. Nach einer Simulation beträgt die mediane Dauer des PFS im Kontrollarm 9 Monate. Es wurde angenommen, dass die Behandlung in der Interventionsgruppe zu einer 33 %-igen Reduktion der Hazard-Rate führen würde. Dies entspricht einer Erhöhung des medianen PFS auf 13,4 Monate.</p> <p>Um ein Hazard Ratio (HR) von 0,67 zu zeigen, wären auf Basis des Logrank-Tests bei einer Power von 95 % und einem einseitigen Signifikanzniveau von 2,5 % insgesamt 364 PFS-Ereignisse erforderlich.</p> <p>Ausgehend von einer 19-monatigen Rekrutierungsdauer bei gleichbleibender Rekrutierungsrate und einer Dropout-Rate von 10 % bis zum Zeitpunkt der finalen PFS-Analyse, wurde berechnet, dass n = 660 Patienten in einem Verhältnis von 2:1 in die Behandlungsarme randomisiert werden müssen. Damit würde man ca. 7 Monate nach der Randomisierung des letzten Patienten insgesamt 364 PFS-Ereignisse beobachten, so dass diese innerhalb von ca. 26 Monaten nach der Randomisierung des ersten Patienten auftreten würden.</p> <p>Basierend auf den Annahmen zum medianen PFS und dem Verhältnis von Patienten in der Erst- und Zweitlinie wurde bei den Erstlinienpatienten ein langsames Auftreten von Ereignissen erwartet als bei den Zweitlinienpatienten. Um eine ausreichende Datenbasis für die Patienten aus der Erstlinie sicherzustellen, wurde geplant, die finale Analyse nach etwa n = 125 Ereignissen in Erstlinienpatienten bzw. etwa n = 364 Ereignissen in beiden Linien (je nachdem, welches Ereignis später eintritt) durchzuführen.</p> <p>Neben dem PFS wird das Gesamtüberleben (OS) analysiert, wobei eine hierarchische Teststrategie angewendet wird (siehe 12b).</p> <p>Das mediane Gesamtüberleben für die Kontrollgruppe wurde basierend auf Studienergebnissen für die Erst- und Zweitlinie sowie deren Verhältnis auf 30 Monate geschätzt. Es wurde angenommen, dass die Behandlung mit Ribociclib zu einer 29 %-igen Reduktion der Hazard Rate im Gesamtüberleben führt. Dies entspricht einer Verlängerung des medianen Überlebens auf 42 Monate.</p> <p>Um ein Hazard Ratio (HR) von 0,71 zu zeigen, wäre auf Basis des Logrank-Tests und einem dreistufigen gruppensequentiellen Design bei einer Power von 85 % und einem einseitigen Gesamt-</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Signifikanzniveau von 2,5 % insgesamt 351 Ereignisse erforderlich (siehe 12b).</p> <p>Unter den genannten Voraussetzungen wurde geschätzt, dass die erforderlichen 351 Ereignisse etwa 56 Monate nach Randomisierung des ersten Patienten beobachtet würden.</p> <p>Die Fallzahlberechnungen wurde anhand des Softwarepaketes East 6.3 durchgeführt.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Es wurde keine Zwischenanalyse für den primären Endpunkt PFS geplant (s. Item 3b).</p> <p>Eine hierarchische Teststrategie wurde verwendet, um das globale Signifikanzniveau hinsichtlich der Analysen von PFS und OS einzuhalten. Für die Zwischenanalysen des OS wurde darüber hinaus ein gruppensequenzielles Design angewendet (Details siehe 12b).</p> <p><u>OS-Zwischenanalysen</u></p> <p>Maximal drei Analysen für das Gesamtüberleben wurden geplant: eine Analyse zum Zeitpunkt der finalen Analyse des PFS (etwa 161 Todesfälle), eine weitere Analyse, nachdem etwa 263 Todesfälle erreicht wurden, und eine finale Analyse, nachdem 351 Todesfälle beobachtet wurden (ursprünglich erwartet ca. 56 Monate nach Randomisierung des ersten Patienten).</p> <p><u>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch</u></p> <p>Der Typ I-Fehler wurde mittels eines dreistufigen gruppensequenziellen Designs kontrolliert, unter Verwendung einer „α-spending function“ nach Lan-DeMets. Die Abbruchgrenzen wurden dabei nach O’Brien-Fleming bestimmt, basierend auf der bis zum jeweiligen Zeitpunkt erreichten Anzahl von OS-Ereignissen sowie dem bis dahin bereits für die vorhergehenden OS-Analysen verbrauchten α.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	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 den IRT-Anbieter über ein validiertes automatisches System erstellt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 und war stratifiziert nach</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein) 2. Vorherige endokrine Therapie (keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation vs. maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Zuteilung in die Gruppen erfolgte verdeckt, weder Patienten noch Sponsor oder Prüfpersonal waren über die Zuteilung informiert. Jedem Patienten wurde mit Hilfe des IRT eine Randomisierungsnummer zugeteilt, über die der Patient einem Behandlungsarm zugewiesen wurde und eine eindeutige Medikationsnummer erhielt, die den Behälter mit der ersten Studienmedikation identifizierte.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	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.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) die 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.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	s. 11a In beiden Studienarmen erhielten die Patienten Fulvestrant in gleicher Dosierung. Kombiniert wurde Fulvestrant entweder mit Ribociclib-Kapseln oder Placebo-Kapseln, welche äußerlich nicht unterscheidbar waren.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Es wurden folgende relevante Analysepopulationen festgelegt:</u> 1. FAS (<i>Full Analysis Set</i>)-Population Auswertung aller randomisierten Patienten entsprechend dem Intention-to-treat (ITT)-Prinzip ³⁵ 2. Sicherheitspopulation (<i>Safety Set</i>) 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

³⁵ Eine Patientin wurde randomisiert, verstarb jedoch vor Unterzeichnung der Einwilligungserklärung. Daher wurde die Patientin nicht im FAS berücksichtigt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>3. PPS (<i>Per-Protocol Set</i>)-Population Auswertung aller Patienten des FAS ohne relevante Protokollverletzungen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen hatten</p> <p>4. PAS (<i>Pharmacokinetic Analysis Set</i>)-Population Auswertung aller Patienten, die mindestens eine auswertbare pharmakokinetische Konzentration aufwiesen</p> <p><u>Statistische Methoden zur Bewertung primärer und sekundärer Zielkriterien:</u></p> <p>1. Progressionsfreies Überleben</p> <ul style="list-style-type: none"> - Schätzung des progressionsfreien Überlebens basierend auf Prüfarzt-Bewertung mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode - Vergleich der Gruppen mittels stratifiziertem Logrank-Test (Stratifizierung entsprechend der Randomisierung) und einem Einseitigen Signifikanzlevel von 2,5 % - Schätzung des Hazard Ratios und des zugehörigen zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalls anhand des Cox-Proportional-Hazards-Modells, stratifiziert entsprechend der Randomisierung <p>2. Gesamtüberleben</p> <ul style="list-style-type: none"> - Schätzung des Gesamtüberlebens mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode - Vergleich der Gruppen mittels stratifiziertem Logrank-Test (Stratifizierung entsprechend der Randomisierung) und einem Einseitigen Signifikanzlevel von 2,5 % - Schätzung des Hazard Ratios und des zugehörigen zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervall anhand des Cox-Proportional-Hazard-Modells, stratifiziert entsprechend der Randomisierung - Zwischenanalysen auf Basis eines gruppensequenziellen Designs (s. 12b) <p>3. Gesamtansprechrates und Klinische Nutzenrate</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anteil der Patienten, nach Behandlungsgruppe zusammengefasst, mit asymptotischen 95 %-Konfidenzintervallen (Wald-Intervall, d. h. Normal-Approximation) - Für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen in Bezug auf ORR und CBR (2,5 % einseitiges Signifikanzniveau) wurde ein Cochran-Mantel Haenzel Chi-Quadrat-Test

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>verwendet (Strata entsprechend Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung)</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. Zeit bis zum Ansprechen <ul style="list-style-type: none"> - Schätzung der Zeit bis zum Ansprechen mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode 5. Dauer des Ansprechens <ul style="list-style-type: none"> - Schätzung der Dauer des Ansprechens mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode (nur Responder) 6. Sicherheit <ul style="list-style-type: none"> - Zusammenfassung der Daten mittels deskriptiver Statistik 7. Patientenberichtete Endpunkte (EORTC QLQ C-30, EQ-5D-5L, BPI-SF) <ul style="list-style-type: none"> - Analyse der Änderungen gegenüber Baseline für EORTC QLQ C-30, EQ-5D-5L VAS und BPI-SF mittels eines linearen gemischten Modells mit Messwiederholungen - Schätzung der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode - Vergleich der Gruppen bezüglich dauerhafter Verschlechterung mittels stratifiziertem Logrank-Test und einem einseitigen Signifikanzlevel von 2,5 % 8. Pharmakokinetik von Ribociclib und relevanter Metabolite wie LEQ803 in Kombination mit Fulvestrant <ul style="list-style-type: none"> - Deskriptive Darstellung pharmakokinetischer Konzentrationen - Analyse des Zusammenhangs zwischen pharmakokinetischen Konzentrationen und Wirksamkeitsendpunkten mittels Kaplan-Meier-Methode
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><u>Subgruppenanalysen:</u></p> <p>Um Erkenntnisse über die Konsistenz des Therapieeffekts zu erhalten, sollte bei Vorliegen einer statistischen Signifikanz für den primären Endpunkt PFS eine Analyse des Effekts in folgenden präspezifizierten Subgruppen durchgeführt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) - Vorherige endokrine Therapie (keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation vs. maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation) - Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Anzahl Metastasenlokalisationen (< 3 vs. ≥ 3) - Vorherige Chemotherapie (ja vs. nein) - Krankheitsstadium bei letzter Therapie ((neo)adjuvant vs. metastatisch) - Krankheitsfreies Intervall (≤ 12 vs. > 12 Monaten vs. de novo) - Baseline ECOG-Performance-Status (0 vs. 1) - Region (Asien vs. Europa/Australien vs. Lateinamerika vs. Nordamerika vs. Andere) - Rasse (Asiatisch vs. Nicht Asiatisch; Kaukasisch vs. Asiatisch vs. Andere) - Vorherige Therapie mit Tamoxifen (ja vs. nein) - Vorherige Therapie mit AI (ja vs. nein) - Letzte erhaltene vorherige Therapie: AI/ Tamoxifen (ja vs. nein) - Progesteron-Rezeptor-Status (+ vs. -) - Östrogen-Rezeptor- und Progesteron-Rezeptor-Status (++) vs. andere) - Ausschließlich Knochenläsionen (ja vs. nein) - PIK3CA basierend auf ctDNA (mutierter vs. Wildtyp) - ESR1 basierend auf ctDNA (mutierter vs. Wildtyp) - Ki67 durch IHC (niedrig [≤ 14 % positive Zellen] vs. hoch [> 14 % positive Zellen]) - Gesamt Rb-Protein durch IHC (niedrig [< 10 %] vs. hoch [≥ 10 %]) - p16 Protein durch IHC (≤ Median vs. > Median) - CCND1 (Cyclin D1) mRNA durch Nanostring (≤ Median vs. > Median) - CDKN2A (p16) mRNA durch Nanostring (≤ Median vs. > Median) - ESR1 (ER) mRNA durch Nanostring ≤ Median vs. > Median) Status der vorherigen endokrinen Therapie (Behandlungs-naïv vs. Erstlinientherapie (Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie) vs. Erstlinientherapie (Progression ≥ 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie) vs. Zweitlinientherapie)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Bei Unterschreiten des nominalen Signifikanzniveaus basierend auf der Abbruchgrenze nach O'Brien-Fleming (siehe unten) sollten die gelisteten Subgruppenanalysen auch für das Gesamtüberleben durchgeführt werden.</p> <p>Zusätzlich wurden für die Verträglichkeitsendpunkte folgende Subgruppenanalysen prädefiniert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vorherige endokrine Therapie (keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation vs. maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation) - Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) - Rasse (Asiatisch vs. Nicht-asiatisch; Kaukasisch vs. Asiatisch vs. Andere) - Alter (≥ 65 Jahre vs. < 65 Jahre; ≥ 75 Jahre vs. < 75 Jahre) - Region (Europa/Australien vs. Nordamerika vs. Asien vs. Lateinamerika vs. Andere) - Vorherige Chemotherapie (ja vs. nein) <p>Diese Analysen sollten für folgende Sicherheitsendpunkte durchgeführt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Unerwünschte Ereignisse (UE) unabhängig vom Kausalzusammenhang nach System Organ Class (SOC), Preferred Term (PT), Behandlung und höchstem Schweregrad ▪ UE, die im Zusammenhang mit der Behandlung auftraten, nach SOC, PT, Behandlung und höchstem Schweregrad ▪ Tod nach SOC und PT ▪ Schwerwiegende UE unabhängig vom Kausalzusammenhang nach SOC, PT, Behandlung und höchstem Schweregrad ▪ Schwerwiegende UE, die im Zusammenhang mit der Behandlung auftraten, nach SOC, PT, Behandlung und höchstem Schweregrad ▪ UE von spezifischem Interesse unabhängig vom Kausalzusammenhang je Gruppe, PT, Behandlung und höchstem Schweregrad ▪ Zusammenfassende Darstellung von UE von spezifischem Interesse unabhängig vom Kausalzusammenhang (einschließlich aller UE, UE des Schweregrades 3/4, schwerwiegende UE, UE, die zum Therapieabbruch führten, UE, die mit einer Dosisreduktion oder einer Unterbrechung der Behandlung einhergingen)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Sensitivitätsanalysen:</u></p> <p>Für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ wurden außerdem folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Wiederholung der primären Auswertung basierend auf der Tumorevaluation durch das BIRC - Wiederholung der Analyse auf Basis des Per-Protokoll-Sets - Logrank-Test Modell und Cox-Modell ohne Stratifizierung - Stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Adjustierung nach Baseline-Variablen (Alter (≥ 65 vs < 65), vorherige Chemotherapie (ja vs. nein), Baseline ECOG-Performance-Status (0 vs. 1) und ausschließlich Knochenläsionen (ja vs. nein)) - Tatsächliches Ereignis (jedes PFS-Ereignis wurde zu dem Zeitpunkt berücksichtigt, an dem es auftrat, auch wenn dies nach zwei versäumten Tumorbewertungen der Fall war) - Backdating (PFS-Ereignisse, die nach einer versäumten Tumorbewertung auftraten, wurden zum Zeitpunkt der nächsten geplanten Tumorbewertung berücksichtigt) - Zensierung bei Beginn einer weiteren antineoplastischen Therapie <p>Für den Endpunkt „Tumoransprechen“ wurden außerdem folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bewertung basierend auf einem Audit-Sample durch ein verblindetes unabhängiges Expertenkomitee (BIRC) - Auswertung ausschließlich für Patientinnen mit messbarer Erkrankung für die Gesamtansprechrates und die klinische Nutzenrate <p>Für den Endpunkt „Gesundheitszustand“ gemessen mittels der VAS-Skala des EQ-5D wurde bei der Auswertung der Zeit bis zur Verschlechterung eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, im Rahmen derer anstelle des Relevanzkriteriums von 7 Punkten ein Schwellenwert von 10 Punkten als Kriterium für eine klinisch relevante Verschlechterung definiert wurde. Während der Schwellenwert von 7 Punkten auf einer ankerbasierten Validierung beruht, resultiert der Wert von 10 Punkten auf einem verteilungsbasierten Ansatz.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Adjustierung für multiples Testen:</u></p> <p>Eine hierarchische Teststrategie wurde verwendet, um das globale Signifikanzniveau hinsichtlich der Analysen von PFS und OS einzuhalten. Außerdem sollte der sekundäre Endpunkt OS nur bei statistischer Signifikanz des primären Endpunktes PFS ausgewertet werden.</p> <p>Für OS wurden bis zu drei Auswertungen geplant (siehe 7b). Der Typ I-Fehler wurde mittels eines dreistufigen gruppensequenziellen Designs unter Verwendung einer „α-spending function“ nach Lan-DeMets (Abbruchgrenzen nach O’Brien-Fleming) kontrolliert. Bei signifikanter Überlegenheit des OS bei einer Zwischenanalyse erlaubte die Abbruchregel die vorzeitige Beendigung der Studie.</p> <p>Die p-Werte, die jeweils erreicht werden mussten, um statistische Signifikanz des OS zu zeigen, hingen von der zum jeweiligen Zeitpunkt erreichten Anzahl der OS-Ereignisse sowie von dem bis dahin bereits für die vorhergehenden OS-Analysen verbrauchten α ab.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) Anzahl der randomisierten Patienten (N = 727) Ein Patient wurde randomisiert, verstarb jedoch vor Unterzeichnung der Einwilligungserklärung. Daher wurde der Patient nicht im FAS berücksichtigt. Das FAS entspricht der ITT-Population. Randomisierung im FAS: <u>Interventionsgruppe (n = 484)</u> - Ribociclib und Fulvestrant <u>Kontrollgruppe (n = 242)</u> - Placebo und Fulvestrant</p> <p>b) Anzahl der tatsächlich behandelten Patienten (N = 724) <u>Interventionsgruppe (n = 484)</u> - Ribociclib plus Fulvestrant: N = 483 <u>Kontrollgruppe (n = 242)</u> - Placebo plus Fulvestrant: N = 241</p> <p>c) Anzahl der bei der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigten Patienten (N = 726)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Im FAS wird ein Patient, der randomisiert wurde, jedoch vor Unterzeichnung der Einwilligungserklärung verstarb, nicht berücksichtigt. Das FAS entspricht der ITT-Population.</p> <p>Randomisierung im FAS:</p> <p><u>Interventionsgruppe (n = 484)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ribociclib plus Fulvestrant <p><u>Kontrollgruppe (n = 242)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Placebo plus Fulvestrant
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Datenschnitt 03. November 2017</p> <p>Ein Patient wurde randomisiert, verstarb jedoch vor Unterzeichnung der Einwilligungserklärung. Dieser wird im FAS nicht berücksichtigt.</p> <p><u>Interventionsgruppe (FAS):</u></p> <p>Gründe für Beendigung der Therapie mit Ribociclib/Fulvestrant nach Einnahme mindestens einer Dosis der Studienmedikation (280/484, 57,9 %):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Krankheitsprogression: n = 193 (39,9 %) - Unerwünschtes Ereignis: n = 41 (8,5 %) - Entscheidung des Prüfarztes: n = 22 (4,5 %) - Entscheidung des Patienten/Betreuers: n = 21 (4,3 %) - Tod: n = 2 (0,4 %) - Protokollverletzung: n = 1 (0,2 %) - Technische Probleme: n = 0 (0,0 %) <p><u>Kontrollgruppe (FAS):</u></p> <p>Gründe für Beendigung der Therapie mit Placebo/Fulvestrant nach Einnahme mindestens einer Dosis der Studienmedikation (166/282, 68,6 %):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Krankheitsprogression: n = 142 (58,7 %) - Unerwünschtes Ereignis: n = 10 (4,1 %) - Entscheidung des Prüfarztes: n = 7 (2,9 %) - Entscheidung des Patienten/Betreuers: n = 5 (2,1 %) - Tod: n = 0 (0,0 %) - Protokollverletzung: n = 1 (0,4 %) - Technische Probleme: n = 1 (0,4 %)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Patient wurde am 09. Juni 2015 in die Studie aufgenommen (FPFV = first patient first visit) und der letzte Patient am 23. Mai 2016 (LPFV = last patient first visit). Der Randomisierungszeitraum war zwischen 18. Juni 2015 und 10. Juni 2016.

Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Rekrutierung ist abgeschlossen und die Studie läuft bis zur finalen Auswertung für das Gesamtüberleben. Datenschnitt für primäre PFS-Analyse: 03. November 2017
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie läuft noch.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

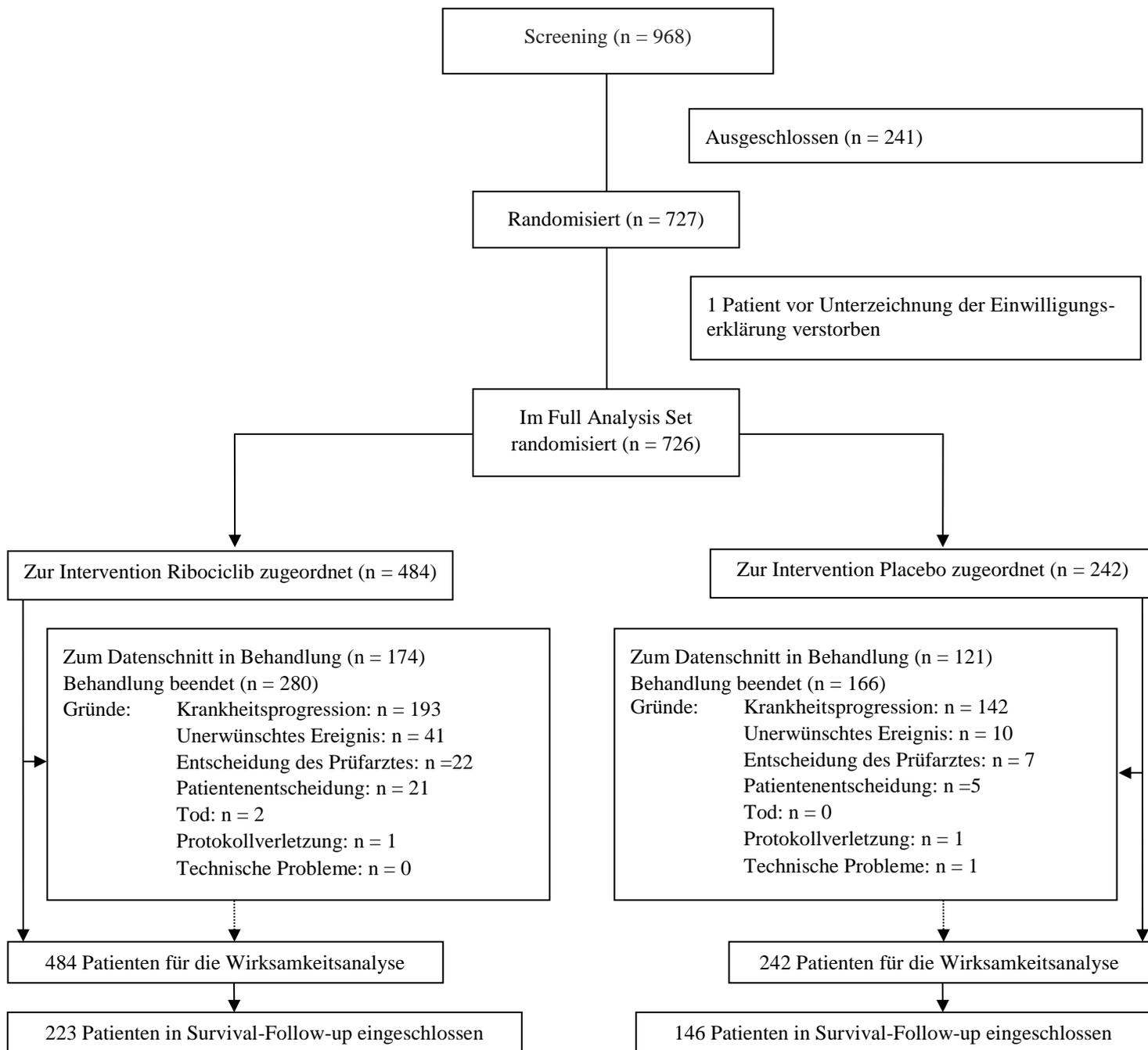


Abbildung 4-122: Flow-Chart der Studie MONALEESA-3 (Datenschnitt 03. November 2017)

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 4-94 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MONALEESA-3

Studie: MONALEESA-3

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht MONALEESA-3	CSR MONALEESA-3 [1]
Publikation der wesentlichen Ergebnisse der Studie MONALEESA-3	Slamon et al. 2018 [133]
Studienprotokoll der Studie MONALEESA-3	CSP MONALEESA-3 [68]

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 nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In beiden Studienarmen erhielten die Patienten Fulvestrant in gleicher Dosierung. Kombiniert wurde Fulvestrant entweder mit Ribociclib-Kapseln oder Placebo-Kapseln, letztere waren äußerlich nicht unterscheidbar.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In beiden Studienarmen erhielten die Patienten Fulvestrant in gleicher Dosierung. Kombiniert wurde Fulvestrant entweder mit Ribociclib-Kapseln oder Placebo-Kapseln, letztere waren äußerlich nicht unterscheidbar. Die behandelnden Personen hatten keinen Zugang zu den Randomisierungslisten, die Zuteilung erfolgte computergesteuert mittels IRT.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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 Patienten Fulvestrant in gleicher Dosierung. Kombiniert wurde Fulvestrant entweder mit Ribociclib-Kapseln oder Placebo-Kapseln, letztere waren äußerlich nicht unterscheidbar. Der Endpunkterheber hatten keinen Zugang zu den Randomisierungslisten, die Zuteilung erfolgte computergesteuert mittels IRT.

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 niedrig verzerrt eingestuft. Todesfälle sind objektive Ereignisse, die unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren sind. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, alle Patientinnen wurden in der Gruppe ausgewertet, in die sie randomisiert waren, und ein Wechsel zwischen den Behandlungsgruppen war nicht gestattet. Es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sowohl Patientinnen als auch Prüfärzte waren in Bezug auf die Behandlung 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 Patienten Fulvestrant in gleicher Dosierung. Kombiniert wurde Fulvestrant entweder mit Ribociclib-Kapseln oder Placebo-Kapseln, letztere waren äußerlich nicht unterscheidbar. Der Endpunkterheber hatten keinen Zugang zu den Randomisierungslisten, die Zuteilung erfolgte computergesteuert mittels IRT.

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 waren. Es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie (PFS2)**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In beiden Studienarmen erhielten die Patienten Fulvestrant in gleicher Dosierung. Kombiniert wurde Fulvestrant entweder mit Ribociclib-Kapseln oder Placebo-Kapseln, letztere waren äußerlich nicht unterscheidbar. Die behandelnden Personen hatten keinen Zugang zu den Randomisierungslisten, die Zuteilung erfolgte computergesteuert mittels IRT. Nach Eintritt eines Progressionsereignisses lag die Wahl der Nachfolgetherapie in der Verantwortung des behandelnden Arztes. Der Arzt war verblindet in Bezug auf die vorherige Studienmedikation.

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 neinAngaben 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 PFS2 wird insgesamt als niedrig verzerrt eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, alle Patientinnen wurden in der Gruppe ausgewertet, in die sie randomisiert waren. Es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sowohl Patientinnen als auch Prüffärzte waren in Bezug auf die Behandlung verblindet. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor.

Endpunkt: Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In beiden Studienarmen erhielten die Patienten Fulvestrant in gleicher Dosierung. Kombiniert wurde Fulvestrant entweder mit Ribociclib-Kapseln oder Placebo-Kapseln, letztere waren äußerlich nicht unterscheidbar. Die behandelnden Personen hatten keinen Zugang zu den Randomisierungslisten, die Zuteilung erfolgte computergesteuert mittels IRT. Nach Eintritt eines Progressionsereignisses lag die Wahl der Nachfolgetherapie in der Verantwortung des behandelnden Arztes. Der Arzt war verblindet in Bezug auf die vorherige Studienmedikation.

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:

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.

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 waren. Es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sowohl Patientinnen als auch Prüfarzte waren in Bezug auf die Behandlung verblindet. Es liegen jedoch sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte vor.

Endpunkt: Tumoransprechen

Der Endpunkt „Tumoransprechen“ wurde für das vorliegende Dossier in vier unterschiedlichen Operationalisierungen ausgewertet:

- Gesamtansprechrage (ORR)
- Klinische Nutzenrate (CBR)
- Zeit bis zum Ansprechen
- Dauer des Ansprechens

Grundsätzlich können die unterschiedlichen Operationalisierungen durch unterschiedliche Aspekte potenziell 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 neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In beiden Studienarmen erhielten die Patienten Fulvestrant in gleicher Dosierung. Kombiniert wurde Fulvestrant entweder mit Ribociclib-Kapseln oder Placebo-Kapseln, letztere waren äußerlich nicht

unterscheidbar. Die behandelnden Personen hatten keinen Zugang zu den Randomisierungslisten, die Zuteilung erfolgte computergesteuert mittels IRT.

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 waren. Es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor.

Endpunkt: Krankheitssymptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In beiden Studienarmen erhielten die Patienten Fulvestrant in gleicher Dosierung. Kombiniert wurde Fulvestrant entweder mit Ribociclib-Kapseln oder Placebo-Kapseln, letztere waren äußerlich nicht unterscheidbar. Die behandelnden Personen hatten keinen Zugang zu den Randomisierungslisten, die Zuteilung erfolgte computergesteuert mittels IRT.

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 Endpunkte (so auch EORTC QLQ-C30) wurden in der Studie nur bis zum Zeitpunkt der Progression erhoben. Da diese im Ribociclib + Fulvestrant-Arm deutlich später eintrat als im Vergleichsarm, kommt es jedoch zu relevanten Unterschieden in der medianen Beobachtungsdauer zwischen den beiden Studienarmen 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.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Krankheitssymptomatik und der gesundheitsbezogenen 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 waren. Es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sowohl Patientinnen als auch Prüfer waren in Bezug auf die Behandlung verblindet. Es liegen jedoch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor.

Endpunkt: Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In beiden Studienarmen erhielten die Patienten Fulvestrant in gleicher Dosierung. Kombiniert wurde Fulvestrant entweder mit Ribociclib-Kapseln oder Placebo-Kapseln, letztere waren äußerlich nicht unterscheidbar. Die behandelnden Personen hatten keinen Zugang zu den Randomisierungslisten, die Zuteilung erfolgte computergesteuert mittels IRT.

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 Endpunkte (so auch EQ-5D VAS) wurden in der Studie nur bis zum Zeitpunkt der Progression erhoben. Da diese im Ribociclib + Fulvestrant-Arm deutlich später eintrat als im Vergleichsarm, kommt es jedoch zu relevanten Unterschieden in der medianen Beobachtungsdauer zwischen den beiden Studienarmen 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.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Krankheitssymptomatik 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 waren. Es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sowohl Patientinnen als auch Prüfärzte waren in Bezug auf die Behandlung verblindet. Es liegen jedoch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor.

Endpunkt: Krankheitssymptomatik (BPI-SF)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In beiden Studienarmen erhielten die Patienten Fulvestrant in gleicher Dosierung. Kombiniert wurde Fulvestrant entweder mit Ribociclib-Kapseln oder Placebo-Kapseln, letztere waren äußerlich nicht unterscheidbar. Die behandelnden Personen hatten keinen Zugang zu den Randomisierungslisten, die Zuteilung erfolgte computergesteuert mittels IRT.

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 Endpunkte (so auch BPI-SF) wurden in der Studie nur bis zum Zeitpunkt der Progression erhoben. Da diese im Ribociclib + Fulvestrant-Arm deutlich später eintrat als im Vergleichsarm, kommt es jedoch zu relevanten Unterschieden in der medianen Beobachtungsdauer zwischen den beiden Studienarmen 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.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Krankheitssymptomatik erhoben mittels BPI-SF wird insgesamt als hoch verzerrt eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, alle Patientinnen wurden in der Gruppe ausgewertet, in die sie randomisiert waren. Es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sowohl Patientinnen als auch Prüfarzte waren in Bezug auf die Behandlung verblindet. Es liegen jedoch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor.

Endpunkt: Verträglichkeit

Die Verträglichkeit wird im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung in verschiedenen Operationalisierungen untersucht:

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

Grundsätzlich ist das Verzerrungspotenzial für unterschiedliche Operationalisierungen differenziert zu betrachten, da potenziell unterschiedliche Aspekte die Erhebung und Auswertung beeinflussen können. Grundsätzlich liegt allen genannten Ereignissen die Erhebungen innerhalb der Studie und entsprechend 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 Patienten Fulvestrant in gleicher Dosierung. Kombiniert wurde Fulvestrant entweder mit Ribociclib-Kapseln oder Placebo-Kapseln, letztere waren äußerlich nicht unterscheidbar. Die behandelnden Personen hatten keinen Zugang zu den Randomisierungslisten, die Zuteilung erfolgte computergesteuert mittels IRT.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte gemäß internationalen Standards anhand der Sicherheitspopulation, d.h. aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, entsprechend der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation.

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 mediane Behandlungs- und Beobachtungszeit für unerwünschte Ereignisse war in den Behandlungsarmen unterschiedlich (16,6 Monate versus 12,3 Monate). Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten und einer möglichen informativen Zensierung von Beobachtungen im Rahmen der Time-to-Event-Analysen ist eine Verzerrung der Ergebnisse 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. Die Auswertung erfolgte internationalen Standards entsprechend anhand der Sicherheitspopulation, es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sowohl Patientinnen als auch Prüfarzte waren in Bezug auf die Behandlung verblindet. Es liegen jedoch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante 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:

Anhang 4-G: Ergebnisse für „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT)

Im Folgenden sind Ereigniszeitanalysen für die häufigsten unerwünschten Ereignisse ($\geq 15\%$ in mindestens einem Studienarm), schweren unerwünschten Ereignisse der CTCAE-Grade 3/4 ($\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm), schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, (jeweils $\geq 2\%$ in mindestens einem Studienarm) jeweils auf SOC- und PT-Ebene dargestellt.

Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse nach SOC

Verträglichkeit	MONALEESA-3	
	Ribociclib 600mg + Fulvestrant (N = 483)	Placebo + Fulvestrant (N = 241)
Datenschnitt 03. November 2017		
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	295/483 (61,1)	17/241 (7,1)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	2,6 [1,5; 3,7]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	13,47 [8,25; 21,99]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Augenerkrankungen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	101/483 (20,9)	23/241 (9,5)
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] [†]	2,26 [1,43; 3,55]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	374/483 (77,4)	141/241 (58,5)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	0,6 [0,5; 1,0]	7,9 [4,4; 10,2]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,876 [1,54; 2,28]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	303/483 (62,7)	152/241 (63,1)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	3,7 [2,8; 4,9]	4,7 [2,9; 5,8]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,04 [0,85; 1,26]	
p-Wert [‡]	0,715	

Verträglichkeit	MONALEESA-3	
	Ribociclib 600mg + Fulvestrant (N = 483)	Placebo + Fulvestrant (N = 241)
Datenschnitt 03. November 2017		
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	257/483 (53,2)	95/241 (39,4)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	9,0 [7,9; 10,4]	16,9 [10,1; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,49 [1,18; 1,89]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	80/483 (16,6)	38/241 (15,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [22,6; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	0,92 [0,62; 1,35]	
p-Wert [‡]	0,658	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Untersuchungen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	256/483 (53,0)	63/241 (26,1)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	7,4 [4,6; 13,9]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	2,50 [1,90; 3,30]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	161/483 (33,3)	62/241 (25,7)
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 [95%-KI] [†]	1,29 [0,97; 1,74]	
p-Wert [‡]	0,083	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	267/483 (55,3)	161/241 (66,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	7,9 [6,3; 9,7]	4,6 [2,9; 5,6]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	0,67 [0,55; 0,81]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen des Nervensystems		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	217/483 (44,9)	92/241 (38,2)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	14,1 [11,8; n.e.]	22,4 [12,7; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,21 [0,95; 1,54]	

Verträglichkeit	MONALEESA-3	
	Ribociclib 600mg + Fulvestrant (N = 483)	Placebo + Fulvestrant (N = 241)
Datenschnitt 03. November 2017		
p-Wert [‡]	0,128	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Psychiatrische Erkrankungen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	120/483 (24,8)	56/241 (23,2)
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] [†]	1,04 [0,76; 1,44]	
p-Wert [‡]	0,789	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	201/483 (41,6)	87/241 (36,1)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	19,2 [14,1; n.e.]	24,8 [14,4; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,19 [0,93; 1,54]	
p-Wert [‡]	0,166	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	273/483 (56,5)	62/241 (25,7)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	6,0 [4,6; 8,2]	n.e. [22,2; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	2,85 [2,16; 3,75]	
p-Wert [‡]	<0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Gefäßerkrankungen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	154/483 (31,9)	76/241 (31,5)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [24,0; n.e.]	n.e. [20,2; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	0,96 [0,73; 1,26]	
p-Wert [‡]	0,772	
Dargestellt sind unerwünschte Ereignisse nach SOC mit einer Häufigkeit von $\geq 15\%$ in mindestens einem Studienarm		
[†] Hazard-Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger endokriner Therapie (keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation vs. maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation) gemäß IRT.		
[‡] p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger endokriner Therapie (keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation vs. maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation) gemäß IRT.		
Abkürzungen: IRT, Interactive Response Technology; KI, Konfidenzintervall; N, Anzahl der Patientinnen in der Sicherheitspopulation; n. e., nicht erreicht; SOC, System Organ Class		

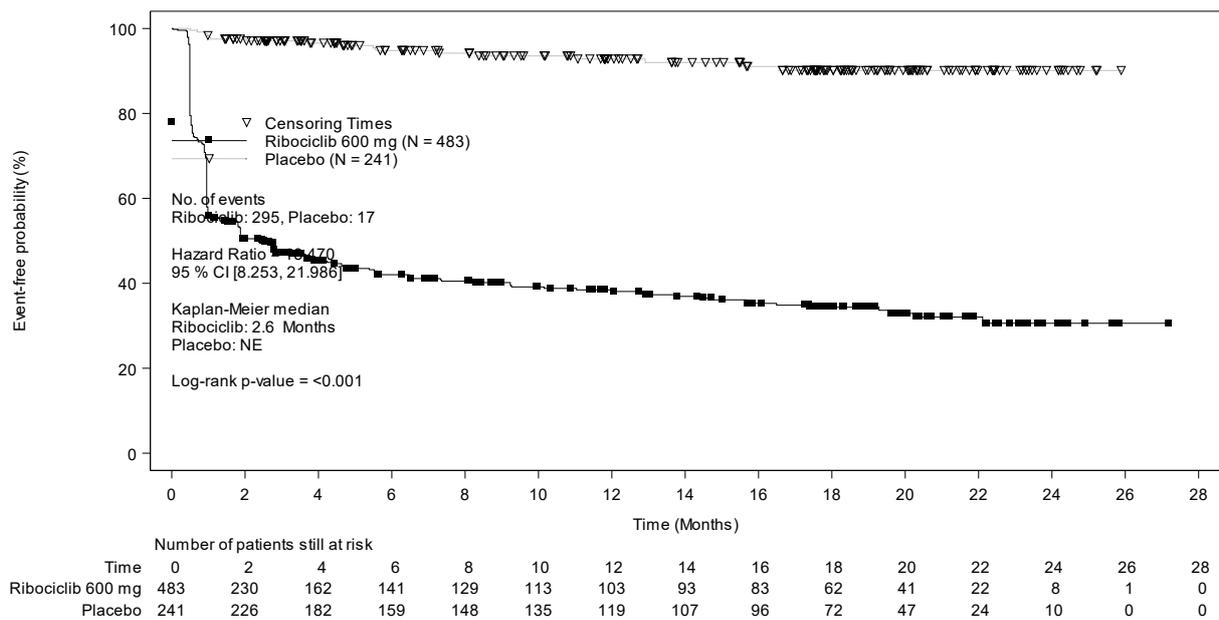


Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

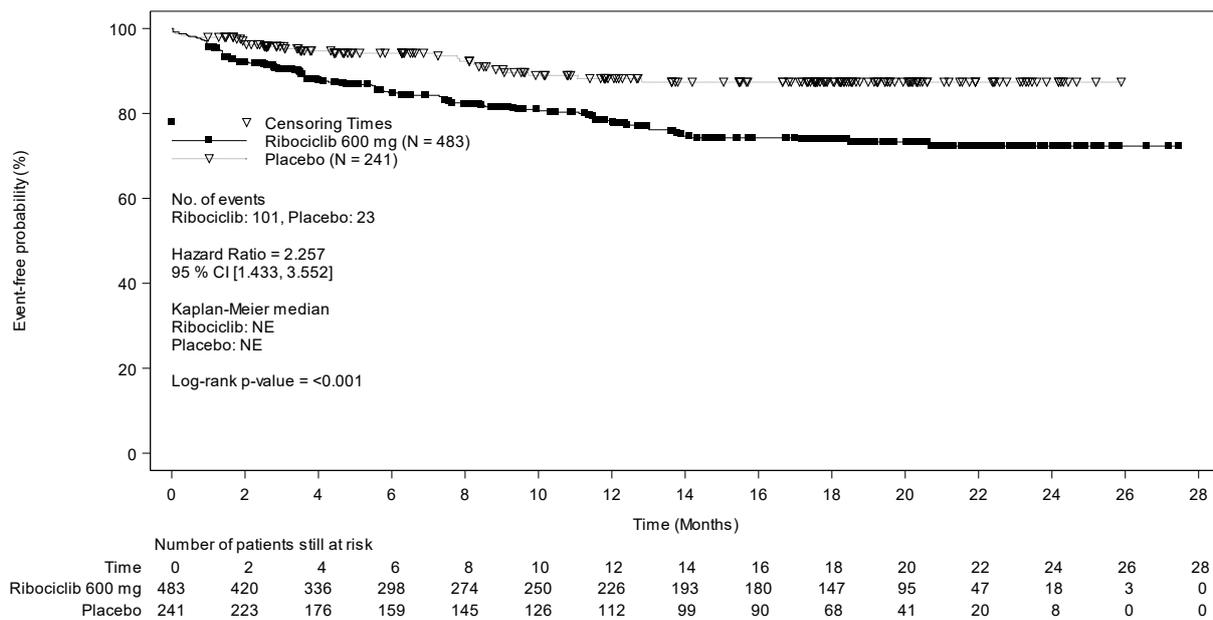


Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Augenerkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

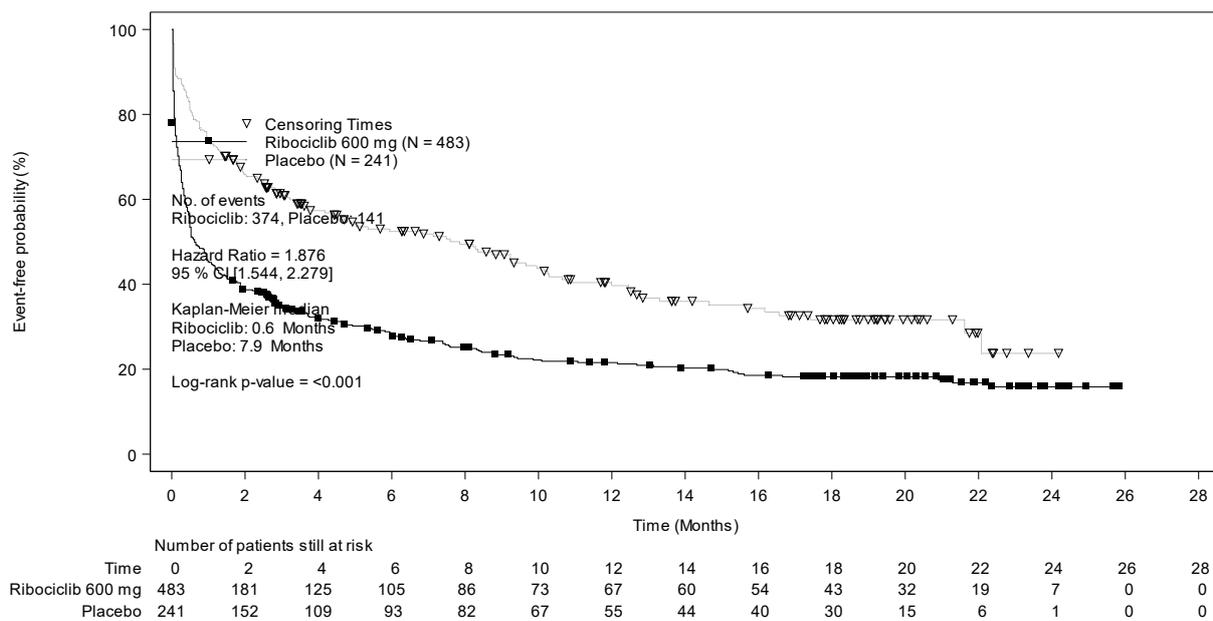


Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

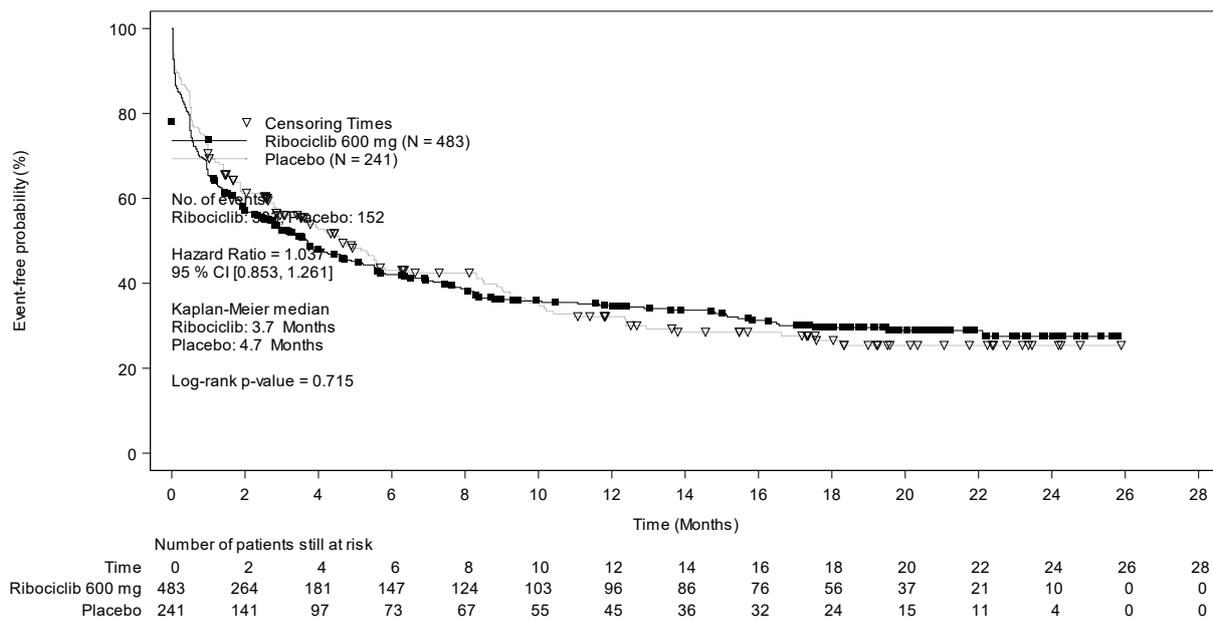


Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

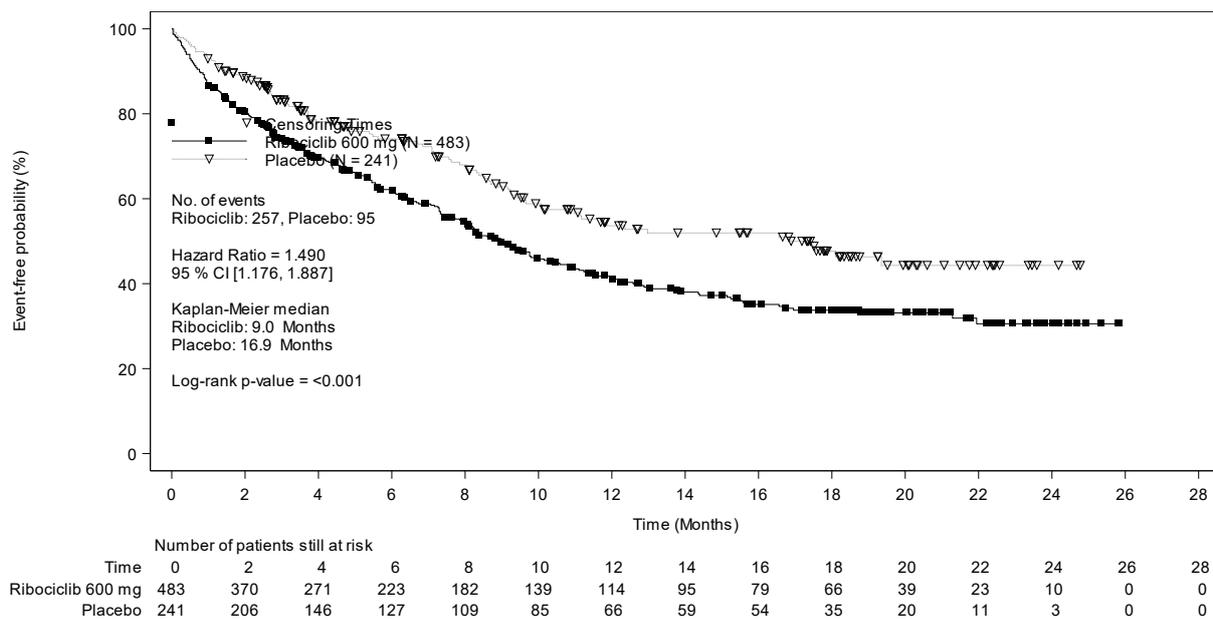


Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

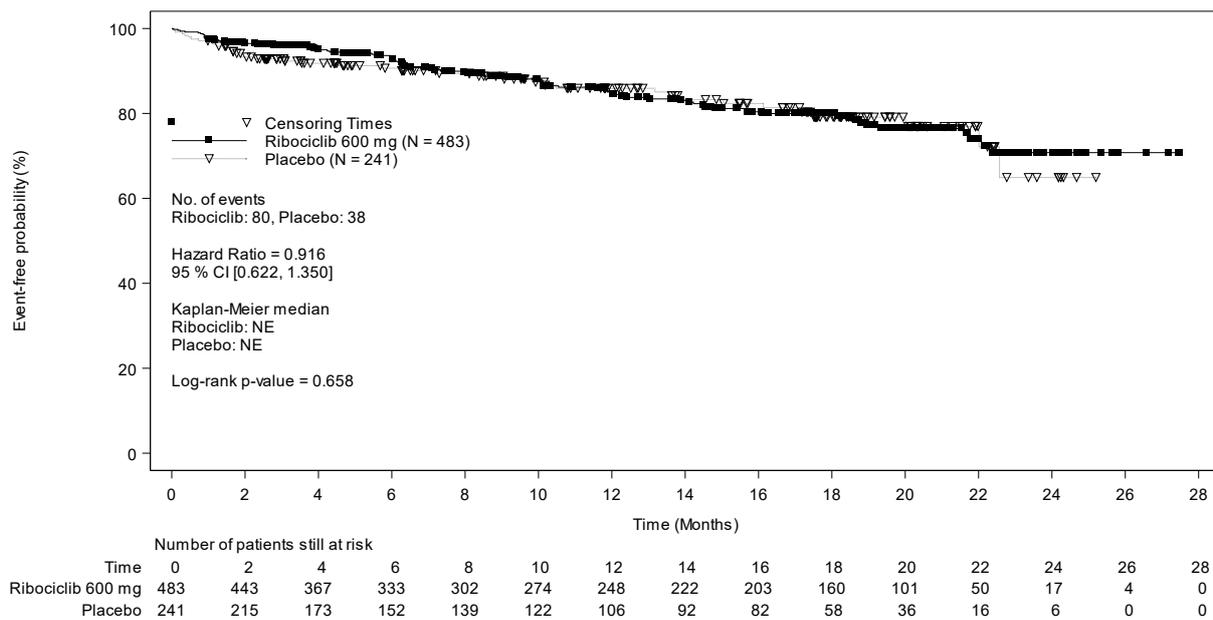


Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

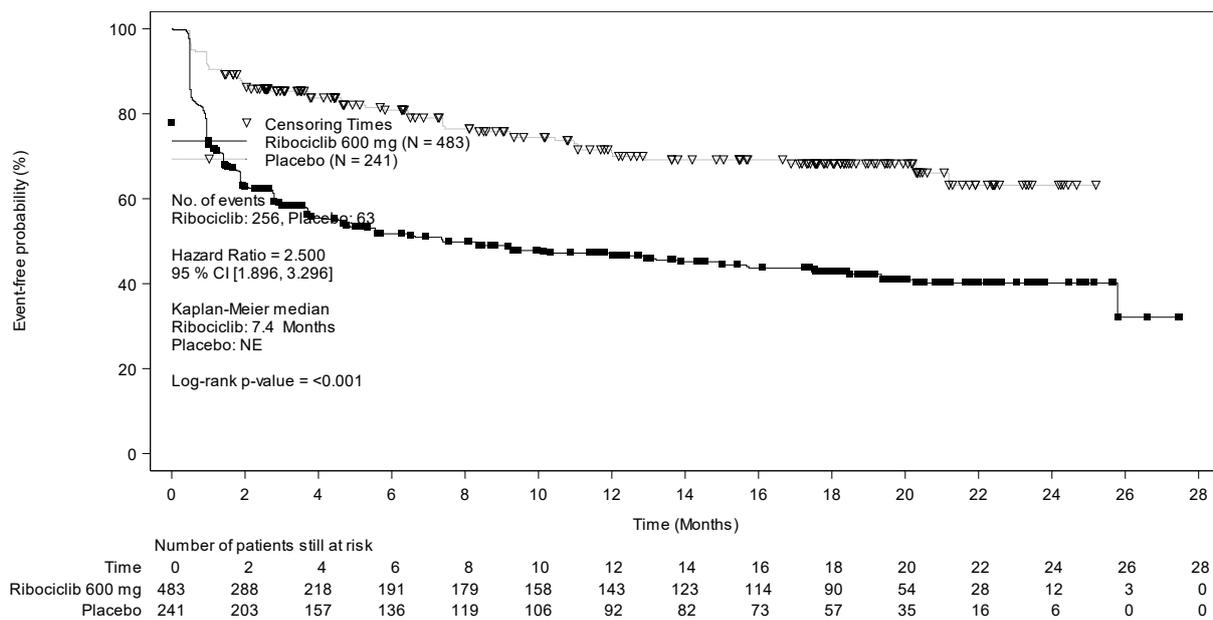


Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Untersuchungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

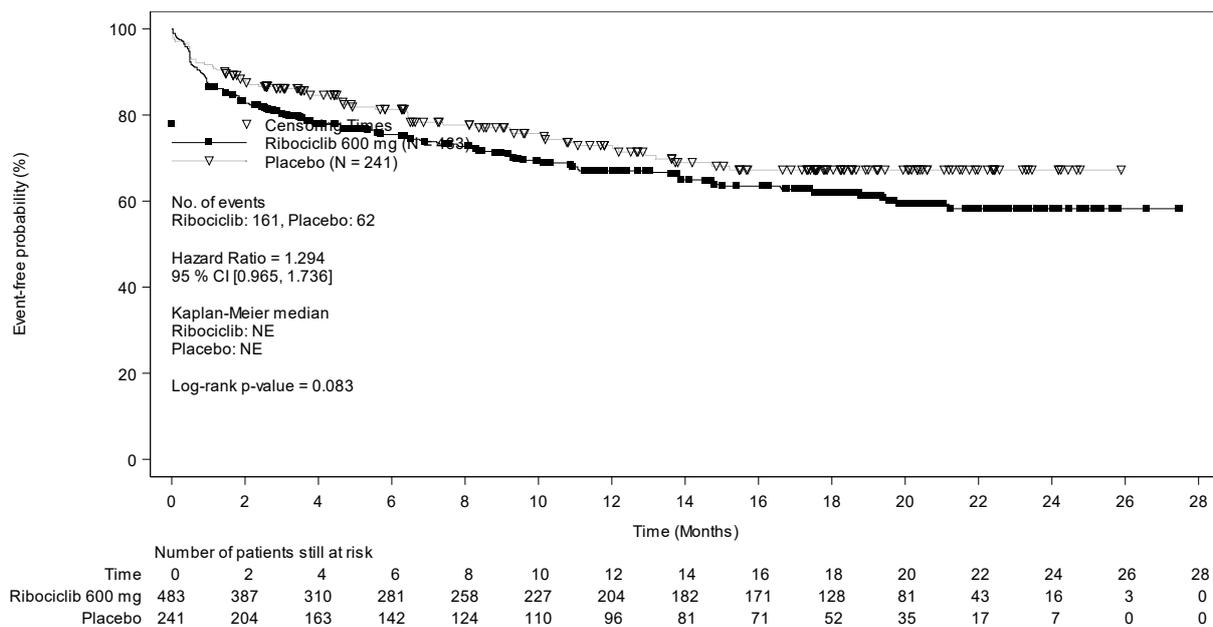


Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

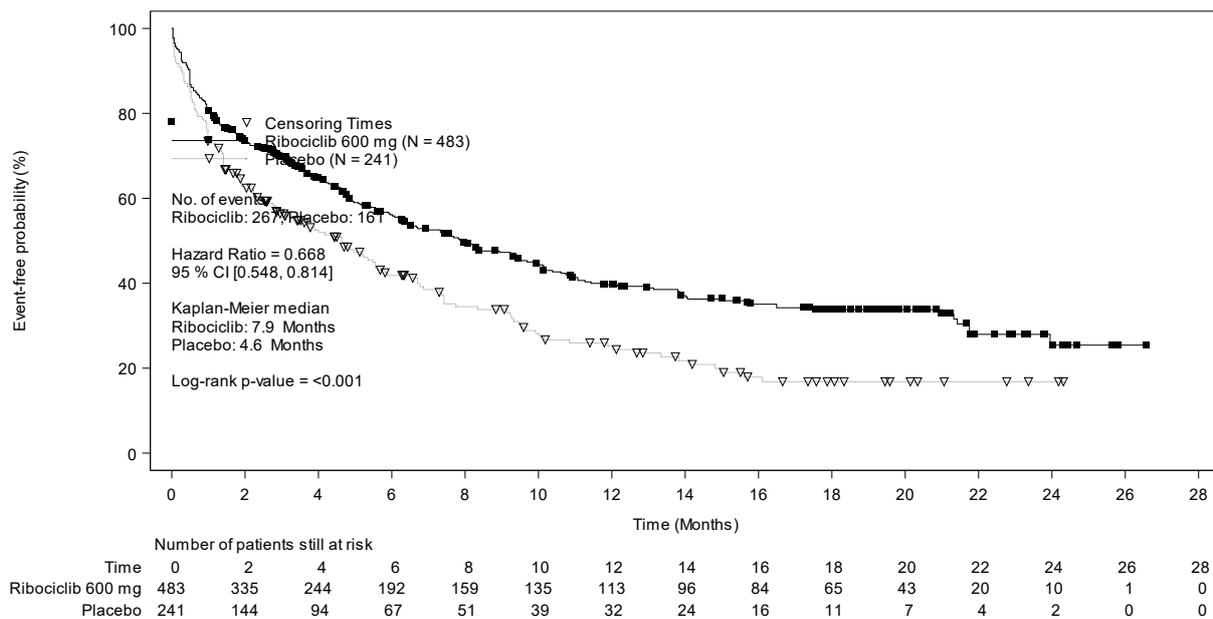


Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

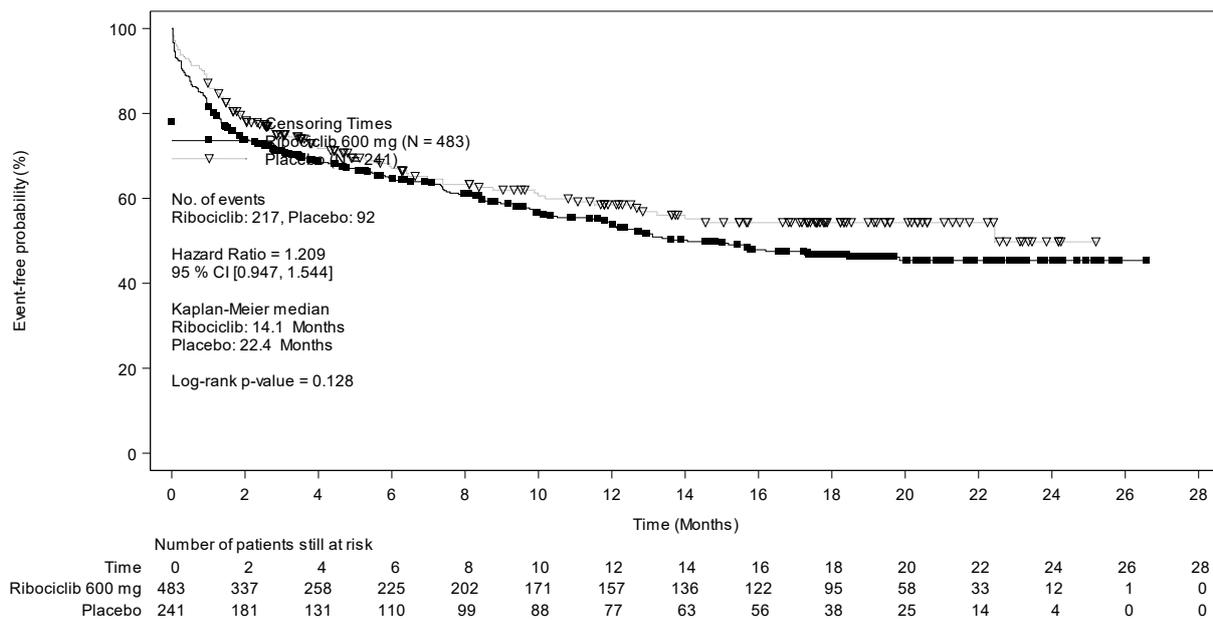


Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

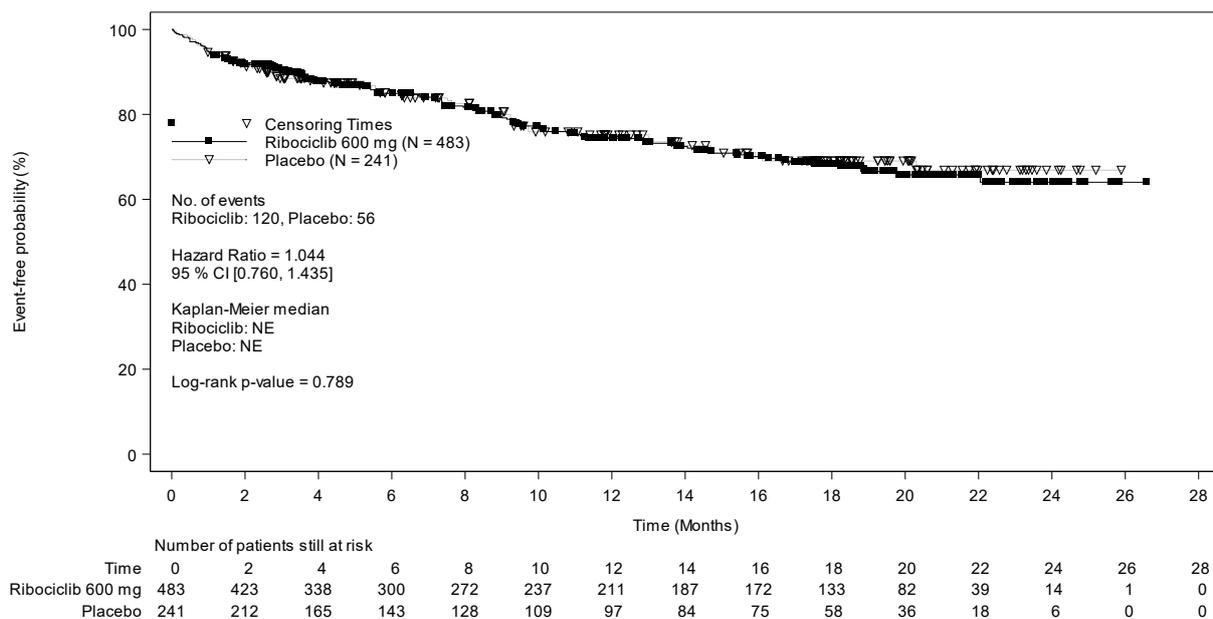


Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Psychiatrische Erkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

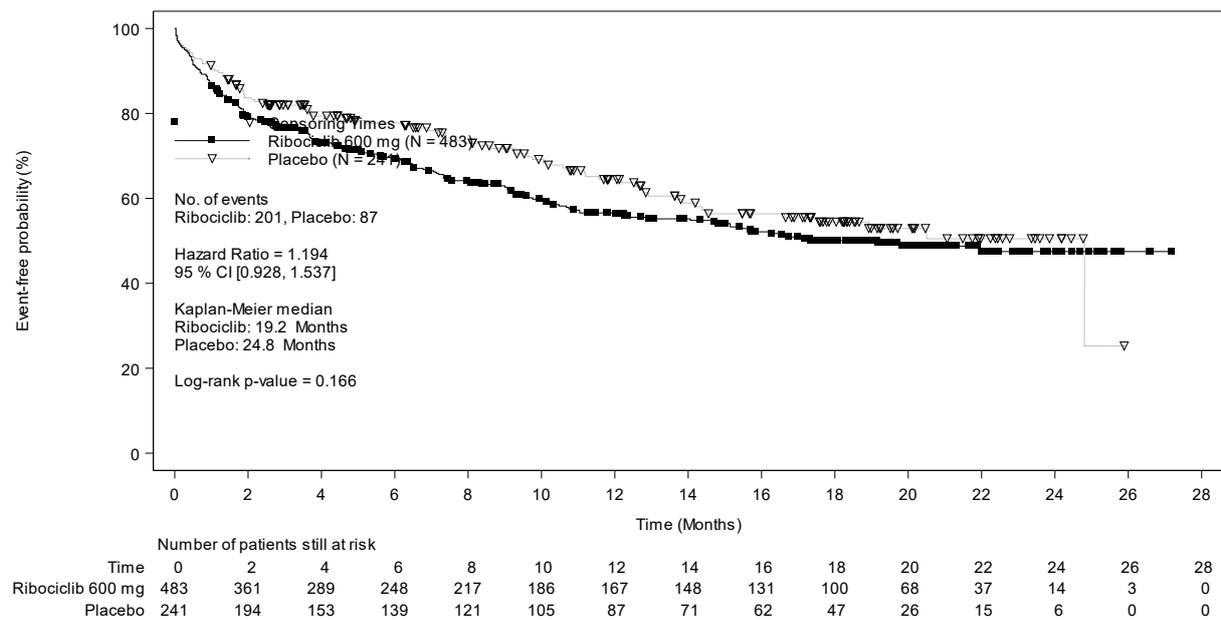


Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

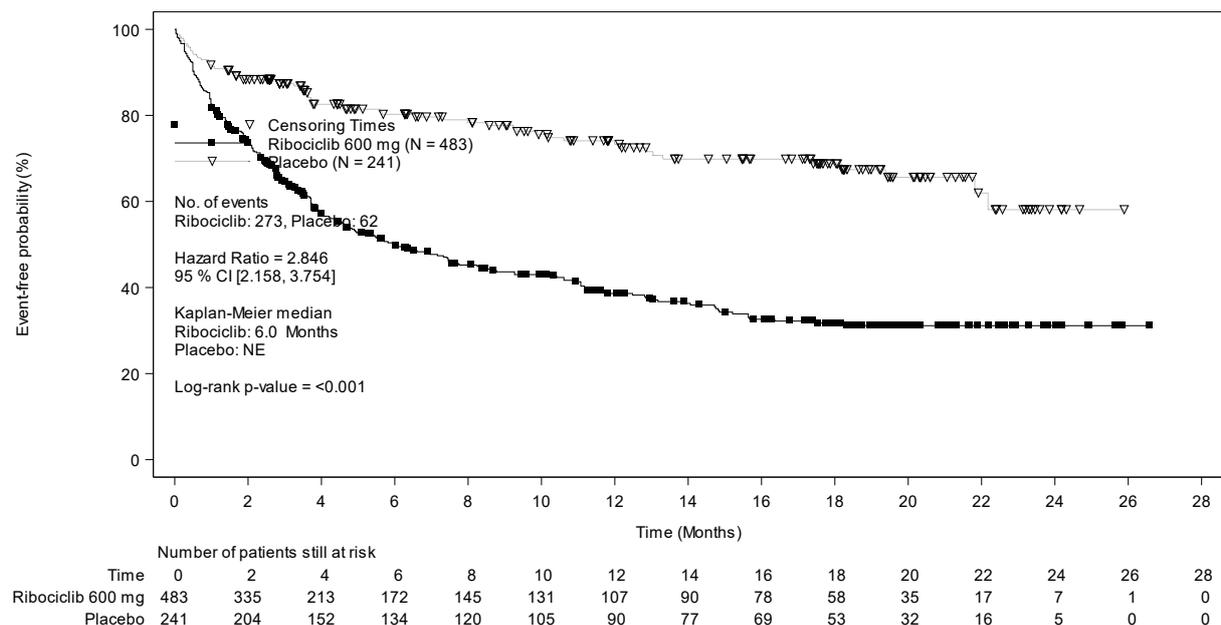


Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

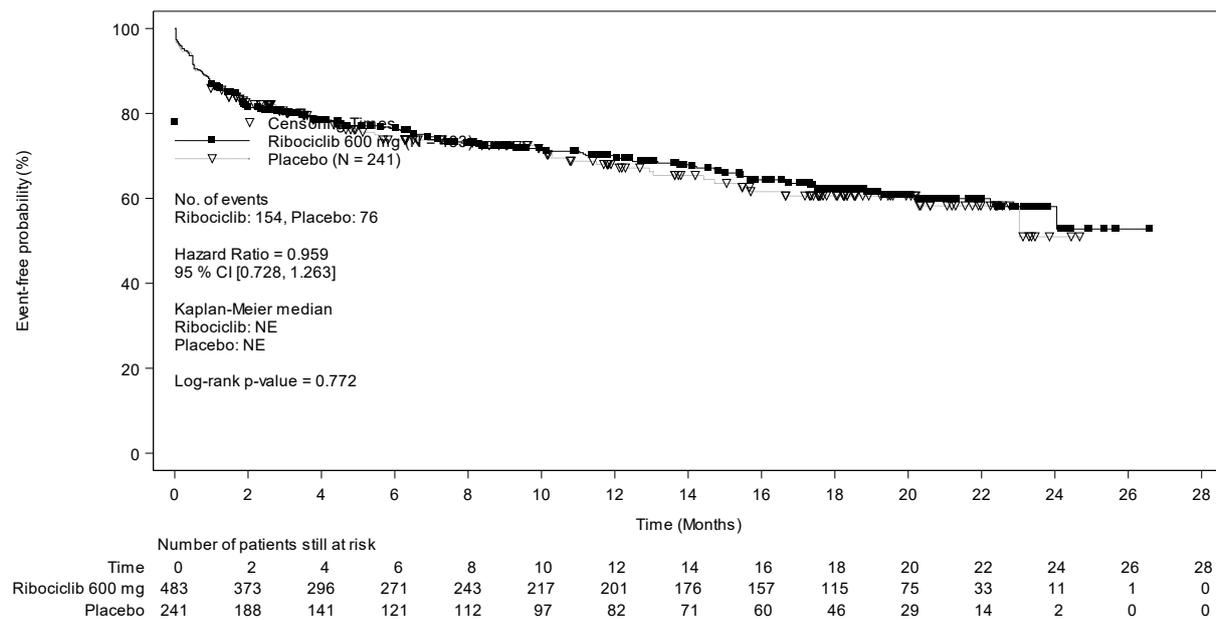


Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Gefäßerkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse nach PT

Verträglichkeit	MONALEESA-3	
	Ribociclib 600mg + Fulvestrant (N = 483)	Placebo + Fulvestrant (N = 241)
Datenschnitt 03. November 2017		
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Alopezie		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	90/483 (18,6)	11/241 (4,6)
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 [95%-KI]†	4,18 [2,23; 7,82]	
p-Wert‡	< 0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Anämie		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	80/483 (16,6)	13/241 (5,4)
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]†	3,183 [1,771; 5,722]	
p-Wert‡	< 0,001	

Verträglichkeit	MONALEESA-3	
	Ribociclib 600mg + Fulvestrant (N = 483)	Placebo + Fulvestrant (N = 241)
Datenschnitt 03. November 2017		
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Arthralgie		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	116/483 (24,0)	64/241 (26,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [22,2; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	0,81 [0,59; 1,10]	
p-Wert [‡]	0,167	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Rückenschmerzen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	85/483 (17,6)	42/241 (17,4)
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] [†]	0,99 [0,68; 1,43]	
p-Wert [‡]	0,935	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Obstipation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	120/483 (24,8)	28/241 (11,6)
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 [95%-KI] [†]	2,26 [1,50; 3,41]	
p-Wert [‡]	< 0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Husten		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	105/483 (21,7)	37/241 (15,4)
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] [†]	1,39 [0,96; 2,03]	
p-Wert [‡]	0,084	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Appetit vermindert		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	78/483 (16,1)	31/241 (12,9)
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] [†]	1,22 [0,80; 1,84]	
p-Wert [‡]	0,357	

Verträglichkeit	MONALEESA-3	
	Ribociclib 600mg + Fulvestrant (N = 483)	Placebo + Fulvestrant (N = 241)
Datenschnitt 03. November 2017		
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Diarrhö		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	140/483 (29,0)	49/241 (20,3)
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 [95%-KI] [†]	1,45 [1,05; 2,01]	
p-Wert [‡]	0,024	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Ermüdung		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	152/483 (31,5)	80/241 (33,2)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [18,2; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	0,92 [0,70; 1,21]	
p-Wert [‡]	0,560	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Kopfschmerz		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	104/483 (21,5)	49/241 (20,3)
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 [95%-KI] [†]	0,99 [0,70; 1,39]	
p-Wert [‡]	0,943	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Hitzewallung		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	64/483 (13,3)	41/241 (17,0)
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 [95%-KI] [†]	0,74 [0,50; 1,10]	
p-Wert [‡]	0,133	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Leukopenie		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	77/483 (15,9)	0/241 (0,0)
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 [95%-KI] [†]	n.e. [0,00; n.e.]	
p-Wert [‡]	< 0,001	

Verträglichkeit	MONALEESA-3	
	Ribociclib 600mg + Fulvestrant (N = 483)	Placebo + Fulvestrant (N = 241)
Datenschnitt 03. November 2017		
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Übelkeit		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	219/483 (45,3)	68/241 (28,2)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	21,3 [11,1; n.e.]	n.e. [22,1; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	1,86 [1,42; 2,45]	
p-Wert [‡]	< 0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Neutropenie		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	270/483 (55,9)	2/241 (0,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	3,7 [1,9; 7,4]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	98,57 [24,53; 395,98]	
p-Wert [‡]	< 0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Neutrophilenzahl erniedrigt		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	89/483 (18,4)	3/241 (1,2)
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] [†]	15,54 [4,92; 49,11]	
p-Wert [‡]	< 0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Schmerzen in der Extremität		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	66/483 (13,7)	39/241 (16,2)
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] [†]	0,76 [0,51; 1,13]	
p-Wert [‡]	0,173	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Pruritus		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	96/483 (19,9)	16/241 (6,6)
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 [95%-KI] [†]	3,07 [1,81; 5,21]	
p-Wert [‡]	< 0,001	

Verträglichkeit	MONALEESA-3	
	Ribociclib 600mg + Fulvestrant (N = 483)	Placebo + Fulvestrant (N = 241)
Datenschnitt 03. November 2017		
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Ausschlag		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	89/483 (18,4)	14/241 (5,8)
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 [95%-KI] [†]	3,22 [1,83; 5,66]	
p-Wert [‡]	< 0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erbrechen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	129/483 (26,7)	31/241 (12,9)
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] [†]	2,20 [1,49; 3,26]	
p-Wert [‡]	< 0,001	
Dargestellt sind unerwünschte Ereignisse nach PT mit einer Häufigkeit von $\geq 15\%$ in mindestens einem Studienarm		
[†] Hazard-Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger endokriner Therapie (keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation vs. maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation) gemäß IRT.		
[‡] p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger endokriner Therapie (keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation vs. maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation) gemäß IRT.		
Abkürzungen: IRT, Interactive Response Technology; KI, Konfidenzintervall; N, Anzahl der Patientinnen in der Sicherheitspopulation; n. e., nicht erreicht; PT, Preferred Term		

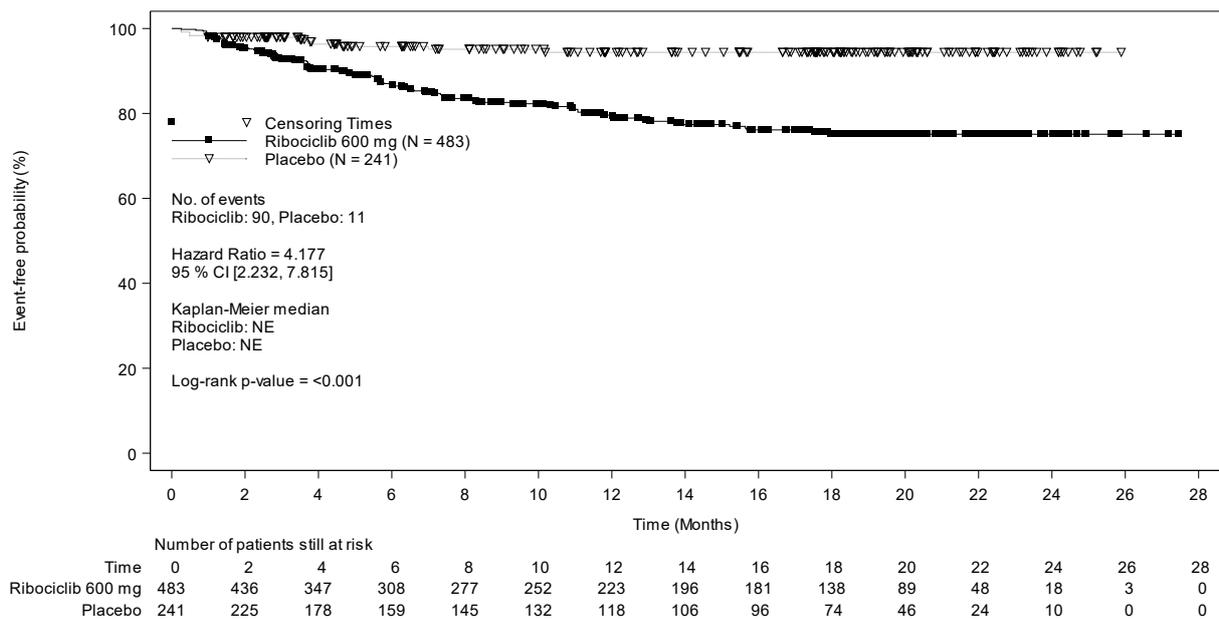


Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Alopezie (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

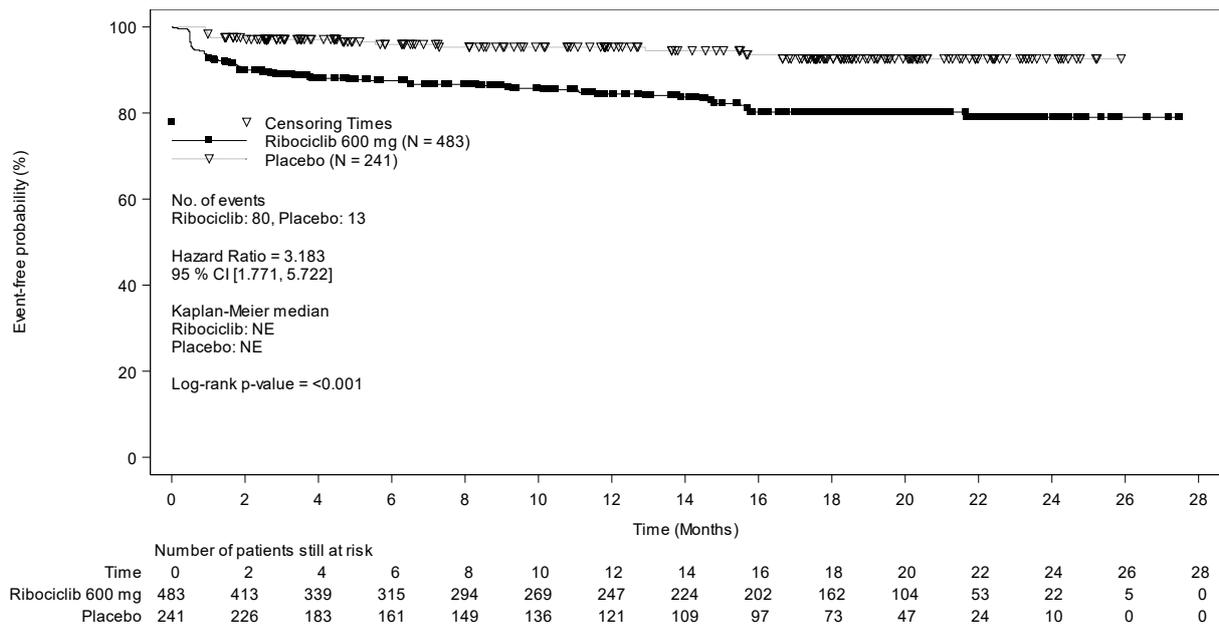


Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Anämie (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

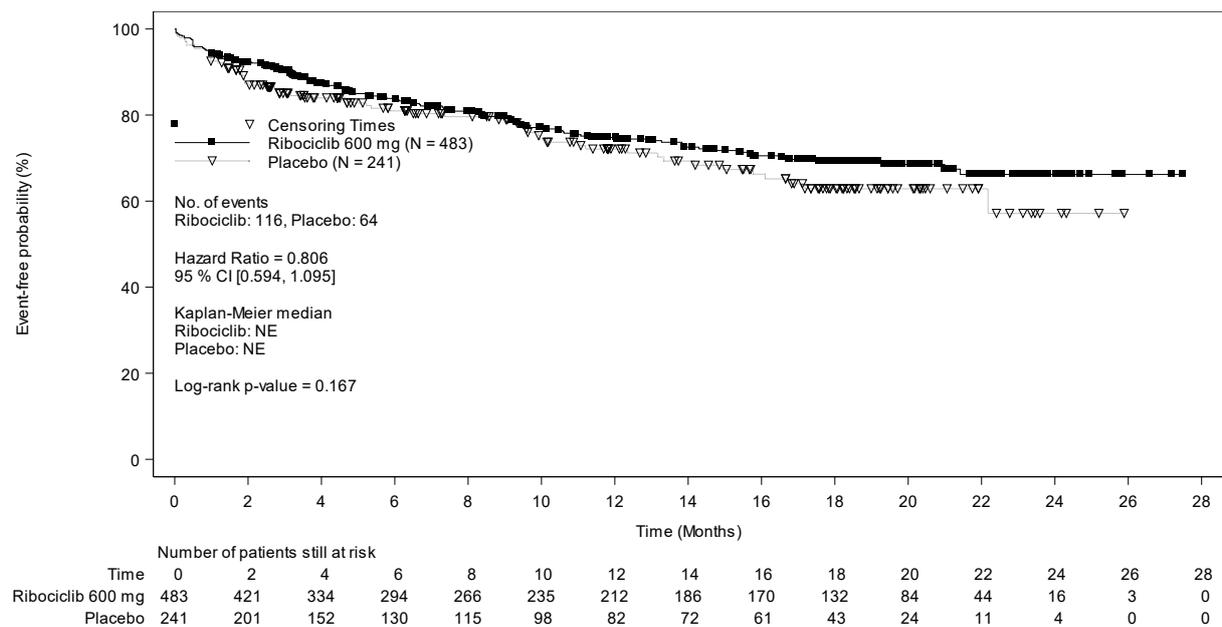


Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Arthralgie (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

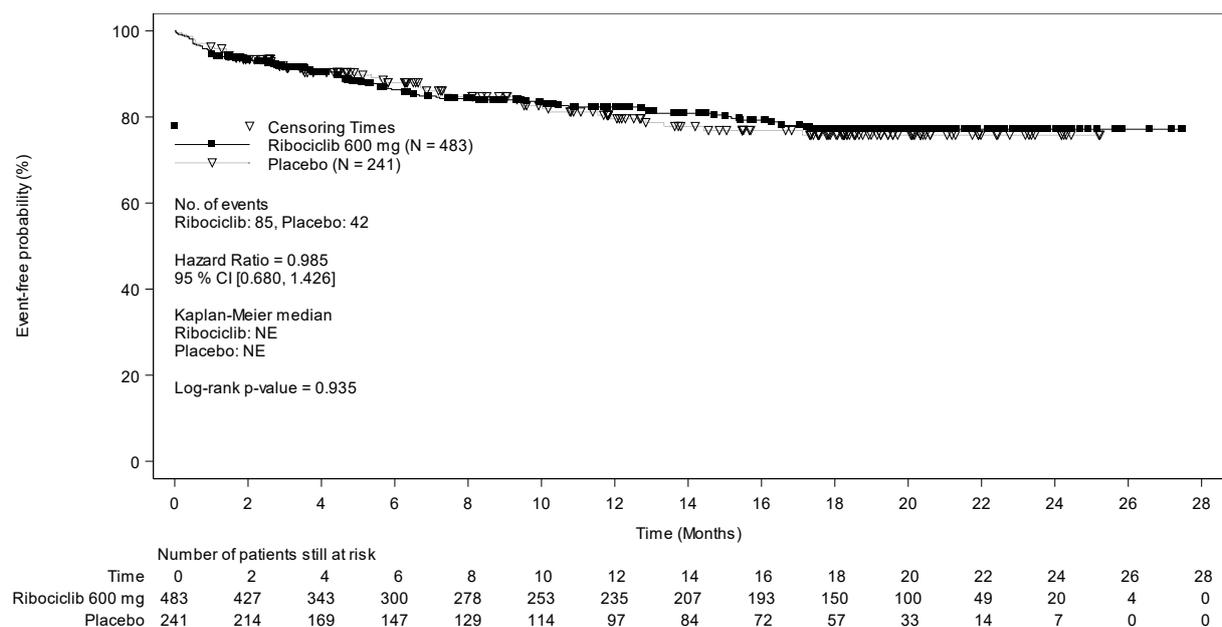


Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Rückenschmerzen (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

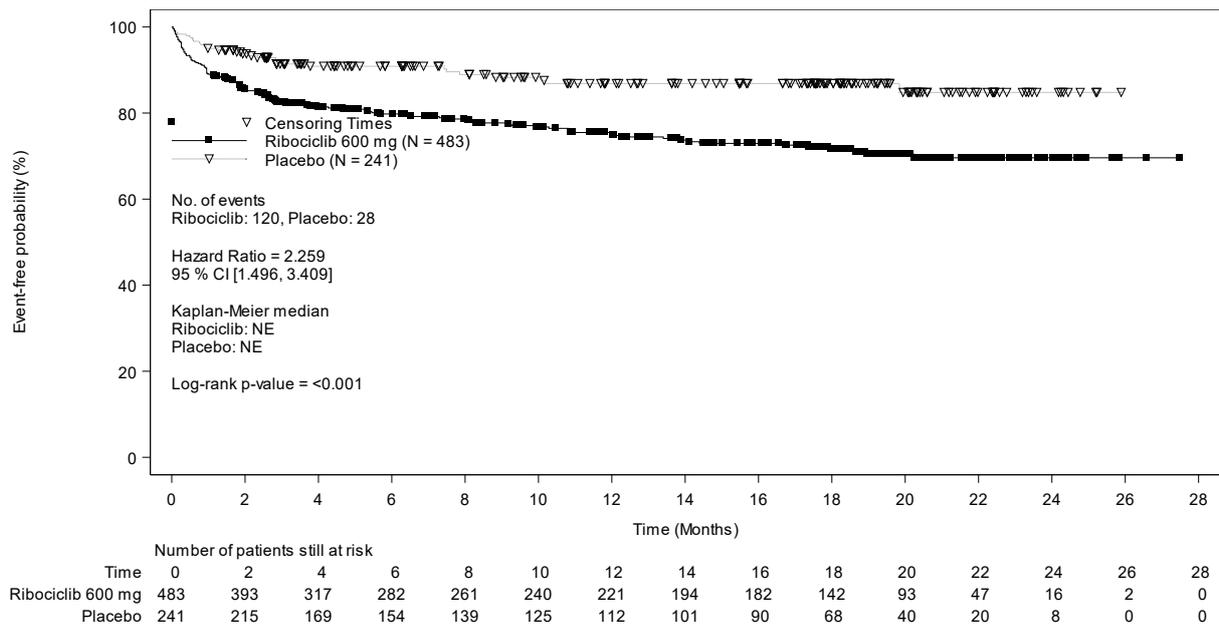


Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Obstipation (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

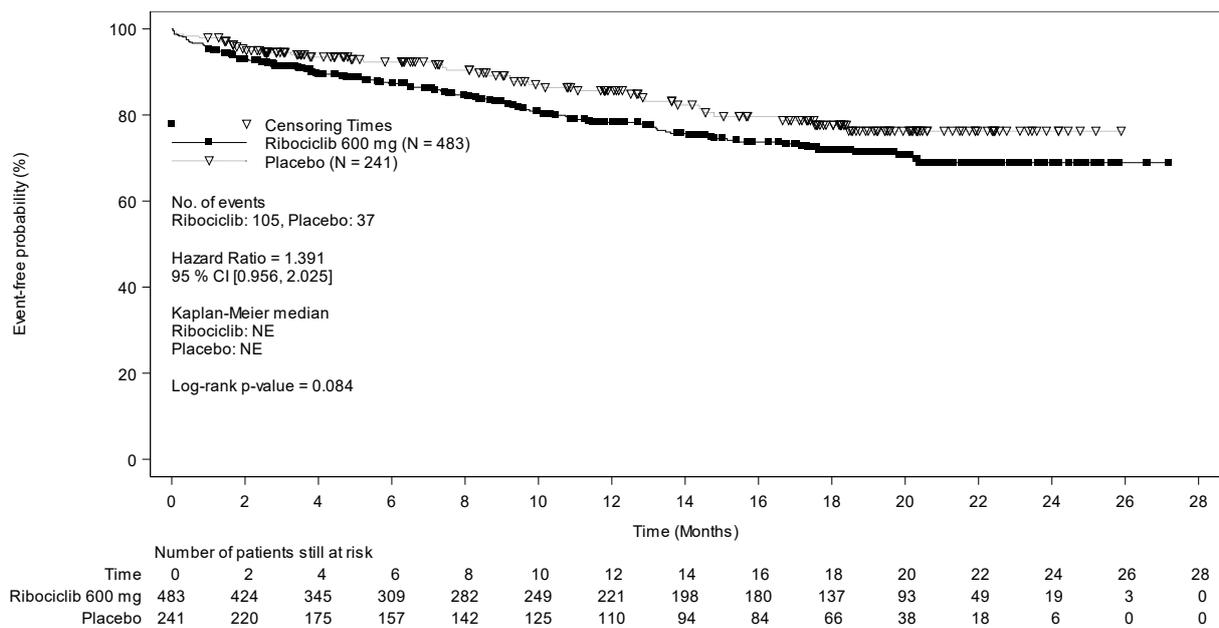


Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Husten (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

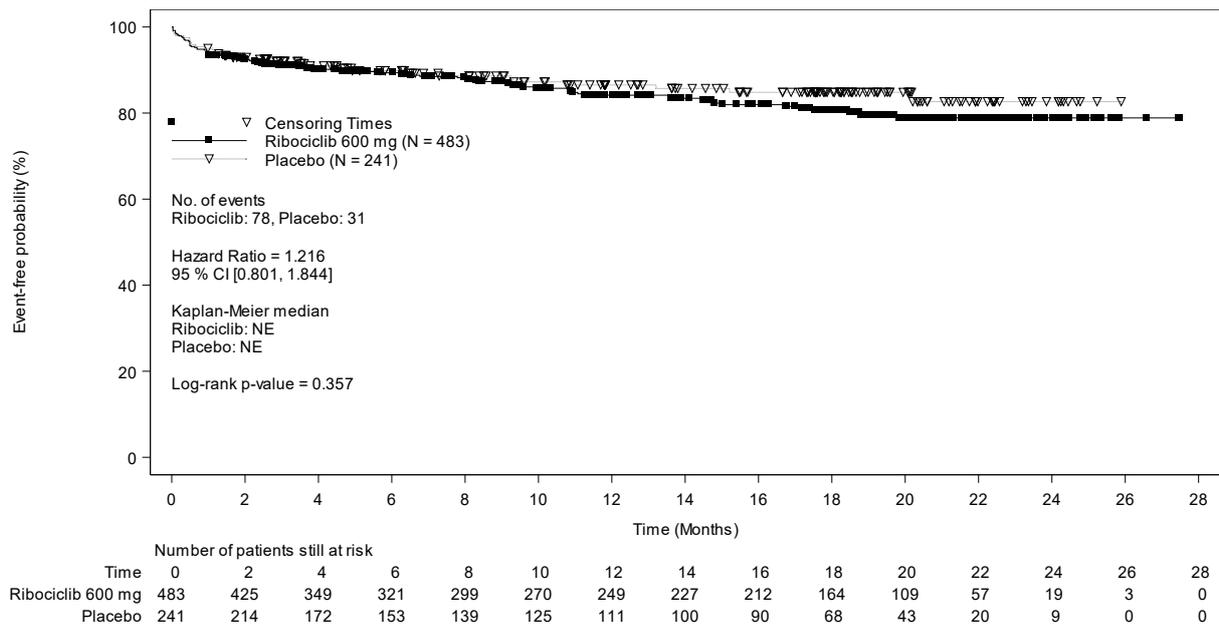


Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Appetit vermindert (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

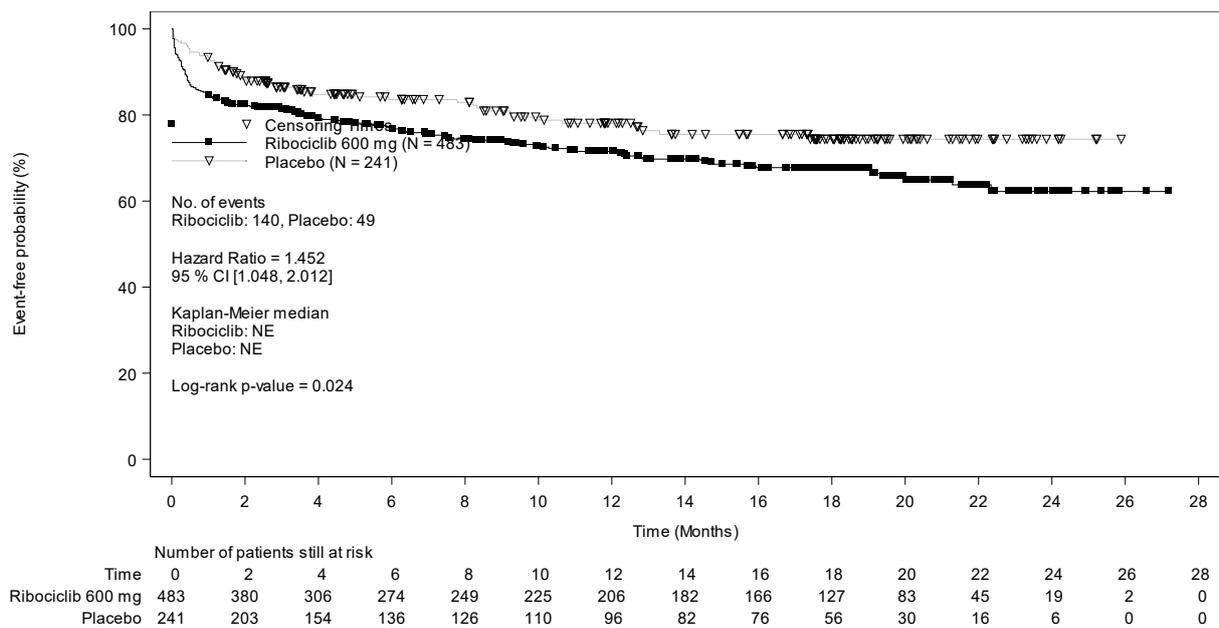


Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Diarrhö (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

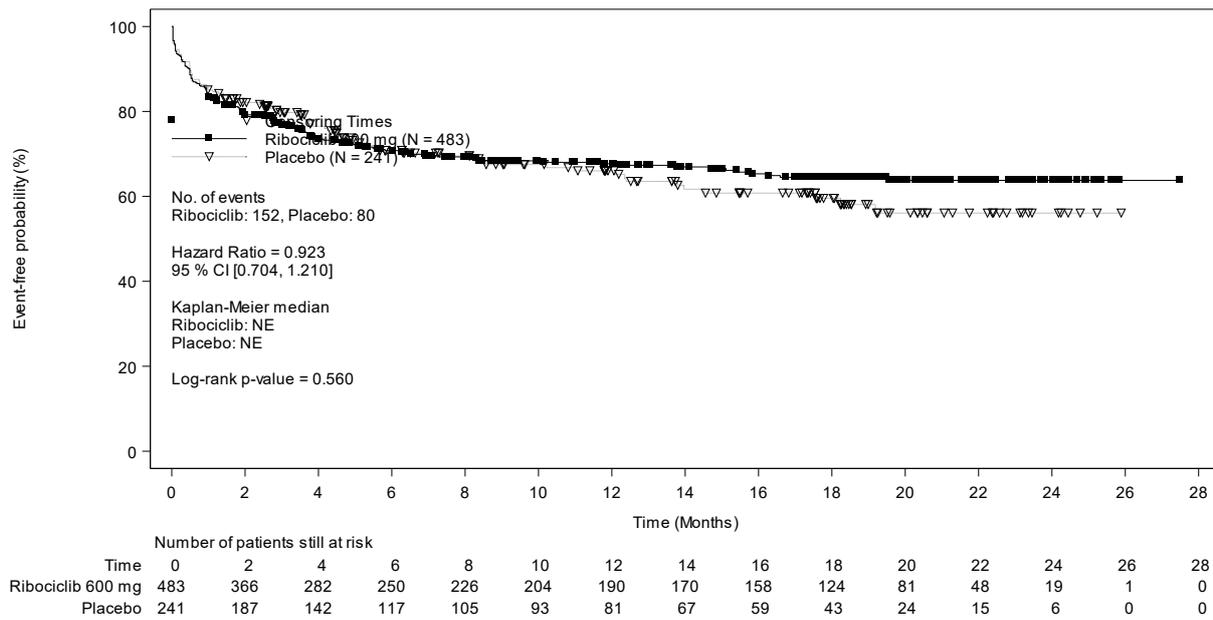


Abbildung 4-145: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Ermüdung (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

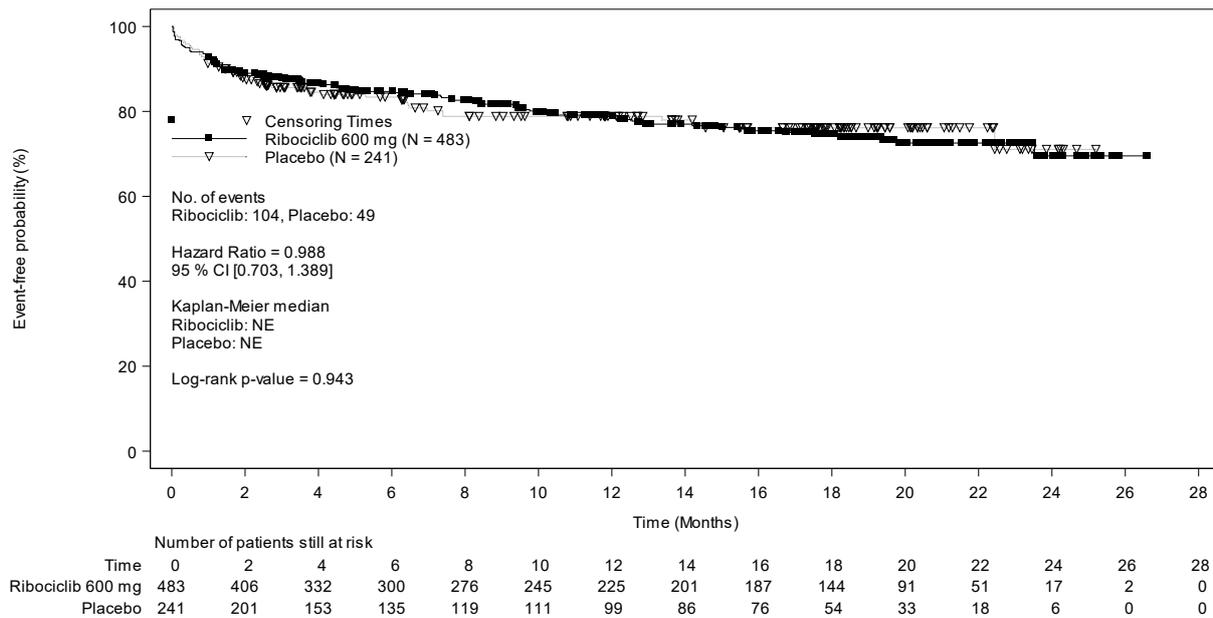


Abbildung 4-146: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Kopfschmerz (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

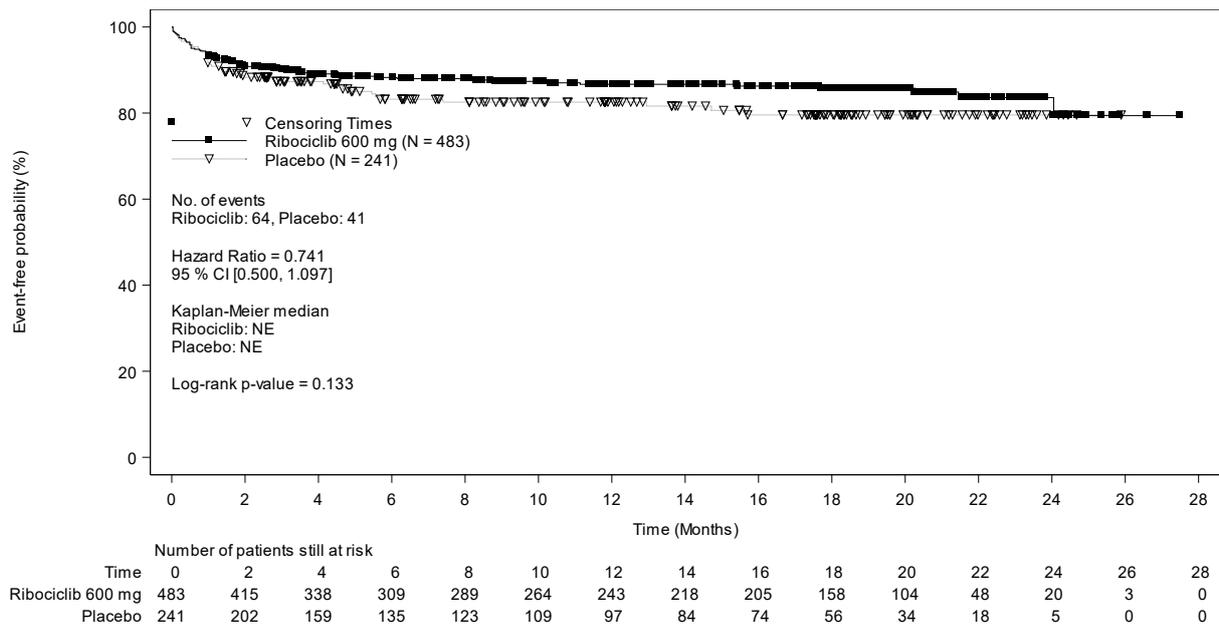


Abbildung 4-147: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Hitzewallung (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

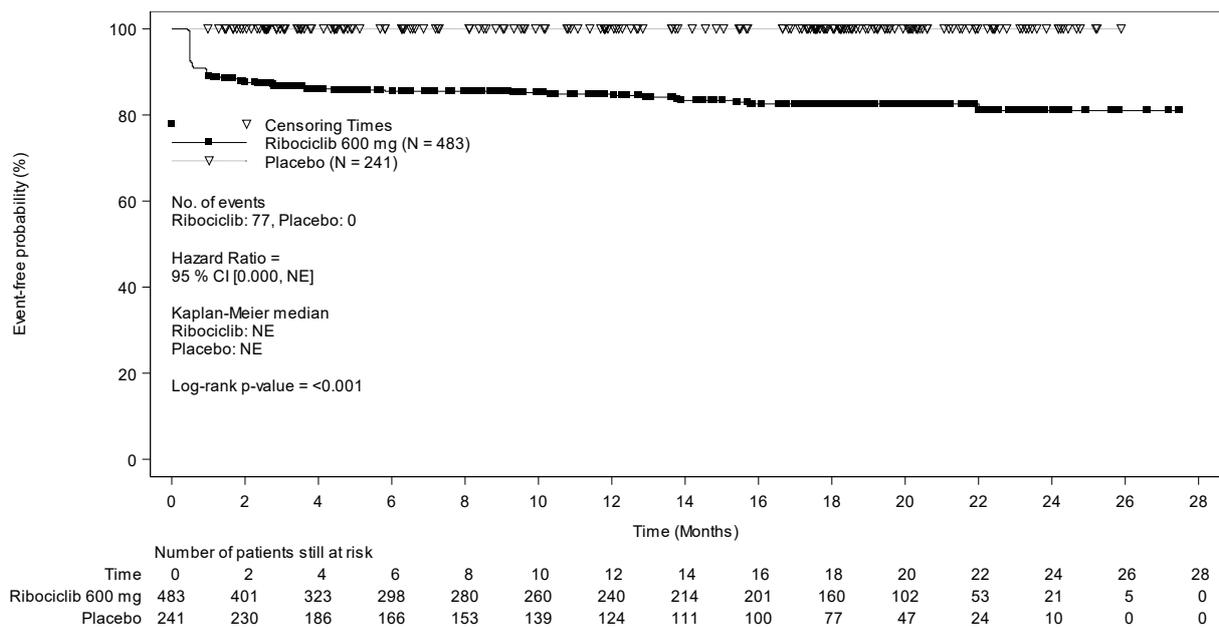


Abbildung 4-148: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Leukopenie (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

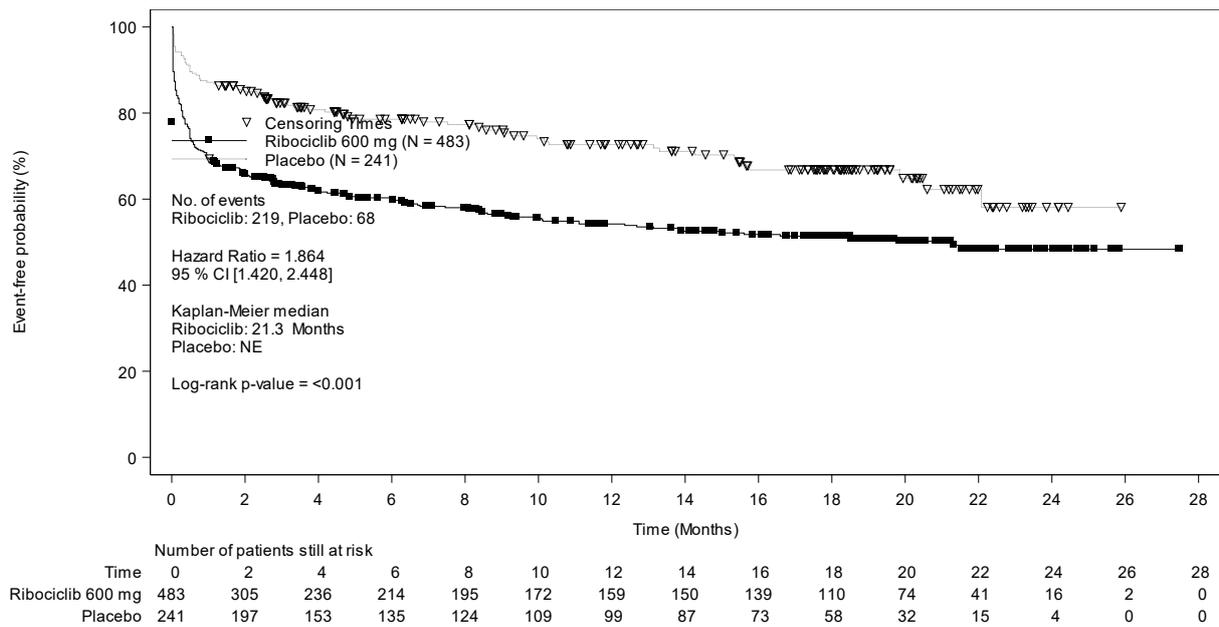


Abbildung 4-149: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Übelkeit (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

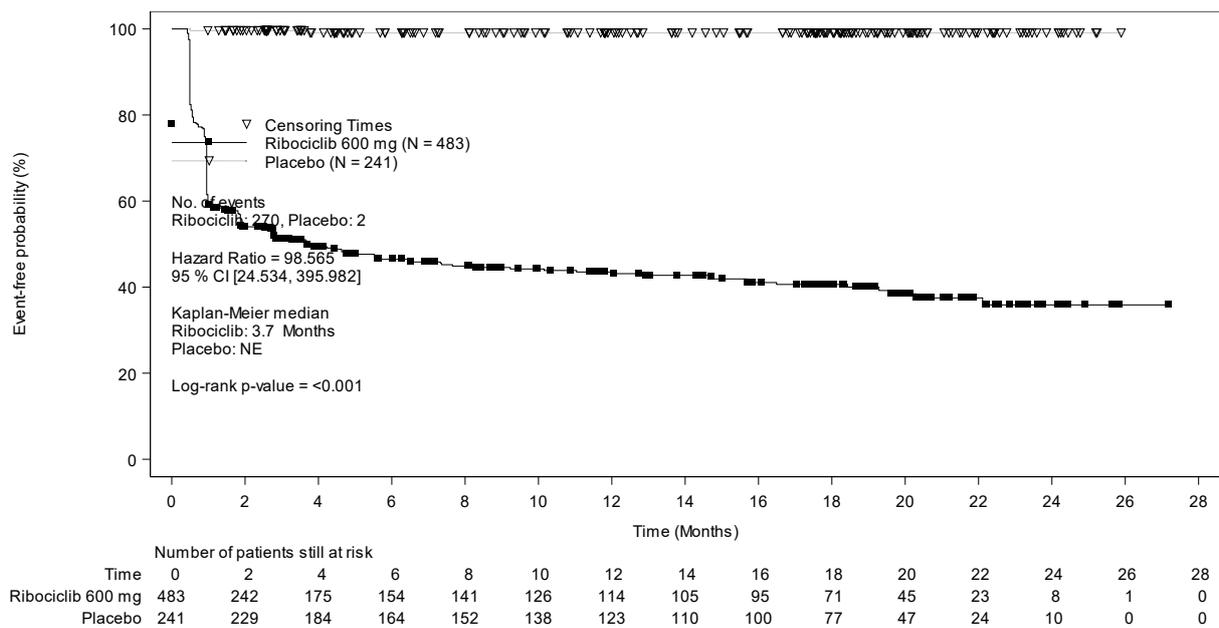


Abbildung 4-150: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Neutropenie (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

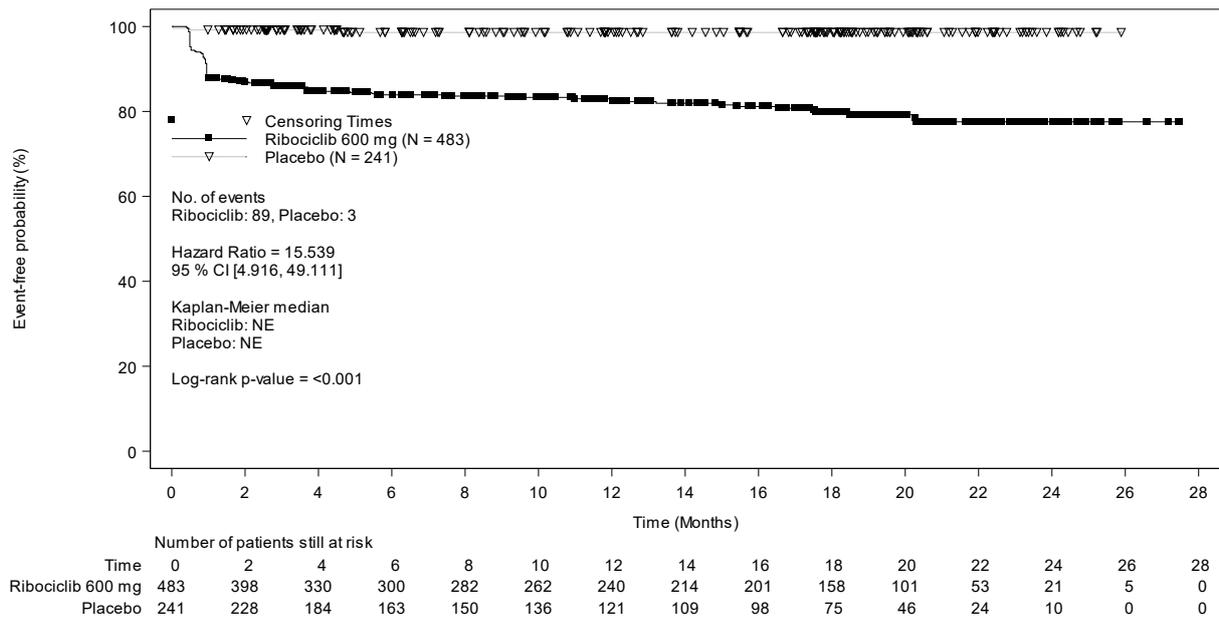


Abbildung 4-151: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

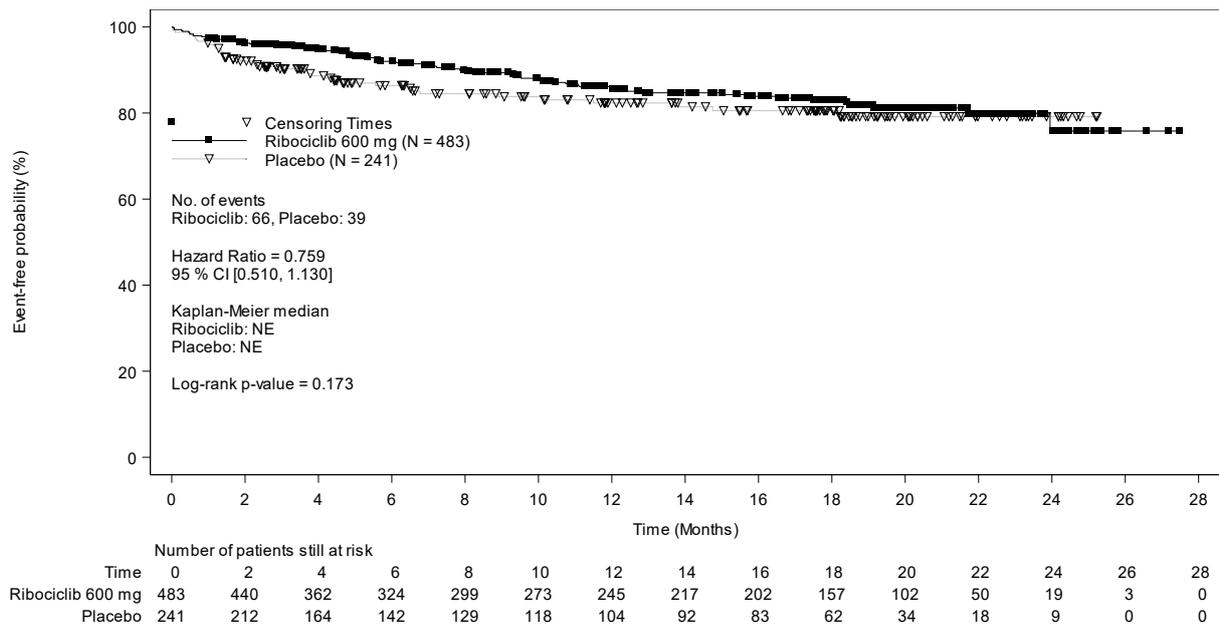


Abbildung 4-152: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schmerzen in den Extremitäten (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

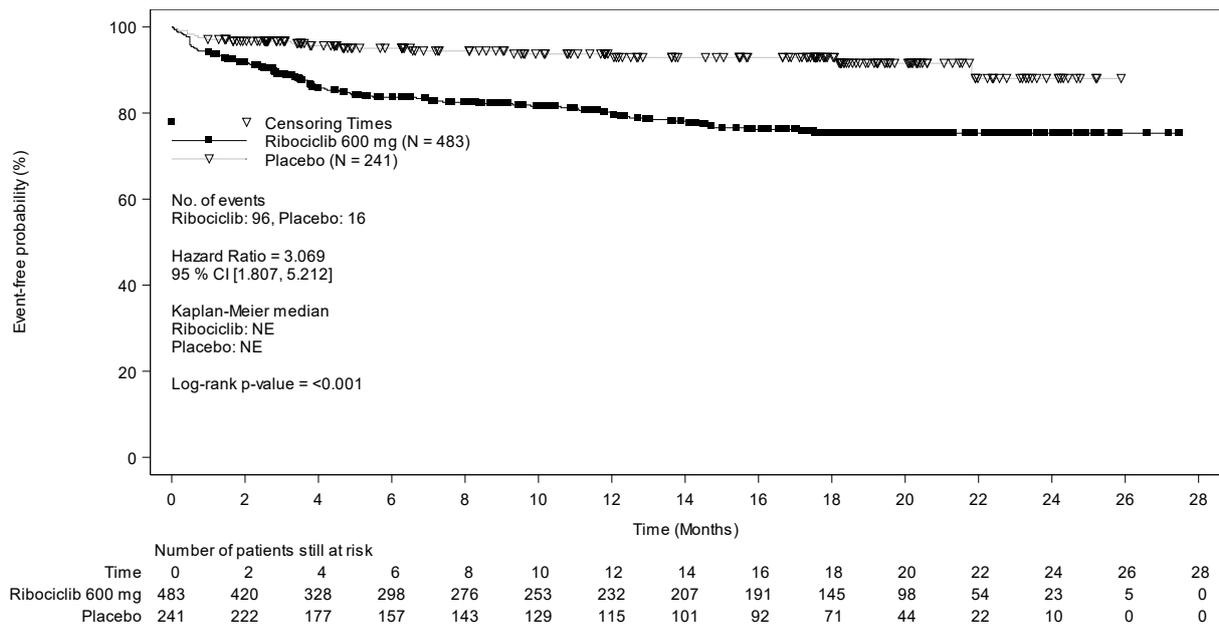


Abbildung 4-153: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Pruritus (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

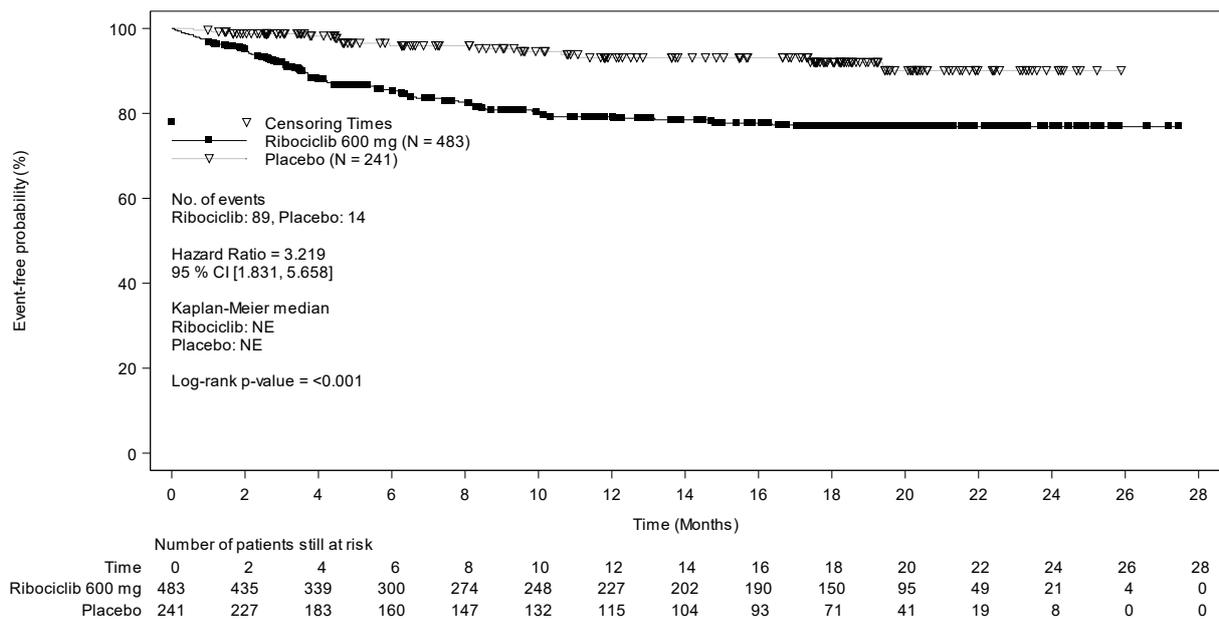


Abbildung 4-154: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Ausschlag (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

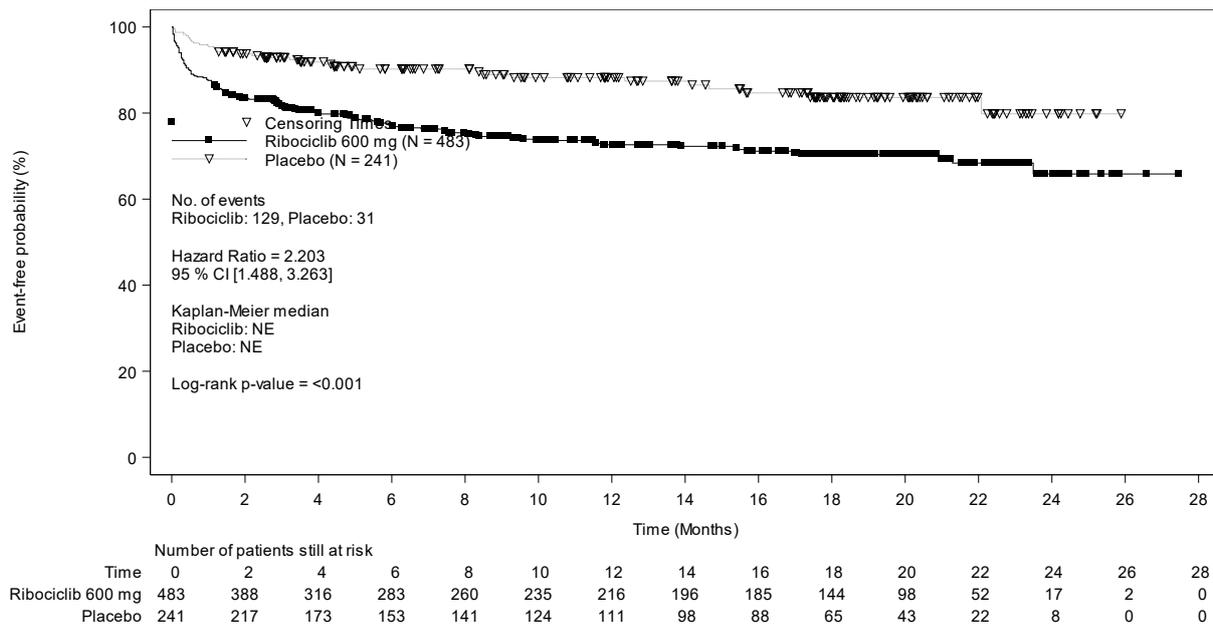


Abbildung 4-155: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erbrechen (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-97: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4) nach SOC

Verträglichkeit	MONALEESA-3	
	Ribociclib 600mg + Fulvestrant (N = 483)	Placebo + Fulvestrant (N = 241)
Datenschnitt 03. November 2017		
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	221/483 (45,8)	5/241 (2,1)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	15,7 [10,2; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	29,17 [12,02; 70,80]	
p-Wert [‡]	< 0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	30/483 (6,2)	7/241 (2,9)
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] [†]	2,10 [0,92; 4,77]	
p-Wert [‡]	0,072	

Verträglichkeit	MONALEESA-3	
	Ribociclib 600mg + Fulvestrant (N = 483)	Placebo + Fulvestrant (N = 241)
Datenschnitt 03. November 2017		
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	29/483 (6,0)	6/241 (2,5)
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] [†]	2,30 [0,95; 5,54]	
p-Wert [‡]	0,057	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Untersuchungen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	149/483 (30,8)	15/241 (6,2)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [25,8; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	5,59 [3,28; 9,51]	
p-Wert [‡]	< 0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	34/483 (7,0)	11/241 (4,6)
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 [95%-KI] [†]	1,46 [0,74; 2,88]	
p-Wert [‡]	0,277	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	23/483 (4,8)	15/241 (6,2)
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] [†]	0,66 [0,35; 1,28]	
p-Wert [‡]	0,218	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Gefäßerkrankungen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	27/483 (5,6)	12/241 (5,0)
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 [95%-KI] [†]	1,03 [0,52; 2,05]	
p-Wert [‡]	0,923	
Dargestellt sind schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4) nach SOC mit einer Häufigkeit von $\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm		

Verträglichkeit	MONALEESA-3	
	Ribociclib 600mg + Fulvestrant (N = 483)	Placebo + Fulvestrant (N = 241)
Datenschnitt 03. November 2017		
† Hazard-Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger endokriner Therapie (keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation vs. maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation) gemäß IRT. ‡ p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger endokriner Therapie (keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation vs. maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation) gemäß IRT. Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; IRT, Interactive Response Technology; KI, Konfidenzintervall; N, Anzahl der Patientinnen in der Sicherheitspopulation; n. e., nicht erreicht; SOC, System Organ Class		

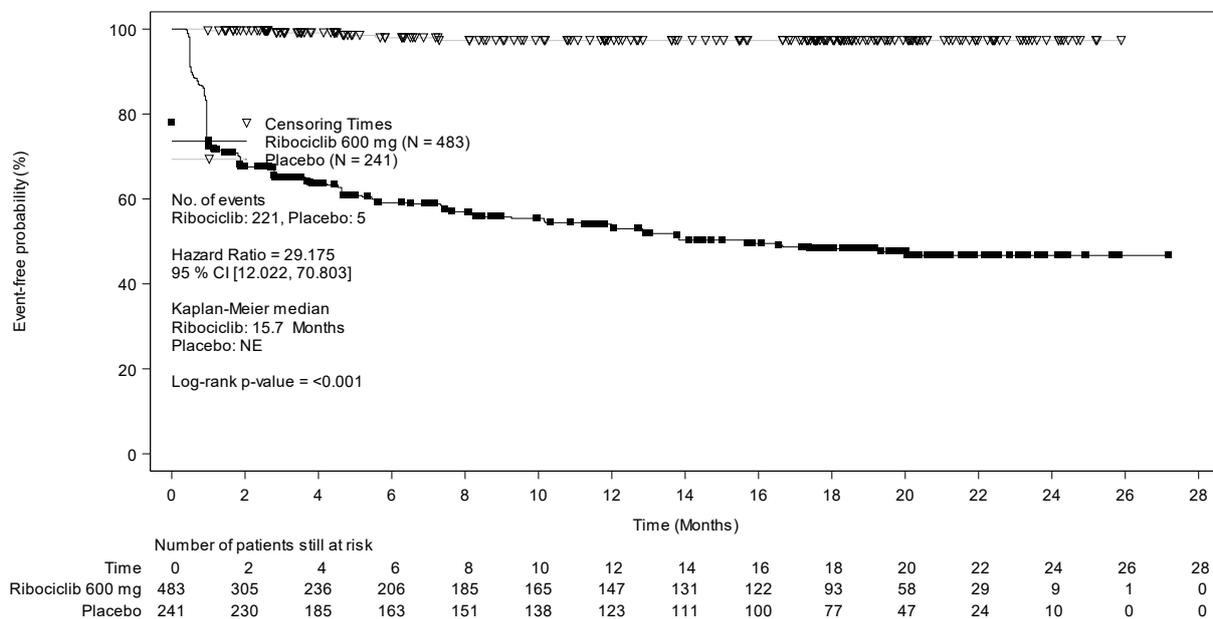


Abbildung 4-156: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

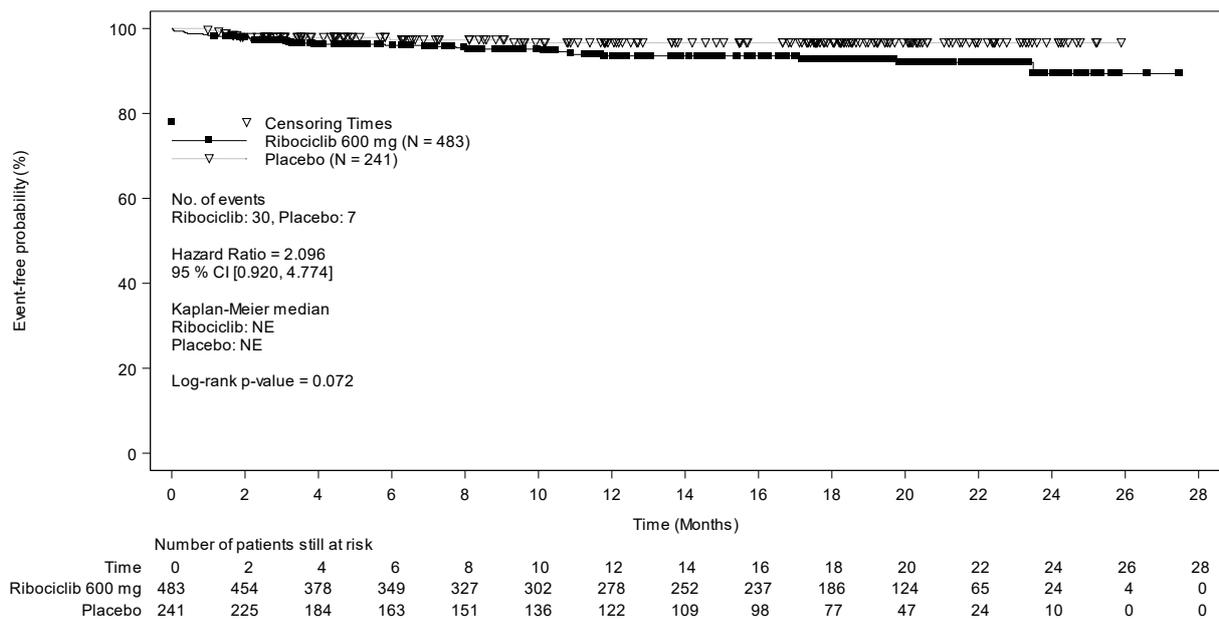


Abbildung 4-157: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

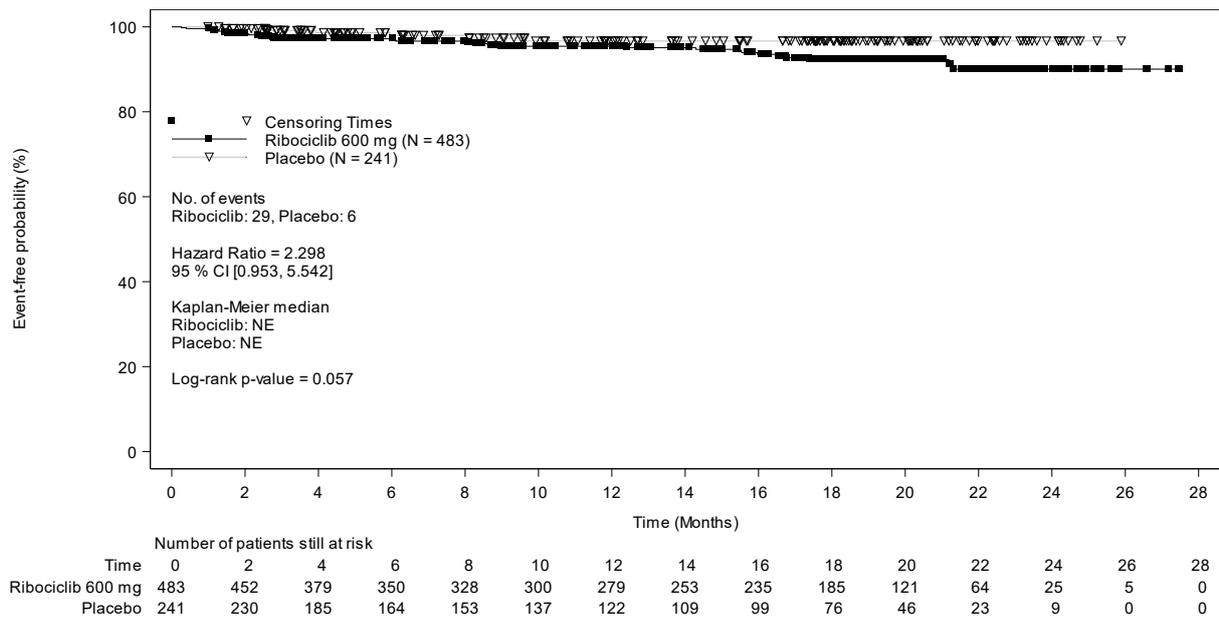


Abbildung 4-158: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

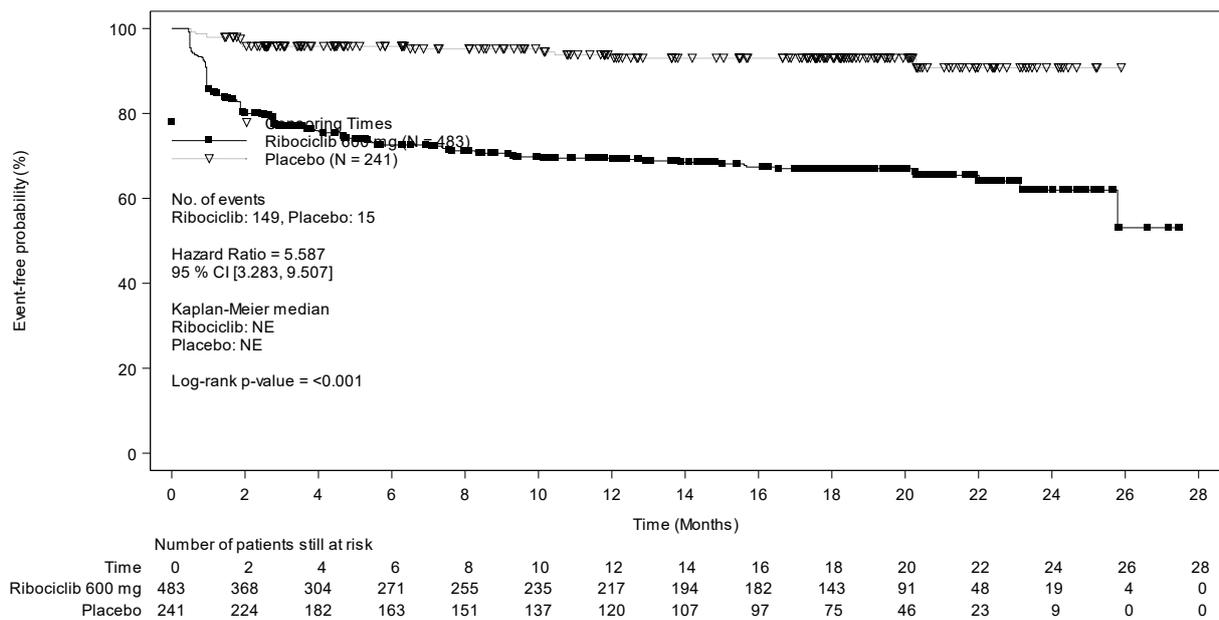


Abbildung 4-159: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Untersuchungen (SOC, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

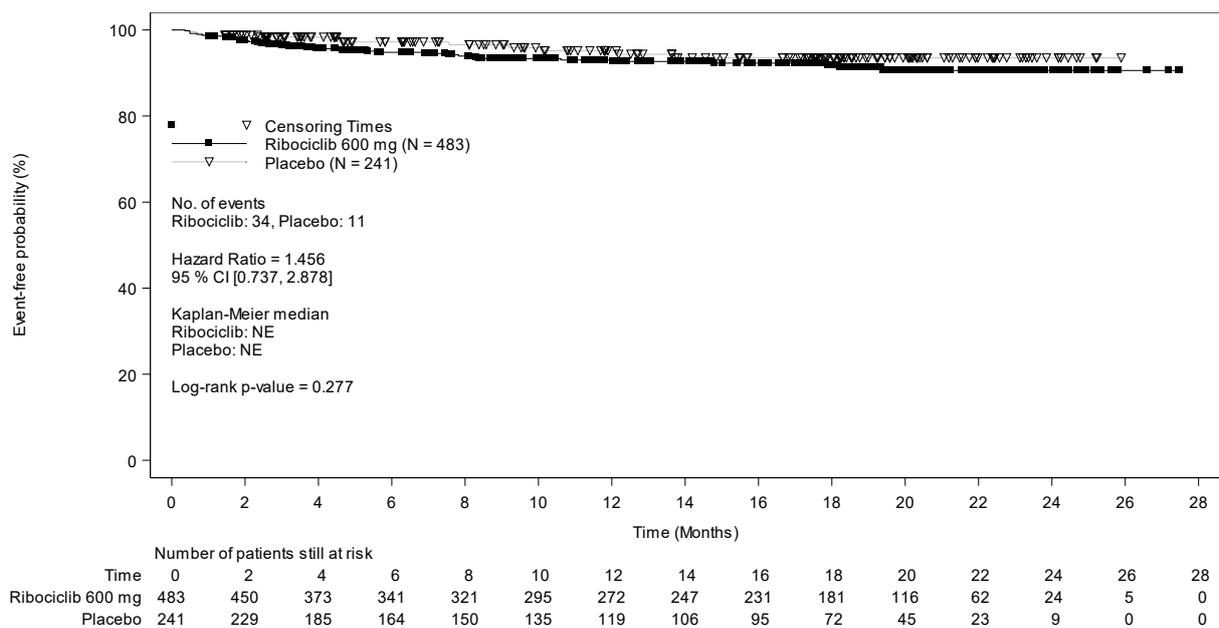


Abbildung 4-160: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

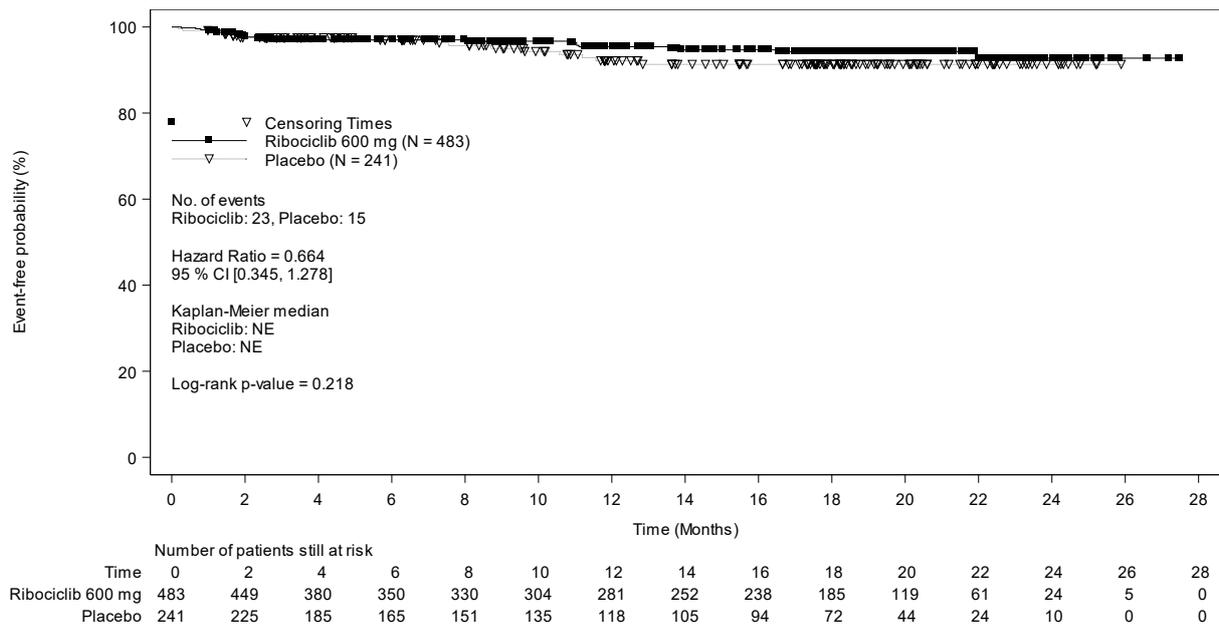


Abbildung 4-161: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

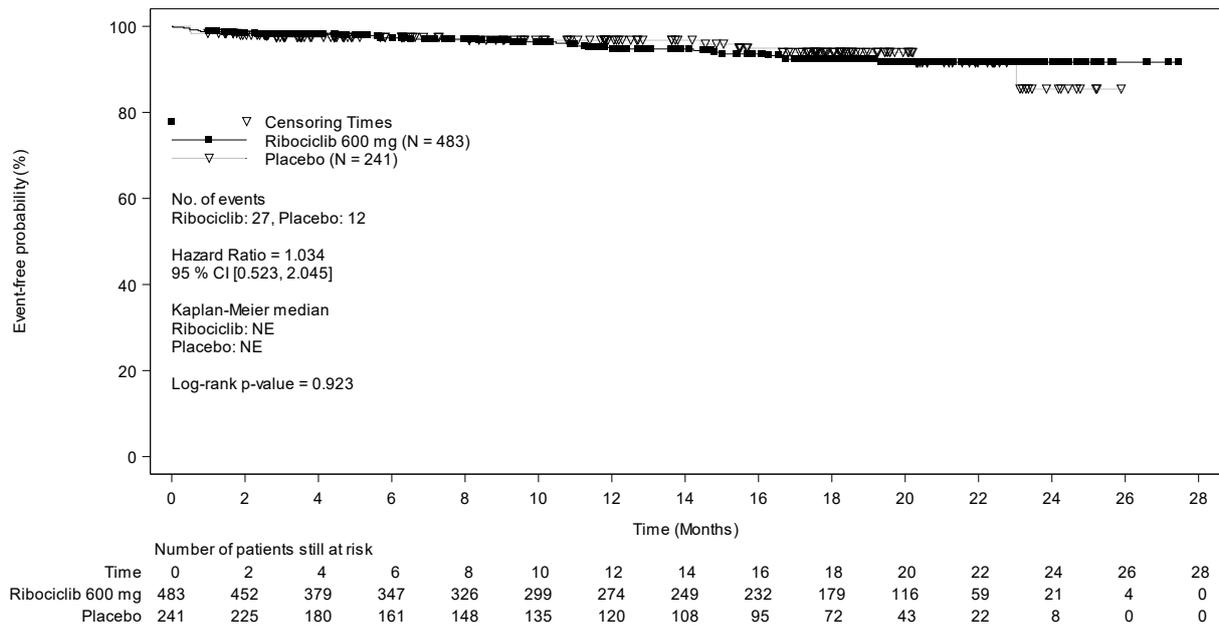


Abbildung 4-162: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Gefäßerkrankungen (SOC, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-98: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4) nach PT

Verträglichkeit	MONALEESA-3	
	Ribociclib 600mg + Fulvestrant (N = 483)	Placebo + Fulvestrant (N = 241)
Datenschnitt 03. November 2017		
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Alaninaminotransferase erhöht		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	41/483 (8,5)	1/241 (0,4)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [25,8; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	20,14 [2,77; 146,51]	
p-Wert [‡]	< 0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Aspartataminotransferase erhöht		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	29/483 (6,0)	2/241 (0,8)
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 [95%-KI] [†]	7,11 [1,70; 29,84]	
p-Wert [‡]	0,002	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Leukopenie		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	27/483 (5,6)	0/241 (0,0)
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 [95%-KI] [†]	n.e. [0,00; n.e.]	
p-Wert [‡]	< 0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Neutropenie		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	205/483 (42,4)	0/241 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [12,8; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	n.e. [0,00; n.e.]	
p-Wert [‡]	< 0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Neutrophilenzahl erniedrigt		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	69/483 (14,3)	0/241 (0,0)
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 [95%-KI] [†]	n.e. [0,00; n.e.]	
p-Wert [‡]	< 0,001	

Verträglichkeit	MONALEESA-3	
	Ribociclib 600mg + Fulvestrant (N = 483)	Placebo + Fulvestrant (N = 241)
Datenschnitt 03. November 2017		
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Leukozytenzahl erniedrigt		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	34/483 (7,0)	0/241 (0,0)
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 [95%-KI] [†]	n.e. [0,00; n.e.]	
p-Wert [‡]	< 0,001	
Dargestellt sind schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4) nach PT mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm		
[†] Hazard-Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger endokriner Therapie (keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation vs. maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation) gemäß IRT.		
[‡] p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger endokriner Therapie (keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation vs. maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation) gemäß IRT.		
Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; IRT, Interactive Response Technology; KI, Konfidenzintervall; N, Anzahl der Patientinnen in der Sicherheitspopulation; n. e., nicht erreicht; PT, Preferred Term		

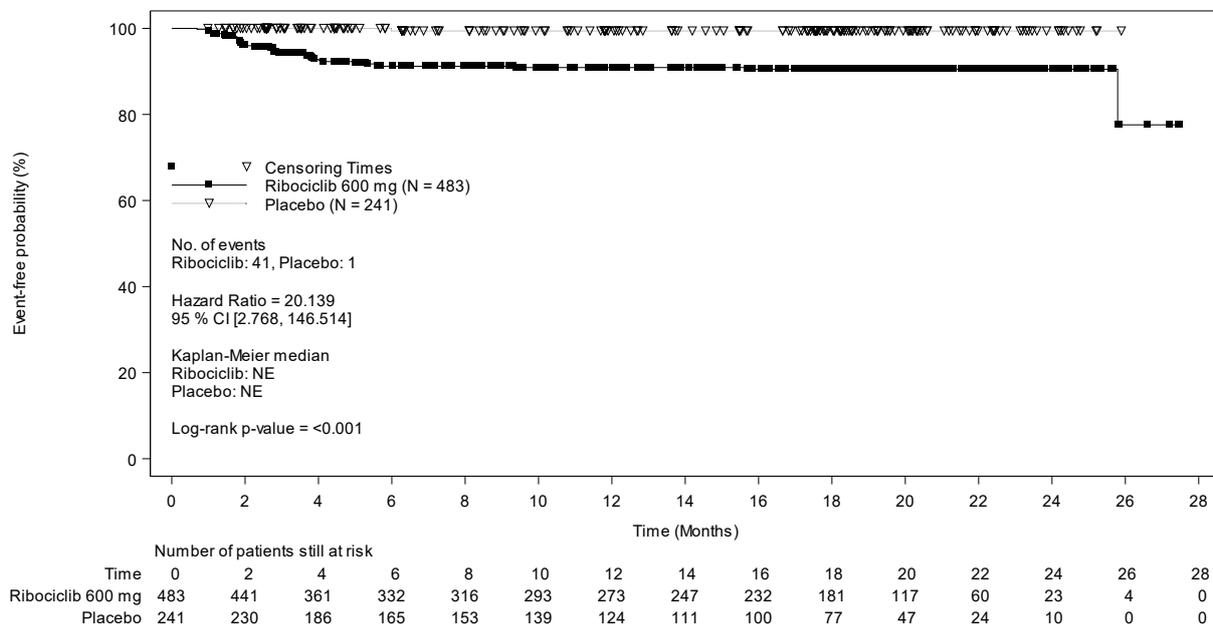


Abbildung 4-163: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Alaninaminotransferase erhöht (PT, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

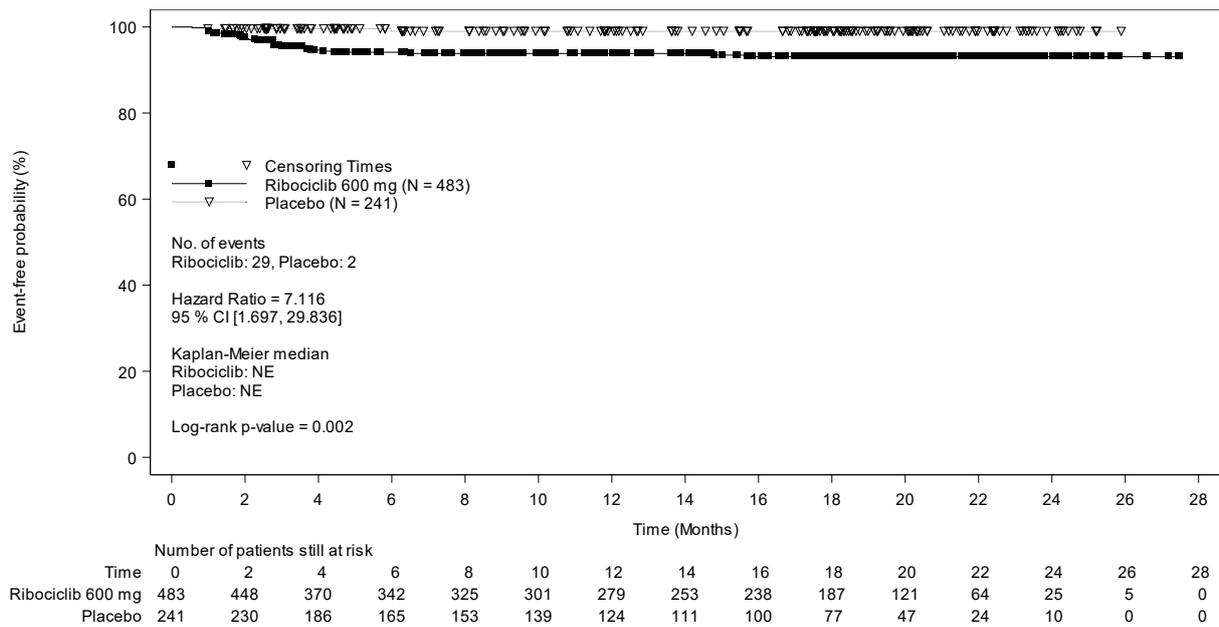


Abbildung 4-164: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Aspartataminotransferase erhöht (PT, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

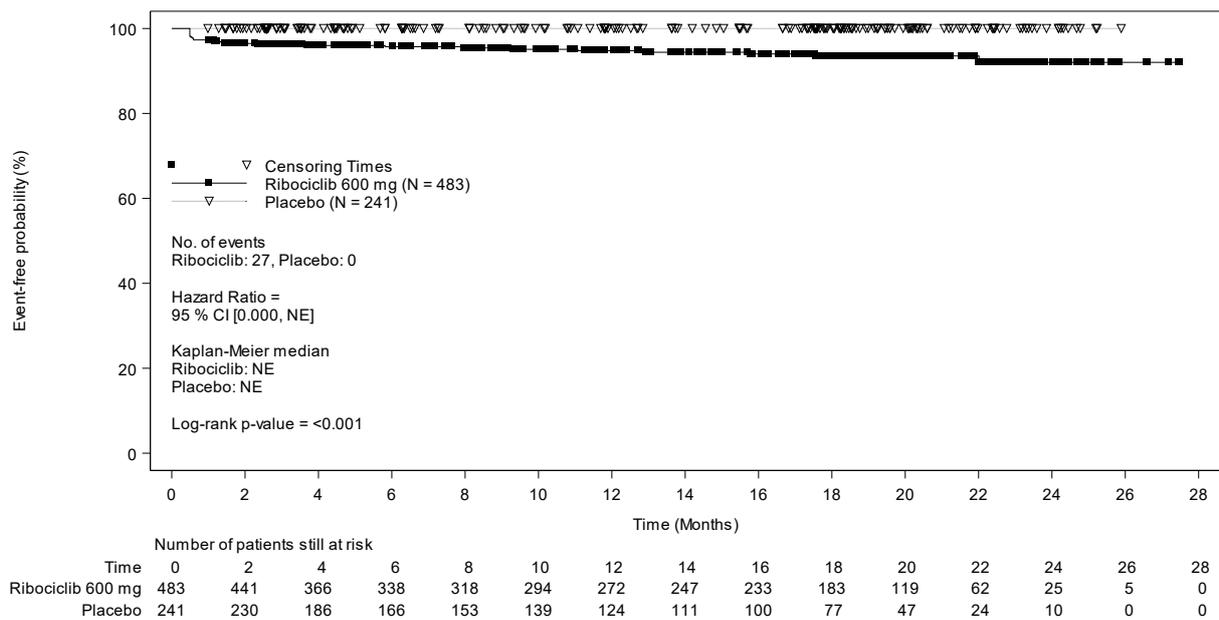


Abbildung 4-165: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Leukopenie (PT, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

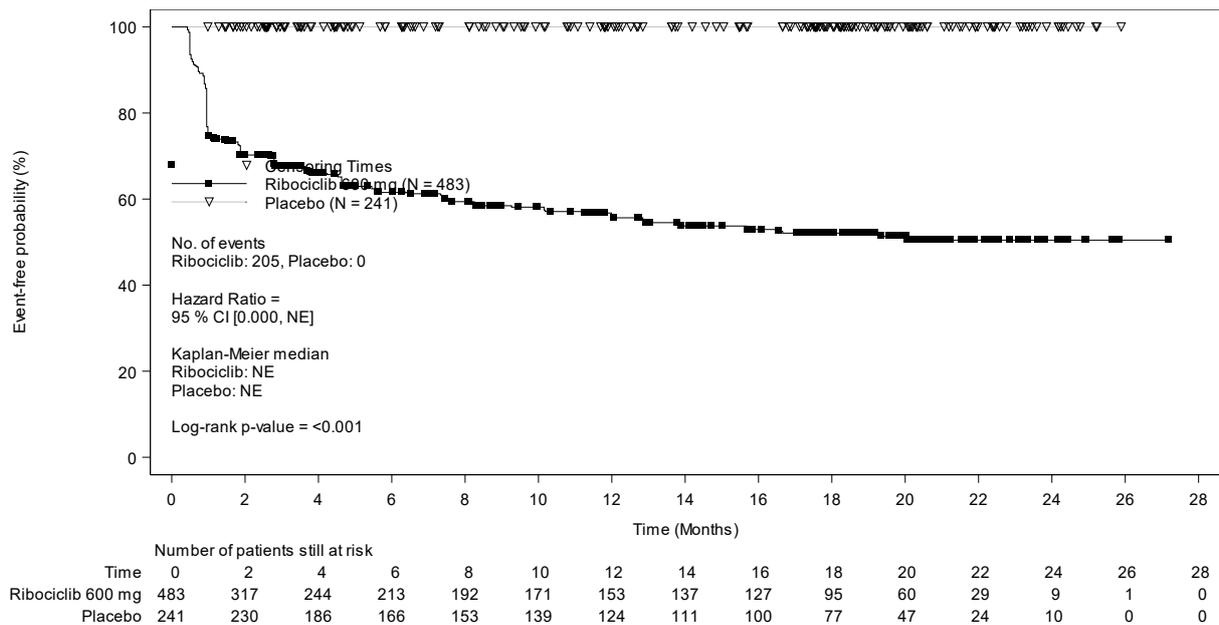


Abbildung 4-166: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Neutropenie (PT, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

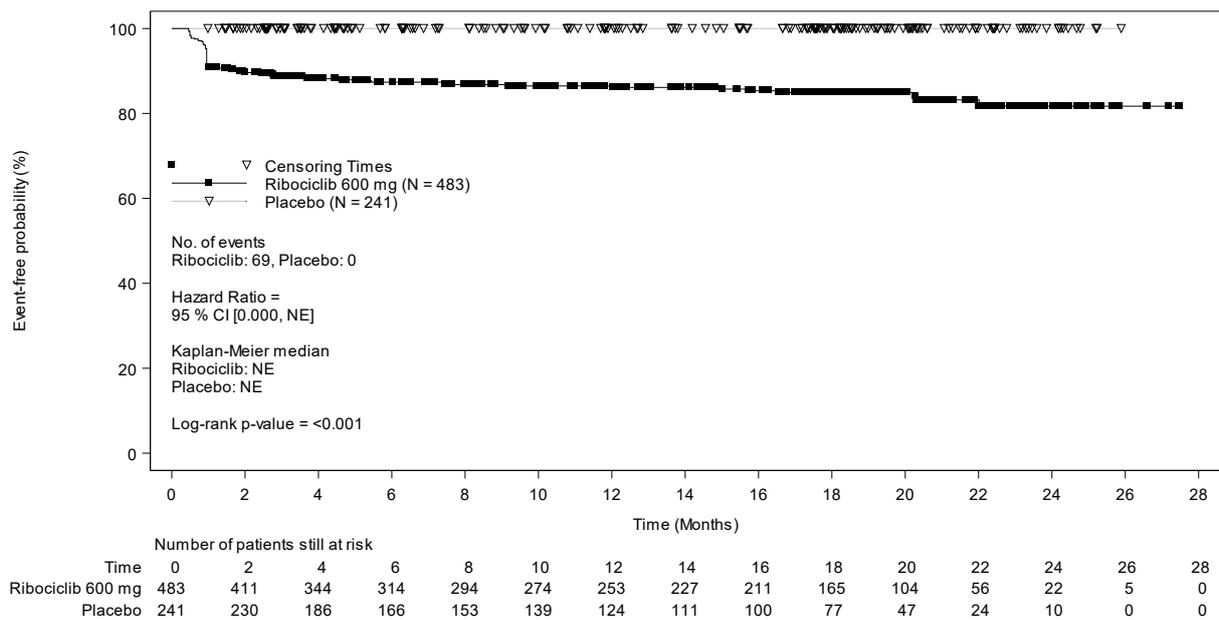


Abbildung 4-167: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Neutrophilenzahl erniedrigt (PT, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

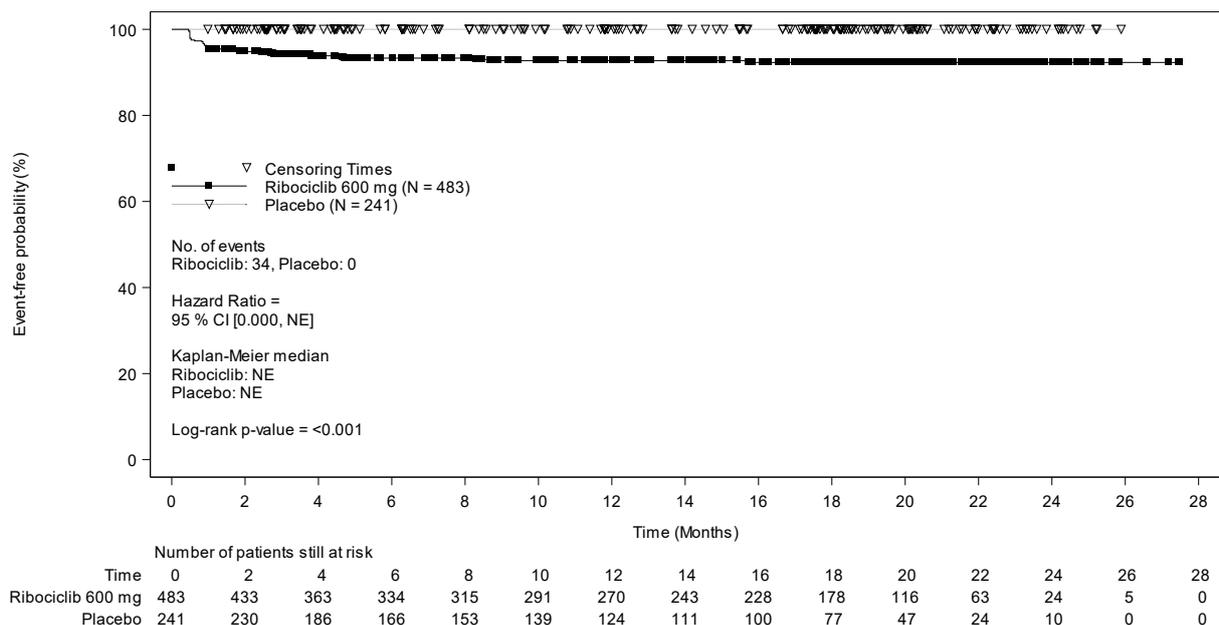


Abbildung 4-168: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Leukozytenzahl erniedrigt (PT, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-99: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC

Verträglichkeit	MONALEESA-3	
	Ribociclib 600mg + Fulvestrant (N = 483)	Placebo + Fulvestrant (N = 241)
Datenschnitt 03. November 2017		
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	19/483 (3,9)	0/241 (0,0)
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 [95%-KI]†	1,71 · 10 ⁷ [0,00; n.e.]	
p-Wert‡	0,002	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Herzerkrankungen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	16/483 (3,3)	3/241 (1,2)
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]†	2,34 [0,68; 8,05]	
p-Wert‡	0,166	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	24/483 (5,0)	4/241 (1,7)
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 [95%-KI]†	2,83 [0,98; 8,16]	
p-Wert‡	0,045	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	17/483 (3,5)	3/241 (1,2)
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]†	2,74 [0,80; 9,36]	
p-Wert‡	0,094	

Verträglichkeit	MONALEESA-3	
	Ribociclib 600mg + Fulvestrant (N = 483)	Placebo + Fulvestrant (N = 241)
Datenschnitt 03. November 2017		
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	29/483 (6,0)	6/241 (2,5)
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] [†]	2,16 [0,89; 5,22]	
p-Wert [‡]	0,079	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	14/483 (2,9)	4/241 (1,7)
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 [95%-KI] [†]	1,69 [0,56; 5,14]	
p-Wert [‡]	0,348	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Untersuchungen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	13/483 (2,7)	2/241 (0,8)
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 [95%-KI] [†]	3,08 [0,69; 13,69]	
p-Wert [‡]	0,119	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	11/483 (2,3)	3/241 (1,2)
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] [†]	1,74 [0,48; 6,23]	
p-Wert [‡]	0,392	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Gutartige, bösartige und unspezifische Neoplasien (einschließlich Zysten und Polypen)		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	6/483 (1,2)	6/241 (2,5)
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] [†]	0,47 [0,15; 1,46]	
p-Wert [‡]	0,180	

Verträglichkeit	MONALEESA-3	
	Ribociclib 600mg + Fulvestrant (N = 483)	Placebo + Fulvestrant (N = 241)
Datenschnitt 03. November 2017		
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen des Nervensystems		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	18/483 (3,7)	3/241 (1,2)
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] [†]	2,83 [0,83; 9,61]	
p-Wert [‡]	0,082	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	12/483 (2,5)	0/241 (0,0)
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 [95%-KI] [†]	1,73·10 ⁷ [0,000; n.e.]	
p-Wert [‡]	0,015	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	20/483 (4,1)	12/241 (5,0)
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 [95%-KI] [†]	0,76 [0,37; 1,57]	
p-Wert [‡]	0,462	
Dargestellt sind schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC mit einer Häufigkeit von ≥ 2 % in mindestens einem Studienarm		
[†] Hazard-Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger endokriner Therapie (keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation vs. maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation) gemäß IRT.		
[‡] p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger endokriner Therapie (keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation vs. maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation) gemäß IRT.		
Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall; IRT, Interactive Response Technology; N, Anzahl der Patientinnen in der Sicherheitspopulation; n. e., nicht erreicht; SOC, System Organ Class		

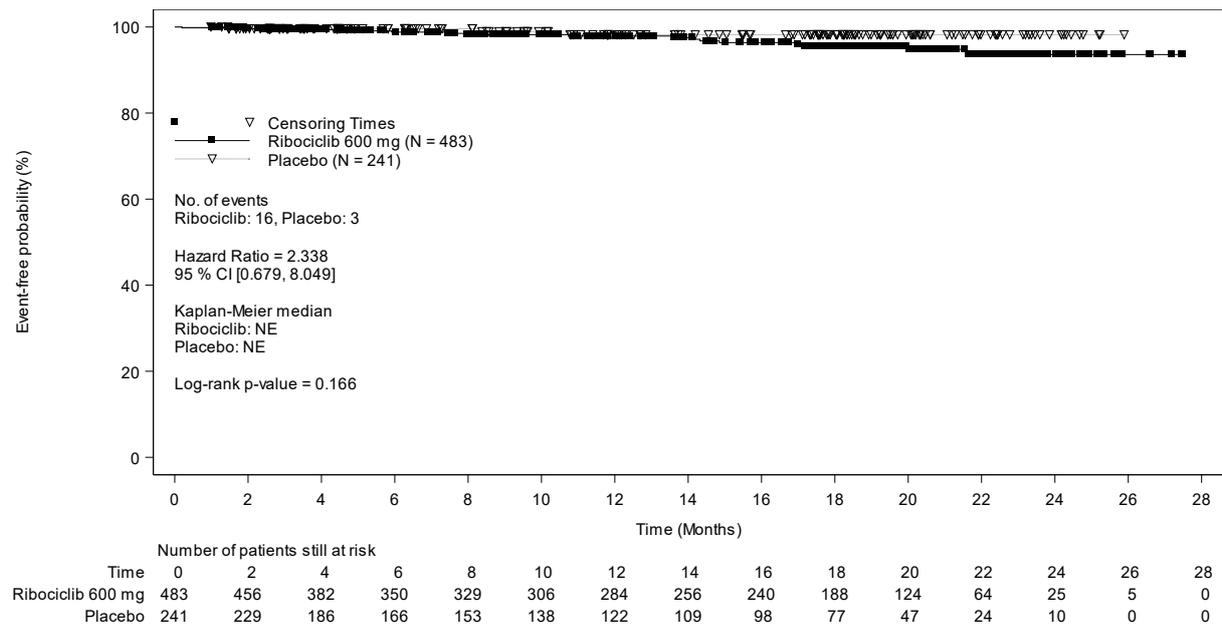


Abbildung 4-169: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Herzerkrankungen (SOC, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

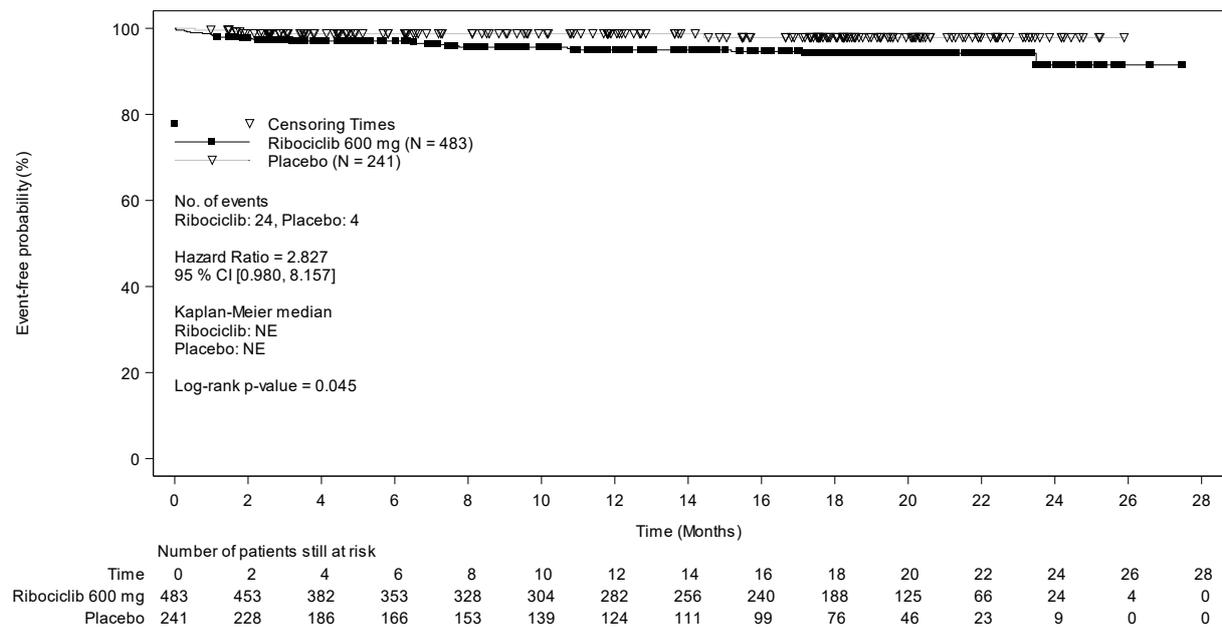


Abbildung 4-170: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

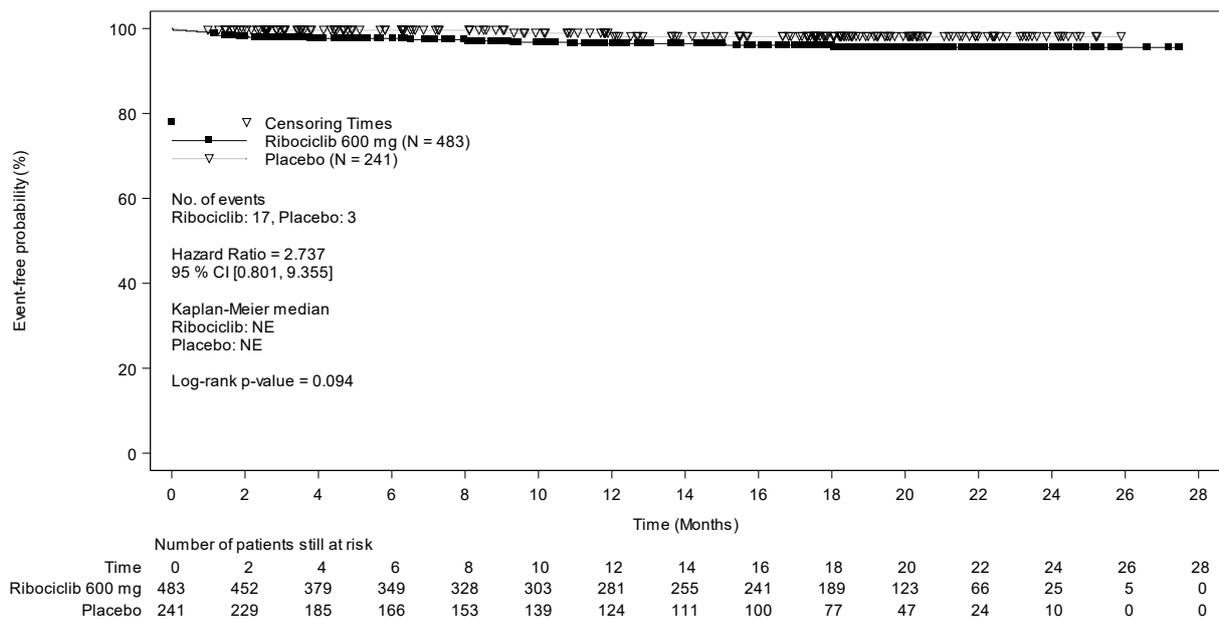


Abbildung 4-171: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

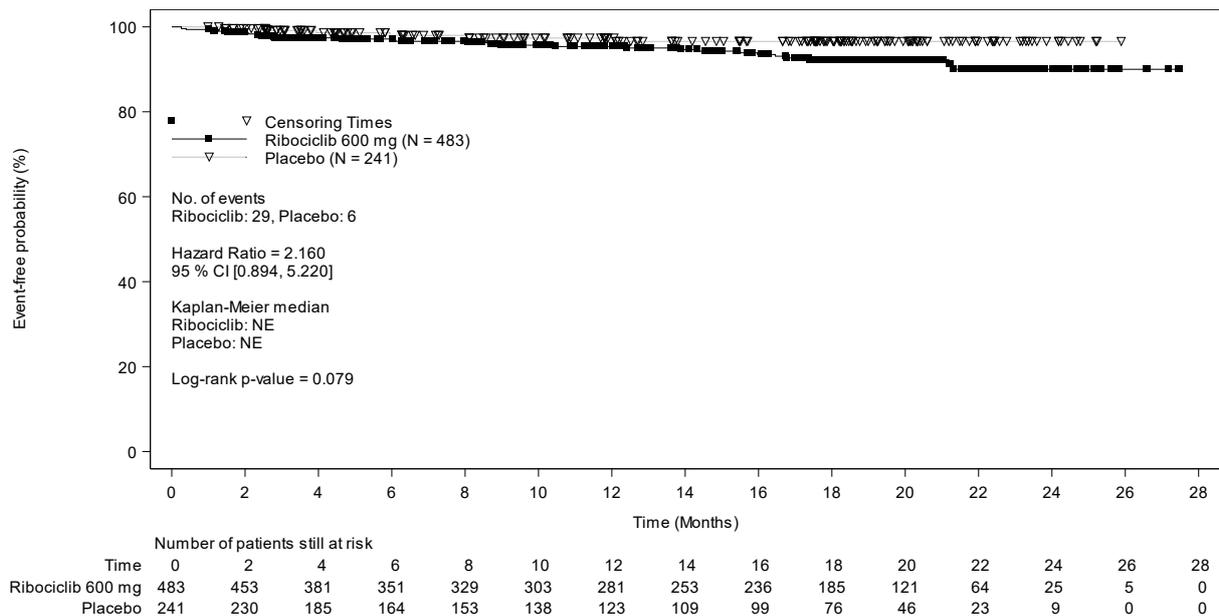


Abbildung 4-172: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

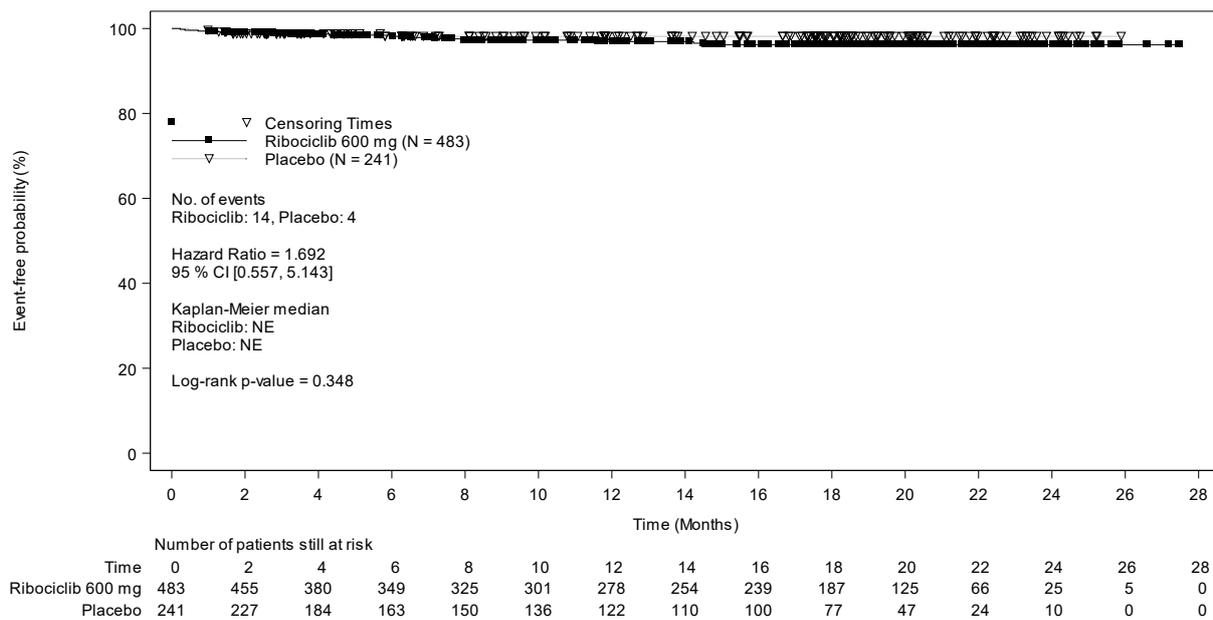


Abbildung 4-173: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

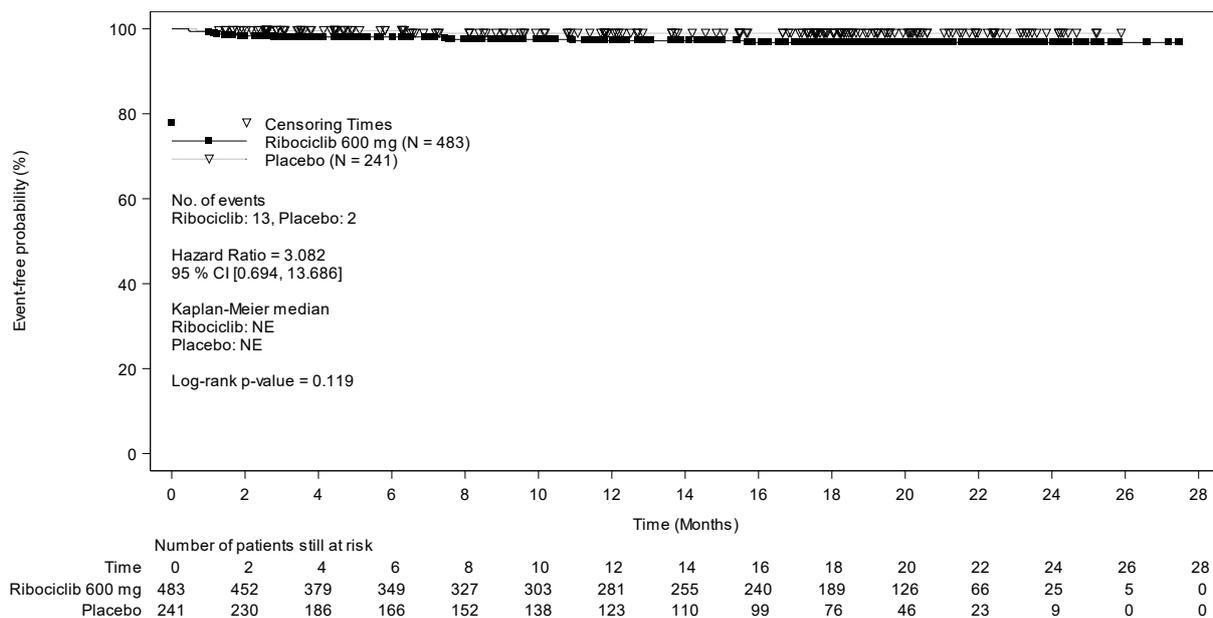


Abbildung 4-174: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Untersuchungen (SOC, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

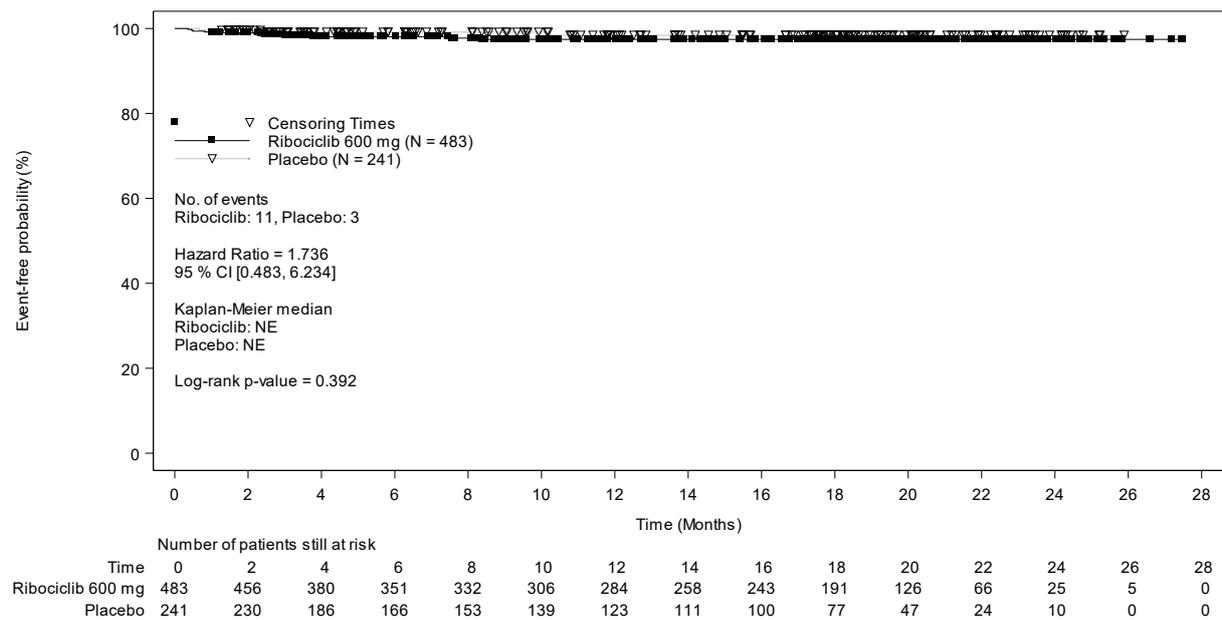


Abbildung 4-175: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

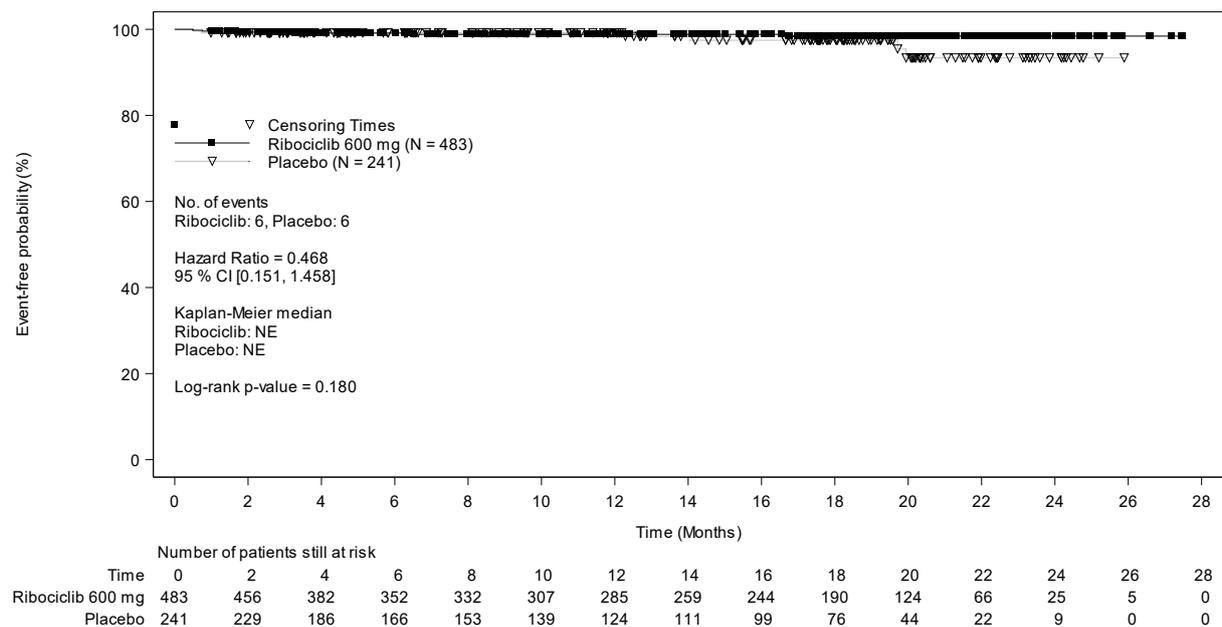


Abbildung 4-176: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Gutartige, bösartige und unspezifische Neoplasien (einschließlich Zysten und Polypen) (SOC, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

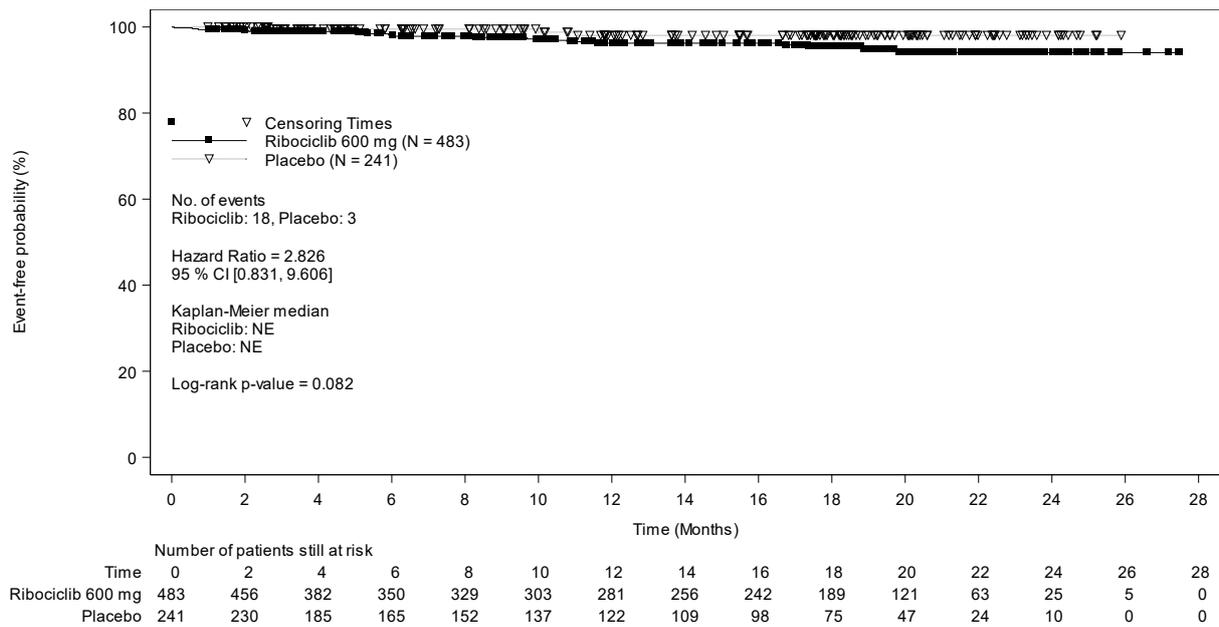


Abbildung 4-177: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

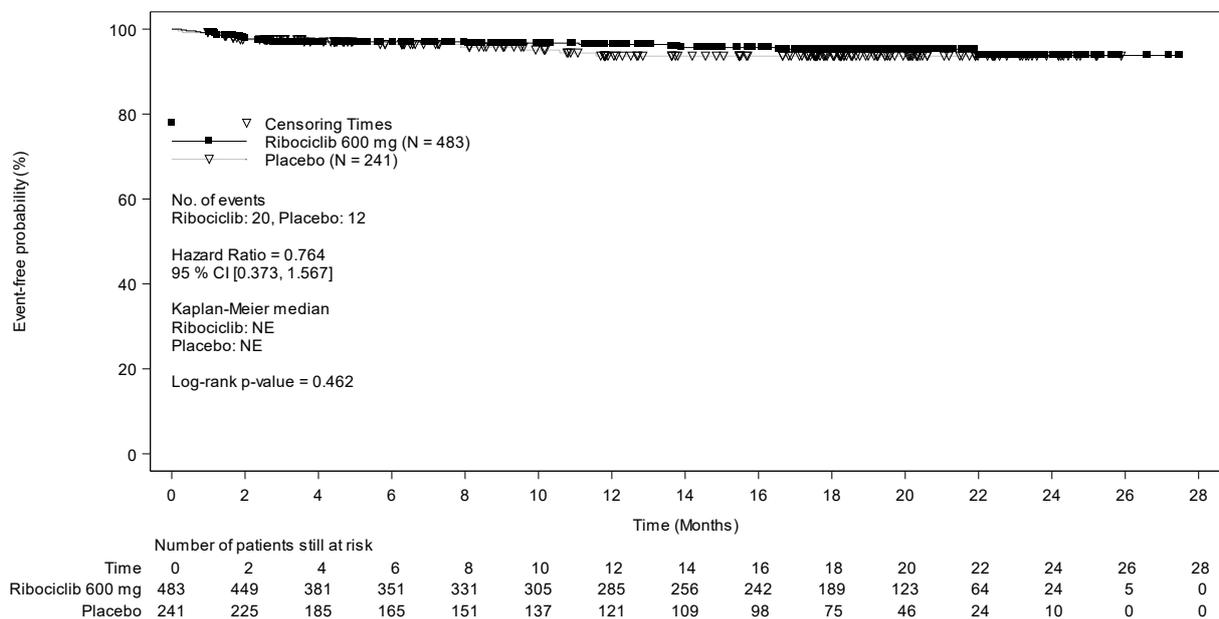


Abbildung 4-178: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-100: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach PT

Verträglichkeit	MONALEESA-3	
	Ribociclib 600mg + Fulvestrant (N = 483)	Placebo + Fulvestrant (N = 241)
Datenschnitt 03. November 2017		
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Dyspnoe		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	6/483 (1,2)	5/241 (2,1)
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] [†]	0,54 [0,16; 1,77]	
p-Wert [‡]	0,299	
Dargestellt sind schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach PT mit einer Häufigkeit von ≥ 2 % in mindestens einem Studienarm		
[†] Hazard-Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger endokriner Therapie (keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation vs. maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation) gemäß IRT.		
[‡] p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger endokriner Therapie (keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation vs. maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation) gemäß IRT.		
Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; IRT, Interactive Response Technology; KI, Konfidenzintervall; N, Anzahl der Patientinnen in der Sicherheitspopulation; n. e., nicht erreicht; PT, Preferred Term		

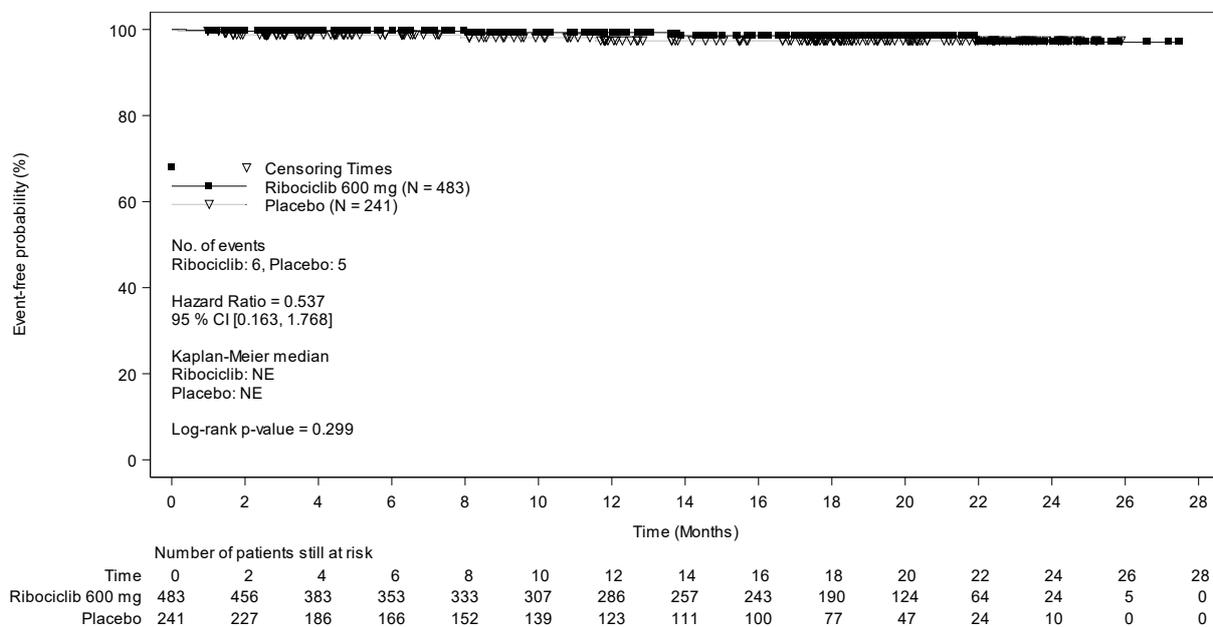


Abbildung 4-179: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Dyspnoe (PT, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-101: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC

Verträglichkeit	MONALEESA-3	
	Datenschnitt 03. November 2017	
	Ribociclib 600mg + Fulvestrant (N = 483)	Placebo + Fulvestrant (N = 241)
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Untersuchungen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	33/483 (6,8)	1/241 (0,4)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [26,0; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	15,68 [2,14; 114,82]	
p-Wert [‡]	<0,001	
<p>Dargestellt sind unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC mit einer Häufigkeit von ≥ 2 % in mindestens einem Studienarm</p> <p>Therapieabbruch definiert als Beendigung der Therapie mit Ribociclib bzw. Placebo, eine alleinige Beendigung der Fulvestrant-Behandlung war im Rahmen der Studie nicht gestattet.</p> <p>[†] Hazard-Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger endokriner Therapie (keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation vs. maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation) gemäß IRT.</p> <p>[‡] p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger endokriner Therapie (keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation vs. maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation) gemäß IRT.</p> <p>Abkürzungen: IRT, Interactive Response Technology; KI, Konfidenzintervall; N, Anzahl der Patientinnen in der Sicherheitspopulation; n. e., nicht erreicht; SOC, System Organ Class</p>		

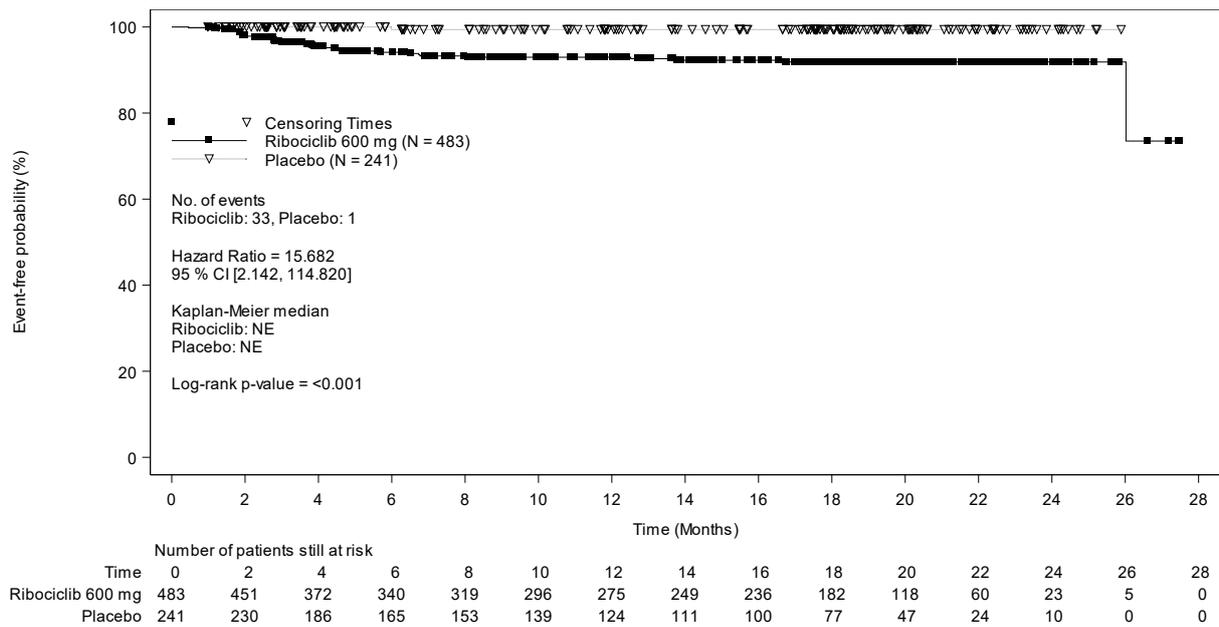


Abbildung 4-180: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Untersuchungen (SOC, Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-102: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, nach PT

Verträglichkeit	MONALEESA-3	
	Ribociclib 600mg + Fulvestrant (N = 483)	Placebo + Fulvestrant (N = 241)
Datenschnitt 03. November 2017		
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Alaninaminotransferase erhöht		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	22/483 (4,6)	0/241 (0,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [26,2; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	n.e. [0,00; n.e.]	
p-Wert [‡]	0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Aspartataminotransferase erhöht		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	13/483 (2,7)	1/241 (0,4)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [26,0; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	5,65 [0,73; 43,51]	
p-Wert [‡]	0,060	
Dargestellt sind unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, nach PT mit einer Häufigkeit von $\geq 2\%$ in mindestens einem Studienarm		
Therapieabbruch definiert als Beendigung der Therapie mit Ribociclib bzw. Placebo, eine alleinige Beendigung der Fulvestrant-Behandlung war im Rahmen der Studie nicht gestattet.		
[†] Hazard-Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger endokriner Therapie (keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation vs. maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation) gemäß IRT.		
[‡] p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein) und nach vorheriger endokriner Therapie (keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation vs. maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation) gemäß IRT.		
Abkürzungen: IRT, Interactive Response Technology; KI, Konfidenzintervall; N, Anzahl der Patientinnen in der Sicherheitspopulation; n. e., nicht erreicht; PT, Preferred Term		

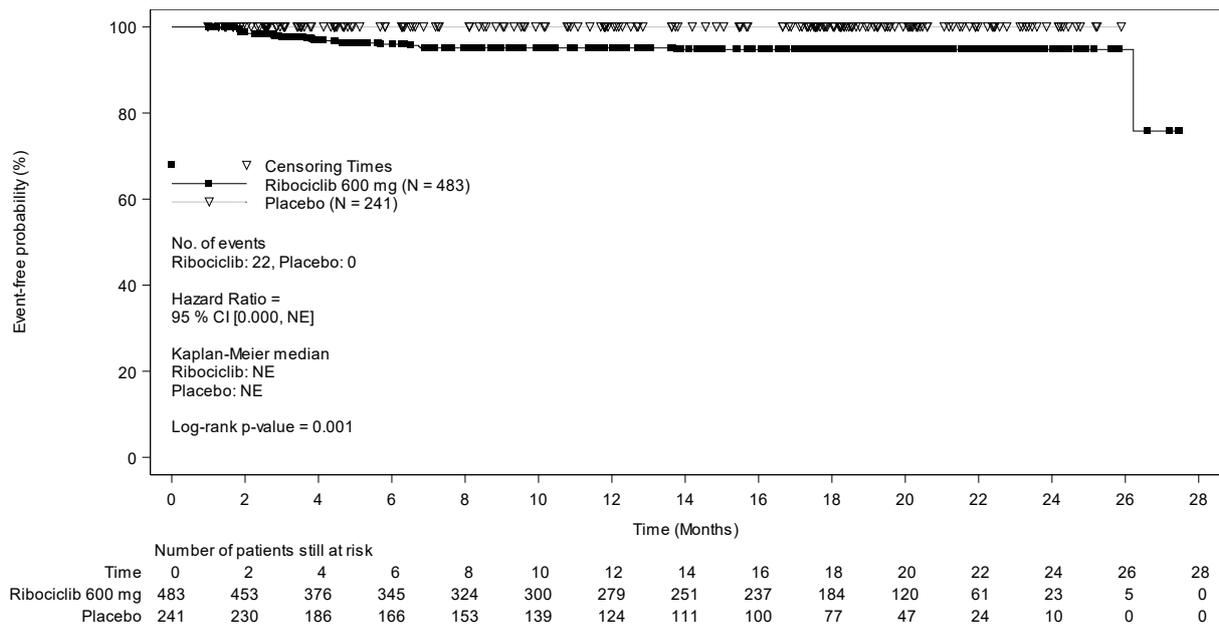


Abbildung 4-181: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Alaninaminotransferase erhöht (PT, Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

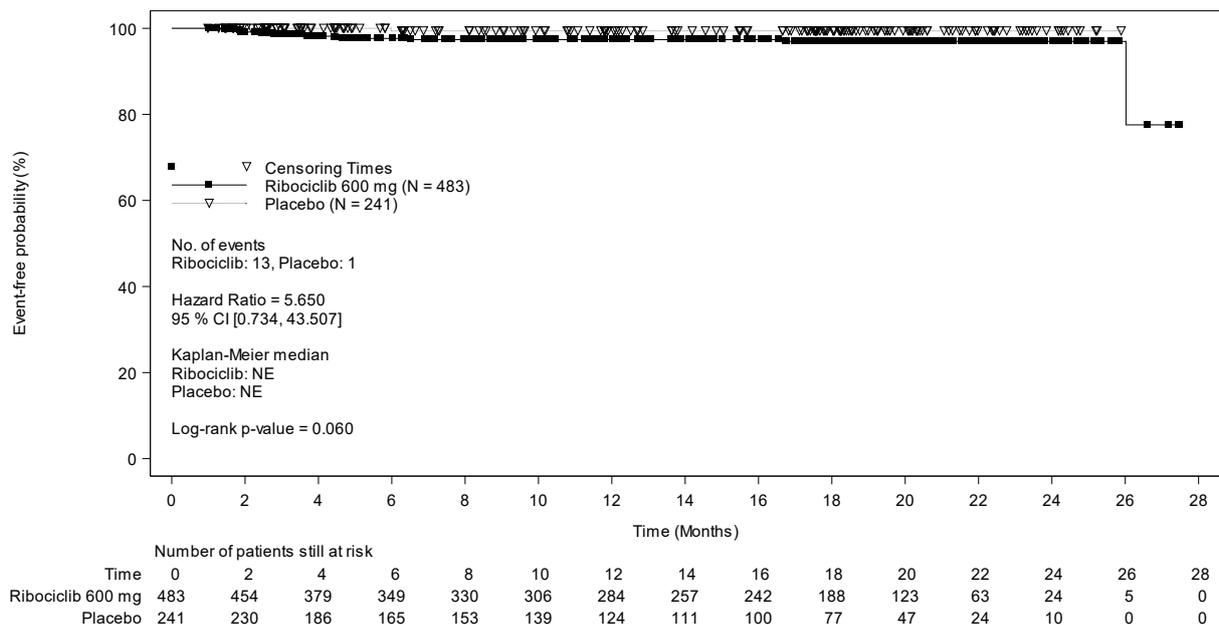


Abbildung 4-182: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Aspartataminotransferase erhöht (PT, Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel