Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ribociclib (Kisqali®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 4 B

Kombinationstherapie mit einem Aromatasehemmer sowie einem LHRH-Agonisten zur Behandlung von prä- oder perimenopausalen 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

Stand: 11.01.2019

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **4**
Abbildungsverzeichnis **11**
Abkürzungsverzeichnis **33**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen **37**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 38
4.2 Methodik 55
4.2.1 Fragestellung 55
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 56
4.2.3 Informationsbeschaffung 60
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 60
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 61
4.2.3.3 Suche in Studienregistern 62
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien 63
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 63
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 65
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 65
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 65
4.2.5.3 Meta-Analysen 80
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 81
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 83
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 90
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 92
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 92
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 92
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 92
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 94
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern 96
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 97
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 98
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 98
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 112
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 113
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT 115
4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben (OS) – RCT 115
4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben (PFS) – RCT 120
4.3.1.3.1.3 Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie – RCT 126
4.3.1.3.1.4 Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie – RCT 132

4.3.1.3.1.5 Tumoransprechen – RCT ... 139
4.3.1.3.1.6 Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) – RCT ... 147
4.3.1.3.1.7 Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23) – RCT ... 157
4.3.1.3.1.8 Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – RCT ... 165
4.3.1.3.1.9 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) – RCT ... 171
4.3.1.3.1.10 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23) – RCT ... 180
4.3.1.3.1.11 Verträglichkeit – RCT ... 188
4.3.1.3.2 Sensitivitätsanalysen zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie 206
4.3.1.3.3 Subgruppenanalysen – RCT ... 242
4.3.1.3.3.1 Subgruppenanalysen zum Gesamtüberleben – RCT ... 243
4.3.1.3.3.2 Subgruppenanalysen zum progressionsfreien Überleben – RCT .. 244
4.3.1.3.3.3 Subgruppenanalysen zum progressionsfreien Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie – RCT ... 248
4.3.1.3.3.4 Subgruppenanalysen zur Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie – RCT ... 252
4.3.1.3.3.5 Subgruppenanalysen zum Tumoransprechen – RCT ... 253
4.3.1.3.3.6 Subgruppenanalysen zur Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) – RCT ... 254
4.3.1.3.3.7 Subgruppenanalysen zur Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23) – RCT ... 257
4.3.1.3.3.8 Subgruppenanalysen zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – RCT ... 258
4.3.1.3.3.9 Subgruppenanalysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) – RCT ... 261
4.3.1.3.3.10 Subgruppenanalysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23) – RCT ... 262
4.3.1.3.3.11 Subgruppenanalysen zur Verträglichkeit – RCT ... 263
4.3.1.3.3.12 Zusammenfassung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen – RCT ... 286
4.3.1.3.4 Subgruppenanalysen nach vorheriger endokriner Therapie ... 292
4.3.1.3.5 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 368
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 372
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 372
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 372
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 373
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 373
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 373
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 376
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 376
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 376
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 377
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 377

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien..... 377
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien 379
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen..... 379
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen 379
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen 380
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen 380
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 380
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen 381
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen 381
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens..... 381
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 381
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß..... 384
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 395
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 395
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche..... 395
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen..... 396
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 396
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 396
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien..... 397
4.7 Referenzliste..... 398
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 412
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern..... 416
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)..... 418
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)..... 419
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 448
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 469
Anhang 4-G : Ergebnisse für „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT) 491
Anhang 4-H : Sensitivitätsanalysen zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners im Interventionsarm der Studie – Kaplan-Meier-Kurven 525

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien für die Bewertung .. 39
Tabelle 4-2: Ausmaß des Zusatznutzens Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI vs. Goserelin + Tamoxifen/NSAI ... 48
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien für die Bewertung .. 59
Tabelle 4-4: Akute Toxizitäten der „Chemotherapie“ (Auswahl* aus [6]) ... 74
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 93
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 94
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 96
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 97
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 99
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 100
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 101
Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 113
Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 114
Tabelle 4-14: Operationalisierung von „Gesamtüberleben“ ... 116
Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesamtüberleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 116
Tabelle 4-16: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 117
Tabelle 4-17: Operationalisierung von „Progressionsfreies Überleben“ ... 121
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Progressionsfreies Überleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 121
Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 122
Tabelle 4-20: Operationalisierung von „Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie“ ... 127
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Progressionsfreies Überleben unter der unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 127

Tabelle 4-22: Erste antineoplastische Therapien nach Absetzen der Studienmedikation 128
Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 129
Tabelle 4-24: Operationalisierung von „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ 133
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 133
Tabelle 4-26: Jegliche antineoplastische Therapien nach Absetzen der Studienmedikation . 134
Tabelle 4-27: Chemotherapeutika in der MONALEESA-7-Studie 134
Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 135
Tabelle 4-29: Operationalisierung von „Tumoransprechen“ 140
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Tumoransprechen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 141
Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt „Tumoransprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 142
Tabelle 4-32: Operationalisierung von „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ 148
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 149
Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 150
Tabelle 4-35: Operationalisierung von „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23)“ ... 158
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 159
Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 160
Tabelle 4-38: Operationalisierung von „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ 166
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 167
Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 168
Tabelle 4-41: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ 172
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 173
Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 174
Tabelle 4-44: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23)“ 181

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 182

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 183

Tabelle 4-47: Operationalisierung von „Verträglichkeit“ 189

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Verträglichkeit“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 190

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse unterschiedlichen Schweregrads 191

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Spezifische unerwünschte Ereignisse 192

Tabelle 4-51: Charakterisierung der Teilpopulationen der mit Tamoxifen oder NSAI behandelten Patientinnen im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7 207

Tabelle 4-52: Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7 – Gesamtüberleben 217

Tabelle 4-53: Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7 – Progressionsfreies Überleben (PFS) 218

Tabelle 4-54: Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7 – Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie 219

Tabelle 4-55: Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7 – Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie 220

Tabelle 4-56: Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7 – Tumoransprechen 221

Tabelle 4-57: Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7 – Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-30) 225

Tabelle 4-58: Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7 – Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23) 228

Tabelle 4-59: Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7 – Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) 230

Tabelle 4-60: Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7 – Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-30) 231

Tabelle 4-61: Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7 –Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23) 233

Tabelle 4-62: Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7 – Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse unterschiedlichen Schweregrads 235

Tabelle 4-63: Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7 – Verträglichkeit: Spezifische unerwünschte Ereignisse 237

Tabelle 4-64: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Interaktionstests 243

Tabelle 4-65: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Interaktionstests 244

Tabelle 4-66: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Ergebnisse der einzelnen Subgruppen 246

Tabelle 4-67: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Interaktionstests 248

Tabelle 4-68: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Ergebnisse der einzelnen Subgruppen 249

Tabelle 4-69: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Interaktionstests 252

Tabelle 4-70: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Tumoransprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Interaktionstests 253

Tabelle 4-71: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Interaktionstests 254

Tabelle 4-72: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Ergebnisse der einzelnen Subgruppen 255

Tabelle 4-73: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Interaktionstests 257

Tabelle 4-74: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Interaktionstests 258

Tabelle 4-75: Subgruppenanalysene für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Ergebnisse der einzelnen Subgruppen 259

Tabelle 4-76: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Interaktionstests 261

Tabelle 4-77: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Interaktionstests 262

Tabelle 4-78: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse unterschiedlichen Schweregrads: Interaktionstests ... 263

Tabelle 4-79: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse unterschiedlichen Schweregrads: Ergebnisse der einzelnen Subgruppen ... 265

Tabelle 4-80: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Spezifische unerwünschte Ereignisse: Interaktionstests ... 270

Tabelle 4-81: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Spezifische unerwünschte Ereignisse: Ergebnisse der einzelnen Subgruppen ... 274

Tabelle 4-82: Übersicht über die Ergebnisse aus Subgruppenanalysen ... 286

Tabelle 4-83: Subgruppenanalysen nach vorheriger (neo)adjuvanter endokriner Therapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Charakterisierung der beiden Teilpopulationen ... 293

Tabelle 4-84: Subgruppenanalysen nach vorheriger (neo)adjuvanter endokriner Therapie für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 304

Tabelle 4-85: Subgruppenanalysen nach vorheriger (neo)adjuvanter endokriner Therapie für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 306

Tabelle 4-86: Subgruppenanalysen nach vorheriger (neo)adjuvanter endokriner Therapie für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 308

Tabelle 4-87: Subgruppenanalysen nach vorheriger (neo)adjuvanter endokriner Therapie für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 310

Tabelle 4-88: Subgruppenanalysen nach vorheriger (neo)adjuvanter endokriner Therapie für den Endpunkt „Tumoransprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 312

Tabelle 4-89: Subgruppenanalysen nach vorheriger (neo)adjuvanter endokriner Therapie für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Ergebnisse der Subgruppe ... 313

Tabelle 4-90: Subgruppenanalysen nach vorheriger (neo)adjuvanter endokriner Therapie für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 326

Tabelle 4-91: Subgruppenanalysen nach vorheriger (neo)adjuvanter endokriner Therapie für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 332

Tabelle 4-92: Subgruppenanalysen nach vorheriger (neo)adjuvanter endokriner Therapie für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 334

Tabelle 4-93: Subgruppenanalysen nach vorheriger (neo)adjuvanter endokriner Therapie für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 343

Tabelle 4-94: Subgruppenanalysen nach vorheriger (neo)adjuvanter endokriner Therapie für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse unterschiedlichen Schweregrads 349

Tabelle 4-95: Subgruppenanalysen nach vorheriger (neo)adjuvanter endokriner Therapie für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Spezifische unerwünschte Ereignisse 354

Tabelle 4-96: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 373

Tabelle 4-97: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 374

Tabelle 4-98: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 374

Tabelle 4-99: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 375

Tabelle 4-100: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 375

Tabelle 4-101: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 377

Tabelle 4-102: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 378

Tabelle 4-103: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 378

Tabelle 4-104: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 380

Tabelle 4-105: Ausmaß des Zusatznutzens Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI vs. Goserelin + Tamoxifen/NSAI 389

Tabelle 4-106: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 395

Tabelle 4-107: Für die Nutzenbewertung berücksichtigte Studien und Untersuchungen 398

Tabelle 4-108: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Embase 413

Tabelle 4-109: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Medline 414

Tabelle 4-110: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Central Register of Controlled Trials 415

Tabelle 4-111: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in clinicaltrials.gov 416

Tabelle 4-112: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in WHO ICTRP 416

Tabelle 4-113: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EU-CTR 417

Tabelle 4-114: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen 417

Tabelle 4-115 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MONALEESA-7 448

Tabelle 4-116 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MONALEESA-7 470

Tabelle 4-117: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse nach SOC 491

Tabelle 4-118: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse nach PT 500

Tabelle 4-119: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4) nach SOC 511

Tabelle 4-120: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4) nach PT 514

Tabelle 4-121: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC..... 518

Tabelle 4-122: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch^{+} führten, nach SOC..... 522

Tabelle 4-123: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch^{+} führten, nach PT..... 523

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 95

Abbildung 4-2: Design der Phase-III-Studie MONALEESA-7 107

Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 119

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 124

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 130

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 137

Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Tumoransprechen: Zeit bis zum ersten Ansprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 145

Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Tumoransprechen: Dauer des Ansprechens“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 146

Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Fatigue“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 152

Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Dyspnoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 152

Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Schmerzen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 153

Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Schlaflosigkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 153

Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Appetitverlust“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 154

Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Übelkeit/Erbrechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 154

Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Obstipation“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 155

Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Diarrhö“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 155

Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Nebenwirkungen der systemischen Therapie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 162

Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Brustsymptome“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 162

Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Armsymptome“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 163

Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Belastung durch Haarausfall“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 163

Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): 7 Punkte-Kriterium“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 169

Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): 10 Punkte-Kriterium“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 169

Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 176

Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Körperliche Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 176

Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Rollenfunktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 177

Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Emotionale Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 177

Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Kognitive Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 178

Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Soziale Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 178

Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23): Körperbild“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 184

Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23): Sexuelle Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 185

Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23): Sexueller Genuss“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 185

Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23): Zukunftsperspektive“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 186

Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 195

Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 195

Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 196

Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 196

Abbildung 4-37: 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 ... 197

Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Untersuchungen (SOC, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 197

Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 198

Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 198

Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen der Leber und Gallenblase (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 199

Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Herzerkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 199

Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 200

Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Übelkeit (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 200

Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Haarausfall (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 201

Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Fieber (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 201

Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Rasse“: asiatisch ... 247

Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Rasse“: nicht-asiatisch ... 247

Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region“: Europa/Australien ... 250

Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region“: Nordamerika 250

Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region“: Asien 251

Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region“: Lateinamerika 251

Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region“: andere 252

Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Fatigue“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie 256

Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Fatigue“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie . 256

Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie 260

Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie 260

Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Leber- und/oder Lungenmetastasen“: ja 267

Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Leber- und/oder Lungenmetastasen“: nein 267

Abbildung 4-60: 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 268

Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region“: Nordamerika 268

Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region“: Asien 269

Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region“: Lateinamerika 269

Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region“: andere 270

Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region“: Europa/Australien 278

Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region“: Nordamerika 278

Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region“: Asien 279

Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region“: Lateinamerika 279

Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region“: andere 280

Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Haarausfall (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie 280

Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Haarausfall (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie 281

Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Haarausfall (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Rasse“: asiatisch 281

Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Haarausfall (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Rasse“: nicht-asiatisch 282

Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Haarausfall (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region“: Europa/Australien 282

Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Haarausfall (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region“: Nordamerika 283

Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Haarausfall (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region“: Asien 283

Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Haarausfall (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region“: Lateinamerika 284

Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Haarausfall (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region“: andere 284

Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Fieber (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Endokriner Kombinationspartner“: Tamoxifen und Goserelin 285

Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Fieber (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Endokriner Kombinationspartner“: NSAI und Goserelin 285

Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie 305

Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie 305

Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie 307

Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie 307

Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie 309

Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie 309

Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: keine vorherige

(neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie 311

Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie . 311

Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Fatigue“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie 318

Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Fatigue“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie . 318

Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Dyspnoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie 319

Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Dyspnoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie . 319

Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Schmerzen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie 320

Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Schmerzen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie . 320

Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Schlaflosigkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie 321

Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Schlaflosigkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie . 321

Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Appetitverlust“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: keine vorherige

(neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie 322

Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Appetitverlust“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie . 322

Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Übelkeit/Erbrechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie 323

Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Übelkeit/Erbrechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie 323

Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Obstipation“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie 324

Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Obstipation“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie . 324

Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Diarrhö“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie 325

Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Diarrhö“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie . 325

Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Nebenwirkungen der systemischen Behandlung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie 328

Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Nebenwirkungen der systemischen Behandlung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie 328

Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Brustsymptome“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie 329

Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Brustsymptome“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie . 329

Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Armsymptome“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie 330

Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Armsymptome“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie . 330

Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Belastung durch Haarausfall“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie 331

Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Belastung durch Haarausfall“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie 331

Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie 333

Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten endokrinen Therapie 333

Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie 337

Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige

(neo)adjuvante endokrine Therapie“: Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie 337

Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Körperliche Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie 338

Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Körperliche Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie..... 338

Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Rollenfunktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie..... 339

Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Rollenfunktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie..... 339

Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Emotionale Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie 340

Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Emotionale Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie..... 340

Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Kognitive Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie 341

Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Kognitive Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie..... 341

Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Soziale Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“:

keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie 342

Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Soziale Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie 342

Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23): Körperbild“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie 345

Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23): Körperbild“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie 345

Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23): Sexuelle Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie 346

Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23): Sexuelle Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie 346

Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23): Sexueller Genuss“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie 347

Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23): Sexueller Genuss“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie 347

Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23): Zukunftsperspektive“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie 348

Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23): Zukunftsperspektive“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine

Therapie“: Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie 348

Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie 351

Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie 351

Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie 352

Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie 352

Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie 353

Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie 353

Abbildung 4-141: 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 (neo)adjuvante endokrine Therapie“: keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie) 358

Abbildung 4-142: 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 (neo)adjuvante endokrine Therapie“: Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie 358

Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Untersuchungen (SOC, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“:

keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie 359

Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Untersuchungen (SOC, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie 359

Abbildung 4-145: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie 360

Abbildung 4-146: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie . 360

Abbildung 4-147: 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 (neo)adjuvante endokrine Therapie“: keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie 361

Abbildung 4-148: 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 (neo)adjuvante endokrine Therapie“: Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie 361

Abbildung 4-149: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen der Leber und Gallenblase (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie 362

Abbildung 4-150: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen der Leber und Gallenblase (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie 362

Abbildung 4-151: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Herzerkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie 363

Abbildung 4-152: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Herzerkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie . 363

Abbildung 4-153: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie 364

Abbildung 4-154: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie 364

Abbildung 4-155: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Übelkeit (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie 365

Abbildung 4-156: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Übelkeit (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie 365

Abbildung 4-157: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Haarausfall (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie 366

Abbildung 4-158: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Haarausfall (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie 366

Abbildung 4-159: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Fieber (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie 367

Abbildung 4-160: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Fieber (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie 367

Abbildung 4-161: Flow-Chart der Studie MONALEESA-7 (Datenschnitt 20. August 2017)..... 468

Abbildung 4-162: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 494

Abbildung 4-163: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 494

Abbildung 4-164: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 495

Abbildung 4-165: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 495

Abbildung 4-166: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Untersuchungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 496

Abbildung 4-167: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 496

Abbildung 4-168: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 497

Abbildung 4-169: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 497

Abbildung 4-170: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Psychiatrische Erkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 498

Abbildung 4-171: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brust (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 498

Abbildung 4-172: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 499

Abbildung 4-173: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 499

Abbildung 4-174: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Gefäßerkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 500

Abbildung 4-175: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Haarausfall (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 504

Abbildung 4-176: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Anämie (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 504

Abbildung 4-177: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Arthralgie (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 505

Abbildung 4-178: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Rückenschmerzen (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 505

Abbildung 4-179: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Obstipation (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 506

Abbildung 4-180: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Diarrhö (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 506

Abbildung 4-181: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Ermüdung (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 507

Abbildung 4-182: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Kopfschmerz (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 507

Abbildung 4-183: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Hitzewallung (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 508

Abbildung 4-184: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Leukopenie (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 508

Abbildung 4-185: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Übelkeit (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 509

Abbildung 4-186: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Neutropenie (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 509

Abbildung 4-187: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 510

Abbildung 4-188: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Fieber (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 510

Abbildung 4-189: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erbrechen (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 511

Abbildung 4-190: 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..... 512

Abbildung 4-191: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Untersuchungen (SOC, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 513

Abbildung 4-192: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 513

Abbildung 4-193: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Alaninaminotransferase erhöht (PT, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 515

Abbildung 4-194: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Leukopenie (PT, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 516

Abbildung 4-195: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Neutropenie (PT, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 516

Abbildung 4-196: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Neutrophilenzahl erniedrigt (PT, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 517

Abbildung 4-197: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Leukozytenzahl erniedrigt (PT, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 517

Abbildung 4-198: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 519

Abbildung 4-199: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 520

Abbildung 4-200: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 520

Abbildung 4-201: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 521

Abbildung 4-202: 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 521

Abbildung 4-203: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Untersuchungen (SOC, Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 523

Abbildung 4-204: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Alaninaminotransferase erhöht (PT, Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 524

Abbildung 4-205: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ribociclib + NSAI, Ribociclib + Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7 525

Abbildung 4-206: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ribociclib + NSAI, Ribociclib + Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7 526

Abbildung 4-207: Sensitivitätsanalyse: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ribociclib + NSAI, Ribociclib + Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7 526

Abbildung 4-208: Sensitivitätsanalyse: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ribociclib + NSAI, Ribociclib + Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7 527

Abbildung 4-209: Sensitivitätsanalyse: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Tumoransprechen: Zeit bis zum ersten Ansprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ribociclib + NSAI, Ribociclib + Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7 528

Abbildung 4-210: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Tumoransprechen: Dauer des Ansprechens“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ribociclib + NSAI,

Ribociclib + Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7 529

Abbildung 4-211: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Fatigue“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ribociclib + NSAI, Ribociclib + Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7 529

Abbildung 4-212: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Dyspnoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ribociclib + NSAI, Ribociclib + Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7 530

Abbildung 4-213: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Schmerzen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ribociclib + NSAI, Ribociclib + Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7 530

Abbildung 4-214: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Schlaflosigkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ribociclib + NSAI, Ribociclib + Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7 531

Abbildung 4-215: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Appetitverlust“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ribociclib + NSAI, Ribociclib + Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7 531

Abbildung 4-216: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Übelkeit/Erbrechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ribociclib + NSAI, Ribociclib + Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7 532

Abbildung 4-217: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Obstipation“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ribociclib + NSAI, Ribociclib + Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7 532

Abbildung 4-218: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Diarrhö“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ribociclib + NSAI, Ribociclib + Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7 533

Abbildung 4-219: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23): Nebenwirkung der systematischen Behandlung“ aus RCT mit dem

zu bewertenden Arzneimittel (Ribociclib + NSAI, Ribociclib + Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7.... 533

Abbildung 4-220: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23): Brustsymptome“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ribociclib + NSAI, Ribociclib + Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7 534

Abbildung 4-221: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23): Armsymptome“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ribociclib + NSAI, Ribociclib + Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7 534

Abbildung 4-222: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23): Belastung durch Haarausfall“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ribociclib + NSAI, Ribociclib + Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7 535

Abbildung 4-223: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): 7 Punkte-Kriterium“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ribociclib + NSAI, Ribociclib + Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7..... 535

Abbildung 4-224: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): 10 Punkte-Kriterium“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ribociclib + NSAI, Ribociclib + Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7..... 536

Abbildung 4-225: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Allgemeiner Gesundzustand/Lebensqualität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ribociclib + NSAI, Ribociclib + Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7.... 536

Abbildung 4-226: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Körperliche Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ribociclib + NSAI, Ribociclib + Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7 537

Abbildung 4-227: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Rollenfunktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ribociclib + NSAI, Ribociclib + Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7..... 537

Abbildung 4-228: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Emotionale Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

(Ribociclib + NSAI, Ribociclib + Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7 538

Abbildung 4-229: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Kognitive Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ribociclib + NSAI, Ribociclib + Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7 538

Abbildung 4-230: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Soziale Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ribociclib + NSAI, Ribociclib + Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7 539

Abbildung 4-231: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23): Körperbild“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ribociclib + NSAI, Ribociclib + Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7 539

Abbildung 4-232: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23): Sexuelle Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ribociclib + NSAI, Ribociclib + Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7 540

Abbildung 4-233: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23): Sexueller Genuss“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ribociclib + NSAI, Ribociclib + Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7 540

Abbildung 4-234: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23): Zukunftsperspektive“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ribociclib + NSAI, Ribociclib + Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7 541

Abbildung 4-235: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ribociclib + NSAI, Ribociclib + Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7 541

Abbildung 4-236: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ribociclib + NSAI, Ribociclib + Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7 542

Abbildung 4-237: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden

Arzneimittel (Ribociclib + NSAI, Ribociclib + Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7 543

Abbildung 4-238: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ribociclib + NSAI, Ribociclib + Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7 544

Abbildung 4-239: 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 (Ribociclib + NSAI, Ribociclib + Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7 545

Abbildung 4-240: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Untersuchungen (SOC, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ribociclib + NSAI, Ribociclib + Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7 546

Abbildung 4-241: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ribociclib + NSAI, Ribociclib + Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7 547

Abbildung 4-242: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ribociclib + NSAI, Ribociclib + Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7 547

Abbildung 4-243: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen der Leber und Gallenblase (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ribociclib + NSAI, Ribociclib + Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7 548

Abbildung 4-244: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Herzerkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ribociclib + NSAI, Ribociclib + Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7 548

Abbildung 4-245: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ribociclib + NSAI, Ribociclib + Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7 549

Abbildung 4-246: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Übelkeit (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ribociclib + NSAI, Ribociclib +

Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7 549

Abbildung 4-247: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Haarausfall (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ribociclib + NSAI, Ribociclib + Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7 550

Abbildung 4-248: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Fieber (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ribociclib + NSAI, Ribociclib + Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7 550

Abkürzungsverzeichnis

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

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

Abkürzung	Bedeutung
LH-RH	Luteineizing hormone-releasing hormone
LH-RHa	Luteineizing hormone-releasing hormone agonist
LLN	Lower limit of normal (untere Grenze des Normwertes)
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction (linksventrikuläre Auswurffraktion)
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities
MCID	Minimal clinically important difference
mRNA	messenger Ribonukleinsäure
MTC	Mixed Treatment Comparison
MUGA	Multiple Gated Acquisition
NCCN	National Cancer Center Network
NCI	National Cancer Institut
NSAI	Nonsteroidal Aromatase Inhibitors = nicht-steroidale Aromatasehemmer
n. e.	nicht erreicht
OCT	Organic cation transporter
OR	Odds Ratio
ORR	Overall response rate (Gesamtansprechrate)
OS	Overall survival (Gesamtüberleben)
PD	Progressive disease (fortschreitende Erkrankung)
PFS	Progression-free survival (Progressionsfreies Überleben)
PP	Per protocol
PPS	Per-protocol set
PR[1]	Partial response (partielles Ansprechen)
PR	Progesteronrezeptor
PRO	Patient reported outcome (Patientenberichteter Endpunkt)
PS	Performance status

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

Abkürzung	Bedeutung
PT	Preferred Term
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
SUE(s)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
TMK	Tumorregister Mammakarzinom
TNM	Tumor-Node-Metastasis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTP	Time to progression (Zeit bis zur Progression)
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper limit of normal (Obere Grenze des Normwertes)
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

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

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

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

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

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 einem Aromatasehemmer sowie einem LHRH (Luteinising Hormone-Releasing Hormone) Agonisten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der Behandlung von prä- oder perimenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale 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 A2 (Behandlung von prä- und perimenopausalen Patientinnen als initiale endokrine Therapie):

- Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion.

Für das Anwendungsgebiet B2 (Behandlung von prä- und perimenopausalen Patientinnen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten):

- eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der jeweiligen Zulassung. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Tamoxifen, Letrozol, Exemestan, Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat zugelassen.

Die alleinige Benennung von Tamoxifen mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion als zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet A2 bildet aus Sicht von Novartis die Versorgungsrealität jedoch nur unzureichend ab. So besitzen die nicht-steroidalen Aromatasehemmer Letrozol und Anastrozol im Gegensatz zu Tamoxifen zwar keine arzneimittelrechtliche Zulassung für das vorliegende Anwendungsgebiet [2–4], allerdings empfehlen nationale und internationale Leitlinien, bei prämenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem Brustkrebs nach Ausschaltung der Ovarialfunktion (z.B. mittels eines GnRH [Gonadotropin-Releasing Hormone]-Analogons) analog zu postmenopausalen Patientinnen zu verfahren und alternativ zu Tamoxifen einen nicht-steroidalen Aromatasehemmer zu verordnen [5–10]. Tatsächlich zeigen Auswertungen des deutschen Brustkrebsregisters PRAEGNANT sowie des „Tumorregisters Mammakarzinom“, dass die Therapie mit Aromatasehemmern in dieser Behandlungssituation eine in der Praxis übliche Vorgehensweise ist [11,12]. Somit besteht eine Diskrepanz zwischen den zugelassenen Arzneimitteln einerseits und den aktuell gültigen Leitlinienempfehlungen sowie den in der Versorgung verwendeten Arzneimitteln andererseits. In dieser besonderen Therapie- und Versorgungssituation sieht Novartis deshalb einen medizinischen Sachgrund, der es rechtfertigt, neben Tamoxifen im

Anwendungsgebiet A2 auch die nicht-steroidalen Aromatasehemmer Letrozol und Anastrozol als zweckmäßige Vergleichstherapie zu berücksichtigen.

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	Prä- oder perimenopausale 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 einem Aromatasehemmer sowie einem LHRH-Agonisten gemäß der jeweiligen Fachinformation

E3	Vergleichstherapie	Eine oder mehrere der folgenden Therapieoptionen: • Bei der Behandlung von prä- und perimenopausalen Patientinnen als initiale endokrine Therapie, jeweils in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion: - Tamoxifen - Letrozol - Anastrozol • Bei der Behandlung von prä- und perimenopausalen Patientinnen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten: - Eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes
E4	Endpunkte	Mindestens einer der folgenden Endpunkte: • 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: HER, Human Epidermal Growth Factor Receptor; HR, Hormonrezeptor; LHRH, Luteineizing hormone-releasing hormone; NSAI, nichtsteroidale Aromatasehemmer; 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-7, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Ribociclib als Kombinationstherapie mit Goserelin und Tamoxifen oder NSAI (Anastrozol oder Letrozol) im Vergleich zur alleinigen Therapie mit Goserelin und Tamoxifen oder NSAI bei prä- oder perimenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem Brustkrebs mit oder ohne vorangegangene endokrine Therapie in der (neo)adjuvanten Situation untersucht wurden.

Obwohl die Zulassungsindikation von Ribociclib ausschließlich eine Kombination mit Aromatasehemmern oder Fulvestrant (jeweils zusammen mit einem LHRH-Agonisten zur Ovarialsuppression) vorsieht, erhielten im Interventionsarm der Studie 26 % der Patientinnen Ribociclib in Kombination mit Tamoxifen und Goserelin. Umfangreiche Sensitivitätsanalysen ergaben jedoch, dass die Effektschätzer der patientenrelevanten Endpunkte nicht wesentlich durch den Einsatz von Tamoxifen im Interventionsarm der Studie beeinflusst werden und somit die Ergebnisse der Gesamtpopulation auf die Behandlungssituation innerhalb der Zulassungindikation von Ribociclib anwendbar sind.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Studie MONALEESA-7 umfasst die beiden Anwendungsgebiete A2 (Behandlung von prä- und perimenopausalen Patientinnen als initiale endokrine Therapie) und B2 (Behandlung von prä- und perimenopausalen Patientinnen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten), zwischen denen der G-BA bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterschieden hat.

Patientinnen im Anwendungsgebiet B2 erhielten im Vergleichsarm der Studie basierend auf der Entscheidung des zuständigen Prüfarztes überwiegend Letrozol (81,9 %) oder Tamoxifen (3,0 %) (jeweils in Kombination mit Goserelin), was der vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie für dieses Anwendungsgebiet festgelegten „endokrinen Therapie nach Maßgabe des Arztes“ entspricht.

Patientinnen im Anwendungsgebiet A2 erhielten neben Tamoxifen (in Kombination mit Goserelin), der vom G-BA für dieses Anwendungsgebiet festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, basierend auf der Entscheidung des Prüfarztes Letrozol oder Anastrozol (ebenfalls jeweils in Kombination mit Goserelin). Da der Einsatz von Letrozol und Anastrozol bei Patientinnen im Anwendungsgebiet A2 sowohl den aktuell gültigen Leitlinien-empfehlungen sowie der in der Versorgung etablierten Anwendung entspricht und aufgrund der funktionellen Gleichwertigkeit einer Goserelin-induzierten künstlichen Postmenopause und einer natürlichen Postmenopause sowie der bei postmenopausalen Patientinnen gezeigten Überlegenheit von Letrozol und Anastrozol gegenüber Tamoxifen nicht von einer Unterbehandlung der Patientinnen im Vergleichsarm der MONALEESA-7-Studie auszugehen ist, ist aus Sicht von Novartis auch der Vergleich gegenüber Letrozol und Anastrozol für die Nutzenbewertung zu berücksichtigen.

Die im Kontrollarm der Studie eingesetzten endokrinen Therapien entsprechen damit jeweils einer zweckmäßigen Vergleichstherapie im betreffenden Anwendungsgebiet. Im Rahmen der

vorgelegten Subgruppenanalysen zeigte sich zudem lediglich für drei der untersuchten Endpunkte, das EORTC QLQ-C30-Symptom „Fatigue“, den Gesundheitszustand gemessen mittels EQ 5D-VAS sowie den PT-Begriff „Haarausfall“, eine Effektmodifikation durch das Merkmal „vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“[2], was bei den insgesamt 41 durchgeführten Interaktionstests zum Signifikanzniveau α = 0,05 im Bereich der zu erwartenden Zufallsbefunde liegt. Tatsächlich ergab auch die Betrachtung der Ergebnisse in den beiden Subgruppen keine relevanten (die Gesamtbeurteilung beeinflussenden) Unterschiede. Somit kann 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 der Studie für die Nutzenbewertung von Ribociclib in beiden Anwendungsgebieten herangezogen werden können.

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

Gesamtüberleben (OS)

Der Anteil der Todesfälle zum Zeitpunkt des Datenschnitts lag bei lediglich 12,8 % in der Ribociclib-Gruppe bzw. bei 13,6 % in der Placebo-Gruppe, ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen war bislang nicht festzustellen (HR = 0,92 [0,60; 1,40]; p = 0,682). Das mediane Gesamtüberleben unter der Vergleichstherapie lag bei 29,4 Monaten, für den Ribociclib-Arm konnte bislang noch keine Schätzung vorgenommen werden.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Für den primären Studienendpunkt, das progressionsfreie Überleben, ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Therapie mit Ribociclib. So verlängerte sich das mediane progressionsfreie Überleben um 10,8 Monate von 13,0 Monaten im Placebo-Arm auf 23,8 Monate im Ribociclib-Arm, was einer Senkung des Risikos für Progression oder Tod unter Ribociclib um 45 % entspricht (HR = 0,55 [0,44; 0,69]; p < 0,001).

Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie

In Bezug auf das progressionsfreie Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie zeigte sich bislang kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR = 0,84 [0,60; 1,18]; p = 0,320), allerdings war der Anteil der Patientinnen mit einem PFS2-Ereignis mit 18,8 % im Ribociclib-Arm vs. 21,4 % im Placebo-Arm zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts noch gering.

[2] Zur Abbildung der beiden Anwendungsgebiete A2 und B2 wurde die Subgruppenanalyse „vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“ mit den beiden Subgruppen „keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie“ und „Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie“ herangezogen. Eine ausführliche Begründung für diese Vorgehensweise findet sich in Abschnitt 4.2.5.5.

Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie

Wie die Analyse der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie ergab, war die Einleitung einer Chemotherapie im Ribociclib-Arm statistisch signifikant später erforderlich als im Kontrollarm der Studie (HR = 0,58 [0,44; 0,77]; p < 0,001). Die mediane Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie unter der Kontrolltherapie lag bei 28,2 Monaten, im Ribociclib-Arm konnte wegen der geringen Zahl der Ereignisse bislang noch keine Schätzung vorgenommen werden.

Tumoransprechen

Sowohl die Gesamtansprechrate als auch die klinische Nutzenrate waren mit 40,9 % (vs. 29,7 %) und 79,1 % (vs. 69,7 %) in der Ribociclib-Gruppe statistisch signifikant höher als in der Vergleichsgruppe (p = 0,002 bzw. p = 0,005) und bestätigen damit die Überlegenheit der Therapie mit Ribociclib. Die Auswertung der Dauer des Ansprechens belegt außerdem die Nachhaltigkeit der erzielten Remissionen. So behielten über 70 % der Patientinnen in der Ribociclib-Gruppe ein bereits erreichtes Ansprechen bis zum Datenschnitt für die vorliegende Analyse bei. Die mediane Dauer des Ansprechens betrug 21,3 Monate unter der Ribociclib-Kombination, aber nur 17,5 Monate unter der Vergleichstherapie.

Krankheitssymptomatik

Die krankheitsbedingten Symptome wurden in der Studie MONALEESA-7 mittels der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 sowie über das indikationsspezifische Ergänzungsmodul EORTC QLQ-BR23 erfasst. Aufgrund der variablen Beobachtungszeiten in den Studienarmen erfolgte die Auswertung für alle patientenberichteten Zielgrößen auf Basis von Überlebenszeitanalysen. Für die Zeit bis zur Verschlechterung konnte eine statistisch signifikante Überlegenheit von Ribociclib gegenüber Placebo für die EORTC QLQ-C30-Symptome „Fatigue“ (HR = 0,70 [0,52; 0,94]; p = 0,018) und „Schmerz“ (HR = 0,63 [0,44; 0,90]; p = 0,011) sowie für das EORTC QLQ-BR23-Item „Armsymptome“ (HR = 0,67 [0,46; 0,99]; p = 0,042) nachgewiesen werden. Die Auswertung der weiteren Symptome ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass der Anteil der Patientinnen mit einer klinisch relevanten Verschlechterung für die Mehrzahl dieser Symptome bislang noch bei unter 10 % lag.

Gesundheitszustand

Auch eine Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D trat unter der Therapie mit Ribociclib statistisch signifikant später ein als unter Placebo. Sowohl die Auswertung basierend auf der Zeit bis zur Verschlechterung um 7 Punkte als auch die Sensitivitätsanalyse basierend auf einem Responsekriterium von 10 Punkten belegen die klare Überlegenheit von Ribociclib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (HR = 0,65 [0,49; 0,85]; p = 0,002 bzw. HR = 0,67 [0,50; 0,88]; p = 0,004).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie MONALEESA-7 mittels der Skalen des EORTC QLQ-C30 sowie über das indikationsspezifische Ergänzungsmodul EORTC QLQ-BR23 erfasst. Basierend auf der Zeit bis zur Verschlechterung zeigte sich sowohl

für die Globalskala „Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität“ (HR = 0,70 [0,53; 0,92]; p = 0,009) als auch für die Funktionsskala „emotionale Funktion“ (HR = 0,74 [0,56; 0,97]; p = 0,030) ein statistisch signifikanter Vorteil von Ribociclib. Darüber hinaus zeichnete sich für die Funktionsskalen „körperliche Funktion“ und „Rollenfunktion“ sowie für das EORTC QLQ-BR23-Item „Zukunftsperspektive“ ein deutlicher Trend zu einer verlängerten Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität unter Ribociclib ab (HR = 0,74 [0,54; 1,01]; p = 0,056 bzw. HR = 0,77 [0,58; 1,02]; p = 0,067 bzw. HR = 0,74 [0,52; 1,06]; p = 0,099). In Bezug auf alle weiteren Items waren keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festzustellen.

Verträglichkeit

Da die mediane Behandlungs- und damit Beobachtungsdauer im Ribociclib-Arm länger war als im Vergleichsarm (medianes Follow-up: 15,7 Monate vs. 12,4 Monate), wurde für alle Operationalisierungen eine Auswertung der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses mit Hilfe von Überlebenszeitanalysen durchgeführt. Schwere unerwünschte Ereignisse der CTCAE-Grade 3/4 traten unter Ribociclib signifikant früher auf als unter Placebo (HR = 4,14 [3,28; 5,23]; p < 0,001). Für die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse sowie unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, war dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festzustellen (HR = 1,43 [0,95; 2,14]; p = 0,084 bzw. HR = 1,66 [0,82; 3,38]; p = 0,158). Der beobachtete Effekt bezüglich der Grad-3/4-Ereignisse wird dabei 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 signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In Bezug auf weitere im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung untersuchte spezifische unerwünschte Ereignisse auf Basis von Systemorganklassen und Preferred Terms zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede sowohl zugunsten als auch zuungunsten von Ribociclib (Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: HR = 0,79 [0,65; 0,97]; p = 0,021; Übelkeit: HR = 1,68 [1,23; 2,28]; p < 0,001; Haarausfall: HR = 1,57 [1,05; 2,34]; p = 0,026; Fieber: HR = 1,71 [1,07; 2,72]; p = 0,024).

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-Arm nicht zu einer Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des Gesundheitszustandes, im Gegenteil, im Vergleich zu Placebo war die Ribociclib-Therapie sogar mit einer Verbesserung verschiedener Lebensqualitätsparameter sowie des allgemeinen

Gesundheitszustandes verbunden. 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 + Goserelin + Tamoxifen/NSAI gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu statistisch signifikanten Verbesserungen, insbesondere einer deutlichen Senkung des Progressionsrisikos, einer klaren Verbesserung des Tumoransprechens, einer verzögerten Notwendigkeit zum Einsatz einer zytotoxischen Chemotherapie sowie zu einer Verbesserung der Krankheitssymptomatik, des Gesundheitszustands und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei gleichzeitig gut kontrollierbarem Sicherheitsprofil.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die Nutzenbewertung beruht auf der randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie MONALEESA-7, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Ribociclib in Kombination mit Goserelin und Tamoxifen oder NSAI (Anastrozol oder Letrozol) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie 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 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Hinblick auf die Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit dabei wie folgt:

Mortalität

In Bezug auf das Gesamtüberleben zeigte sich bislang kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR = 0,92 [0,60; 1,40]; p = 0,682). Der Zusatznutzen von Ribociclib in der Kategorie „Mortalität“ wird daher als **nicht belegt** eingestuft.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben und Tumoransprechen

Sowohl für das progressionsfreie Überleben als auch für das Tumoransprechen zeigten sich statistisch signifikante und klinisch relevante Unterschiede zugunsten von Ribociclib. 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 [13]. Diese Beobachtung stimmt überein mit Untersuchungen, die zeigen, dass alleine aufgrund des Wissens um eine drohende Krankheitsprogression Ängste und Depressionen auftreten können [14,15]. 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-7-Studie zeigen, ist die Verzögerung der Krankheitsprogression und die anhaltende Reduktion der Tumorlast zudem mit einer statistisch signifikanten Verbesserung der Krankheitssymptomatik, des Gesundheitszustandes und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden (siehe unten). Die Überlegenheit von Ribociclib in Bezug auf das progressionsfreie Überleben und das Tumoransprechen wird somit direkt in weitere Vorteile bei der Morbidität sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität 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
Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie konnte unter Ribociclib zudem eine länger andauernde Kontrolle der Krankheitssymptomatik sowie ein spürbar längerer Erhalt des allgemeinen Gesundheitszustandes nachgewiesen werden. Die Symptome der Erkrankung sowie insbesondere die mit der Progression verbundene Verschlechterung der Symptomatik und des Gesundheitszustandes stellen eine für die Patientinnen bedeutende Krankheitslast dar. Mit der gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erreichten Verbesserung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustandes kommt es somit zu einer für die Patientinnen spürbaren Linderung der Erkrankung.

Zusammenfassung
Nach den Kriterien der AM-NutzenV und der Bewertungspraxis des G-BA [16] ergibt sich insgesamt in der Nutzenkategorie „Morbidität“ ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Ribociclib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Erfassung von Lebensqualitätsparametern mit Hilfe standardisierter, validierter Fragebögen ergab zudem, dass die Ribociclib-Therapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einen spürbar längeren Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bewirkt. Die Vorteile von Ribociclib in der Nutzendimension „Lebensqualität“ unterstützen damit die Ergebnisse zu den Morbiditätsendpunkten und bestätigen die für die Patientinnen spürbare Linderung der Erkrankung unter der Ribociclib-Therapie. Dies ist insbesondere deshalb von Bedeutung, da einem Erhalt der Lebensqualität in der palliativen Therapiesituation, in der gewöhnlich keine Heilung mehr zu erwarten ist, ein hoher Stellenwert beigemessen wird [17,18]. Gemäß den Kriterien der AM-NutzenV sowie der Bewertungspraxis des G-BA [16] ergibt sich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie deshalb auch im Hinblick auf die Nutzenkategorie „Lebensqualität“ ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Ribociclib.

Verträglichkeit

Für den Endpunkt „schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)“ ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ribociclib. Für die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse sowie unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, war dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festzustellen. Der beobachtete Effekt in Bezug auf Grad-3/4-Ereignisse wird maßgeblich durch Veränderungen von Laborparametern (insbesondere Neutropenien und Leukopenien sowie die Erhöhung von Leberwerten) bestimmt, die transient und reversibel sind und in der Regel ohne für die Patientinnen spürbare Konsequenzen bleiben. Die Betrachtung von Systemorganklassen, die die patientenrelevanten Konzepte dieser Veränderungen und somit für die Patientinnen direkt wahrnehmbare Ereignisse erfassen, ergab dagegen keine Unterschiede zwischen den Studienarmen. Insbesondere führten die unerwünschten Ereignisse im Vergleich zur alleinigen Therapie mit Goserelin + Tamoxifen/NSAI nicht zu einer Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Im Gegenteil, die Therapie mit Ribociclib war sogar mit einer Verbesserung von Lebensqualitätsparametern und des allgemeinen Gesundheitszustandes verbunden. 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 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der Behandlung von prä- oder perimenopausalen 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 deutlichen Senkung des Progressionsrisikos, der Erhöhung der Remissionsraten, der verzögerten Notwendigkeit zum Einsatz einer zytotoxischen Chemotherapie sowie der Verbesserung der Krankheitssymptomatik, des Gesundheitszustands und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei gleichzeitig gut kontrollierbarem Sicherheitsprofil. In der Gesamtschau verbleiben also überwiegend positive Effekte, wobei eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV erzielt wird. Dabei ist vor allem die Tatsache, dass die Verzögerung der Krankheitsprogression nicht mit Einbußen in der Lebensqualität erkauft,

sondern sogar mit einer längeren Stabilisierung von Lebensqualitätsparametern verbunden ist, von hohem patientenrelevantem Nutzen. So stellt der Erhalt der Lebensqualität neben der Verlängerung des Gesamtüberlebens, der Verzögerung der Krankheitsprogression und der Symptomkontrolle in der Palliativsituation im vorliegenden Anwendungsgebiet ein zentrales Therapieziel dar [19]. 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 + Goserelin + Tamoxifen/NSAI vs. Goserelin + Tamoxifen/NSAI

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI vs.** **Goserelin + Tamoxifen/NSAI** **Effektschätzer [95%-KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit***	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Mortalität		
Gesamtüberleben (OS)	Median (Monate): n. e. vs. 29,4 HR: 0,92 [0,60; 1,40] p = 0,682	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben (PFS)	Median (Monate): 23,8 vs. 13,0 HR: 0,55 [0,44; 0,69] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch	**Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich**
Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie (PFS2)	Median (Monate): n. e. vs. n.e. HR: 0,84 [0,60; 1,18] p = 0,320	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie	Median (Monate): n. e. vs. 28,2 HR: 0,58 [0,44; 0,77] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch+	**Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich**

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI vs. Goserelin + Tamoxifen/NSAI** **Effektschätzer [95%-KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit***	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Tumoransprechen		**Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich**
Gesamtansprechrate (ORR)	40,9 % vs. 29,7 % RR: 1,4 [1,1; 1,7] p = 0,002	
Klinische Nutzenrate (CBR)	79,1 % vs. 69,7 % RR: 1,1 [1,0; 1,2] p = 0,005	
	Wahrscheinlichkeit: hoch	
Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung**		**Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich**
Fatigue	Median (Monate): 24,9 vs. 24,9 HR: 0,70 [0,52; 0,94] p = 0,018	
Dyspnoe	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,98 [0,46; 2,06] p = 0,950	
Schmerzen	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,63 [0,44; 0,90] p = 0,011	
Schlaflosigkeit	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,81 [0,49; 1,34] p = 0,413	
Appetitverlust	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,79 [0,38; 1,65] p = 0,535	
Übelkeit/Erbrechen	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,97 [0,43; 2,17] p = 0,933	
Obstipation	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 1,28 [0,62; 2,65] p = 0,506	
Diarrhö	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 1,74 [0,32; 9,59] p = 0,518	

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI vs.** **Goserelin + Tamoxifen/NSAI** **Effektschätzer [95%-KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit***	**Ausmaß des Zusatznutzens**
	Wahrscheinlichkeit: hoch++	
Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23) – Zeit bis zur Verschlechterung**		**Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich**
Nebenwirkungen der systemischen Behandlung	Median (Monate): 19,3 vs. 16,6 HR: 1,01 [0,79; 1,28] p = 0,953	
Brustsymptome	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,69 [0,45; 1,07] p = 0,094	
Armsymptome	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,67 [0,46; 0,99] p = 0,042	
Belastung durch Haarausfall	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 1,14 [0,47; 2,78] p = 0,770	
	Wahrscheinlichkeit: hoch++	
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – Zeit bis zur Verschlechterung***		**Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich**
7 Punkte-Kriterium	Median (Monate): 24,9 vs. 22,1 HR: 0,65 [0,49; 0,85] p = 0,002	
10 Punkte-Kriterium	Median (Monate): n.e. vs. 22,1 HR: 0,67 [0,50; 0,88] p = 0,004	
	Wahrscheinlichkeit: hoch++	

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI vs.** **Goserelin + Tamoxifen/NSAI** **Effektschätzer [95%-KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit***	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung****		**Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich**
Allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität	Median (Monate): n.e. vs. 21,2 HR: 0,70 [0,53; 0,92] p = 0,009	
Körperliche Funktion	Median (Monate): n.e. vs. n. e. HR: 0,74 [0,54; 1,01] p = 0,056	
Rollenfunktion	Median (Monate): n.e. vs. 24,9 HR: 0,77 [0,58; 1,02] p = 0,067	
Emotionale Funktion	Median (Monate): 22,1 vs. n.e. HR: 0,74 [0,56; 0,97] p = 0,030	
Kognitive Funktion	Median (Monate): 22,1 vs. 19,4 HR: 0,88 [0,68; 1,13] p = 0,347	
Soziale Funktion	Median (Monate): 24,9 vs. n.e. HR: 0,93 [0,69; 1,25] p = 0,633	
	Wahrscheinlichkeit: hoch++	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-BR23) – Zeit bis zur Verschlechterung****		Zusatznutzen nicht belegt
Körperbild	Median (Monate): 27,7 vs. 22,2 HR: 0,87 [0,66; 1,15] p = 0,312	
Sexuelle Funktion	Median (Monate): n.e. vs. n. e. HR: 0,85 [0,61; 1,18] p = 0,332	
Sexueller Genuss	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 1,02 [0,59; 1,78] p = 0,930	

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI vs.** **Goserelin + Tamoxifen/NSAI** **Effektschätzer [95%-KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit***	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Zukunftsperspektive	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,74 [0,52; 1,06] p = 0,099	
Verträglichkeit – Zeit bis zum (ersten) Ereignis		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)	Median (Monate): 1,6 vs. n. e. HR: 4,14 [3,28; 5,23] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	**Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Median (Monate): 27,3 vs. n. e. HR: 1,43 [0,95; 2,14] p = 0,084	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch§ führten	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 1,66 [0,82; 3,38] p = 0,158	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Spezifische unerwünschte Ereignisse		
Erkrankungen der Blutes und Lymphsystems (SOC, CTCAE-Grad 3/4)	Median (Monate): 23,0 vs. n.e. HR: 12,41 [7,29; 21,14] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	**Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens**
Untersuchungen (SOC, CTCAE-Grad 3/4)	Median (Monate): 22,2 vs. n.e. HR: 4,38 [3,00; 6,38] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	**Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	Median (Monate): 16,2 vs. 19,0 HR: 1,13 [0,89; 1,43] p = 0,327	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, CTCAE-Grad 3/4)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 2,47 [0,79; 7,72] p = 0,108	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen der Leber und Gallenblase (SOC)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,60 [0,26; 1,38] p = 0,223	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Herzerkrankungen (SOC)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 1,51 [0,81; 2,81] p = 0,189	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI vs. Goserelin + Tamoxifen/NSAI** **Effektschätzer [95%-KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit***	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)	Median (Monate): 7,5 vs. 4,6 HR: 0,79 [0,65; 0,97] p = 0,021 Wahrscheinlichkeit: hoch$	**Geringerer Schaden, Ausmaß: gering**
Übelkeit (PT)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 1,68 [1,23; 2,28] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	**Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens**
Haarausfall (PT)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 1,57 [1,05; 2,34] p = 0,026 Wahrscheinlichkeit: niedrig	**Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens**
Fieber (PT)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 1,71 [1,07; 2,72] p = 0,024 Wahrscheinlichkeit: niedrig	**Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens**

* Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen

** Eine Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.

*** Eine Verminderung des Scores um mindestens 7 Punkte bzw. 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.

**** Eine Verminderung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.

+ Einstufung der Ergebnissicherheit als „hoch“, da sowohl Richtung als auch Größe des beobachteten Effekts mit denen objektiv erfasster Zielgrößen wie dem progressionsfreien Überleben und dem Tumoransprechen korrelieren, die wiederum in direktem Zusammenhang mit dem Beginn einer nachfolgenden Chemotherapie stehen (vgl. Abschnitt 4.4.1)

++ Einstufung der Ergebnissicherheit als „hoch“, da sich eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse zuungunsten von Ribociclib auswirkt und der beobachtete Effekt somit auch bei Auflösung der Verzerrung bestehen bleiben würde. Darüber hinaus korrelieren sowohl Richtung als auch Größe der beobachteten Effekte mit denen objektiv erfasster Zielgrößen wie dem progressionsfreien Überleben und dem Tumoransprechen, die wiederum in direktem Zusammenhang mit der Verschlechterung der Symptomatik, des Gesundheitszustands und der Lebensqualität stehen (vgl. Abschnitt 4.4.1)

§ Therapieabbruch definiert als Beendigung der Therapie mit Ribociclib bzw. Placebo, eine alleinige Beendigung der Tamoxifen/NSAI-Behandlung war im Rahmen der Studie nicht gestattet.

$ Einstufung der Ergebnissicherheit als „hoch“, da trotz der längeren Beobachtungsdauer im Ribociclib-Arm weniger Ereignisse auftraten (vgl. Abschnitt 4.4.1)

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI vs.** **Goserelin + Tamoxifen/NSAI** **Effektschätzer [95%-KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit***	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Abkürzungen: 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; EORTC QLQ-BR23, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Breast Cancer 23; 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; PT, Preferred Term; RR, Risk Ratio; SOC, System Organ Class; VAS, Visual analogue scale		

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 einem Aromatasehemmer sowie einem LHRH (Luteinising Hormone-Releasing Hormone) Agonisten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der Behandlung von prä- oder perimenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale 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 A2 (Behandlung von prä- und perimenopausalen Patientinnen als initiale endokrine Therapie):

- Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion.

Für das Anwendungsgebiet B2 (Behandlung von prä- und perimenopausalen Patientinnen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten):

- eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der jeweiligen Zulassung. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Tamoxifen, Letrozol, Exemestan, Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat zugelassen.

Wie bereits ausführlich in Abschnitt 3.1 in Modul 3 diskutiert, bildet die alleinige Benennung von Tamoxifen mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion als zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet A2 aus Sicht von Novartis die Versorgungsrealität nur unzureichend ab. So besitzen die nicht-steroidalen Aromatasehemmer Letrozol und Anastrozol im Gegensatz zu Tamoxifen zwar keine arzneimittelrechtliche Zulassung für das vorliegende Anwendungsgebiet [2–4], allerdings empfehlen nationale und internationale Leitlinien, bei prämenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem Brustkrebs nach Ausschaltung der Ovarialfunktion (z.B. mittels eines GnRH [Gonadotropin-Releasing Hormone]-Analogons) analog zu postmenopausalen Patientinnen zu verfahren und alternativ zu Tamoxifen einen nicht-steroidalen Aromatasehemmer zu verordnen [5–10]. Tatsächlich zeigen Auswertungen des deutschen Brustkrebsregisters PRAEGNANT sowie des „Tumorregisters Mammakarzinom“, dass die Therapie mit Aromatasehemmern in dieser Behandlungssituation eine in der Praxis übliche Vorgehensweise ist [11,12]. Somit besteht eine Diskrepanz zwischen den zugelassenen Arzneimitteln einerseits und den aktuell gültigen Leitlinienempfehlungen sowie den in der Versorgung verwendeten Arzneimitteln andererseits. In dieser besonderen Therapie- und Versorgungssituation sieht Novartis deshalb einen medizinischen Sachgrund, der es rechtfertigt, neben Tamoxifen im Anwendungsgebiet A2 auch die nicht-steroidalen Aromatasehemmer Letrozol und Anastrozol als zweckmäßige Vergleichstherapie zu berücksichtigen.

Die Bewertung erfolgt auf Basis patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien *Mortalität* (Gesamtüberleben), *Morbidität* (progressionsfreies Überleben (PFS), progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie, 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 prä- oder perimenopausale 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 einem Aromatasehemmer sowie einem LHRH-Agonisten. Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung für Ribociclib 600 mg einmal täglich an den Tagen 1–21 eines 28-Tage-Zyklus [20]. Der Aromatasehemmer sowie der LHRH-Agonist sollen entsprechend den Angaben der jeweiligen Fachinformation verabreicht werden.

Vergleichstherapie

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

- Bei der Behandlung von prä- und perimenopausalen Patientinnen als initiale endokrine Therapie, jeweils in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion:
    - Tamoxifen

  - Letrozol
  - Anastrozol.

- Bei der Behandlung von prä- und perimenopausalen Patientinnen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten:
  - Eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes.

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
- Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie
- Tumoransprechen
- Krankheitssymptomatik
- Gesundheitszustand

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Verträglichkeit (therapiebedingte Morbidität)

- Schwere unerwünschte Ereignisse (UE) (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad 3/4)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
- 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 [21,22]. 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 [21]. 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	Prä- oder perimenopausale 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 einem Aromatasehemmer sowie einem LHRH-Agonisten gemäß der jeweiligen Fachinformation.

E3	Vergleichstherapie	Eine oder mehrere der folgenden Therapieoptionen: • Bei der Behandlung von prä- und perimenopausalen Patientinnen als initiale endokrine Therapie, jeweils in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion: - Tamoxifen - Letrozol - Anastrozol • Bei der Behandlung von prä- und perimenopausalen Patientinnen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten: - Eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes
E4	Endpunkte	Mindestens einer der folgenden Endpunkte: • 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: HER, Human Epidermal Growth Factor Receptor; HR, Hormonrezeptor; LHRH, Luteineizing hormone-releasing hormone; 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. [23] 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 (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, 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 Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

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

Die Volltexte der potentiell relevanten Studien wurden ebenfalls anhand der prädefinierten Kriterien hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Etwaige Diskrepanzen zwischen den beiden Reviewern wurden diskutiert und im Konsens gelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

<u>A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene</u>

– 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)[3]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[4] bzw. STROBE-Statements[5] 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

[3] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[4] 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.
[5] 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.

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-7 dargestellt.

In der Studie waren ausschließlich prä- oder perimenopausale Patientinnen eingeschlossen. Die weitere Beschreibung der Patientenpopulation umfasst demographische Charakteristika wie Alter und 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 [22]. 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 [22].

Dabei wurden die folgenden in der für die Bewertung relevanten Studie MONALEESA-7 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
- Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Verträglichkeit (therapiebedinge 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)
  - Übelkeit (PT)
  - Haarausfall (PT)

- Fieber (PT)

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 [22,24–27].

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 [28].

Eine valide Abbildung des Gesamtüberlebens in Studien zu onkologischen Interventionen kann dadurch erschwert sein, dass bei Einsetzen einer Progression in der Regel weitere Therapielinien zum Einsatz kommen und so die Bewertung des individuellen Einflusses der Studienmedikation erschwert wird. Dies gilt insbesondere für Indikationen wie das metastasierte Mammakarzinom, für deren Behandlung eine Vielzahl von therapeutischen Optionen in multiplen, sequentiellen Behandlungsregimen zur Verfügung steht [29–31]. Ein weiterer auswertungsrelevanter Aspekt ist die absolut erwartete Überlebenszeit. Insbesondere dann, wenn das Überleben der Patienten auch nach Progression und Therapiewechsel noch relativ lang ist [31,32], kann unter Umständen erst nach mehreren Jahren ein Effekt auf das Gesamtüberleben beobachtet werden [32]. Dies ist auch für Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom der Fall, die trotz des aggressiven Verlaufs der Erkrankung ein vergleichsweise langes Gesamtüberleben aufweisen. Tatsächlich wurde auch in der Registerstudie „Tumorregister Mammakarzinom“ für Patientinnen der Zielpopulation ein medianes Überleben von 44 Monaten beobachtet (95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI: [37,4; 61,9]). Nur 25 % der Patientinnen überlebten nach Beginn der ersten palliativen Behandlungslinie weniger als 22 Monate [33].

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) [24,34] und Food and Drug Administration (FDA) [27] anhand der standardisierten und etablierten Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)-Kriterien, Version 1.1 [35].

Im Gegensatz zum Gesamtüberleben ermöglicht das progressionsfreie Überleben die Beurteilung des therapiespezifischen Nutzens ohne Beeinflussung durch Effekte eventueller Folgetherapien, da ein Therapiewechsel erst nach der Progression erfolgt [27,29,30,36,37]. Darüber hinaus tritt die erste Progression im vorliegenden Anwendungsgebiet zeitlich deutlich vor dem

Tod der Patientinnen ein [31,32] und ist damit im Rahmen einer klinischen Studie auch nach kürzerer Nachbeobachtungszeit messbar [38].

Das im Rahmen der Nutzenbewertung von Ribociclib betrachtete Anwendungsgebiet, die Therapie des HR-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms bei prä- oder perimenopausalen 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). Diese Therapieziele können nur dann optimal erreicht werden, wenn das Ansprechen regelmäßig kontrolliert und bei Progression rechtzeitig adäquate Maßnahmen eingeleitet werden [39,19]. Die Situation der Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom ist dabei nicht mit der Situation von Patientinnen mit primärem Brustkrebs zu vergleichen [40], 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 [32,33,41,7]. Solange die Krankheit stabil ist, sind die Patientinnen in ihrer körperlichen Funktion noch nicht wesentlich eingeschränkt [42]. 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 [14,43]. Wenn die Erstlinientherapie versagt, ist darüber hinaus die Wahrscheinlichkeit für ein schnelles Versagen der Folgetherapien sehr hoch [44,34]. Nicht zuletzt ist der Krankheitsprogress in dieser Therapiesituation mit einer Zunahme der Symptomlast verbunden [45]. 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 [13].

Das PFS wird durch das IQWiG regelhaft dann nicht als patientenrelevanter Endpunkt herangezogen, wenn die Erfassung auf Basis bildgebender Verfahren erfolgt [46]. 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 [24,27,34]. Auch im klinischen Alltag erfolgt aufgrund eines Progresses eine Anpassung der Therapiestrategie [39]. 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“ [47].

In der klinischen Versorgung hat eine Progression damit direkte und unmittelbare Konsequenzen, die sowohl als therapierelevant als auch als patientenrelevant betrachtet werden. Hierzu zählen als Maßnahmen zusätzliche Kontrolluntersuchungen in kurzen Zeitabständen und der Wechsel der Therapie auf einen anderen Wirkstoff, um die symptomatische Progression bzw. die Verschlechterung des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität möglichst lange hinauszuzögern. Solche therapeutischen Konsequenzen sind auch dann patienten- und bewertungsrelevant, wenn sie auf Basis eines nicht direkt spürbaren Ereignisses getroffen werden. Tatsächlich hat der G-BA bei der Nutzenbewertung von Eribulin mit eben dieser Begründung die Patientenrelevanz einer Grad 3/4-Neutropenie festgestellt: Auch wenn diese nicht per se symptomatisch sei, so habe sie doch unmittelbare Konsequenzen für den Patienten, zu denen unter anderem Maßnahmen zählten, die zwingend ergriffen werden müssten, wie z.B. Kontrolluntersuchungen in kurzen Zeitabständen, die Anwendung von Granulozyten-stimulierenden Faktoren, um der Neutropenie entgegenzuwirken bzw. einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes, z.B. dem Übergang in eine febrile Neutropenie, vorzubeugen [48]. 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 [45,49,50]. 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 [51], weist analog dazu ein zusätzliches Intervall ohne Progression der Erkrankung im vorliegenden Anwendungsgebiet einen hohen patientenrelevanten Nutzen auf [15].

Neben der direkt spürbaren Symptomatik geht eine Progression der Erkrankung im Allgemeinen dem Tod voraus [52], 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 [15].

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“ [24].

Auswertungen des Tumorregisters Mammakarzinom (TMK) zeigen, dass ein längeres PFS mit einem längeren Überleben einhergeht [53]. Dies gilt in der Behandlungsrealität für alle Patientinnen der Zielpopulation von Ribociclib, d. h. solche, bei denen die Behandlung als initiale Therapie erfolgt, und solche, die bereits eine vorangegangene endokrine Therapie erhalten haben.

Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie

Das progressionsfreie Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie 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 [34]. Während der Beobachtungszeitraum des PFS nur Aussagen über den Behandlungserfolg unter der experimentellen Studienmedikation zulässt, erhebt das PFS2 also 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 [24,34]. PFS2 findet in klinischen Studien als patientenrelevanter Endpunkt bereits Verwendung durch 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 nicht verifizierbar oder aufgrund von Folgetherapien nur schwer messbar ist [34,54–57]. 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 [39,49]. Mit zunehmender Beobachtungsdauer und jeder zusätzlichen Nachfolgetherapie wird der Nachweis des Einflusses der Studienmedikation auf das Gesamtüberleben schwieriger [54]. Für den Fall, dass in Studien noch keine klaren Ergebnisse im Endpunkt Gesamtüberleben vorliegen, kann entsprechend 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 [39], 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 Krankheitssta-

dium 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 [58–60]. 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 [61]. Die Chemotherapeutika bedürfen zudem in der Regel einer intravenösen Applikation [62–67], was die Lebensqualität der Patientinnen zusätzlich beeinträchtigt [42].

Die Empfehlung einer endokrinen Therapie als Erstlinientherapie für Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs begründet sich ebenfalls durch die im Vergleich zur Chemotherapie besseren Verträglichkeit, was bei Patientinnen, die keine wesentliche Symptombelastung aufweisen, einen hohen Stellenwert hat. Diese Einschätzung wird von den Leitlinien [39,7,6], den Zulassungsbehörden (EMA [68], FDA [27]), dem NICE [69] und dem G-BA übereinstimmend geteilt [19]. 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 [60,70]. Die „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ ist daher ein patientenrelevanter Endpunkt und die Hinauszögerung einer solchen Therapie für die Patientin bedeutend [70].

Für Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, metastasiertem Brustkrebs werden in der Erstlinientherapie als palliative Mono-Chemotherapie[6] vor allem folgende Wirkstoffe empfohlen (Empfehlung der AGO[7]) [6]:

- Paclitaxel (z. B. Abraxane® (Albumin-gebunden) [62], Bendatax® [72])

[6] Neben den gelisteten Wirkstoffen spielen auch weitere Wirkstoffe, z. B. Cyclophosphamid, 5-Fluorouracil, Methotrexat oder Capecitabin eine Rolle [39,6]. 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.

[7] Die angegebenen Empfehlungen der AGO sind in Übereinstimmung mit anderen, internationalen Empfehlungen, z. B. des NCCN [5] 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 [71].

- Docetaxel (z. B. Taxotere® [63])
- Doxorubicin (z. B. Adrimedac® [64])
- Epirubicin (z. B. Riboepi® [65])
- Pegyliertes liposomales Doxorubicin (Caelyx® [66])
- Mitoxantron (z. B. Onkotrone® [67])

In der Zweitlinie (nach Anthrazyklin-Vorbehandlung) werden von der AGO folgende Wirkstoffe empfohlen [6]:

- Paclitaxel (z. B. Abraxane® (Albumin-gebunden) [62], Bendatax® [72])
- Docetaxel (z. B. Taxotere® [63])

Es handelt sich überwiegend um Taxane (Paclitaxel, Docetaxel) und Anthrazykline (Doxorubicin, Epirubicin, pegyliertes liposomales Doxorubicin (=pegliposomales Doxorubicin)). Alle gelisteten Wirkstoffe werden intravenös verabreicht [62–67], 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“ [63]. Bereits im Vorfeld ist eine Begleitmedikation mit oralen Kortikosteroiden üblich, eine prophylaktische Gabe von Granulozyten-stimulierendem Faktor (G-CSF) wird zusätzlich empfohlen.

Tabelle 4-4: Akute Toxizitäten der „Chemotherapie“ (Auswahl* aus [6])

Substanz	**Hämatologische Toxizität**	**Übelkeit/ Erbrechen**	**Haarverlust**	**Stomatitis**	**Kardiotoxizität**
Paclitaxel	++	+	+++	+	
Docetaxel	++	+	+++	++	
Epi-/ Doxorubicin	++	++	+++	++	+
Pegliposomales Doxorubicin	+	+	+	+++	(+)
Mitoxantron	++	++	+	+	+
Fortsetzung					
Substanz	**Lebertoxizität**	**Allergie**	**Neurotoxizität**	**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 [73], während febrile Neutropenien unter CDK4/6-Inhibitoren wie Ribociclib mit einer Häufigkeit von circa 1-2 % nur selten sind (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.11) [74,37,75]. 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 [36,76,77].

Einzelne Chemotherapeutika sind zudem mit irreversiblen, kumulativen und verzögert auftretenden Ereignissen assoziiert, exemplarisch sei das Risiko einer irreversiblen Kardiomyopathie [19,64] oder einer Entwicklung von bleibenden Neuropathien genannt [62]. 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 [42], existieren wesentliche sowohl qualitative als auch quantitative Unterschiede in den auftretenden Nebenwirkungen. Während unter Ribociclib in der Studie MONALEESA-2 eine Alopezie bei 34,4 % der Fälle auftrat, trat nur in Einzelfällen ein vollständiger Haarverlust auf (1,5 %). Im Gegensatz dazu kommt es bei einigen Taxanen bei fast allen Patienten (> 80 %) zu einem ausgeprägten Haarverlust, der > 50 % des Haarvolumens betrifft [62,63].

Während eine Chemotherapie zu einer deutlich höheren Belastung durch Nebenwirkungen führt als eine endokrine Therapie und deshalb unter einer Chemotherapie mit einer signifikanten Einschränkung der Lebensqualität zu rechnen ist, ist die Ribociclib-Therapie – wie die Ergebnisse der für die Bewertung relevanten Studie MONALEESA-7 zeigen – im Vergleich zur alleinige Hormontherapie sogar mit einer statistisch signifikanten Überlegenheit hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des allgemeinen Gesundheitszustandes assoziiert (s. Abschnitt 4.3.1.3.1.8 – 4.3.1.3.1.10).

Tumoransprechen

Der Endpunkt „Tumoransprechen“ umfasst im vorliegenden Nutzendossier die Gesamtansprechrate (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) [35]. Die Gesamtansprechrate wird dabei als vollständiges (complete response, CR) oder partielles Ansprechen (partial response, PR) operationalisiert. So definiert zeigt die Gesamtansprechrate ORR direkt den Effekt des Wirkstoffs auf den Tumor [27,38]. Eine „stabile Erkrankung“ hingegen kann den natürlichen Krankheitsverlauf widerspiegeln [27], 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 [26]. 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 [27]. 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-7 in regelmäßigen Abständen bis zum Zeitpunkt der Progression[8] erhoben [37,78]. 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 [79–81]. 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 [80,82].

Zur Erhebung der Krankheitssymptomatik wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 sowie des EORTC QLQ-B23 herangezogen.

EORTC QLQ-C30

Der QLQ-C30-Fragebogen der EORTC ist spezifisch für die Erfassung der Lebensqualität von Krebspatienten entwickelt und validiert [83–85]. 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 [83]. „Finanzielle Schwierigkeiten“ bilden kein Symptom ab und hängen u. a. von lokalen Gegebenheit der Patientenversorgung und des Lebensstandards ab, weshalb die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext nach Einschätzung des IQWiG nicht als gewährleistet angesehen werden kann [86]. Dementsprechend wird das Item „finanzielle Schwierigkeiten“ in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Für den Fragebogen wurde von Osoba et al. [87] 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

[8] Prinzipiell konnten patientenberichtete Zielgrößen auch nach dem Zeitpunkt der Progression zusätzlich noch einmal bei der Visite für den Safety-Follow-Up (d.h. mindestens 30 Tage nach Behandlungsende) erhoben werden, wenn die Visite für den Safety-Follow-Up nicht bereits vor dem Zeitpunkt der Progression stattfand, weil die Patientin die Behandlung aus einem anderen Grund vorzeitig beeendet hatte. Tatsächlich war der Anteil der Patientinnen, für die eine Erhebung auch nach Behandlungsende vorlag, jedoch in beiden Studienarmen gering.

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 [80,81,88,16]. 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 [87,16].

EORTC QLQ-BR23

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

Das Instrument wurde speziell für Patientinnen mit Brustkrebs entwickelt und validiert und wird regelmäßig im Rahmen von Studien in der Indikation Brustkrebs eingesetzt [83,89]. Entsprechend haben G-BA und IQWiG das Bewertungsinstrument bereits in abgeschlossenen Projekten als relevant anerkannt [48,90]. Auch der Schwellenwert für eine klinisch relevante Verschlechterung von mindestens 10 Punkten ist in guter Übereinstimmung mit der Literatur und wurde bereits in früheren Nutzenbewertungsverfahren anerkannt [91,92].

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 [93]. 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 [94]. 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. 95–97), 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 [94]. Als validiertes Erhebungsinstrument wird sie regelhaft zur Erfassung patientenberichteter Zielgrößen in onkologischen Studien eingesetzt [93,98]. Auch das IQWiG bestätigt, dass die EQ-5D VAS grundsätzlich valide ist und die Ergebnisse

für die Nutzenbewertung relevant sind [81,99]. Das Instrument wird durch G-BA und IQWiG im Allgemeinen der Morbidität zugeordnet [99]. 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 [100]. 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 [100]. Da grundsätzlich ankerbasierte Verfahren zur Bestimmung eines Responsekriteriums zu bevorzugen sind [101], 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 [102–105].

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität handelt es sich um einen in der Verfahrensordnung des G-BA als patientenrelevant eingestuften Endpunkt [25]. 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 [28]. 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 [30,106]. Gleichzeitig ist bei der Behandlung des metastasierten Brustkrebs, die nicht mehr auf eine Heilung abzielt [39], die Lebensqualität der wesentliche Fokus der Therapie. Ein wichtiges Therapieziel ist der Erhalt des Lebensqualitätsniveaus. Dementsprechend ist die adäquate Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in solchen Therapiesettings von hoher Relevanz, um eine dauerhafte Verschlechterung durch die Therapie auszuschließen.

Die Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung mit Hilfe der relevanten Items der Fragebögen EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-BR23. Analog zur Operationalisierung der Krankheitssymptomatik erfolgte die Asuwertung der gesunheitsbezogenen Lebensqualität auf Basis der Zeit bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung.

EORTC QLQ-C30

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

Entsprechend der Methodik des IQWiG wurde eine Verringerung des jeweiligen Scores um mindestens 10 Punkte als klinisch relevante Verschlechterung angesehen [80,107]. Dieser Schwellenwert für eine minimale klinisch relevante Differenz wurde bereits in anderen Nutzenbewertungsverfahren vom G-BA akzeptiert [108–111].

EORTC QLQ-BR23

Der EORTC QLQ-BR23-Fragebogen enthält neben den Symptomskalen ebenfalls verschiedene Items zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität(Körperbild, sexuelle Funktion, sexueller Genuss und Zukunftsperspektive). Der QLQ-BR23-Fragebogen ist als Messinstrument spezifisch für Brustkrebspatientinnen entwickelt und validiert und wurde bereits in vergangenen Nutzenbewertungsverfahren anerkannt [48,90]. Analog zu den Symptomskalen wurde auch hier eine Verschlechterung des jeweiligen Scores um mindestens 10 Punkte als klinisch relevant gewertet. Dieser Schwellenwert wurde vom G-BA in der Vergangenheit bereits akzeptiert [91].

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-7 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 15,7 Monate vs. 12,4 Monate), wurden gemäß der Vorgehensweise des IQWiG ausschließlich Auswertungen basierend auf Time-to-Event-Analysen berücksichtigt [79,80,112–114].

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde neben der Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen[9] 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 ≥ 15% in mindestens einem Studienarm, schwere unerwünschte Ereignisse der CTCAE-Grade 3/4 mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in mindestens einem

[9] 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.

Studienarm sowie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bzw. unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, mit einer Häufigkeit von jeweils ≥ 2 % in mindestens einem Studienarm. 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 [115–117]. 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 [115–117].

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten[10] erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[11] 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

[10] *DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.*
[11] *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.*

Vorliegen von Heterogenität[12] erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

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 verschiedene Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse auf der Ebene der Einzelstudie MONALEESA-7 durchgeführt:

Progressionsfreies Überleben

- Bestimmung des PFS durch ein unabhängiges radiologisches Komitee (BIRC) für etwa 40 % der Patientenpopulation.

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

- 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-Variablen[13]
- Mit „actual event"[14]- und „backdating"[15]-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)
- Auswertung ausschließlich für Patientinnen mit messbarer Erkrankung

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) [100].

Sensitivitätsanalysen zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie

Neben der Kombination mit einem Aromatasehemmer und Goserelin erhielten im Interventionsarm der für die Bewertung relevanten Studie MONALEESA-7 26 % der Patientinnen

[13] Alter (< 40 vs. ≥ 40 Jahre), Baseline ECOG-Performance-Status (0 vs. ≥ 1), ausschließlich Knochenläsionen (ja vs. nein), vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie (keine vorherige (neo)adjuvante Therapie vs. Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie vs. Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie)

[14] Im Gegensatz zur Primäranalyse wurde ein Progressionsevent auch dann gezählt, wenn es nach zwei oder mehr fehlenden Tumorevaluationen auftrat.

[15] 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.

Tamoxifen und Goserelin als endokrine Kombinationspartner von Ribociclib. Da die gemäß Fachinformation formulierte Zulassungsindikation von Ribociclib ausschließlich eine Kombination mit Aromatasehemmern oder Fulvestrant (jeweils zusammen mit einem LHRH-Agonisten zur Ovarialsuppression) vorsieht, wurden für alle Endpunkte Sensitivitätsanalysen durchgeführt, im Rahmen derer eine Auswertung der Teilpopulation der gemäß Fachinformation behandelten Patientinnen zur Verfügung gestellt wurde. Dabei wurden in der Ribociclib-Gruppe ausschließlich Patientinnen berücksichtigt, die einen NSAI und Goserelin als endokrine Kombinationspartner von Ribociclib erhielten. Ergänzend wurden alle Ergebnisse auch getrennt für Patientinnen dargestellt, die Ribociclib in Kombination mit Tamoxifen und Goserelin erhielten.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf

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

Übersicht über die durchgeführten Subgruppenanalysen

A priori geplante Subgruppenanalysen

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

- Alter (< 40 Jahre vs. ≥ 40 Jahre)
- Endokriner Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin) auf CRF-Daten basierend
- Baseline ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)
- Rasse (asiatisch vs. nicht-asiatisch)
- Vorherige Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein)
- (Neo)adjuvante Chemotherapie (ja vs. nein) bei Patientinnen ohne vorhergehende Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation
- (Neo)adjuvante Hormontherapie (ja vs. nein)
- Östrogen-Rezeptor- und Progesteron-Rezeptor-Status (++ vs. andere)
- Region (Europa/Australien vs. Nordamerika vs. Asien vs. Lateinamerika vs. andere)
- Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein)
- Ausschließliches Vorliegen von Knochenläsionen (ja vs. nein)
- Anzahl Metastasen-Lokalisationen (< 3 vs. ≥ 3)
- Krankheitsfreies Intervall (de novo vs. ≤ 12 Monate vs. > 12 Monate)
- Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie (keine vorherige (neo)adjuvante Therapie vs. Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie vs. Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie)
- 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 (≤ Median vs. > Median)
- CCND1 (Cyclin D1)-mRNA (Messenger Ribonukleinsäure) durch Nanostring (≤ Median vs. > Median)
- CDKN2A (CDK Inhibitor 2A)-mRNA durch Nanostring (≤ Median vs. > Median)
- ESR1 (ER)-mRNA durch Nanostring (≤ Median vs. > Median)
- PIK3CA basierend auf ctDNA (circulating tumor DNA) (mutiert vs. Wildtyp)
- ESR1 basierend auf ctDNA (mutiert vs. Wildtyp)

Für das Tumoransprechen war außerdem eine Subgruppenanalysen nach dem Merkmal „endokriner Kombinationspartner“ (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin) präspezifiziert.

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

- Alter (< 40 Jahre vs. ≥ 40 Jahre)
- Endokriner Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin)
- Vorherige Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein)
- Rasse (asiatisch vs. nicht-asiatisch)
- Region (Europa/Australien vs. Nordamerika vs. Asien vs. Lateinamerika vs. andere)

In Abschnitt 4.3.1.3.3 sind die a priori geplanten Subgruppenanalysen zu den Endpunkten „Progressionsfreies Überleben“ und „Tumoransprechen“ dargestellt. Außerdem wurden die im Studienprotokoll geplanten Subgruppenanalysen zu den für die Bewertung relevanten Endpunkten aus dem Komplex „Verträglichkeit“ berichtet (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Auf die Darstellung von Subgruppenenalysen zu weiteren Sicherheitsendpunkten 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“, „Tumoransprechen“, „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“, „Krankheitssymptomatik“, „Gesundheitszustand“,

„Lebensqualität“ und „Verträglichkeit“ – sofern noch nicht a priori geplant – die folgendenSubgruppenanalysen post hoc durchgeführt[16]:

- Alter (< 40 Jahre vs. ≥ 40 Jahre)
- Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie (keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie vs. Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie)
- Vorherige Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (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 40 Jahren zur Kategorisierung gewählt. Auch das IQWiG hat Subgruppenanalysen zum Merkmal „Alter“ mit diesem Trennpunkt zur Kategorisierung bereits im Rahmen anderer Bewerungsverfahren (unter anderem in der Indikation „Brustkrebs“) berücksichtigt [96,118,119].

Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie/vorherige Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation:
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 [120,121,82,122]. Dabei wurden die Subgruppenmerkmale „vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“ und „vorherige Chemotherapie in der fortschrittenen Situation“ herangezogen, die bereits als Subgruppenanalysen für das progressionsfreie Überleben sowie (in Bezug auf das Merkmal „vorherige Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation“) für Endpunkte aus dem Komplex „Verträglichkeit“ im Studienprotokoll präspezifiziert waren. Das Merkmal „vorherige Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation“ war außerdem Stratifizierungsfaktor der Randomisierung.

[16] Eine Untersuchung des Geschlechts als potenzieller Effektmodifikation erübrigt sich für die vorliegende Untersuchung. In die Studie MONALEESA-7 wurden ausschließlich weibliche Patienten eingeschlossen (s. Modul 3.2).

Das Merkmal „vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“ umfasst gemäß der a priori geplanten Einteilung die drei Subgruppen „keine vorherige (neo)adjuvante Therapie“, „Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie“ und „Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie“. Um den Einfluss einer endokrinen Vorbehandlung zu untersuchen und zugleich die beiden Anwendungsgebiete A2 (Behandlung von prä- und perimenopausalen Patientinnen als initiale endokrine Therapie) und B2 (Behandlung von prä- und perimenopausalen Patientinnen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten) entsprechend abzubilden, die beide von der für die Bewertung relevanten Studie MONALEESA-7 abgedeckt werden, wurden im Rahmen des vorliegenden Dossiers die beiden Gruppen „keine vorherige (neo)adjuvante Therapie“ und „Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie“ zu einer Subgruppe zusammengefasst und der Subgruppe „Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie“ gegenübergestellt. Diese Einteilung reflektiert die unterschiedlichen Therapieempfehlungen der Leitlinien für diese beiden Subgruppen und bildet damit in geeigneter Weise die beiden Anwendungsgebiete ab. 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 [39,7]. 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 [39,7,123].

Tatsächlich entspricht dieses 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 [124,125], die neben Patientinnen mit de novo fortgeschrittener Erkrankung auch Patientinnen mit (neo)adjuvanter endokriner Vorbehandlung und einem langen krankheitsfreien Intervall (> 12 Monate)[17] umfasste [75]. 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 waren[18], 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

[17] Insgesamt hatten 66,0% der Patientinnen in der Studie MONALEESA-2 bereits eine (neo)adjuvante endokrine Therapie erhalten, 96,8 % dieser Patientinnen ein langes therapiefreies Intervall (> 12 Monate) aufwiesen.
[18] Der Anteil der Patientinnen in der PALOMA-3-Studie, die ausschließlich (neo)adjuvant endokrin vorbehandelt waren, lag bei 24,8 %.

endokrine Therapie erhielten) und B2 (Behandlung von prä- oder perimenopausalen Patientinnen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten) herangezogen [91].

Die beschriebene Einteilung für diese Subgruppe stimmt außerdem mit der a priori definierten Einteilung für die Subgruppenanalyse „vorherige endokrine Therapie“ (keine Therapie in der fortgeschrittenen Situation (A) vs. maximal eine Therapielinie in der fortgeschrittenen Situation (B)) in der Studie MONALEESA-3 überein, die die beiden Anwendungsgebiete A1 (Behandlung von postmenopausalen Patientinnen als initiale endokrine Therapie) und B1 (Behandlung von postmenopausalen Patientinnen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten) bei der Nutzenbewertung von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant bei postmenopausalen Frauen in Modul 4A abbildet. Auch hier wurden Patientinnen, die > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie ein Rezidiv erlitten und bislang keine Therapie für die fortgeschrittene Erkrankung erhalten hatten, der Subgruppe A (also Anwendungsgebiet A1) zugeordent, während Patientinnen, die ≤ 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten endokrinen Therapie ein Rezidiv erlitten und bislang keine Therapie für die fortgeschrittenen Erkrankungen erhalten hatten, in die Subgruppe B (also Anwendungsgebiet B1) eingeordnet wurden.

<u>Leber- und/oder Lungenmetastasen:</u>
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 [19]. 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 [122,120,121].

<u>Geographische Region:</u>
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 4.3.1.3.3 des vorliegenden Nutzendossiers.

Wie ausführlich in Abschnitt 4.3.1.2.2 diskutiert, deckt die in die Bewertung eingeschlossene Studie MONALEESA-7 die beiden Anwendungsgebiete A2 (Behandlung von prä- und perimenopausalen Patientinnen als initiale endokrine Therapie) sowie B2 (Behandlung von prä- und perimenopausalen Patientinnen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten) ab, zwischen denen der G-BA bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterschieden hat. Da die im Vergleichsarm der Studie eingesetzten endokrinen Therapien für beide Anwendungsgebiete jeweils einer zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet entsprechen, erfolgt die Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib auf Basis der Ergebnisse der

Gesamtpopulation der MONALEESA-7-Studie. Um zu überprüfen, ob sich zwischen den beiden Teilpopulationen relevante Unterschiede ergeben, wurden in Abschnitt 4.3.1.3.3 – wie oben beschrieben – Subgruppenanalysen nach dem Merkmal „vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“ (keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie vs. Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie) durchgeführt. Zusätzlich wurden – unabhängig vom Ergebnis des Interaktionstests – in Abschnitt 4.3.1.3.4 für alle patientenrelevanten Endpunkte auch die Ergebnisse in den einzelnen Subgruppen dargestellt.

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 [22]. 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 [107,122]. 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 [126,127]. 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) [22,126,128–130]. 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 [131,132,110]. Bei der Interpretation der Ergebnisse der vorgelegten Subgruppenanalysen ist außerdem zu beachten, 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 [129,133,134]. 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 [22].

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich[19]. 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“[20], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[21] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“[22], sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

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

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.

---

[19] *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.*
[20] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[21] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*
[22] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*
[23] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, 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 untersuchen[24].

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.

[24] *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	• Ribociclib + Letrozol • Placebo + Letrozol
CLEE011F2301 (F2301), MONALEESA-3	ja	ja	Laufend, aber nicht mehr rekrutierend	Seit Juni 2015	• Ribociclib + Fulvestrant • Placebo + Fulvestrant
CLEE011E2301 (E2301), MONALEESA-7	ja	ja	Laufend, aber nicht mehr rekrutierend	Seit November 2014	• Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI • Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI
CLEE011X2108 (X2108)	ja	ja	Abgeschlossen	4 Jahre (Mai 2014 bis April 2018)	• Ribociclib + BKM120 + Fulvestrant • Ribociclib + BYL719 + Fulvestrant • Ribociclib + Fulvestrant
Abkürzungen: NSAI, nichtsteroidale Aromatasehemmer					

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 26.11.2018 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 Patientenpopulation (E1 nicht erfüllt)
CLEE011F2301 (F2301), MONALEESA-3	Keine geeignete Patientenpopulation (E1 nicht erfüllt)
CLEE011X2108 (X2108)	Keine geeignete Patientenpopulation (E1 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.

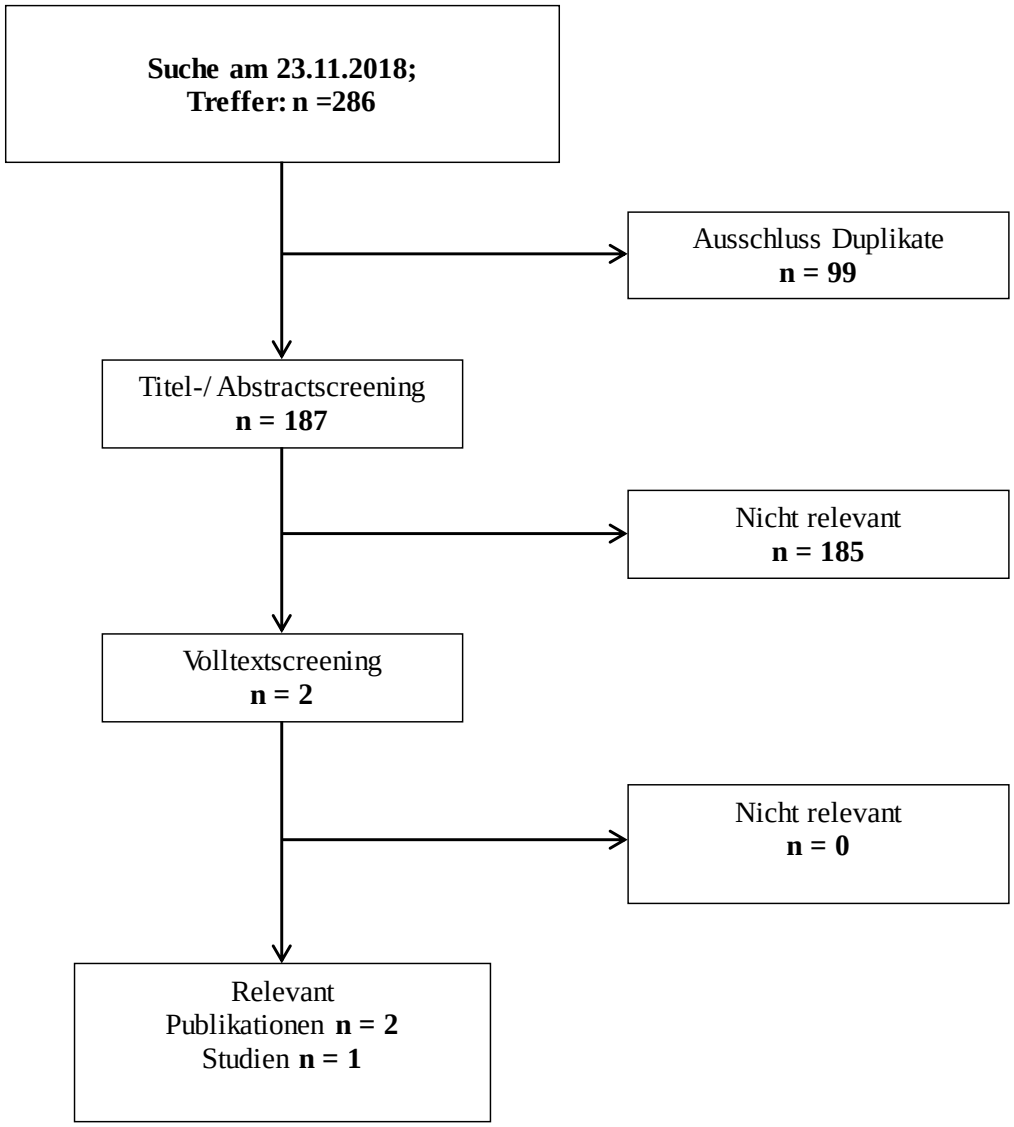


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 (Tripathy et al. 2018 [135] und NCT02278120 [136]). Dabei handelt es sich um eine Publikation der Studienergebnisse bzw. einen Registereintrag der Studie MONALEESA-7, 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-7	ClinicalTrials.gov: NCT02278120 [137] PharmNet.Bund: EudraCT 2014-001931-36 [138] EU-CTR: EudraCT 2014-001931-36 [139] ICTRP: EUCTR2015-000617-43-HU [140], NCT02278120 [141], CTRI/2015/07/005991 [142]	ja	ja	Laufend, aber nicht mehr rekrutierend
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. Abkürzungen: EU-CTR, EU Clinical Trials Register; ICTRP, International Clinical Trials Registry Platform				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche erfolgte in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU-CTR und Klinische Prüfungen PharmNet.Bund sowie über das ICTRP Search Portal und wurde am 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-7 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						
MONALEESA-7	ja	ja	nein	ja [37]	ja [137–142]	ja [135,136]
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.						

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

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 Patientinnen)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
MONA-LEESA-7	Randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie doppelblind, parallel	Prä- oder perimenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem Brustkrebs mit oder ohne vorangegangene endokrine Therapie in der (neo)adjuvanten Situation	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 335)* Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 337)*	Behandlungsphase: Behandlung bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Widerruf der Einwilligungserklärung oder Beendigung der Behandlung aus jeglichem anderen Grund Primäranalyse: 20. August 2017: geplant nach Erreichen von 329 PFS-Ereignissen Geplante Nachbeobachtung: Bis zur finalen Auswertung des Gesamtüberlebens nach 252 erwarteten Todesfällen; Das Safety-Follow-Up betrug mindestens 30 Tage nach letzter Einnahme der Studienmedikation.	Multinational (188 Studienzentren in 30 Ländern) Beginn 20. November 2014 (erste Patientin, erste Visite)	Primärer Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS) gemäß RECICST 1.1-Kriterien Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: Gesamtüberleben (OS) Tumoransprechen (ORR, CBR, Zeit bis zum ersten Ansprechen, Dauer des Ansprechens) Sicherheit Patientenberichtete Zielgrößen: EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23, EQ-5D

*Alle Patientinnen in den Behandlungsarmen erhielten mindestens eine Komponente der zugewiesenen Studienmedikation.

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

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

Studie	Intervention	Vergleichsintervention	Begleitmedikation
MONALEESA-7	Ribociclib, Kapseln[25] (600 mg (≙ 3 Kapseln), oral, an den Tagen 1-21 eines 28-Tage-Zyklus) + Goserelin (3,6 mg), als subkutanes Implantat, an Tag 1 eines 28-Tage-Zyklus + Tamoxifen (20 mg), oral, 1x täglich oder Letrozol (2,5 mg), oral, 1x täglich oder Anastrozol (1 mg), oral, 1x täglich	Placebo, Kapseln (oral, an den Tagen 1-21 eines 28-Tage-Zyklus) + Goserelin (3,6 mg), als subkutanes Implantat, an Tag 1 eines 28-Tage-Zyklus + Tamoxifen (20 mg), oral, 1x täglich oder Letrozol (2,5 mg), oral, 1x täglich oder Anastrozol (1 mg), oral, 1x täglich	Zulässige Begleitmedikation: • Bisphosphonate/Denosumab (für die Behandlung von Osteoporose oder die Prävention von Skelett-bezogenen Ereignissen bei Patientinnen mit Knochenmetastasen) • Hämatopoetische Wachstumsfaktoren (entsprechend ASCO-Guidelines) • Palliative Radiotherapie (Zielläsionen ausgenommen) Mit Vorsicht zu verwendende Begleit-medikation • Systemische Kortikosteroid-Therapie war nur erlaubt, als – 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 QT-Verlängerung • Sensitive Substrate der Nierentransporter MATE1 und OCT2 • Sensitive Substrate von BCRP • Immunsuppressive Therapien

[25] 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 (Hartgelatinekapseln) nachgewiesen.

Studie	Intervention	Vergleichsintervention	Begleitmedikation
			Verbotene Begleitmedikation • 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 • Für Patientinnen, die Tamoxifen erhalten: Starke Inhibitoren oder Induktoren von CYP2D6 • 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; mg, Milligramm; OCT, organic cation transporter; QT-Intervall, Zeit zwischen Kammerkomplex und T-Welle; RCT, Randomized Controlled Trial			

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

Charakteristikum	MONALEESA-7	
	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 335)	Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 337)
Endokriner Kombinationspartner (Stratifizierungsfaktor nach IRT)		
Tamoxifen (n, %)	90 (26,9)	89 (26,4)
NSAI (Letrozol/Anastrozol) (n, %)	245 (73,1)	248 (73,6)
Endokriner Kombinationspartner (Stratifizierungsfaktor nach CRF)		
Tamoxifen (n, %)	86 (25,7)	88 (26,1)
NSAI (Letrozol/Anastrozol) (n, %)	244 (72,8)	246 (73,0)
DEMOGRAPHIE		
Geschlecht (n, %)		
Weiblich	335 (100)	337 (100)
Alter (in Jahren)		
Mittelwert (± StD)	42,6 (6,60)	43,7 (6,17)
Median	43	45
Spannweite	25–58	29–58
Alter nach Kategorie (n, %)		
< 40 Jahre	98 (29,3)	88 (26,1)
≥ 40 Jahre	237 (70,7)	249 (73,9)

Charakteristikum	MONALEESA-7	
	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 335)	Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 337)
Ethnische Zugehörigkeit (n, %)		
Asiaten	99 (29,6)	99 (29,4)
Schwarz	10 (3,0)	9 (2,7)
Kaukasier	187 (55,8)	201 (59,6)
Native American	3 (0,9)	3 (0,9)
Andere	16 (4,8)	7 (2,1)
Unbekannt	20 (6,0)	18 (5,3)
Region (n, %)		
Asien	92 (27,5)	88 (26,1)
Europa und Australien	136 (40,6)	139 (41,2)
Lateinamerika	31 (9,3)	25 (7,4)
Nordamerika	47 (14,0)	50 (14,8)
Andere	29 (8,7)	35 (10,4)
Baseline ECOG Performance Status (n, %)		
0	245 (73,1)	255 (75,7)
1	87 (26,0)	78 (23,1)
2	0	1 (0,3)
Fehlt	3 (0,9)	3 (0,9)
Gewicht (kg)		
Mittelwert (± StD)	66,6 (15,61)	68,9 (17,83)
Median	63,2	65,0
Spannweite	38–130	36,6–142,9
Größe (cm)		
Mittelwert (± StD)	161,7 (6,94)	161,1 (7,41)
Median	162,0	161,0
Spannweite	140–181	142–185
Body Mass Index (kg/m^2)		
Mittelwert (± StD)	25,4 (5,40)	26,5 (6,40)
Median	24,4	25,0
Spannweite	15,4–48,0	16,9–57,6
KRANKHEITSVERLAUF		
Primäre Krebslokalisation (n, %)		
Brust	335 (100)	337 (100)
Histologischer Grad (n, %)		
Gut differenziert	28 (8,4)	26 (7,7)
Moderat differenziert	146 (43,6)	145 (43,0)
Schlecht differenziert	91 (27,2)	92 (27,3)
Nicht differenziert	1 (0,3)	4 (1,2)
Unbekannt	68 (20,3)	70 (20,8)
Fehlt	1 (0,3)	0

Charakteristikum	MONALEESA-7	
	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 335)	Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 337)
Stadium bei der initialen Diagnose (n, %)		
Stadium 0	4 (1,2)	3 (0,9)
Stadium I	24 (7,2)	30 (8,9)
Stadium II	91 (27,2)	89 (26,4)
Stadium III	69 (20,6)	66 (19,6)
Stadium IV	140 (41,8)	135 (40,1)
Unbekannt	7 (2,1)	14 (4,2)
Krankheitsstadium bei Studieneintritt (n, %)		
Stadium III	1 (0,3)	1 (0,3)
Stadium IV	334 (99,7)	336 (99,7)
Zeit seit Diagnose des Primärbrusttumors (Monate)		
Mittelwert (± StD)	32,0 (39,63)	36,3 (41,27)
Median	15,7	23,7
Spannweite	0–269	0–228
Krankheitsfreies Intervall (n, %)		
De novo	136 (40,6)	134 (39,8)
Non de novo	199 (59,4)	203 (60,2)
≤ 12 Monate	23 (6,9)	13 (3,9)
> 12 Monate	176 (52,5)	190 (56,4)
HER2-Rezeptorstatus (n, %)		
Positiv	0	0
Negativ	335 (100)	337 (100)
Östrogen-Rezeptorstatus (n, %)		
Positiv	331 (98,8)	335 (99,4)
Negativ	4 (1,2)	2 (0,6)
Progesteron-Rezeptorstatus (n, %)		
Positiv	290 (86,6)	288 (85,5)
Negativ	45 (13,4)	49 (14,5)
Östrogen-/Progesteron-Rezeptorstatus (n, %)		
Mindestens eins von beiden positiv	335 (100)	337 (100)
Beide negativ	0	0
Beide unbekannt	0	0
Andere (einer negativ und einer unbekannt)	0	0
Art von krankhaften Gewebsveränderungen zur Baseline (n, %)		
Nur „target“	25 (7,5)	28 (8,3)
Nur „non-target“	66 (19,7)	62 (18,4)
Sowohl „target“ als auch „non-target“	244 (72,8)	247 (73,3)

Charakteristikum	MONALEESA-7	
	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 335)	Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 337)
Metastasen (Lokalisation) (n, %)		
Weichgewebe	25 (7,5)	21 (6,2)
Knochen	251 (74,9)	247 (73,3)
Nur Knochen (keine anderen Organe)	81 (24,2)	78 (23,1)
Viszeral	193 (57,6)	188 (55,8)
Lunge	106 (31,6)	88 (26,1)
Leber	105 (31,3)	115 (34,1)
Lunge oder Leber	173 (51,6)	170 (50,4)
Andere	53 (15,8)	42 (12,5)
Haut	8 (2,4)	8 (2,4)
Lymphknoten	142 (42,4)	158 (46,9)
Keine	1 (0,3)	0
Anzahl an Lokalisationen von Metastasen (n, %)		
0	1 (0,3)	0
1	112 (33,4)	117 (34,7)
2	106 (31,6)	99 (29,4)
3	61 (18,2)	75 (22,3)
4	41 (12,2)	32 (9,5)
≥ 5	14 (4,2)	14 (4,2)
VORHERIGE ANTINEOPLASTISCHE THERAPIE		
(Neo)adjuvante endokrine Therapie (ET) (n, %)		
Keine Vorherige (neo)adjuvante ET	208 (62,1)	196 (58,2)
Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten endokrinen Therapie	100 (29,9)	105 (31,2)
Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie	25 (7,5)	35 (10,4)
Fehlt	2 (0,6)	1 (0,3)
Jegliche vorherige Krebstherapie (n, %)		
Nein	36 (10,7)	40 (11,9)
Ja	299 (89,3)	297 (88,1)
Vorherige Arzneimittelbehandlung (n, %)		
Nein	129 (38,5)	132 (39,2)
Ja	206 (61,5)	205 (60,8)
Vorherige Operation, Biopsie (n, %)		
Nein	140 (41,8)	124 (36,8)
Ja	195 (58,2)	213 (63,2)
Vorherige Operation, keine Biopsie (n, %)		
Nein	133 (39,7)	143 (42,4)
Ja	202 (60,3)	194 (57,6)

Charakteristikum	MONALEESA-7	
	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 335)	Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 337)
Vorherige Strahlentherapie (n, %)		
Nein	174 (51,9)	154 (45,7)
Ja	161 (48,1)	183 (54,3)
Therapiesetting insgesamt (n, %)*		
Adjuvant	157 (46,9)	158 (46,9)
Neoadjuvant	62 (18,5)	62 (18,4)
Therapeutisch	49 (14,6)	49 (14,5)
Therapiesetting Chemotherapie (n, %)*		
Adjuvant	109 (32,5)	110 (32,6)
Neoadjuvant	60 (17,9)	61 (18,1)
Therapeutisch	47 (14,0)	47 (13,9)
Therapiesetting endokrine Therapie (n, %)*		
Adjuvant	126 (37,6)	140 (41,5)
Neoadjuvant	2 (0,6)	3 (0,9)
Therapeutisch	1 (0,3)	3 (0,9)
Therapiesetting andere Therapie (n, %)*		
Adjuvant	3 (0,9)	8 (2,4)
Neoadjuvant	2 (0,6)	3 (0,9)
Therapeutisch	12 (3,6)	4 (1,2)
Art der letzten Behandlung (n, %)		
Chemotherapie	42 (12,5)	52 (15,4)
Endokrine Therapie	60 (17,9)	62 (18,4)
Strahlentherapie	103 (30,7)	105 (31,2)
Operation (nicht Biopsie)	48 (14,3)	30 (8,9)
Andere	8 (2,4)	6 (1,8)
Therapiesetting der letzten Behandlung (n, %)		
Adjuvant	118 (35,2)	128 (38,0)
Neoadjuvant	0	2 (0,6)
Palliativ	50 (14,9)	47 (13,9)
Therapeutisch	38 (11,3)	43 (12,8)
Nicht zutreffend	48 (14,3)	30 (8,9)
Best Response zur letzten Behandlung (n, %)**		
Vollständiges Ansprechen	2 (0,6)	0
Partielles Ansprechen	11 (3,3)	19 (5,6)
Stabile Erkrankung	13 (3,9)	11 (3,3)
Krankheitsprogression	29 (8,7)	30 (8,9)
Non-CR/Non-PD	0	1 (0,3)
Nicht zutreffend	91 (27,2)	78 (23,1)
Unbekannt	4 (1,2)	8 (2,4)

Charakteristikum	MONALEESA-7	
	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 335)	Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 337)

[*] 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

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-7 ist eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte multizentrische Phase-III-Studie von Ribociclib als Kombinationstherapie mit Goserelin und Tamoxifen oder NSAI (Anastrozol oder Letrozol) im Vergleich zur alleinigen Therapie mit Goserelin und Tamoxifen oder NSAI bei prä- oder perimenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem Brustkrebs mit oder ohne vorangegangene endokrine Therapie in der (neo)adjuvanten Situation. Insgesamt wurden 672 Patientinnen in die Studie eingeschlossen und in einem Verhältnis von 1:1 der Therapie mit Ribociclib oder Placebo jeweils in Kombination mit Goserelin und Tamoxifen oder NSAI zugewiesen (Abbildung 4-2). Stratifiziert wurde nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein), vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein) und dem endokrinen Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin).

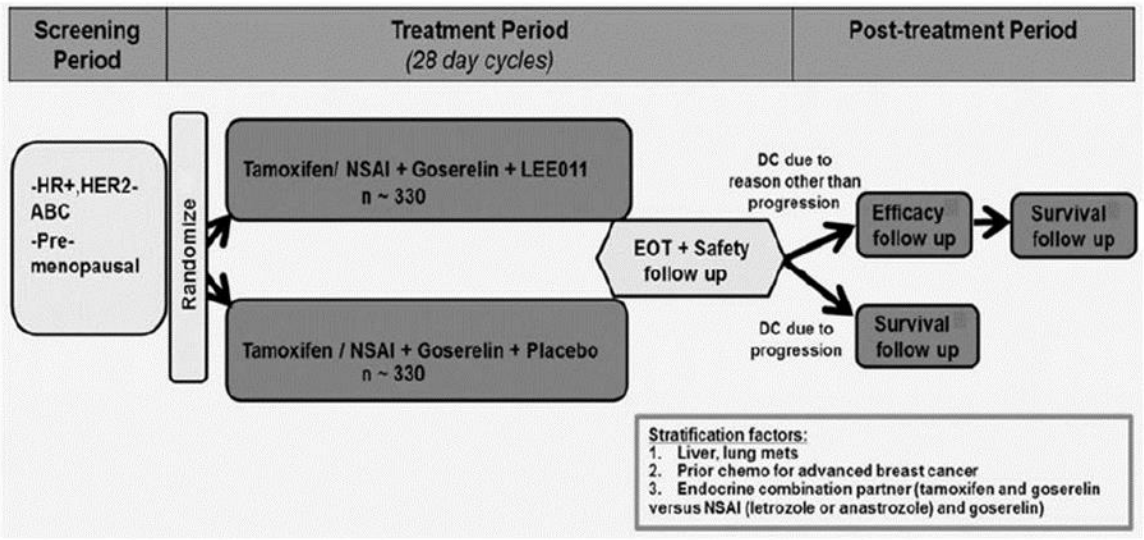


Abbildung 4-2: Design der Phase-III-Studie MONALEESA-7
Details siehe Text.
Abkürzungen: DC, Discontinuation; EOT, End of Treatment; HER, Human Epidermal Growth Factor Receptor; HR+, hormonrezeptorpositiv; ABC, Advanced Breast Cancer

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 Tamoxifen in einer Dosis von 20 mg täglich oder NSAI (Letrozol in einer Dosierung von 2,5 mg oder Anastrozol in einer Dosierung von 1 mg täglich). Zusätzlich erhielten alle Patientinnen an Tag 1 eines 28-Tageszyklus Goserelin in einer Dosis von 3,6 mg als subkutanes Implantat. Die Dosierung und Gabe von Goserelin, Tamoxifen, Letrozol und Anastrozol entspricht damit den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation [4,143–145]. Die Entscheidung, ob eine Patientin Tamoxifen oder NSAI als Kombinationstherapie erhielt, hing von ihren vorherigen (neo)adjuvanten Therapien ab. Wenn Tamoxifen oder Fulvestrant die letzte vorherige (neo)adjuvante Therapie waren und die letzte Dosis innerhalb von 12 Monaten vor Randomisierung gegeben wurde, dann musste ein NSAI als Kombinationspartner gegeben werden. Die Wahl des NSAI (Letrozol oder Anastrozol) lag dabei beim Prüfarzt. Wenn Letrozol, Anastrozol oder Exemestan die letzte vorherige (neo)adjuvante Therapien waren und die letzte Dosis innerhalb von 12 Monaten vor Randomisierung gegeben wurde, dann wurde Tamoxifen als Kombinationspartner gegeben. In dem Fall, dass eine Patientin noch keine vorherige endokrine Therapie erhalten hatte oder die letzte Dosis der endokrinen Therapie mehr als 12 Monate vor Randomisierung eingenommen wurde, lag die Wahl des Kombinationspartners beim Prüfarzt. Dieser entschied entsprechend der individuellen Erkrankungssituation gemäß der gängigen Praxis, den aktuellen Leitlinienempfehlungen und unter Berücksichtigung etwaiger Kontraindikationen. 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 [73]) oder eine palliative Radiotherapie (ausgenommen Zielläsionen) erhalten. Die Behandlungsdauer war nicht vorgegeben und die Therapie wurde bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Widerruf der Einwilligungserklärung oder bis „Loss-to-Follow-up“ 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 den Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23 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, dem „Loss-to-Follow-up“ 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 Widerruf der Einwilligungserklärung oder dem „Loss-to-Follow-up“ durchgeführt. Für Sicherheit/ Verträglichkeit erfolgte eine Nachbeobachtung für mindestens 30 Tage nach Ende der Behandlung. Zum Zeitpunkt der Visite für den Safety-Follow-Up (d.h. mindestens 30 Tage nach Behandlungsende) war außerdem gemäß Studienprotokoll der Studie MONALEESA-7 eine weitere Erhebung patientenberichteter Zielgrößen geplant.

Insgesamt wurden 672 Patientinnen auf die beiden Behandlungsarme (Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI vs. Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI) randomisiert. Im Ribociclib-Arm wurden 335 Patientinnen eingeschlossen, im Placebo-Arm wurden 337 Patientinnen eingeschlossen (Full Analysis Set [FAS]-Population). Dabei entschied sich der Prüfarzt bei 62,1 % der Patientinnen für Letrozol als endokrinen Kombinationspartner, 11,6 % erhielten Anastrozol und 26,3 % wurden mit Tamoxifen behandelt. Alle Patientinnen erhielten mindestens eine Dosis der ursprünglich zugewiesenen Studienmedikation (Sicherheits-population). Der Patientenfluss ist in Anhang 4-E mittels CONSORT-Flow-Chart dargestellt (Abbildung 4-161).

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 42,6 Jahren und im Placebo-Arm bei 43,7 Jahren. Über 55 % der Patientinnen beider Behandlungsarme waren kaukasischer Abstammung und stammten zu über 50 % aus Europa, Australien und Nordamerika. Entsprechend der Einschlusskriterien wurden ausschließlich Frauen in die Studie 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 Mittel 32,0 Monate und für Patientinnen des Placebo-Arms 36,3 Monate zurück. Bei etwa 40 % aller Patientinnen handelte es sich um eine De-novo-Erkrankung. Die Erkrankung war bei über 99 % der Patientinnen metastasiert, bei rund 24 % der Patientinnen waren nur die Knochen betroffen, bei rund 57 % der Patientinnen lag eine viszerale Metastasierung vor. Insgesamt hatten 39,9 % der Patientinnen bereits eine vorangegangene endokrine Therapie erhalten, wobei sich der Anteil der Patientinnen mit endokriner Vorbehandlung zwischen Patientinnen, die im Rahmen der Studienbehandlung Tamoxifen erhielten, und Patientinnen, die NSAI erhielten, deutlich unterschied. So waren 51,1 % der NSAI-Patientinnen bereits endokrin vorbehandelt, während dies nur bei 8,5 % der Tamoxifen-Patientinnen der Fall war. Bei einem Großteil (> 75 %) der Patientinnen mit bereits erfolgter endokriner Vorbehandlung war es dabei während oder innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der vorangegangenen endokrinen Therapielinie zu einer Krankheitsprogression gekommen. Etwa 50 % der Patientinnen hatten außerdem eine adjuvante oder neoadjuvante Chemotherapie erhalten. Insgesamt spiegeln die Krankheitscharakteristika das fortgeschrittene Stadium der Erkrankung bei Patientinnen der Zielpopulation im deutschen Versorgungskontext wider.

Die Studie erreichte ihren präspezifizierten primären Wirksamkeitsendpunkt zum Zeitpunkt der Primäranalyse (Datenschnitt 20. August 2017), nachdem 318 (97 % der für die Auswertung geplanten) PFS-Ereignisse eingetreten waren. Die mediane Follow-up-Zeit zu diesem Zeitpunkt betrug 19,2 Monate. Entsprechend der Studienplanung wurde zu diesem Zeitpunkt auch die erste Interimsanalyse für das Gesamtüberleben durchgeführt, da das Ergebnis für die primäre Analyse (PFS) signifikant war. Diese erste Analyse wurde mit 89 Todesfällen (ca. 35 % der in der Planung berechneten 252 Ereignisse) durchgeführt.

Eine weitere Interimsanalyse für das Gesamtüberleben ist geplant, wenn ca. 189 Todesfälle eingetreten sind (75 % der in der Planung berücksichtigten Todesfälle). Die finale Analyse soll nach ca. 252 beobachteten Todesfällen erfolgen.

Relevanz der Studie MONALEESA-7 für die vorliegende Nutzenbewertung

Die Studie MONALEESA-7 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 einem Aromatasehemmer (Letrozol oder Anastrozol) sowie Goserelin, einem LHRH-Agonisten, bei prä- oder perimenopausalen Frauen entweder als initiale endokrine Therapie oder als weitere endokrine Therapielinie bei bereits erfolgter endokriner Vorbehandlung untersucht.

Neben der Kombination mit einem Aromatasehemmer und Goserelin erhielten im Interventionsarm der Studie 26 % der Patientinnen Tamoxifen und Goserelin als endokrine Kombinationspartner von Ribociclib. Die laut Fachinformation formulierte Zulassungsindikation von Ribociclib sieht jedoch ausschließlich eine Kombination mit Aromatasehemmmern oder Fulvestrant (jeweils zusammen mit einem LHRH-Agonisten zur Ovarialsuppression) vor, da bei der Einreichung des Antrags auf Indikationserweiterung bei der

EMA aufgrund eines erhöhten Risikos für eine QT-Zeit-Verlängerung unter der Kombination mit Tamoxifen durch Novartis keine Zulassung für den Einsatz von Ribociclib in Kombination mit Tamoxifen angestrebt wurde. Aus Sicht von Novartis können dennoch die Ergebnisse der Gesamtpopulation der MONALEESA-7-Studie für die Nutzenbewertung herangezogen werden. So erhielt die Mehrzahl der Patientinnen im Interventionsarm (circa 74 %) die Ribociclib-Therapie in der zulassungskonformen Kombination mit einem Aromatasehemmer, weshalb der vom IQWiG (willkürlich) definierte Schwellenwert von 80 % der Patientinnen, die das Einschlusskriterium bezüglich Prüfintervention für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung erfüllen sollen [22], nur knapp verfehlt wird. Aufgrund des erhöhten Sicherheitsrisikos unter der Kombination mit Tamoxifen ist zudem davon auszugehen, dass der Einsatz von Tamoxifen bei einem Teil der Patientinnen im Interventionsarm bei Betrachtung der Ergebnisse der Gesamtpopulation – wenn überhaupt – zu einer Verzerrung zuungunsten von Ribociclib führt. Um dennoch auch formell die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Behandlungssituation entsprechend der Zulassungsindikation von Ribociclib zu untersuchen, wurden zusätzlich umfangreiche Sensitivitätsanalysen durchgeführt, im Rahmen derer eine Auswertung der Teilpopulation der gemäß Fachinformation behandelten Patientinnen zur Verfügung gestellt wurde. Dabei wurden in der Ribociclib-Gruppe ausschließlich Patientinnen berücksichtigt, die einen NSAI und Goserelin als endokrine Kombinationspartner von Ribociclib erhielten. Ergänzend wurden alle Ergebnisse auch getrennt für Patientinnen dargestellt, die Ribociclib in Kombination mit Tamoxifen und Goserelin erhielten. Wie ausführlich in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt und diskutiert wird, sind sowohl Richtung als auch Lage der Effektschätzer für die Teilpopulation der NSAI-behandelten Patientinnen mit denen der Gesamtpopulation vergleichbar. Deshalb kann davon ausgegangen werden, dass die Effektschätzer der patientenrelevanten Endpunkte nicht wesentlich durch den Einsatz von Tamoxifen im Interventionsarm der Studie beeinflusst werden und somit die Ergebnisse der Gesamtpopulation auf die Behandlungssituation innerhalb der Zulassungsindikation von Ribociclib anwendbar sind.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Analog zur Vorgehensweise bei postmenopausalen Patientinnen (vgl. Modul 4A) hat der G-BA auch für prämenopausale Patientinnen bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwischen den beiden Anwendungsgebieten A2 (Behandlung von prä- oder perimenopausalen Patientinnen als initiale endokrine Therapie) und B2 (Behandlung von prä- oder perimenopausalen Patientinnen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten) unterschieden [1]. Mit dem Einschluss von prä- oder perimenopausalen Patientinnen mit und ohne endokrine Vorbehandlung umfasst die Studie MONALEESA-7 beide Anwendungsgebiete[26].

[26] Zur Abbildung der beiden Anwendungsgebiete A2 und B2 wurde die Subgruppenanalyse „vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“ mit den beiden Subgruppen „keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie“ und „Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie“ herangezogen. Eine ausführliche Begründung für diese Vorgehensweise findet sich in Abschnitt 4.2.5.5.

Patientinnen im Anwendungsgebiet B2 erhielten im Vergleichsarm der Studie überwiegend Letrozol (81,9 %, vgl. Tabelle 4-83), die übrigen Patientinnen wurden mit Anastrozol oder Tamoxifen behandelt, was somit einer adäquaten Umsetzung der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie für dieses Anwendungsgebiet, einer endokrinen Therapie nach Maßgabe des Arztes, entspricht. Auch die mengenmäßigen Anteile der als endokrine Kombinationspartner eingesetzten Wirkstoffe entsprechen den in dieser Patientenpopulation zu erwartenden Häufigkeiten. So wird Tamoxifen – wie auch der G-BA in der Niederschrift zum Beratungsgespräch festhält [1] – in der vorliegenden Behandlungssituation überwiegend bereits als initiale Therapie eingesetzt worden sein, was durch den geringen Anteil an Tamoxifen-Patientinnen (3,4 %, vgl. Tabelle 4-83) in dieser Subgruppe reflektiert wird. Einschränkend ist anzumerken, dass Anastrozol für die Behandlung von prämenopausalen Patientinnen nicht zugelassen ist. Allerdings betrug der Anteil der Patientinnen im Anwendungsgebiet B2, die im Kontrollarm der Studie Anastrozol erhielten, lediglich 14,3 % (vgl. Tabelle 4-83), weshalb nicht von einer relevanten Beeinflussung der Studienergebnisse durch den Einsatz von Anastrozol im Vergleichsarm auszugehen ist.

Patientinnen im Anwendungsgebiet A2 erhielten im Kontrollarm der MONALEESA-7-Studie neben Tamoxifen in Kombination mit dem LHRH-Agonisten Goserelin, das der vom G-BA für dieses Anwendungsgebiet festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht, Letrozol oder Anastrozol (ebenfalls in Kombination mit Goserelin). Beide Medikamente besitzen im Gegensatz zu Tamoxifen keine Zulassung für das vorliegende Anwendungsgebiet. Wie bereits einleitend erwähnt, bildet die alleinige Benennung von Tamoxifen mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion als zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet A2 aus Sicht von Novartis die Versorgungsrealität jedoch nur unzureichend ab. So ist eine künstlich induzierte Menopause aus Sicht medizinischer Sachverständiger funktionell als gleichwertig zu einer natürlichen Menopause anzusehen. Bei postmenopausalen Patientinnen belegen verschiedene randomisierte kontrollierte Studien die Überlegenheit von nicht-steroidalen Aromataseinhibitoren gegenüber Tamoxifen in der Erstlinientherapie [146–148]. Dementsprechend empfehlen nationale und internationale Leitlinien auch bei prämenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem Brustkrebs nach Ausschaltung der Ovarialfunktion neben Tamoxifen den Einsatz von nicht-steroidalen Aromatasehemmern [5–10]. Tatsächlich zeigen Auswertungen des deutschen Brustkrebsregisters PRAEGNANT sowie des „Tumorregisters Mammakarzinom“, dass die Therapie mit Aromatasehemmern in dieser Behandlungssituation eine in der Praxis übliche Vorgehensweise darstellt [11,12]. Der Einsatz von Letrozol und Anastrozol in Kombination mit Goserelin als initiale endokrine Therapie bei Patientinnen im Anwendungsgebiet A2 entspricht also sowohl den aktuell gültigen Leitlinienempfehlungen sowie der in der Versorgung etablierten Anwendung. Insbesondere ist aufgrund der bei postmenopausalen Patientinnen gezeigten Überlegenheit von Letrozol und Anastrozol gegenüber Tamoxifen nicht von einer Unterbehandlung der Patientinnen im Vergleichsarm der MONALEESA-7-Studie auszugehen. Insgesamt sieht Novartis in dieser besonderen Therapie- und Versorgungssituation deshalb einen medizinischen Sachgrund, der es rechtfertigt, neben Tamoxifen im Anwendungsgebiet A2 auch die nicht-steroidalen Aromatasehemmer Letrozol und Anastrozol als zweckmäßige Vergleichstherapie zu berücksichtigen. Tatsächlich hat der G-BA mit eben dieser Begründung die Studie PALOMA-3 in die

Nutzenbewertung von Palbociclib eingeschlossen, in der alle prämenopausalen Patientinnen nach endokriner Vorbehandlung als Vergleichstherapie Fulvestrant (plus Goserelin zur Ovarialsuppression) erhielten, obwohl Fulvestrant keine arzneimittelrechtliche Zulassung für die Behandlung prämenopausaler Patientinnen besitzt und darüber hinaus für den Studienarzt keine Auswahlmöglichkeit aus verschiedenen Therapieoptionen im Sinne einer „endokrinen Therapie nach Maßgabe des Arztes“ bestand [91].

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die im Vergleichsarm der MONALEESA-7-Studie eingesetzten endokrinen Therapien sowohl für das Anwendungsgebiet A2 (Behandlung von prä- und perimenopausalen Patientinnen als initiale endokrine Therapie) als auch für das Anwendungsgebiet B2 (Behandlung von prä- und perimenopausalen Patientinnen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten) jeweils einer zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet entsprechen. Aus diesem Grund erfolgt der Nachweis des Zusatznutzens im vorliegenden Nutzendossier auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation. Im Rahmen der vorgelegten Subgruppenanalysen zeigte sich zudem lediglich für drei der untersuchten Endpunkte, nämlich für das EORTC QLQ-C30-Symptom „Fatigue“, für den allgemeinen Gesundheitszustand gemessen mittels EQ-5D VAS sowie den PT-Begriff „Haarausfall“, eine Effektmodifikation durch das Merkmal „vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“ (keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie vs. Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie) (siehe Abschnitt 4.3.1.3.3), was bei den insgesamt 41 durchgeführten Interaktionstests zum Signifikanzniveau $\alpha = 0{,}05$ im Bereich der zu erwartenden Zufallsbefunde liegt. Tatsächlich ergab auch die Betrachtung der Ergebnisse in den beiden Subgruppen keine relevanten (die Gesamtbeurteilung beeinflussenden) Unterschiede (Abschnitt 4.3.1.3.4). Zusammenfassend kann deshalb davon ausgegangen werden, dass die Effektschätzer der patientenrelevanten Endpunkte nicht wesentlich durch die endokrine Vorbehandlung der Patientinnen beeinflusst werden. Für die Nutzenbewertung von Ribociclib bei prämenopausalen Patientinnen in beiden Anwendungsgebieten kann deshalb die MONALEESA-7-Studie in ihrer Gesamtheit herangezogen werden.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie können auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da ein überwiegender Anteil (über 55 %) der Patientinnen kaukasischer Abstammung war und sowohl das Alter als auch die Verteilung der Krankheits- und Behandlungscharakteristika die Charakteristika der Zielpopulation im Versorgungsalltag widerspiegelt [149,12]. Die Mehrzahl der Patientinnen wurde in Zentren in Europa, Australien und Nordamerika behandelt (s. auch Details in Tabelle 4-115 in Anhang 4-E), d. h. in Ländern, in denen die medizinischen Versorgungsstandards hoch und mit denen in Deutschland vergleichbar sind.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

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

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
MONALEESA-7	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-7 daher als „niedrig“ eingestuft, s. Tabelle 4-115 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**	**Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie**	**Tumoransprechen***	**Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)**	**Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23)**	**Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)**	**Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)**	**Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23)**	**Verträglichkeit**
MONA-LEESA-7	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

* Operationalisiert als ORR, CBR, Zeit bis zum ersten Ansprechen und Dauer des Ansprechens
Abkürzungen: CBR, clinical benefit rate; EORTC QLQ-BR23, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D, EuroQol 5 Dimensionen Questionnaire; ORR, overall response rate; VAS, Visual analogue scale

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

Grundlage für die vorgelegten Auswertungen ist der Datenschnitt vom 20. August 2017. Dieser stellt 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
MONALEESA-7	Das Gesamtüberleben (overall survival, OS) war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod der Patientin ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum letzten Zeitpunkt, an dem die Patientin nachweislich am Leben war (Zeitpunkt des letzten Kontakts). Auch bei vorzeitigem Abbruch der Studienbehandlung 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.
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-7	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 [27,150].

In der Studie MONALEESA-7 war ein Behandlungswechsel vom Placebo- in den Ribociclib-Arm nicht zulässig.

Damit ist das Verzerrungspotenzial 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-7**	
	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 335)	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 337)**
Datenschnitt: 20. August 2017		
Zahl der Patientinnen (n, %)		
Ereignis	43 (12,8)	46 (13,6)
Zensiert	292 (87,2)	291 (86,4)
Hazard Ratio [95 %-KI][*]	0,92 [0,60; 1,40]	
p-Wert[**]	0,682	
Schätzer für Überlebenszeit (Monate)		
Median [95 %-KI][†]	n.e. [n.e.; n.e.]	29,4 [28,2; n.e.]
Perzentil [95 %-KI] [‡]		
25 %-Quantil	n.e. [23,4; n.e.]	28,2 [22,2; n.e.]
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]		
Monat 12	95,1 [92,1; 96,9]	93,9 [90,7; 96,0]
Monat 18	88,2 [83,8; 91,5]	87,5 [82,9; 91,0]
Monat 24	80,4 [73,2; 85,9]	80,3 [73,3; 85,7]
Monat 30	80,4 [73,2; 85,9]	n.e.

[*] Hazard-Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein), vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein) und dem endokrinen Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin).

Gesamtüberleben	**MONALEESA-7**	
	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI**
	(N = 335)	**(N = 337)**

** p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein), vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein) und dem endokrinen Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin).

† Median und 95%-Konfidenzintervall wurden über die Kaplan-Meier-Methode geschätzt

‡ Perzentile und zugehörige Konfidenzintervalle berechnet nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982)

Abkürzungen: FAS, Full Analysis Set; KI, Konfidenzintervall; n, Anzahl der Patientinnen mit einem Ereignis; N, Anzahl der Patientinnen in der FAS-Population; n. e., nicht erreicht; NSAI, nichtsteroidale Aromatase-hemmer

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts für die Primäranalyse am 20. August 2017 wurde entsprechend der Studienplanung auch eine Auswertung für das Gesamtüberleben vorgenommen, da sich für den primären Endpunkt PFS bereits ein statistisch signifikanter Vorteil zeigte (s. Abschnitt 4.3.1.3.1.2). Der Anteil der Todesfälle zum Zeitpunkt des Datenschnitts lag bei lediglich 12,8 % in der Ribociclib-Gruppe bzw. bei 13,6 % in der Placebo-Gruppe, ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen war bislang nicht festzustellen (HR = 0,92 [0,60; 1,40]; p = 0,682). Die Überlebens-wahrscheinlichkeit nach 12 Monaten betrug 95,1 % im Ribociclib-Arm im Vergleich zu 93,9 % im Placebo-Arm. Das mediane Gesamtüberleben unter der Vergleichstherapie lag bei 29,4 Monaten, für Ribociclib-Arm konnte bislang noch keine Schätzung vorgenommen werden.

Die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve ist in Abbildung 4-3 dargestellt.

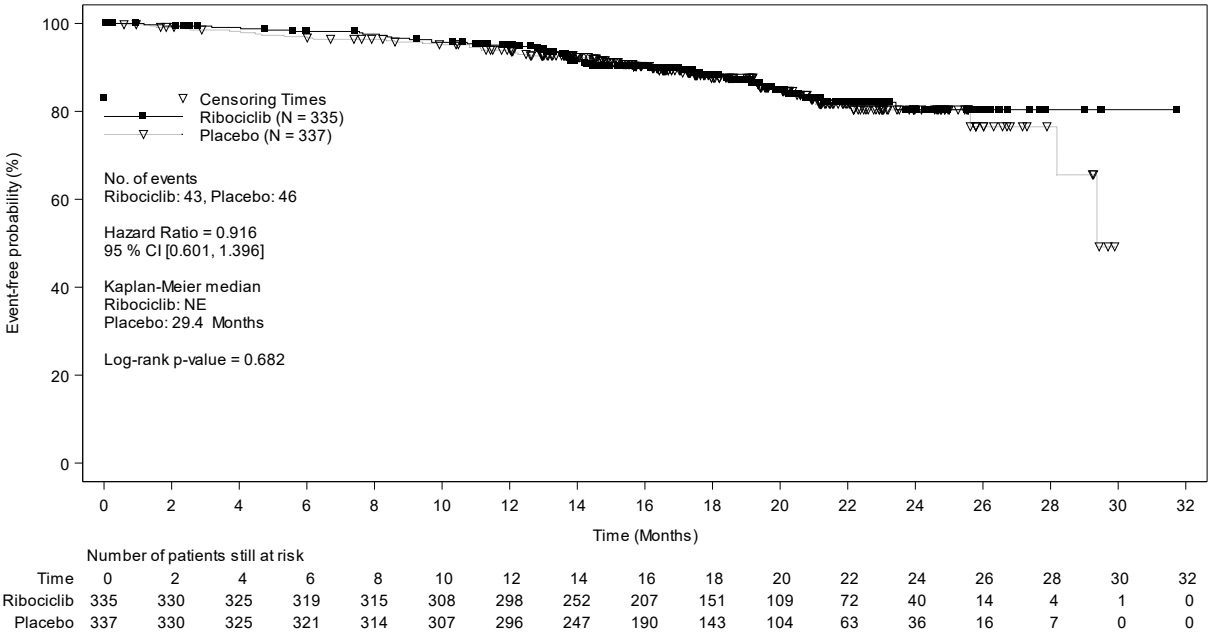


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 55 %) der Patientinnen kaukasischer Abstammung war und sowohl das Alter als auch die Verteilung der Krankheits- und Behandlungscharakteristika die Charakteristika der Zielpopulation im Versorgungsalltag widerspiegelt [149,12]. Die Mehrzahl der Patientinnen wurde in Zentren in Europa, Australien und Nordamerika behandelt (s. auch Details in Tabelle 4-115 in Anhang 4-E), d. h. in Ländern, in denen die medizinischen Versorgungsstandards hoch und mit denen in Deutschland vergleichbar sind.

4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben (PFS) – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-17: Operationalisierung von „Progressionsfreies Überleben“

Studie	Operationalisierung
MONALEESA-7	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. Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation. 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) durchgeführt. Eine Tumorevaluation erfolgte beim Screening, 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 Widerruf der Einwilligungserklärung oder dem „Loss-to-Follow-up“ durchgeführt.
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-7	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 [24,34]. 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 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-7**	
	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 335)	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 337)**
Datenschnitt: 20. August 2017		
Zahl der Patientinnen (n, %)		
Ereignis	131 (39,1)	187 (55,5)
Progression	128 (38,2)	183 (54,3)
Tod[+]	3 (0,9)	4 (1,2)
Zensierung	204 (60,9)	150 (44,5)
Hazard Ratio [95 %-KI][*]	0,55 [0,44; 0,69]	
p-Wert[**]	< 0,001	
Schätzer für PFS (Monate)		
Median [95%-KI][†]	23,8 [19,2; n.e.]	13,0 [11,0; 16,4]

Progressionsfreies Überleben (Bestimmung durch den Prüfarzt)	**MONALEESA-7**	
	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 335)	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 337)**
Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI]		
Monat 2	92,4 [88,9; 94,8]	84,1 [79,6; 87,6]
Monat 4	88,1 [84,0; 91,1]	77,2 [72,3; 81,4]
Monat 6	82,8 [78,2; 86,5]	72,8 [67,7; 77,4]
Monat 8	78,3 [73,4; 82,4]	66,2 [60,7; 71,0]
Monat 10	76,1 [71,0; 80,4]	59,7 [54,1; 64,9]
Monat 12	71,5 [66,2; 76,2]	54,5 [48,8; 59,8]
Monat 14	67,7 [62,2; 72,6]	48,1 [42,4; 53,6]
Monat 16	64,0 [58,3; 69,1]	44,7 [39,0; 50,3]
Monat 18	58,2 [51,9; 64,0]	40,5 [34,5; 46,4]
Monat 20	55,2 [48,6; 61,3]	34,7 [28,3; 41,2]
Monat 22	55,2 [48,6; 61,3]	34,7 [28,3; 41,2]
Monat 24	49,1 [40,1; 57,4]	32,6 [25,4; 39,9]
Monat 26	42,9 [31,8; 53,6]	29,9 [21,7; 38,4]
Monat 28	28,6 [8,6; 52,8]	29,9 [21,7; 38,4]

[+] Tod vor Progression

[*] Hazard-Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein), vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein) und dem endokrinen Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin).

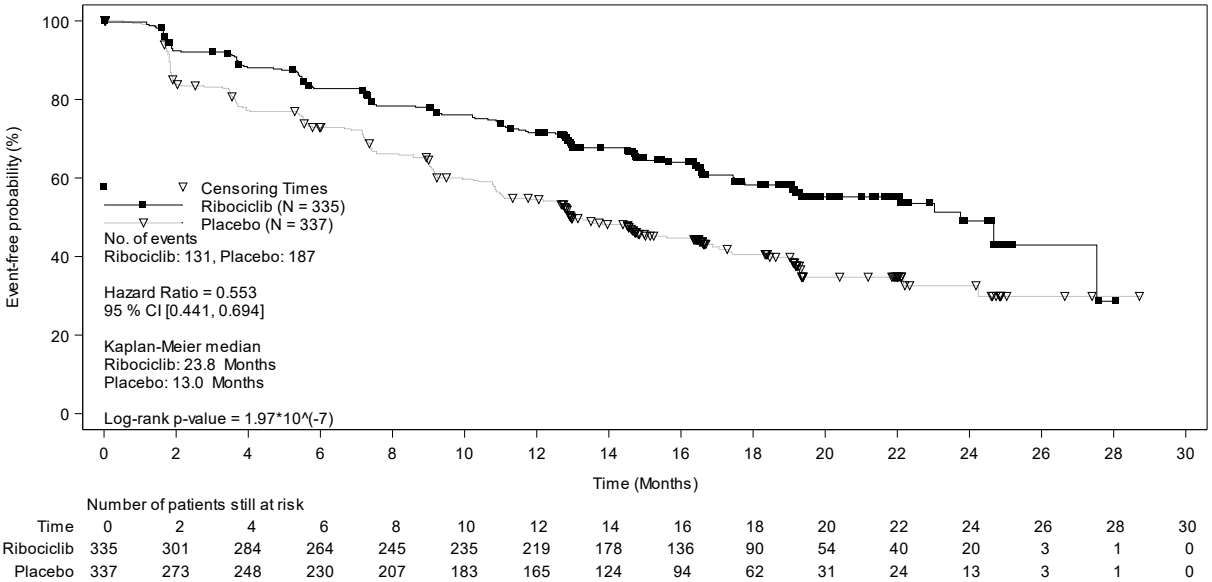
[**] p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein), vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein) und dem endokrinen Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin).

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

Abkürzungen: FAS, Full Analysis Set; KI, Konfidenzintervall; n, Anzahl der Patientinnen mit einem Ereignis; N, Anzahl der Patientinnen in der FAS-Population; n. e., nicht erreicht; NSAI, nichtsteroidale Aromatasehemmer; PFS, Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben war der primäre Endpunkt der Studie MONALEESA-7.

Bereits zum Zeitpunkt der Primäranalyse im August 2017 zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Ribociclib-Therapie (Tabelle 4-19). Nach Beurteilung durch die Prüfärzte verlängerte sich das mediane progressionsfreie Überleben von 13,0 Monaten im Vergleichsarm auf 23,8 Monate im Ribociclib-Arm. Dies entspricht einer klinisch relevanten Differenz von 10,8 Monaten. Das Risiko, eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben, konnte unter der Behandlung mit Ribociclib somit um 45 % gesenkt werden (HR = 0,55 [0,44; 0,69]; p < 0,001).



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30
Ribociclib	335	301	284	264	245	235	219	178	136	90	54	40	20	3	1	0
Placebo	337	273	248	230	207	183	165	124	94	62	31	24	13	3	1	0

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

Die Wirksamkeitsunterschiede zwischen den beiden Therapien zeigten sich dabei in einer frühen und lang anhaltenden Separierung der Kaplan-Meier-Kurven, die bereits ab Woche 8, dem Zeitpunkt der ersten Tumorevaluation, zu beobachten war (Abbildung 4-4). Dieses Ergebnis spricht für einen sehr frühen und nachhaltigen Wirksamkeitsvorteil für die Kombination. Dementsprechend lag die Wahrscheinlichkeit des progressionsfreien Überlebens nach 12 Monaten bei 71,5 % unter Ribociclib, aber nur bei 54,5 % unter der Kontrolltherapie.

Der Vorteil der Ribociclib-Therapie wurde auch in der Auswertung durch den zentralen radiologischen Prüfungsausschuss (BIRC) bestätigt, bei der sich eine statistisch signifikante Reduktion des Progressions- bzw. Mortalitätsrisikos um 57 % zeigte (HR = 0,43 [0,29; 0,63]; p < 0,001) [37,151]. 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 (Übersicht in Abschnitt 4.2.5.4) [37].

Zusammenfassung

Die MONALEESA-7-Studie belegt eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens von Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem Brustkrebs durch die Behandlung mit Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI im Vergleich zur Behandlung mit Goserelin + Tamoxifen/NSAI 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-7, die mit Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI behandelt wurden, waren im Median 23,8 Monate progressionsfrei, also annährend 2 Jahre. In der Vergleichsgruppe (Goserelin +

Tamoxifen/NSAI-Therapie) war die progressionsfreie Zeit mit 13,0 Monaten deutlich, nämlich mehr als ein Dreivierteljahr, kürzer. Eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens in einem Bereich von 6 – 10 Monaten ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nach Einschätzung der EMA von klarer klinischer Relevanz [68]. Die der Fallzahlplanung zugrundeliegende Differenz hinsichtlich des medianen PFS von 4,4 Monaten (s. auch Beschreibung des Studiendesigns in Anhang 4-E) basiert auf den Beobachtungen mit etablierten Therapien (z. B. Tamoxifen) und bereits dieser Wert wurde von der EMA als eine für die Zielpopulation klinisch relevante Verlängerung des PFS beurteilt. In der Studie MONALEESA-7 wurde mit einer Verlängerung des medianen PFS von 10,8 Monaten sogar ein mehr als doppelt so großer Wert erreicht.

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

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

Die Ergebnisse der Studie können auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da ein überwiegender Anteil (über 55 %) der Patientinnen kaukasischer Abstammung war und sowohl das Alter als auch die Verteilung der Krankheits- und Behandlungscharakteristika die Charakteristika der Zielpopulation im Versorgungsalltag widerspiegelt [149,12]. Die Mehrzahl der Patientinnen wurde in Zentren in Europa, Australien und Nordamerika behandelt (s. auch Details in Tabelle 4-115 in Anhang 4-E), d. h. in Ländern, in denen die medizinischen Versorgungsstandards hoch und mit denen in Deutschland vergleichbar sind.

4.3.1.3.1.3 Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie – 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“

Studie	Operationalisierung
MONALEESA-7	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 durch den Prüfarzt dokumentierten Krankheitsprogression unter der auf die Studienbehandlung nachfolgenden Therapielinie oder dem Tod durch jedwede Ursache. Falls bis zum Datenschnitt kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung 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 Zensierung ebenfalls zum Zeitpunkt des letzten Kontakts. Wenn ein weiterer Therapiewechsel stattfand, ohne dass zuvor ein PFS2-Ereignis aufgetreten war, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Einnahme der ersten Folgetherapie nach Studienmedikation. 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 (case report form, CRF) festgehalten. Die Krankheitsprogression konnte dabei basierend auf klinischen oder radiologischen Kriterien festgestellt werden.
Abkürzungen: CRF, case report form; EOT, end of treatment; 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 der unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie“ 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-7	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 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 (Tabelle 4-22). Insgesamt konnte ein vergleichbares Muster der Art der ersten Folgetherapie festgestellt werden.

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

Datenschnitt: 20. August 2017	**MONALEESA-7**	
	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 335) m = 161	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 337) m = 216**
Erste antineoplastische Therapien nach Absetzen der Studienmedikation		
Zahl der Patientinnen (n, %)		
Insgesamt	105 (65,2)	153 (70,8)
Chemotherapie	39 (24,2)	70 (32,4)
Chemotherapie und andere	16 (9,9)	24 (11,1)
Endokrine Therapie	29 (18,0)	32 (14,8)
Endokrine Therapie und andere	17 (10,6)	23 (10,6)
Zielgerichtete Therapie	0	0
Andere	4 (2,5)	4 (1,9)

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; NSAI, nichtsteroidale Aromatasehemmer

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

Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie	**MONALEESA-7**	
	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 335)	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 337)**
Datenschnitt: 20. August 2017		
Zahl der Patientinnen (n, %)		
Ereignis	63 (18,8)	72 (21,4)
Progression	31 (9,3)	43 (12,8)
Tod[+]	32 (9,6)	29 (8,6)
Zensierung	272 (81,2)	265 (78,6)
Hazard Ratio [95 %-KI][*]	0,84 [0,60; 1,18]	
p-Wert[**]	0,320	
Schätzer für PFS (Monate)		
Median [95%-KI][†]	n.e. [27,9; n.e.]	n.e. [28,2; n.e.]
Perzentil [95%-KI] (Monate)[‡]		
25%-Quantil	23,5 [18,5; n.e.]	21,1 [16,5; 28,2]
Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI]		
Monat 6	97,3 [94,8; 98,6]	95,5 [92,6; 97,2]
Monat 12	90,4 [86,6; 93,1]	87,3 [83,2; 90,5]
Monat 18	80,9 [75,6; 85,2]	77,4 [71,9; 82,0]
Monat 24	73,4 [65,9; 79,5]	70,4 [62,4; 77,0]
Monat 30	58,7 [29,1; 79,5]	n.e.

[+] Tod vor Progression

[*] Hazard-Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein), vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein) und dem endokrinen Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin).

[**] p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein), vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. Nein) und dem endokrinen Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin).

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

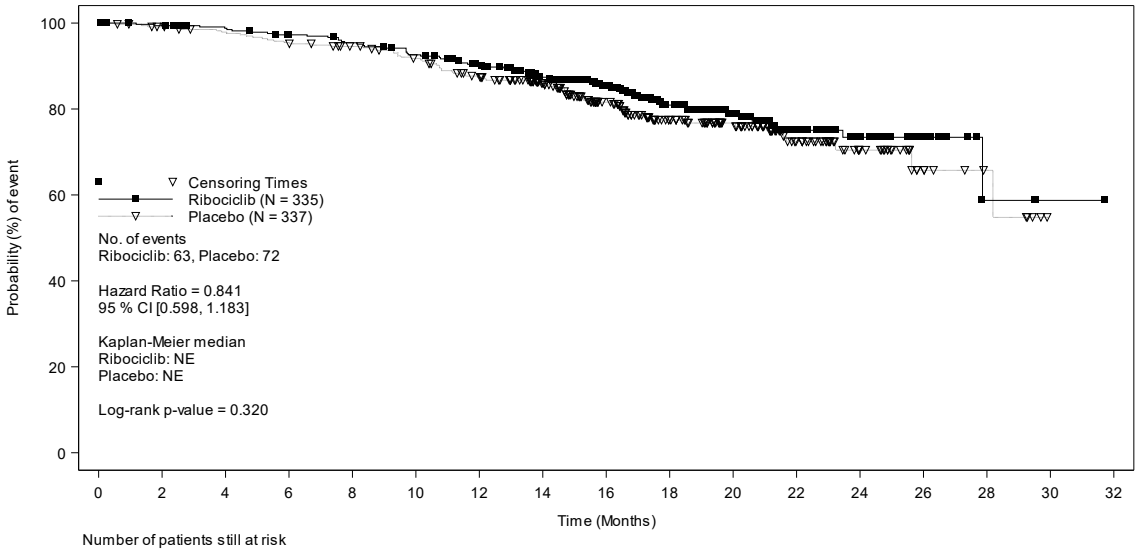
[‡] Perzentile und zugehörige Konfidenzintervalle berechnet nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982)

Abkürzungen: FAS, Full Analysis Set; KI, Konfidenzintervall; n, Anzahl der Patientinnen mit einem Ereignis; N, Anzahl der Patientinnen in der FAS-Population; n. e., nicht erreicht; NSAI, nichtsteroidale Aromatasehemmer; PFS, Progressionsfreies Überleben

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-7-Studie auch das progressionsfreie Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie 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 der Primäranalyse zeigen (Tabelle 4-23), war bislang kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen festzustellen (HR = 0,84 [0,60; 1,18]; p = 0,320). Dabei ist zu beachten, dass der Anteil der Patientinnen mit einem PFS2-Ereignis zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts noch gering war (18,8 % im Ribociclib-Arm vs. 21,4 % im Placebo-Arm). Dementsprechend konnte für das mediane PFS2 wegen der geringen Zahl der Ereignisse in beiden Behandlungsarmen noch keine Schätzung vorgenommen werden.

Die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve ist in Abbildung 4-5 dargestellt



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32
Ribociclib	335	330	324	316	308	297	283	240	196	138	102	65	37	13	3	1	0
Placebo	337	330	323	315	306	293	273	230	171	122	91	54	29	11	6	0	0

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie“ 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 55 %) der Patientinnen kaukasischer Abstammung war und sowohl das Alter als auch die Verteilung der Krankheits- und Behandlungscharakteristika die Charakteristika der Zielpopulation im Versorgungsalltag widerspiegelt [12,149]. Die Mehrzahl der Patientinnen wurde in Zentren in Europa, Australien und Nordamerika behandelt (s. auch Details in Tabelle 4-115 in Anhang 4-E), d. h. in Ländern, in denen die medizinischen Versorgungsstandards hoch und mit denen in Deutschland vergleichbar sind.

4.3.1.3.1.4 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
MONALEESA-7	Die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Initiierung einer Chemotherapie oder dem Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Auswertung noch keine Chemotherapie erhalten hatten, wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes zensiert. Die Therapielinien wurden auf Basis des medizinischen Reviews bestimmt.

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

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

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

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MONALEESA-7	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

Datenschnitt: 20. August 2017	**MONALEESA-7**	
	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 335) m = 161	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 337) m = 216**
Jegliche antineoplastische Therapien nach Absetzen der Studienmedikation		
Zahl der Patientinnen (n, %)		
Insgesamt	105 (65,2)	153 (70,8)
Chemotherapie	36 (22,4)	66 (30,6)
Chemotherapie und andere	23 (14,3)	36 (16,7)
Endokrine Therapie	25 (15,5)	27 (12,5)
Endokrine Therapie, zielgerichtete Therapie und andere	17 (10,6)	20 (9,3)
Andere	4 (2,5)	4 (1,9)

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; NSAI, nichtsteroidale Aromatasehemmer

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-7-Studie

Chemotherapeutika **Datenschnitt: 20. August 2017**	**MONALEESA-7**	
	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 335)	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 337)**
Chemotherapeutika[†*] nach Absetzen der Studienmedikation		
Zahl der Patienten (n, %)		
Paclitaxel	22 (6,6)	30 (8,9)
Docetaxel	3 (0,9)	13 (3,9)
Capecitabin	31 (9,3)	47 (13,9)
Gemcitabin	12 (3,5)	17 (5,0)

Chemotherapeutika **Datenschnitt: 20. August 2017**	**MONALEESA-7**	
	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI **(N = 335)**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI** **(N = 337)**
Fluorouracil	3 (0,9)	5 (1,5)
Doxorubicin	6 (1,8)	15 (4,5)
Epirubicin	5 (1,5)	2 (0,6)
Eribulin	6 (1,8)	5 (1,5)
Carboplatin	11 (3,3)	9 (2,7)
Cisplatin	4 (1,2)	6 (1,8)
Cyclophosphamid	8 (2,4)	16 (4,7)
Vinorelbin	7 (2,1)	18 (5,3)

† 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 Patienten in einer der beiden Behandlungsgruppen zum Einsatz gekommen sind. Wirkstoffe und deren Salze (z. B. „Eribulin“ und „Eribulinmesilat“) wurden als ein Wirkstoff gezählt.

Abkürzungen: FAS, Full Analysis Set; n, Anzahl der Patientinnen mit einem Ereignis; N, Anzahl der Patientinnen in der FAS-Population; NSAI, nichtsteroidale Aromatasehemmer

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-7**	
	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI **(N = 335)**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI** **(N = 337)**
Datenschnitt: 20. August 2017		
Zahl der Patientinnen mit Ereignis (n, %)	78 (23,3)	123 (36,5)
Chemotherapie	59 (17,6)	102 (30,3)
Tod+	19 (5,7)	21 (6,2)
Zensierungen		
Nicht mehr in der Studie (n, %)++	13 (3,9)	9 (2,7)
Kein Ereignis zum Zeitpunkt des Datenschnitts (n, %)	244 (72,8)	205 (60,8)
Hazard Ratio [95 %-KI]*	0,58 [0,44; 0,77]	
p-Wert**	< 0,001	

Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie	**MONALEESA-7**	
	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 335)	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 337)**
Schätzer für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie		
Median [95 %-KI] (Wochen)[†]	n.e. [n.e.; n.e.]	122,6 [111,4; n.e.]
Perzentil [95 %-KI] (Wochen)[‡]		
25 %-Quantil	85,6 [67,9; n.e.]	46,4 [35,3; 59,1]
Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI]		
Woche 8	1,8 [0,8; 4,0]	3,3 [1,8; 5,8]
Woche 16	6,0 [3,9; 9,2]	11,4 [8,4; 15,3]
Woche 24	7,6 [5,2; 11,0]	15,9 [12,4; 20,3]
Woche 32	9,1 [6,5; 12,8]	18,9 [15,1; 23,6]
Woche 40	13,1 [9,9; 17,3]	21,7 [17,6; 26,5]
Woche 48	14,1 [10,7; 18,3]	25,7 [21,3; 30,7]
Woche 56	17,2 [13,5; 21,8]	28,8 [24,2; 34,0]
Woche 64	19,3 [15,4; 24,0]	31,6 [26,8; 36,9]
Woche 72	21,7 [17,5; 26,8]	34,8 [29,8; 40,4]
Woche 80	23,4 [18,9; 28,7]	37,5 [32,2; 43,3]
Woche 88	27,1 [21,9; 33,2]	39,7 [34,0; 45,9]
Woche 96	28,1 [22,7; 34,5]	42,2 [35,9; 49,2]
Woche 104	28,1 [22,7; 34,5]	42,2 [35,9; 49,2]
Woche 112	31,1 [23,8; 40,0]	45,9 [37,1; 55,5]
Woche 120	31,1 [23,8; 40,0]	45,9 [37,1; 55,5]
Woche 128	31,1 [23,8; 40,0]	54,9 [38,3; 73,0]
Woche 136	31,1 [23,8; 40,0]	

[+] Tod vor dem Beginn einer Chemotherapie

[++]Beinhaltet Patientinnen, die „Lost-to-Follow-up“ sind oder die Einverständniserklärung zurückgezogen haben

[*] Hazard-Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein), vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein) und dem endokrinen Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin).

[**] p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein), vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein) und dem endokrinen Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin).

[†] Median und 95%-Konfidenzintervall wurden über die Kaplan-Meier-Methode geschätzt

[‡] Perzentile und zugehörige Konfidenzintervalle berechnet nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982)

Abkürzungen: FAS, Full Analysis Set; KI, Konfidenzintervall; n, Anzahl der Patientinnen mit einem Ereignis; N, Anzahl der Patientinnen in der FAS-Population; n. e., nicht erreicht, NSAI, nonsteroidale Aromatasehemmer

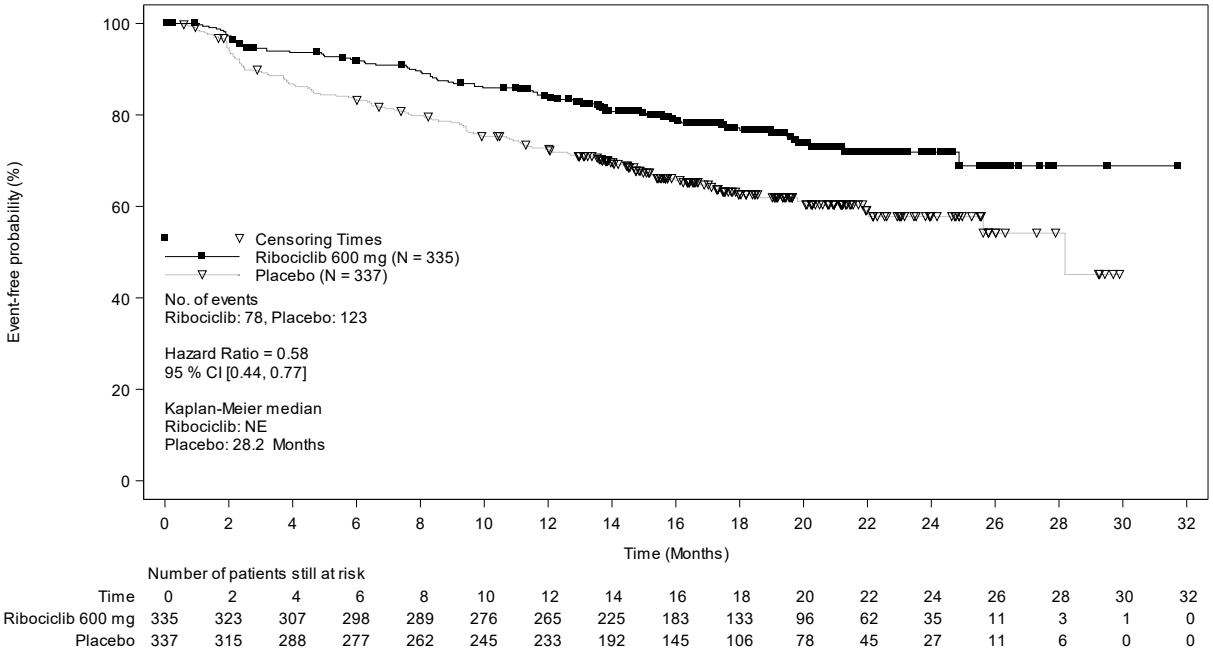


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Wie die Analyse der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie ergab, war die Einleitung einer Chemotherapie im Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI-Arm statistisch signifikant später erforderlich als im Kontrollarm der Studie (HR = 0,58 [0,44; 0,77]; p < 0,001). 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 unter der Goserelin + Tamoxifen/NSAI-Therapie lag bei 28,2 Monaten (122,6 Wochen), im Ribociclib-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 55 %) der Patientinnen kaukasischer Abstammung war und sowohl das Alter als auch die Verteilung der Krankheits- und Behandlungscharakteristika die Charakteristika der Zielpopulation im Versorgungsalltag widerspiegelt [12,149]. Die Mehrzahl

der Patientinnen wurde in Zentren in Europa, Australien und Nordamerika behandelt (s. auch Details in Tabelle 4-115 in Anhang 4-E), d. h. in Ländern, in denen die medizinischen Versorgungsstandards hoch und mit denen in Deutschland vergleichbar sind.

4.3.1.3.1.5 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
MONALEESA-7	Der Endpunkt „Tumoransprechen” wurde durch mehrere Operationalisierungen erfasst: 1. Gesamtansprechrate Die Gesamtansprechrate (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. Klinische Nutzenrate Die klinische Nutzenrate (clinical benefit rate, CBR) war definiert als der Anteil der Patientinnen mit einem besten Gesamtansprechen nach RECIST 1.1, das entweder einer bestätigten CR oder PR oder einer stabilen Erkrankung (stable disease, SD) für 24 Wochen oder länger entsprach. 3. Zeit bis zum ersten Ansprechen Die Zeit bis zum ersten Ansprechen war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum erstmaligen Erreichen einer bestätigten PR oder CR. Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation (bei Patientinnen ohne PFS-Ereignis) bzw. zum Zeitpunkt des maximalen Follow-ups (bei Patientinnen mit PFS-Ereignis) 4. Dauer des Ansprechens Die Dauer des Ansprechens war definiert als die Zeit vom erstmaligen Erreichen einer bestätigten PR oder CR bis zur ersten dokumentierten Progression oder zum Tod, der auf die Krebserkrankung zurückzuführen ist. Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation. 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) durchgeführt. 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 Widerruf der Einwilligungserklärung oder dem „Loss-to-Follow-up“ durchgeführt.
Abkürzungen: CBR, clinical benefit rate; CR, complete response; EOT, end of treatment; ORR, overall response rate; PFS, Progressionsfreies Überleben; PR, partial response; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD, stable disease	

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: Gesamtansprechrate						
MONALEESA-7	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Operationalisierung: Klinische Nutzenrate						
MONALEESA-7	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Operationalisierung: Zeit bis zum ersten Ansprechen						
MONALEESA-7	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Operationalisierung: Dauer des Ansprechens						
MONALEESA-7	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 [24,34]. 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 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-7**	
	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 335)	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 337)**
Datenschnitt: 20. August 2017		
Bestes Ansprechen (n, %)*		
Vollständiges Ansprechen (CR)	8 (2,4)	7 (2,1)
Partielles Ansprechen (PR)	129 (38,5)	93 (27,6)
Stabile Erkrankung (SD)	106 (31,6)	120 (35,6)
Non-CR/Non-PD**	60 (17,9)	53 (15,7)
Krankheitsprogression (PD)	24 (7,2)	52 (15,4)
Unbekannt	8 (2,4)	12 (3,6)
Gesamtansprechrate (ORR)		
Zahl der Patientinnen (n)	137	100
Prozentualer Anteil [95%-KI]†	40,9 [35,6; 46,2]	29,7 [24,8; 34,6]
RR vs. Placebo [95%-KI]	1,4 [1,1; 1,7]	
OR vs. Placebo [95%-KI]	1,6 [1,2; 2,3]	
RD vs. Placebo [95%-KI]	11,2 [4,0; 18,4]	
p-Wert‡	0,002	
Klinische Nutzenrate (CBR)		
Zahl der Patientinnen (n)	265	235
Prozentualer Anteil [95%-KI]†	79,1 [74,8; 83,5]	69,7 [64,8; 74,6]
RR vs. Placebo [95%-KI]	1,1 [1,0; 1,2]	
OR vs. Placebo [95%-KI]	1,6 [1,2; 2,3]	
RD vs. Placebo [95%-KI]	9,4 [2,8; 15,9]	
p-Wert‡	0,005	

Tumoransprechen	**MONALEESA-7**	
	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 335)	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 337)**
Zeit bis zum ersten Ansprechen		
Zahl der Patientinnen (n, %)	137	100
Schätzer für Zeit bis zum ersten Ansprechen (Monate)		
Median [95%-KI][§]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Perzentil [95%-KI][§§]		
25%-Quantil	3,6 [3,5; 3,9]	7,2 [3,7; 9,1]
Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI]		
Monat 2	18,4 [14,6; 23,1]	10,5 [7,6; 14,3]
Monat 4	30,0 [25,3; 35,3]	21,7 [17,6; 26,6]
Monat 6	35,1 [30,1; 40,6]	24,6 [20,2; 29,6]
Monat 8	37,6 [32,6; 43,2]	28,4 [23,8; 33,7]
Monat 10	39,9 [34,8; 45,5]	30,0 [25,3; 35,4]
Monat 12	41,2 [36,0; 46,8]	30,4 [25,6; 35,8]
Monat 14	41,9 [36,7; 47,5]	31,0 [26,3; 36,5]
Monat 16	42,6 [37,4; 48,3]	31,0 [26,3; 36,5]
Monat 18	43,0 [37,8; 48,7]	31,4 [26,6; 36,9]
Monat 20	43,0 [37,8; 48,7]	31,4 [26,6; 36,9]
Monat 22	43,0 [37,8; 48,7]	31,4 [26,6; 36,9]
Monat 24	43,0 [37,8; 48,7]	31,4 [26,6; 36,9]
Monat 26	43,0 [37,8; 48,7]	31,4 [26,6; 36,9]
Monat 28	43,0 [37,8; 48,7]	31,4 [26,6; 36,9]
Monat 30	43,0 [37,8; 48,7]	31,4 [26,6; 36,9]
Monat 32	43,0 [37,8; 48,7]	31,4 [26,6; 36,9]
Dauer des Ansprechens		
Zahl der Patientinnen mit bestätigter PR oder CR (Responder)	137	100
Zahl der Patientinnen mit Ereignis (n, %)	37 (27,0)	44 (44,0)
Schätzer für Dauer des Ansprechens (Monate)		
Median [95%-KI][§]	21,3 [18,3; n.e.]	17,5 [12,0; n.e.]

Tumoransprechen	**MONALEESA-7**	
	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 335)	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 337)**
Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI]		
Monat 2	0,0 [n.e.; n.e.]	0,0 [n.e.; n.e.]
Monat 4	2,3 [0,7; 6,8]	11,0 [6,3; 19,1]
Monat 6	7,0 [3,7; 13,0]	15,1 [9,4; 23,8]
Monat 8	11,2 [6,8; 18,2]	24,9 [17,5; 34,9]
Monat 10	16,6 [11,0; 24,6]	30,8 [22,4; 41,2]
Monat 12	20,08 [14,4; 29,5]	41,3 [31,7; 52,6]
Monat 14	28,5 [20,6; 38,6]	46,3 [36,1; 57,9]
Monat 16	35,9 [26,4; 47,6]	46,3 [36,1; 57,9]
Monat 18	35,9 [26,4; 47,6]	56,6 [43,5; 70,5]
Monat 20	39,0 [28,5; 51,7]	60,9 [46,6; 75,5]
Monat 22	54,2 [35,8; 74,8]	60,9 [46,6; 75,5]
Monat 24	54,2 [35,8; 74,8]	

[*] Definition gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1)

[**] Für Patientinnen, die zur Baseline keine messbare Erkrankung aufwiesen (nach RECIST)

[†] 95%-Konfidenzintervall über Normal-Approximation berechnet

[‡] p-Wert aus einem zweiseitigen Cochran-Mantel-Haenzel Chi-Quadrat-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein), vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein) und dem endokrinen Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin)

[§] 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: CBR, clinical benefit rate; CR, complete response; FAS, Full Analysis Set; KI, Konfidenz-intervall; n, Anzahl der Patientinnen mit einem Ereignis; N, Anzahl der Patientinnen in der FAS-Population; n. e., nicht erreicht; NSAI, nichtsteroidale Aromatasehemmer; 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 Gesamtansprechrate (ORR), klinische Nutzenrate (CBR), Zeit bis zum ersten Ansprechen sowie Dauer des Ansprechens zählte zu den sekundären Endpunkten der MONALEESA-7-Studie.

Sowohl für die Gesamtansprechrate als auch für die klinische Nutzenrate konnte ein Vorteil der Therapie mit Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI im Vergleich zu Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI beobachtet werden, der bereits für das progressionsfreie Überleben (PFS, s. Abschnitt 4.3.1.3.1.2) nachgewiesen werden konnte (Tabelle 4-31): Durch die zusätzliche Therapie mit Ribociclib konnte die Gesamtansprechrate von 29,7 % auf 40,9 % statistisch signifikant gesteigert werden (RR = 1,4 [1,1; 1,7]; p = 0,002). Auch die klinische Nutzenrate

war mit 79,1 % im Vergleich zu 69,7 % unter der Therapie mit Ribociclib statistisch signifikant höher als unter der Vergleichstherapie (RR = 1,1 [1,0; 1,2]; p = 0,005). Während bei 15,4 % der Patientinnen im Placebo-Arm eine Krankheitsprogression als bestes Ansprechen auf die Therapie zu beobachten war, war dies nur bei 7,2 % der Patientinnen in der Ribociclib-Gruppe der Fall.

Basierend auf der Kaplan-Meier-Analyse betrug die Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens nach 6 Monaten 35,1 % im Ribociclib-Arm im Vergleich zu 24,6 % im Komparator-Arm (Tabelle 4-31 und Abbildung 4-7). 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-Gruppe ein bereits erreichtes Ansprechen bis zum Datenschnitt für die vorliegende Analyse bei. Die mediane Dauer des Ansprechens betrug 21,3 Monate unter der Ribociclib-Kombination, aber nur 17,5 Monate unter der Vergleichstherapie.

Die Ergebnisse der Auswertung durch das verblindete unabhängige Expertenkomitee bestätigen ebenfalls das Ergebnis der primären Analyse [151,37]. Sowohl die Gesamtansprechrate als auch die klinische Nutzenrate waren mit 45,9 % (vs. 28,4 %) und 75,9 % (vs. 61,2 %) im Ribociclib-Arm statistisch signifikant höher als im Kontrollarm (RR = 1,6 [1,2; 2,2]; p = 0,003 bzw. RR = 1,2 [1,1; 1,5]; p = 0,009).

Zusammenfassend belegt somit auch die Analyse des Tumoransprechens die klare Überlegenheit der Ribociclib + Gosorelin + Tamoxifen/NSAI-Kombinationstherapie gegenüber der alleinigen Goserelin + Tamoxifen/NSAI-Therapie.

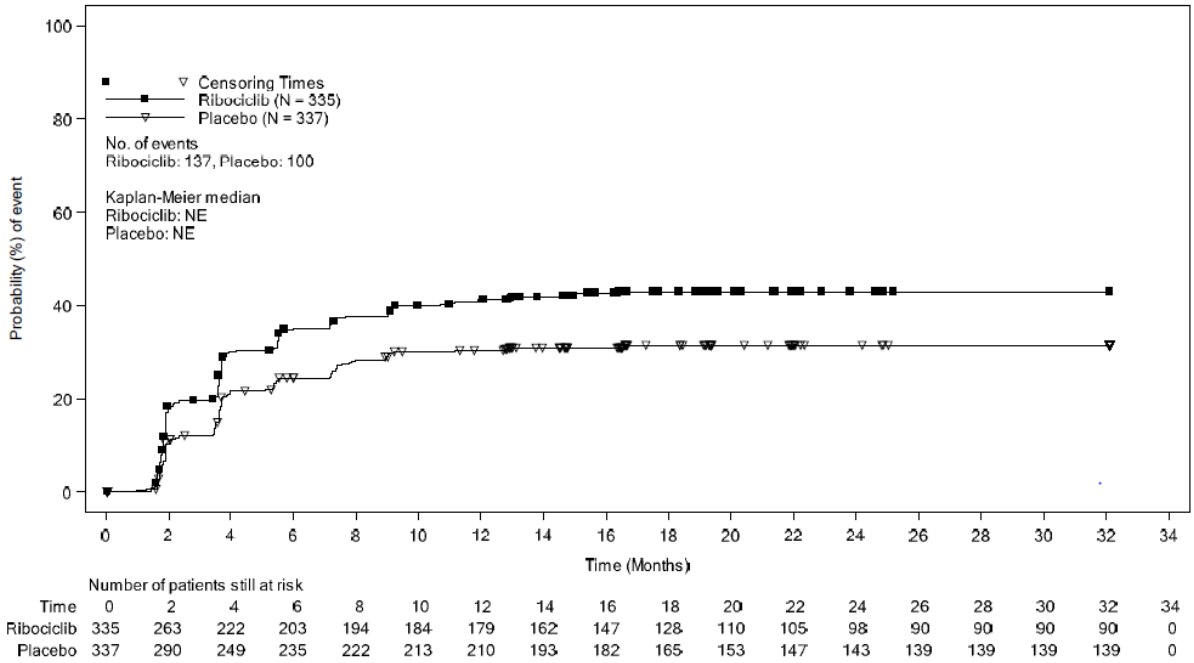


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Tumoransprechen: Zeit bis zum ersten Ansprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

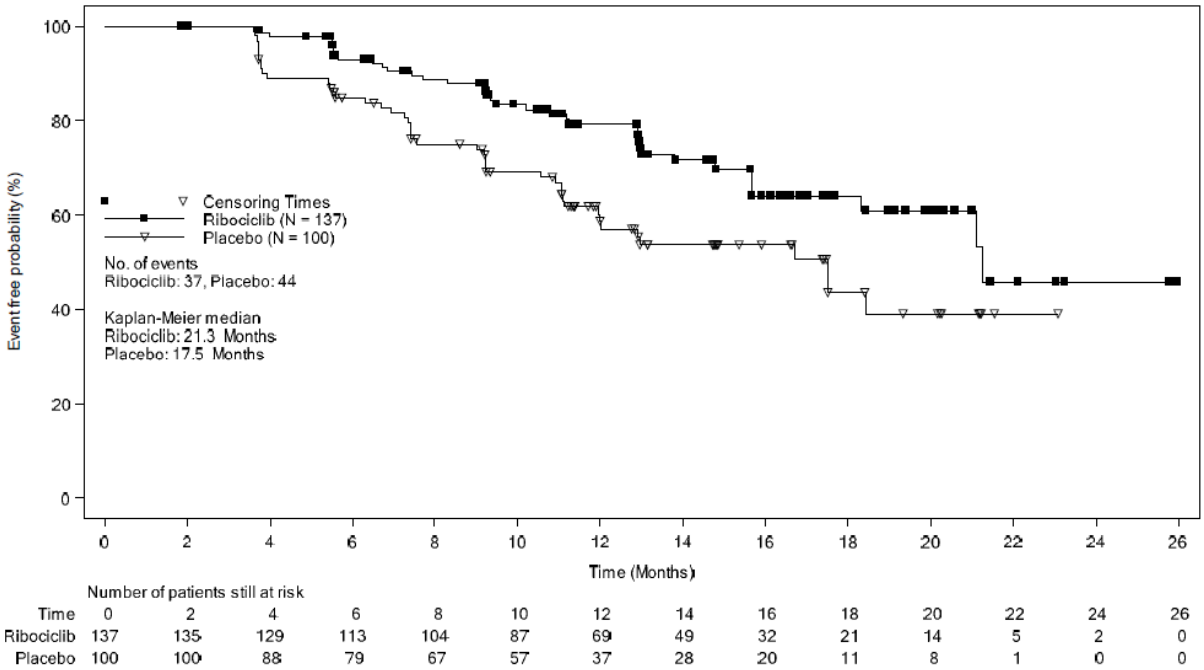


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Tumoransprechen: Dauer des Ansprechens“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 55 %) der Patientinnen kaukasischer Abstammung war und sowohl das Alter als auch die Verteilung der Krankheits- und Behandlungscharakteristika die Charakteristika der Zielpopulation im Versorgungsalltag widerspiegelt [12,149]. Die Mehrzahl der Patientinnen wurde in Zentren in Europa, Australien und Nordamerika behandelt (s. auch Details in Tabelle 4-115 in Anhang 4-E), d. h. in Ländern, in denen die medizinischen Versorgungsstandards hoch und mit denen in Deutschland vergleichbar sind.

4.3.1.3.1.6 Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-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
MONALEESA-7	Der Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ wurde über die Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik operationalisiert. Eine solche Verschlechterung war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung*, wobei eine Zunahme des jeweiligen Scores um mindestens 10 Punkte als klinisch relevante Verschlechterung angesehen wurde. Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beobachtung. Mit dem QLQ-C30-Fragebogen der EORTC werden über 30 Fragen die wichtigsten Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfasst. Er besteht aus einer Globalskala (allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität), fünf Funktionsskalen (Körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion) und einigen Symptomskalen bzw. Einzel-Items, die die häufigsten von Tumorpatienten berichteten Symptome (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö) sowie finanzielle Schwierigkeiten erfassen. 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. 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 (end of treatment, EOT). Wenn zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs noch keine Krankheitsprogression vorlag, wurden außerdem weiterhin patientenberichtete Zielgrößen bis zur Progression, dem Tod, dem Widerruf der Einwilligungserklärung oder dem „Loss-to-Follow-up“ erhoben. Zusätzlich war zum Zeitpunkt der Visite für den Safety-Follow-Up (d.h. mindestens 30 Tage nach Behandlungsende) gemäß Studienprotokoll eine weitere Erhebung patientenberichteter Zielgrößen geplant.
* Entsprechend der im Studienprotokoll als primäre Analyse geplanten Auswertung für die Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23 und EQ-5D VAS wurde eine Verschlechterung des Scores um den festgelegten Schwellenwert nur dann als Ereignis gewertet, wenn dies auch für alle Folgewerte galt. Todesfälle wurden – anders als im Studienprotokoll vorgesehen – in der vorliegenden Auswertung nicht als Ereignisse gezählt, um eine getrennte Auswertung von Morbiditäts- und Mortalitätskriterien im Rahmen der frühen Nutzenbewertung zu ermöglichen. Die Endpunkt-Komponente „Mortalität“ wurde in der Studie außerdem bereits über das Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Abkürzungen: EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC QLQ-BR23, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; EOT, end of treatment; EQ-5D, EuroQoL 5 Dimensionen Questionnaire; VAS, Visual analogue scale	

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-7	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.

Der Fragebogen wurde nur bis zum Zeitpunkt der Progression bzw. danach gegebenenfalls zusätzlich noch einmal bei der Visite für den Safety-Follow-Up (d.h. mindestens 30 Tage nach Behandlungsende) ausgefüllt, wenn die Visite für den Safety-Follow-Up nicht bereits vor dem Zeitpunkt der Krankheitsprogression stattfand, weil die Patientin die Behandlung aus einem anderen Grund vorzeitig beeendet hatte. Da die Progression im Ribociclib-Arm deutlich später eintrat als im Kontrollarm, kommt es hierduch jedoch zu relevanten Unterschieden in der medianen Beobachtungsdauer zwischen den beiden Studienarmen (14,8 vs. 11,1 Monate) sowie einer damit einhergehenden möglichen informativen Zensierung von Beobachtungen im Rahmen der Time-to-Event-Analysen. Darüber hinaus war der Anteil der Patientinnen, für die eine Erhebung auch nach Behandlungsende vorlag, in beiden Studienarmen gering, weshalb davon auszugehen ist, dass Ereignisse, die erst nach der Progression auftraten, überwiegend nicht erfasst werden konnten. Aufgrund der früheren Progression im Placebo-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 **Datenschnitt 20. August 2017**	**MONALEESA-7**	
	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 335)	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI** (N = 337)
Zeit bis zur Verschlechterung[+] der Krankheitssymptomatik: Fatigue		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	86 (25,7)	94 (27,9)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	24,9 [22,2; 27,7]	24,9 [22,1; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI][*]	0,70 [0,52; 0,94]	
p-Wert[**]	0,018	
Zeit bis zur Verschlechterung[+] der Krankheitssymptomatik: Dyspnoe		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	15 (4,5)	13 (3,9)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI][*]	0,98 [0,46; 2,06]	
p-Wert[**]	0,950	
Zeit bis zur Verschlechterung[+] der Krankheitssymptomatik: Schmerzen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	53 (15,8)	66 (19,6)
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][*]	0,63 [0,44; 0,90]	
p-Wert[**]	0,011	
Zeit bis zur Verschlechterung[+] der Krankheitssymptomatik: Schlaflosigkeit		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	32 (9,6)	30 (8,9)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [24,9; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI][*]	0,81 [0,49; 1,34]	
p-Wert[**]	0,413	
Zeit bis zur Verschlechterung[+] der Krankheitssymptomatik: Appetitverlust		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	14 (4,2)	15 (4,5)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI][*]	0,79 [0,38; 1,65]	
p-Wert[**]	0,535	

Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30 **Datenschnitt 20. August 2017**	**MONALEESA-7**	
	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 335)	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI** (N = 337)
Zeit bis zur Verschlechterung[+] der Krankheitssymptomatik: Übelkeit/Erbrechen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	13 (3,9)	11 (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][*]	0,97 [0,43; 2,17]	
p-Wert[**]	0,933	
Zeit bis zur Verschlechterung[+] der Krankheitssymptomatik: Obstipation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	19 (5,7)	12 (3,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI][*]	1,28 [0,62; 2,65]	
p-Wert[**]	0,506	
Zeit bis zur Verschlechterung[+] der Krankheitssymptomatik: Diarrhö		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	4 (1,2)	2 (0,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI][*]	1,74 [0,32; 9,59]	
p-Wert[**]	0,518	

[+] 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 Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein), vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein) und dem endokrinen Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin).

[**] p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Tests stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein), vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein) und dem endokrinen Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin).

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS, Full Analysis Set; KI, Konfidenzintervall; n, Anzahl der Patientinnen mit einem Ereignis; N, Anzahl der Patientinnen in der FAS-Population; n. e., nicht erreicht; NSAI, nichtsteroidale Aromatasehemmer

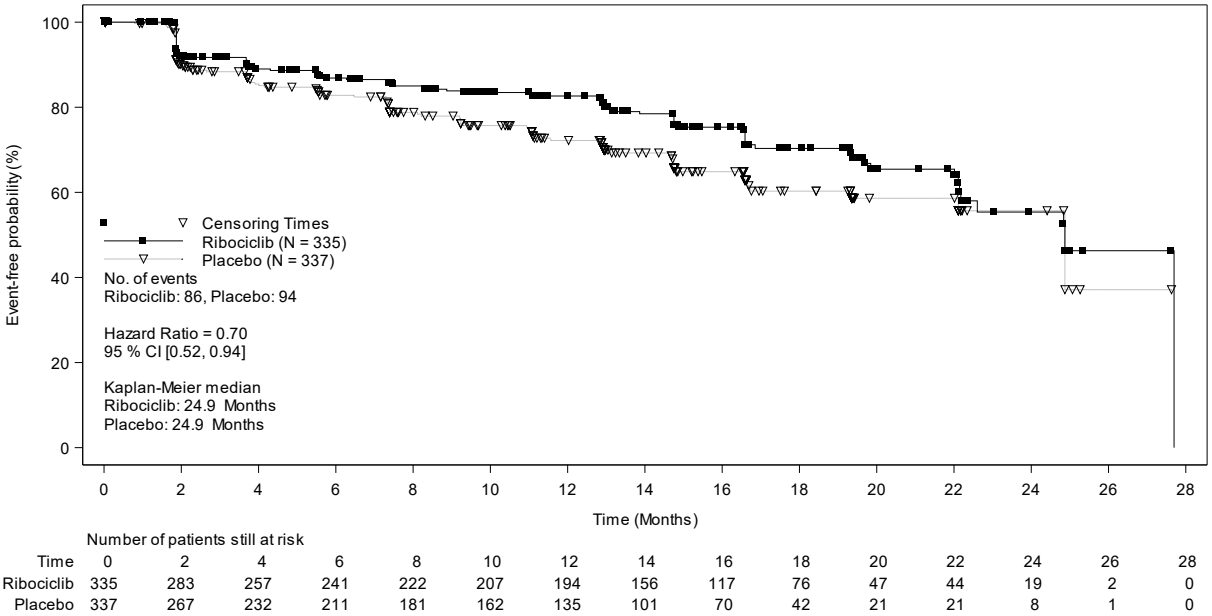


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Fatigue“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

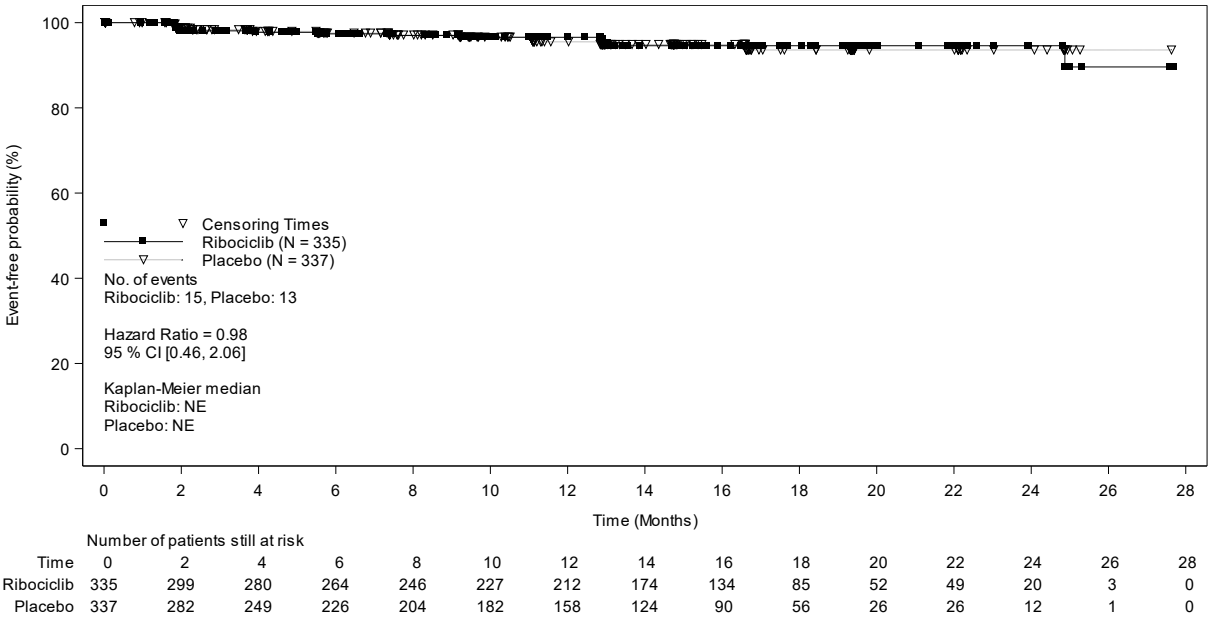
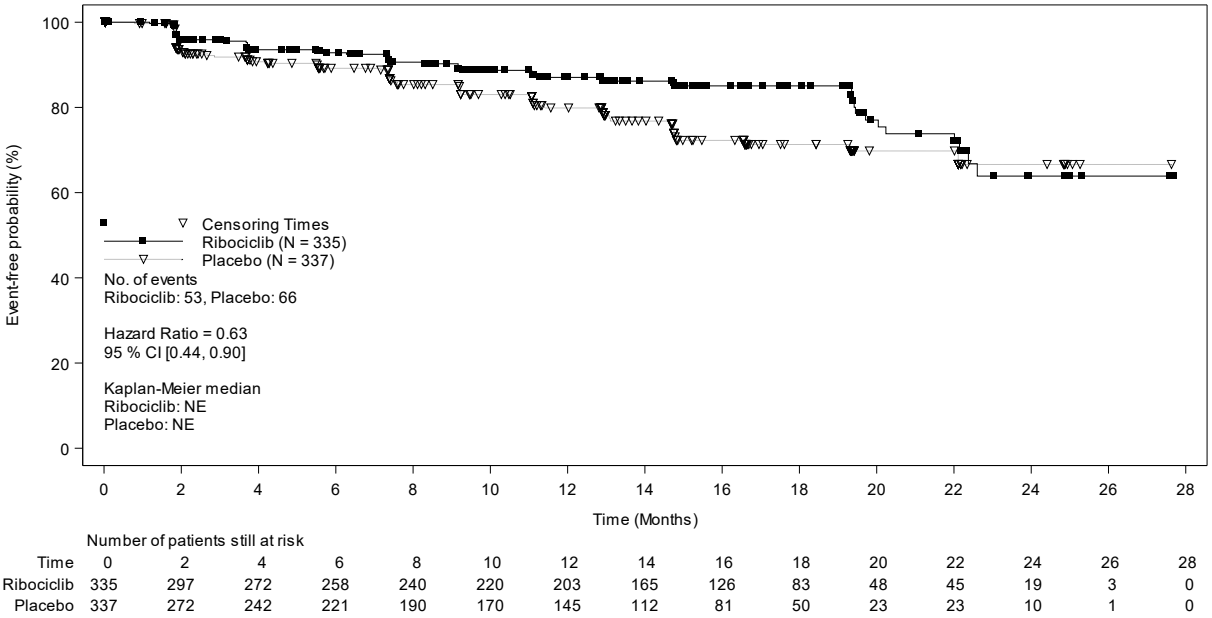


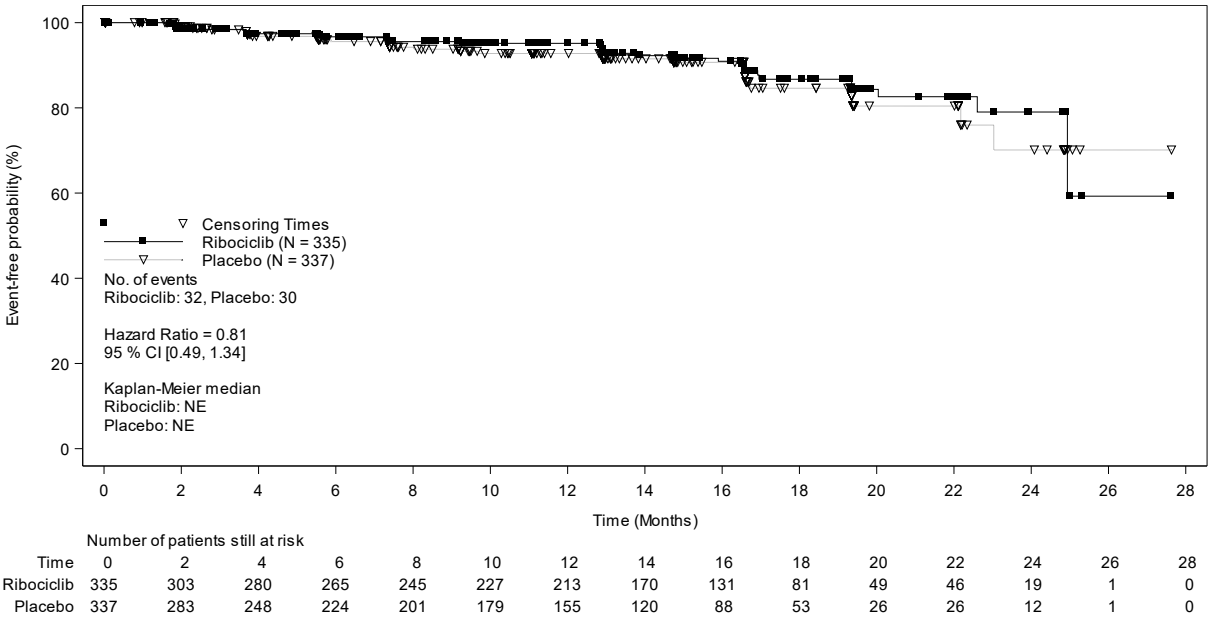
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Dyspnoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
Ribociclib	335	297	272	258	240	220	203	165	126	83	48	45	19	3	0
Placebo	337	272	242	221	190	170	145	112	81	50	23	23	10	1	0

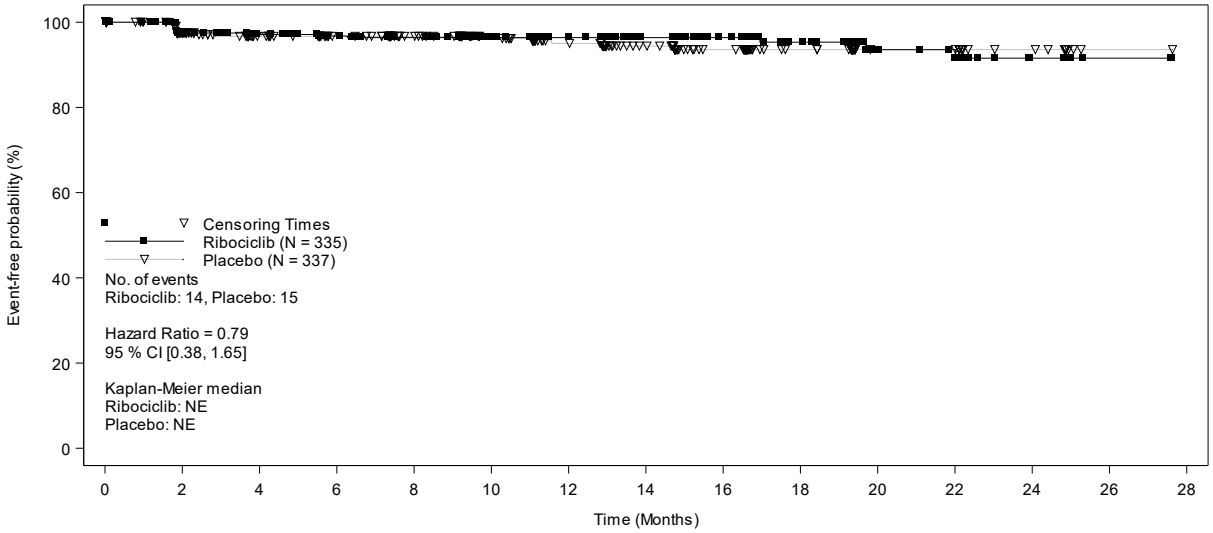
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Schmerzen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
Ribociclib	335	303	280	265	245	227	213	170	131	81	49	46	19	1	0
Placebo	337	283	248	224	201	179	155	120	88	53	26	26	12	1	0

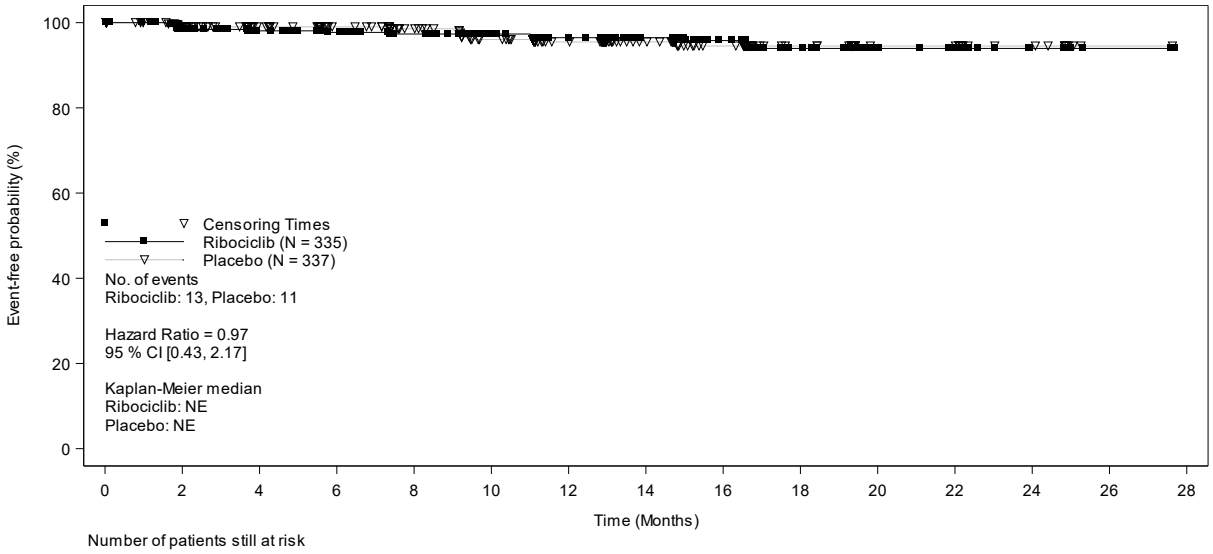
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Schlaflosigkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
Ribociclib	335	298	278	262	246	228	213	173	133	83	50	47	19	2	0
Placebo	337	279	246	226	203	182	157	123	88	54	26	26	12	1	0

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



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
Ribociclib	335	303	282	266	248	230	215	176	136	85	52	49	20	3	0
Placebo	337	282	251	228	204	182	159	125	90	56	26	26	12	1	0

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

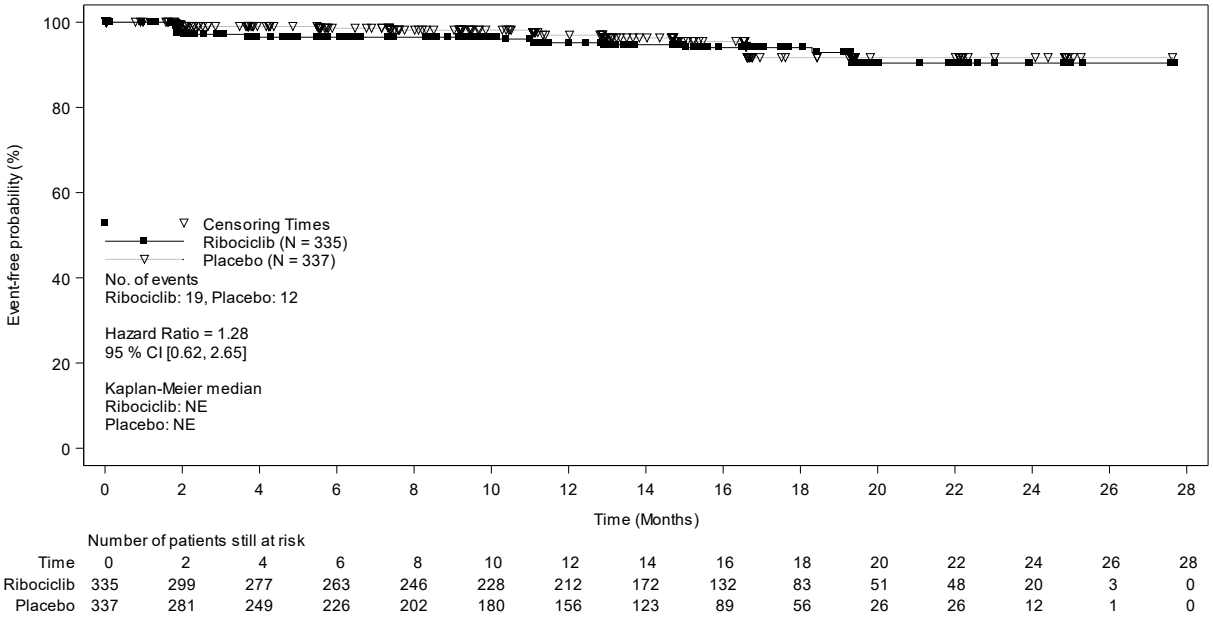


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Obstipation“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

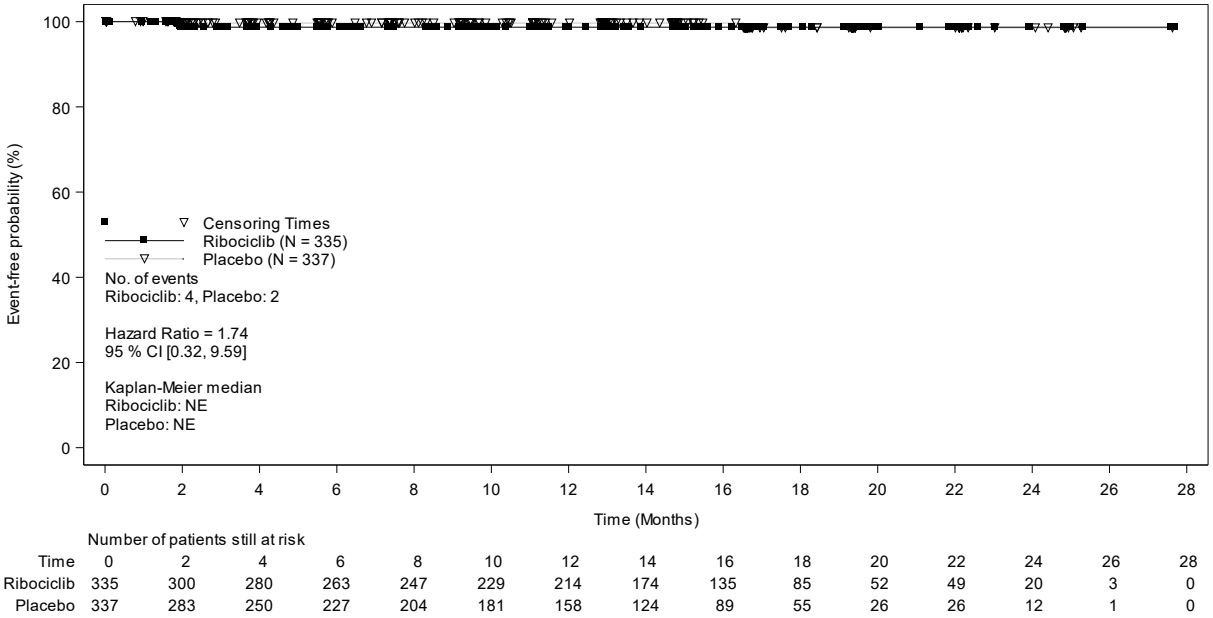


Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Diarrhö“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In der Studie MONALEESA-7 wurden Krankheitssymptome mit dem EORTC QLQ-C30 (und dem EORTC QLQ-BR23, 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 [83]. 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 [152].

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) [79–81]. Dargestellt ist jeweils die Zeit bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung, wobei eine Verschlechterung um mindestens 10 Punkte aufgrund der Validierung von Osoba und Kollegen als Kriterium für eine klinisch relevante Verschlechterung herangezogen wurde [87].

Wie die Ergebnisse in Tabelle 4-34 zeigen, konnte auf Basis der Zeit bis zur Verschlechterung eine statistisch signifikante Überlegenheit von Ribociclib gegenüber Placebo für die beeinträchtigenden und belastenden Symptome Fatigue (HR = 0,70 [0,52; 0,94]; p = 0,018) und Schmerz (HR = 0,63 [0,44; 0,90]; p = 0,011) nachgewiesen werden. Das Risiko, eine Verschlechterung des jeweiligen Symptoms zu erleiden, war dabei unter Ribociclib um 30 % bzw. um 37 % reduziert. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der Fatigue wurde in beiden Studienarmen auf 24,9 Monate geschätzt, allerdings wurde der Median erst zu einem Zeitpunkt erreicht, zu dem die geringe Zahl der Patientinnen unter Risiko keine valide Interpretation des Kaplan-Meier-Schätzers mehr zulassen. Für alle übrigen Zeitpunkte ab der ersten Erhebung 8 Wochen nach Studienbeginn war dagegen ein konsistenter Vorteil für die Ribociclib-Therapie mit einer klaren Trennung der Kaplan-Meier-Kurven über nahezu den gesamten Beobachtungszeitraum zu beobachten (Abbildung 4-9). Bezüglich des Symptoms Schmerz konnte aufgrund der geringen Zahl der Ereignisse in beiden Studienarmen bislang noch keine Schätzung für die mediane Zeit bis zur Verschlechterung vorgenommen werden, aber auch hier zeigten sich die Wirksamkeitsunterschiede zwischen den beiden Therapien in einer frühen und lang anhaltenden Separierung der Kaplan-Meier-Kurven (Abbildung 4-11).

Bei allen weiteren der untersuchten Symptome ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-34). Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Mehrzahl der Patientinnen in Bezug auf diese Symptome zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts noch keine klinisch relevante Verschlechterung der Krankheitssymptomatik erfahren hatten und die Zahl der Ereignisse dementsprechend in beiden Studienarmen 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 55 %) der Patientinnen kaukasischer Abstammung war und sowohl das Alter als auch die Verteilung der Krankheits- und Behandlungscharakteristika die Charakteristika der Zielpopulation im Versorgungsalltag widerspiegelt [12,149]. Die Mehrzahl der Patientinnen wurde in Zentren in Europa, Australien und Nordamerika behandelt (s. auch Details in Tabelle 4-115 in Anhang 4-E), d. h. in Ländern, in denen die medizinischen Versorgungsstandards hoch und mit denen in Deutschland vergleichbar sind.

4.3.1.3.1.7 Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23) – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-35: Operationalisierung von „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23)“

Studie	Operationalisierung
MONALEESA-7	Der Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23)“ wurde über die Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik operationalisiert. Diese war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung*, wobei eine Zunahme des jeweiligen Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert als klinisch relevante Verschlechterung angesehen wurde. Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beobachtung. Der EORTC QLQ-BR23 wird in Kombination mit dem EORTC QLQ-C30 verwendet und liefert Informationen zu 23 zusätzlichen Items, die sich speziell auf Brustkrebs beziehen. Er beinhaltet 5 Skalen, die Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Armsymptome, Brustsymptome, Körperbild und sexuelle Funktion erfassen. Darüber hinaus werden sexueller Genuss, Haarverlust und Zukunftsperspektive als Einzel-Items erfasst. Die Items Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Armsymptome, Brustsymptome und Belastung durch Haarausfall bilden Symptome der Erkrankung und/oder der Behandlung ab und sind daher im Bereich „Morbidität“ ausgewertet. Zur besseren Vergleichbarkeit werden die Zahlenwerte des Fragebogens jeweils in lineare Werte auf einer Skala von 0 bis 100 transformiert, wobei höhere Werte eine stärker ausgeprägte Symptomatik anzeigen.

	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 (end of treatment, EOT). Die Fragebögen wurden bis zur Progression oder bis zum Therapieabbruch aufgrund von Tod, Zurückziehen der Einverständniserklärung oder „Loss-to-Follow-up“ ausgefüllt. Wenn zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs noch keine Krankheitsprogression vorlag, wurden außerdem weiterhin patientenberichtete Zielgrößen bis zur Progression, dem Tod, dem Widerruf der Einwilligungserklärung oder dem „Loss-to-Follow-up“ erhoben. Zusätzlich war zum Zeitpunkt der Visite für den Safety-Follow-Up (d.h. mindestens 30 Tage nach Behandlungsende) gemäß Studienprotokoll eine weitere Erhebung patientenberichteter Zielgrößen geplant.
* Entsprechend der im Studienprotokoll als primäre Analyse geplanten Auswertung für die Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23 und EQ-5D VAS wurde eine Verschlechterung des Scores um den festgelegten Schwellenwert nur dann als Ereignis gewertet, wenn dies auch für alle Folgewerte galt. Todesfälle wurden – anders als im Studienprotokoll vorgesehen – in der vorliegenden Auswertung nicht als Ereignisse gezählt, um eine getrennte Auswertung von Morbiditäts- und Mortalitätskriterien im Rahmen der frühen Nutzenbewertung zu ermöglichen. Die Endpunkt-Komponente „Mortalität“ wurde in der Studie außerdem bereits über das Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Abkürzungen: EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC QLQ-BR23, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; EOT, end of treatment; EQ-5D, EuroQoL 5 Dimensionen Questionnaire; VAS, Visual analogue scale	

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 (EORTC QLQ-BR23)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunktherheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
MONALEESA-7	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.

Der Fragebogen wurde nur bis zum Zeitpunkt der Progression bzw. danach gegebenenfalls zusätzlich noch einmal bei der Visite für den Safety-Follow-Up (d.h. mindestens 30 Tage nach Behandlungsende) ausgefüllt, wenn die Visite für den Safety-Follow-Up nicht bereits vor dem Zeitpunkt der Krankheitsprogression stattfand, weil die Patientin die Behandlung aus einem anderen Grund vorzeitig beeendet hatte. Da die Progression im Ribociclib-Arm deutlich später eintrat als im Kontrollarm, kommt es hierduch jedoch zu relevanten Unterschieden in der medianen Beobachtungsdauer zwischen den beiden Studienarmen (13,7 vs. 10,4 Monate) sowie einer damit einhergehenden möglichen informativen Zensierung von Beobachtungen im Rahmen der Time-to-Event-Analysen. Darüber hinaus war der Anteil der Patientinnen, für die eine Erhebung auch nach Behandlungsende vorlag, in beiden Studienarmen gering, weshalb davon auszugehen ist, dass Ereignisse, die erst nach der Progression auftraten, überwiegend nicht erfasst werden konnten. Aufgrund der früheren Progression im Placebo-Arm muss folglich von einer Verzerrung zuungunsten von Ribociclib ausgegangen werden.

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

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

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt 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 (EORTC QLQ-BR23)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-BR23 **Datenschnitt 20. August 2017**	**MONALEESA-7**	
	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI **(N = 335)**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI** **(N = 337)**
Zeit bis zur Verschlechterung[+] der Krankheitssymptomatik: Nebenwirkungen der systemischen Behandlung		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	147 (43,9)	128 (38,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	19,3 [16,6; 22,1]	16,6 [14,7; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI][*]	1,01 [0,79; 1,28]	
p-Wert[**]	0,953	

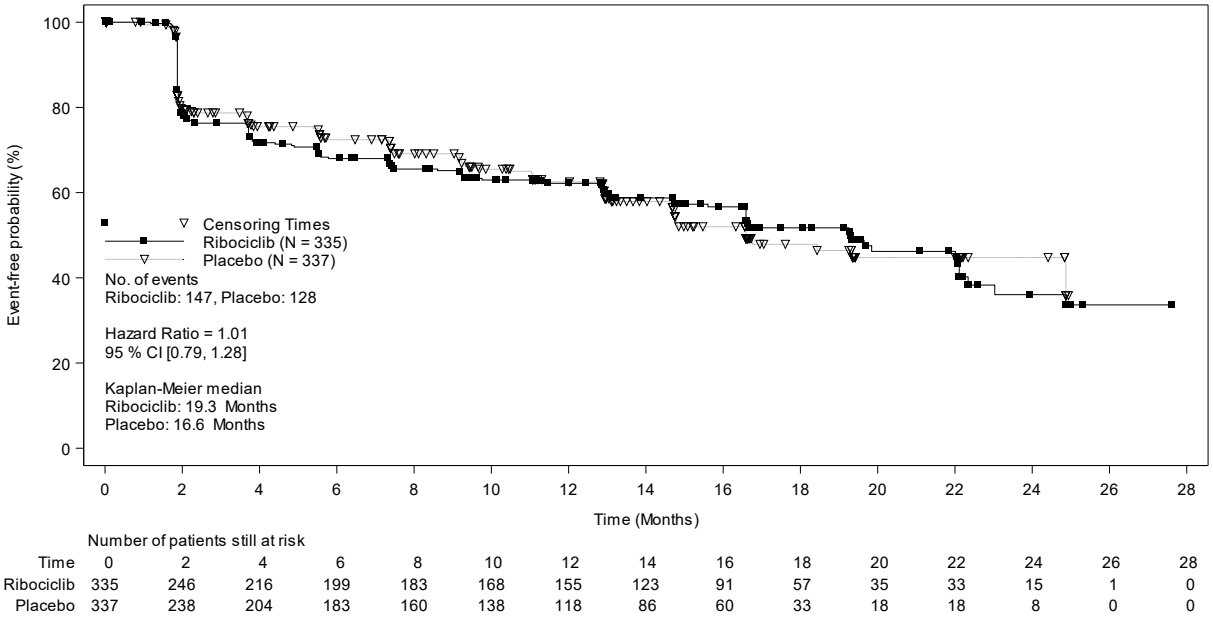
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-BR23 **Datenschnitt 20. August 2017**	**MONALEESA-7**	
	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI **(N = 335)**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI** **(N = 337)**
Zeit bis zur Verschlechterung[+] der Krankheitssymptomatik: Brustsymptome		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	39 (11,6)	45 (13,4)
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][*]	0,69 [0,45; 1,07]	
p-Wert[**]	0,094	
Zeit bis zur Verschlechterung[+] der Krankheitssymptomatik: Armsymptome		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	49 (14,6)	59 (17,5)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [23,0; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI][*]	0,67 [0,46; 0,99]	
p-Wert[**]	0,042	
Zeit bis zur Verschlechterung[+] der Krankheitssymptomatik: Belastung durch Haarausfall		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	11 (3,3)	9 (2,7)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [22,1; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI][*]	1,14 [0,47; 2,78]	
p-Wert[**]	0,770	

[+] Eine Zunahme des Scores um 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.

[*] Hazard Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein), vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein) und dem endokrinen Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin).

[**] p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Tests stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein), vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein) und dem endokrinen Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin).

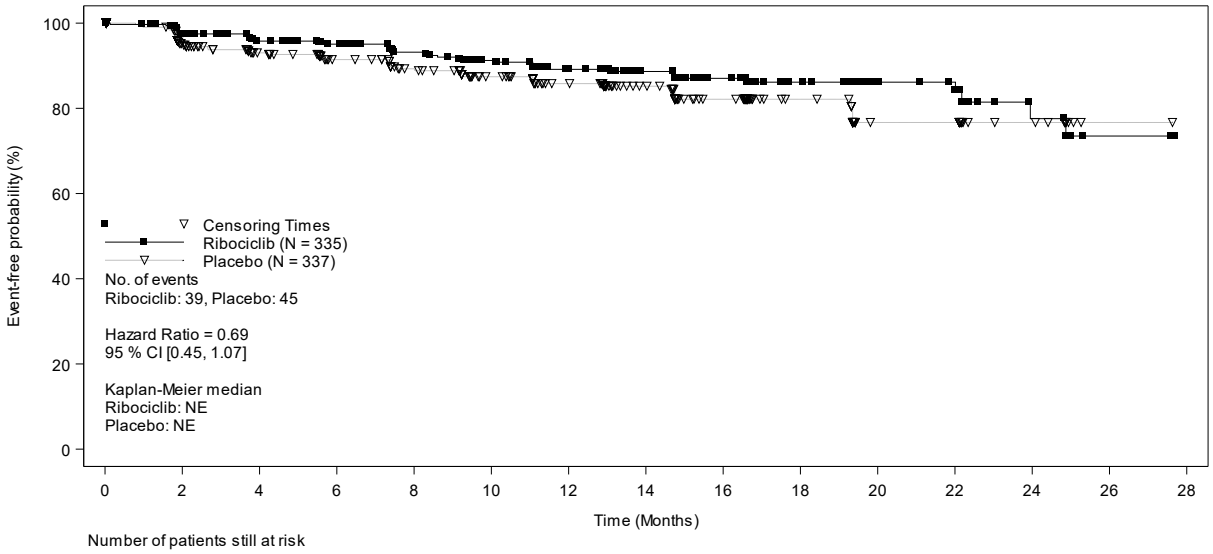
Abkürzungen: EORTC QLQ-BR23, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; FAS, Full Analysis Set; KI, Konfidenzintervall; n, Anzahl der Patientinnen mit einem Ereignis; N, Anzahl der Patientinnen in der FAS-Population; n. e., nicht erreicht; NSAI, nichtsteroidale Aromatasehemmer



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
Ribociclib	335	246	216	199	183	168	155	123	91	57	35	33	15	1	0
Placebo	337	238	204	183	160	138	118	86	60	33	18	18	8	0	0

Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Nebenwirkungen der systemischen Therapie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
Ribociclib	335	303	279	262	242	224	205	168	128	80	49	46	20	3	0
Placebo	337	277	245	220	199	173	148	118	84	50	24	24	11	1	0

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

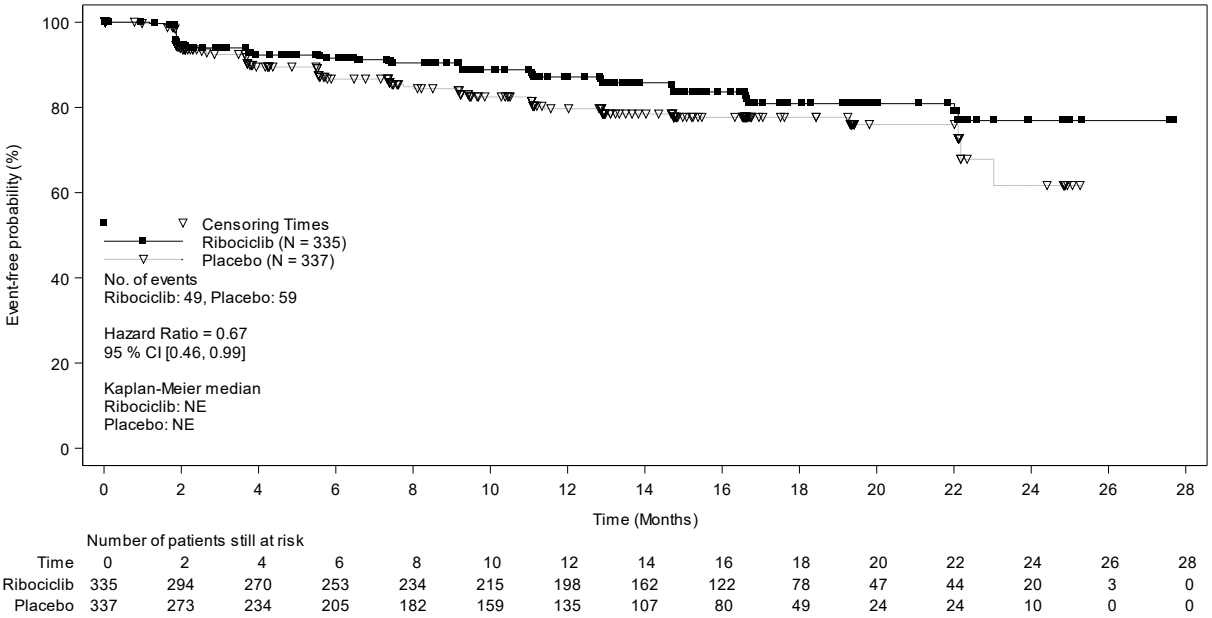


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Armsymptome“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

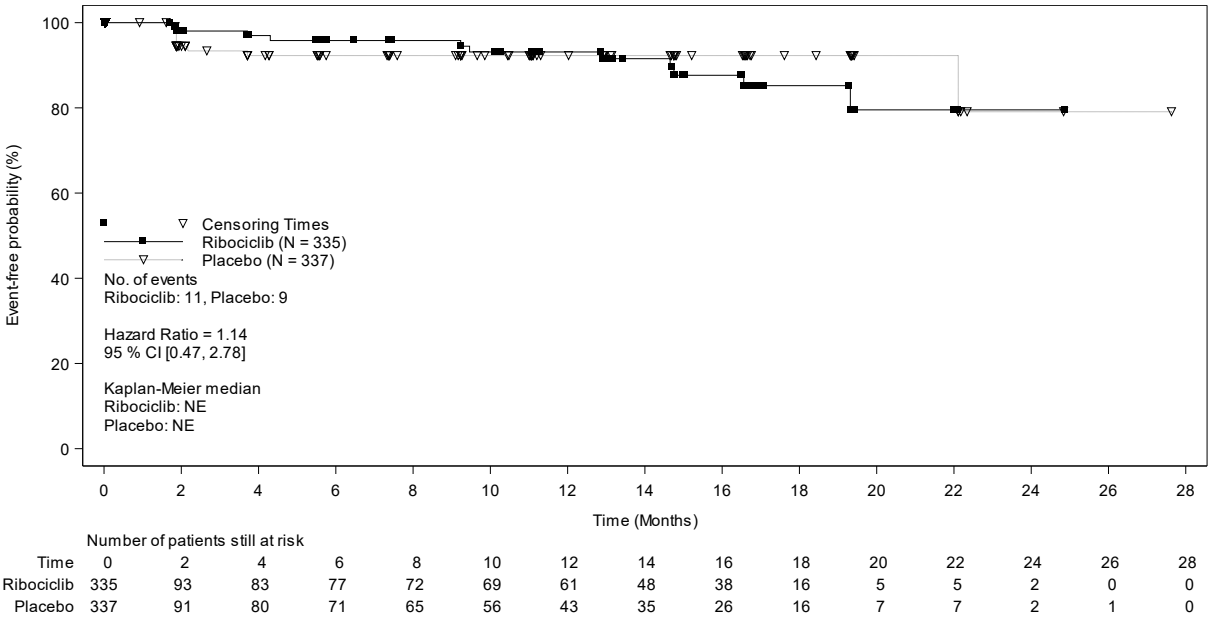


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Belastung durch Haarausfall“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In der Studie MONALEESA-7 wurde, um auch charakteristische Symptome von Brustkrebs-Patientinnen zu erfassen, zusätzlich zum EORTC QLQ-C30 der EORTC QLQ-BR23 eingesetzt, ein indikationsspezifisches Ergänzungsmodul des EORTC QLQ-C30-Fragebogens, über das Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Brustsymptome, Armsymptome und

Belastung durch Haarausfall abgefragt werden. Die einzelnen Skalen des Fragebogens können jeweils Werte von 0 bis 100 annehmen, wobei höhere Werte für eine höhere Symptomlast stehen [152].

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) [79–81]. Dargestellt ist jeweils die Zeit bis zum Auftreten einer relevanten Verschlechterung, wobei eine Verschlechterung von 10 Punkten als klinisch relevant bewertet wird. Dies ist in guter Übereinstimmung mit der Literatur sowie dem Vorgehen des G-BA bei der Nutzenbewertung von Palbociclib [91,92].

Mit dem krankheitsspezifischen Modul EORTC QLQ-BR23 konnte auf Basis der Zeit bis zur Verschlechterung eine statistisch signifikante Überlegenheit der Ribociclib-Therapie für das Item „Armsymptome“ festgestellt werden (HR = 0,67 [0,46; 0,99]; p = 0,042), wobei das Risiko einer Verschlechterung der Armsymptome unter Ribociclib um 33 % reduziert war (Tabelle 4-37). Auch eine Verschlechterung der Brustsymptome trat im Ribociclib-Arm tendenziell später ein als im Vergleichsarm, auch wenn sich bislang kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ergab (HR = 0,69 [0,45; 1,07]; p = 0,094) (Tabelle 4-37). Für die weiteren abgefragten Symptome „Nebenwirkungen der systemischen Therapie“ und „Belastung durch Haarausfall“ zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-37). Wie bei der Erhebung der Krankheitssymptomatik mit Hilfe des EORTC QLQ-C30 in Abschnitt 4.3.1.3.1.6 ist auch hier zu beachten, dass die Zahl der Ereignisse für die untersuchten Symptome nur gering war. Lediglich für das Item „Nebenwirkungen der systemischen Therapie“ wurde für eine größere Zahl der Patientinnen eine Verschlechterung dokumentiert, ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen war jedoch ebenfalls nicht nachweisbar.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-17 bis Abbildung 4-20 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 55 %) der Patientinnen kaukasischer Abstammung war und sowohl das Alter als auch die Verteilung der Krankheits- und Behandlungscharakteristika die Charakteristika der Zielpopulation im Versorgungsalltag widerspiegelt [12,149]. Die Mehrzahl

der Patientinnen wurde in Zentren in Europa, Australien und Nordamerika behandelt (s. auch Details in Tabelle 4-115 in Anhang 4-E), d. h. in Ländern, in denen die medizinischen Versorgungsstandards hoch und mit denen in Deutschland vergleichbar sind.

4.3.1.3.1.8 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
MONALEESA-7	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 Zunhame des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert als Kriterium für eine klinisch relevante Verschlechterung definiert wurde. Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beobachtung. 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. 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 Patientinnen gleichzusetzen sind. 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 (end of treatment, EOT). Wenn zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs noch keine Krankheitsprogression vorlag, wurden außerdem weiterhin patientenberichtete Zielgrößen bis zur Progression, dem Tod, dem Widerruf der Einwilligungserklärung oder dem „Loss-to-Follow-up“ erhoben. Zusätzlich war zum Zeitpunkt der Visite für den Safety-Follow-Up (d.h. mindestens 30 Tage nach Behandlungsende) gemäß Studienprotokoll eine weitere Erhebung patientenberichteter Zielgrößen geplant.

* Entsprechend der im Studienprotokoll als primäre Analyse geplanten Auswertung für die Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23 und EQ-5D VAS wurde eine Verschlechterung des Scores um den festgelegten Schwellenwert nur dann als Ereignis gewertet, wenn dies auch für alle Folgewerte galt. Todesfälle wurden – anders als im Studienprotokoll vorgesehen – in der vorliegenden Auswertung nicht als Ereignisse gezählt, um eine getrennte Auswertung von Morbiditäts- und Mortalitätskriterien im Rahmen der frühen Nutzenbewertung zu ermöglichen. Die Endpunkt-Komponente „Mortalität“ wurde in der Studie außerdem bereits über das Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC QLQ-BR23, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; EOT, end of treatment; EQ-5D, EuroQoL 5 Dimensionen Questionnaire; VAS, Visual analogue scale

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-7	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.

Der Fragebogen wurde nur bis zum Zeitpunkt der Progression bzw. danach gegebenenfalls zusätzlich noch einmal bei der Visite für den Safety-Follow-Up (d.h. mindestens 30 Tage nach Behandlungsende) ausgefüllt, wenn die Visite für den Safety-Follow-Up nicht bereits vor dem Zeitpunkt der Krankheitsprogression stattfand, weil die Patientin die Behandlung aus einem anderen Grund vorzeitig beeendet hatte. Da die Progression im Ribociclib-Arm deutlich später eintrat als im Kontrollarm, kommt es hierduch jedoch zu relevanten Unterschieden in der medianen Beobachtungsdauer zwischen den beiden Studienarmen (12,9 vs. 7,8 Monate) sowie einer damit einhergehenden möglichen informativen Zensierung von Beobachtungen im Rahmen der Time-to-Event-Analysen. Darüber hinaus war der Anteil der Patientinnen, für die eine Erhebung auch nach Behandlungsende vorlag, in beiden Studienarmen gering, weshalb davon auszugehen ist, dass Ereignisse, die erst nach der Progression auftraten, überwiegend nicht erfasst werden konnten. Aufgrund der früheren Progression im Placebo-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

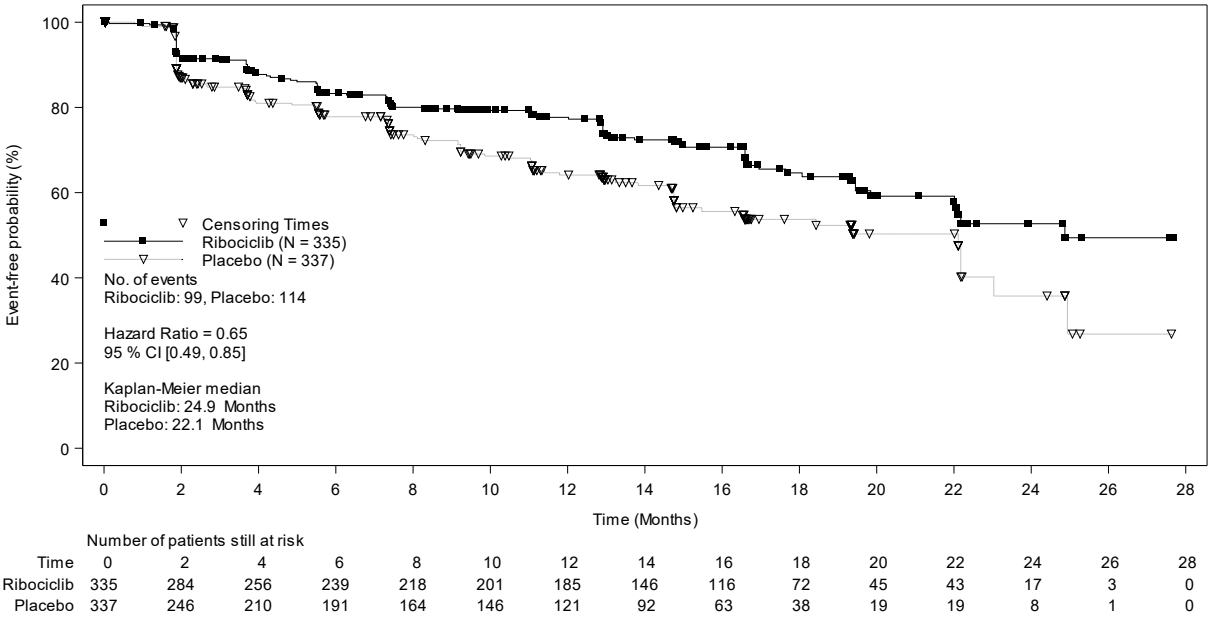
Gesundheitszustand: EQ-5D VAS **Datenschnitt 20. August 2017**	**MONALEESA-7**	
	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI **(N = 335)**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI** **(N = 337)**
Zeit bis zur Verschlechterung [+] des Gesundheitszustandes: 7 Punkte-Kriterium		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	99 (29,6)	114 (33,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	24,9 [22,0; n.e.]	22,1 [14,8; 23,0]
Hazard Ratio [95%-KI][*]	0,65 [0,49; 0,85]	
p-Wert[**]	0,002	
Zeit bis zur Verschlechterung[+] des Gesundheitszustandes: 10 Punkte-Kriterium (Sensitivitätsanalyse)		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	96 (28,7)	109 (32,3)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [22,0; n.e.]	22,1 [16,5; 24,9]
Hazard Ratio [95%-KI][*]	0,67 [0,50; 0,88]	
p-Wert[**]	0,004	

[+] Eine Verminderung des Scores um mindestens 7 bzw. 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.

[*] Hazard Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein), vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein) und dem endokrinen Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin).

[**] p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Tests stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein), vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein) und dem endokrinen Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin).

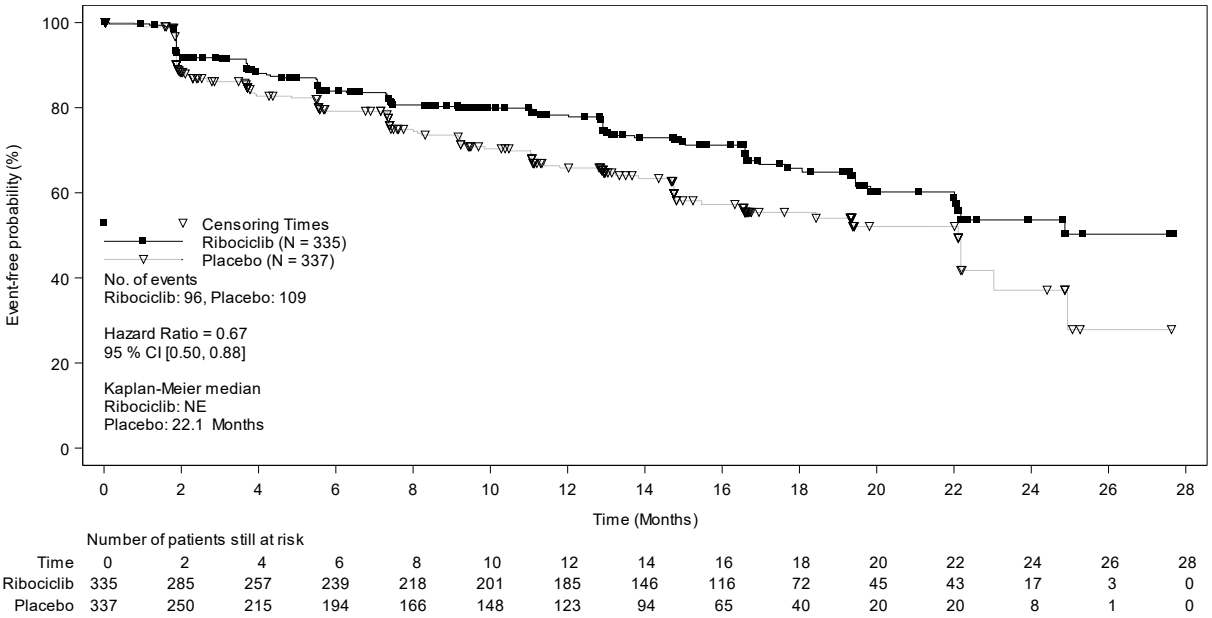
Abkürzungen: EQ-5D, EuroQoL 5 Dimensionen Questionnaire; FAS, Full Analysis Set; KI, Konfidenzintervall; n, Anzahl der Patientinnen mit einem Ereignis; N, Anzahl der Patientinnen in der FAS-Population; n. e., nicht erreicht; NSAI, nichtsteroidale Aromatasehemmer; VAS, Visual Analogue Scale



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
Ribociclib	335	284	256	239	218	201	185	146	116	72	45	43	17	3	0
Placebo	337	246	210	191	164	146	121	92	63	38	19	19	8	1	0

Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): 7 Punkte-Kriterium“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
Ribociclib	335	285	257	239	218	201	185	146	116	72	45	43	17	3	0
Placebo	337	250	215	194	166	148	123	94	65	40	20	20	8	1	0

Abbildung 4-22: 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-7 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 [93]. 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 [93]. 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 und 4.3.1.3.1.10 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 [100]. Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse wurde außerdem ein Responsekriterium von 10 Punkten als Schwellenwert verwendet (siehe Abschnitt 4.2.5.2) [100] .

Wie die Darstellung der Ergebnisse in Tabelle 4-40 zeigt, trat auch eine Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D unter der Therapie mit Ribociclib signifikant später ein als unter Placebo. So ergab die Auswertung der Zeit bis zur Verschlechterung um 7 Punkte einen statistisch signifikanten Vorteil für die Ribociclib-Therapie (HR = 0,65 [0,49; 0,85]; p = 0,002). Auch die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse basierend auf dem Relevanzkriterium von 10 Punkten bestätigen diesen Effekt mit einer statistisch signifikanten Überlegenheit von Ribociclib (HR = 0,67 [0,50; 0,88]; p = 0,004). Das Risiko, eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes zu erleiden, konnte dabei unter Ribociclib jeweils um über 30 % gesenkt werden. Für die mediane Zeit bis zur Verschlechterung ergab sich bei beiden Auswertungen ein Schätzer von 22,1 Monaten im Placebo-Arm, im Ribociclib-Arm lag der Median bei 24,9 Monaten (7 Punkte-Kriterium) bzw. konnte noch nicht angegeben werden (10 Punkte-Kriterium). In beiden Fällen ist zu beachten, dass die Zahl der Patientinnen unter Risiko im Bereich des Medians nur noch gering ist und deshalb keine belastbare Schätzung mehr zulassen. Bei Betrachtung der Kaplan-Meier-Kurven zeigt sich jedoch ein früher und anhaltender Vorteil für die Ribociclib-Therapie mit einer stabilen Separierung der Kurven über den gesamten Beobachtungszeitraum (Abbildung 4-21 und Abbildung 4-22).

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 55 %) der Patientinnen kaukasischer Abstammung war und

sowohl das Alter als auch die Verteilung der Krankheits- und Behandlungscharakteristika die Charakteristika der Zielpopulation im Versorgungsalltag widerspiegelt [12,149]. Die Mehrzahl der Patientinnen wurde in Zentren in Europa, Australien und Nordamerika behandelt (s. auch Details in Tabelle 4-115 in Anhang 4-E), d. h. in Ländern, in denen die medizinischen Versorgungsstandards hoch und mit denen in Deutschland vergleichbar sind.

4.3.1.3.1.9 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-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
MONALEESA-7	Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ wurde über die Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität operationalisiert. Eine solche Verschlechterung war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung*, wobei eine Verminderung des jeweiligen Scores um mindestens 10 Punkte als klinisch relevante Verschlechterung angesehen wurde. Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beobachtung. Mit dem QLQ-C30-Fragebogen der EORTC werden über 30 Fragen die wichtigsten Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfasst. Er besteht aus einer Globalskala (allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität), fünf Funktionsskalen (Körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion) und einigen Symptomskalen bzw. Einzel-Items, die die häufigsten von Tumorpatienten berichteten Symptome (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö) sowie finanzielle Schwierigkeiten erfassen. 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. 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 (end of treatment, EOT). Wenn zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs noch keine Krankheitsprogression vorlag, wurden außerdem weiterhin patientenberichtete Zielgrößen bis zur Progression, dem Tod, dem Widerruf der Einwilligungserklärung oder dem „Loss-to-Follow-up“ erhoben. Zusätzlich war zum Zeitpunkt der Visite für den Safety-Follow-Up (d.h. mindestens 30 Tage nach Behandlungsende) gemäß Studienprotokoll eine weitere Erhebung patientenberichteter Zielgrößen geplant.

* Entsprechend der im Studienprotokoll als primäre Analyse geplanten Auswertung für die Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23 und EQ-5D VAS wurde eine Verschlechterung des Scores um den festgelegten Schwellenwert nur dann als Ereignis gewertet, wenn dies auch für alle Folgewerte galt. Todesfälle wurden – anders als im Studienprotokoll vorgesehen – in der vorliegenden Auswertung nicht als Ereignisse gezählt, um eine getrennte Auswertung von Morbiditäts- und Mortalitätskriterien im Rahmen der frühen Nutzenbewertung zu ermöglichen. Die Endpunkt-Komponente „Mortalität“ wurde in der Studie außerdem bereits über das Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC QLQ-BR23, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; EOT, end of treatment; EQ-5D, EuroQoL 5 Dimensionen Questionnaire; VAS, Visual analogue scale

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 Endpunktherheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
MONALEESA-7	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.

Der Fragebogen wurde nur bis zum Zeitpunkt der Progression bzw. danach gegebenenfalls zusätzlich noch einmal bei der Visite für den Safety-Follow-Up (d.h. mindestens 30 Tage nach Behandlungsende) ausgefüllt, wenn die Visite für den Safety-Follow-Up nicht bereits vor dem Zeitpunkt der Krankheitsprogression stattfand, weil die Patientin die Behandlung aus einem anderen Grund vorzeitig beeendet hatte. Da die Progression im Ribociclib-Arm deutlich später eintrat als im Kontrollarm, kommt es hierduch jedoch zu relevanten Unterschieden in der medianen Beobachtungsdauer zwischen den beiden Studienarmen (14,8 vs. 11,1 Monate) sowie einer damit einhergehenden möglichen informativen Zensierung von Beobachtungen im Rahmen der Time-to-Event-Analysen. Darüber hinaus war der Anteil der Patientinnen, für die eine Erhebung auch nach Behandlungsende vorlag, in beiden Studienarmen gering, weshalb davon auszugehen ist, dass Ereignisse, die erst nach der Progression auftraten, überwiegend nicht erfasst werden konnten. Aufgrund der früheren Progression im Placebo-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 20. August 2017**	**MONALEESA-7**	
	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI **(N = 335)**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI** **(N = 337)**
Zeit bis zur Verschlechterung[+] der Lebensqualität: Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	99 (29,6)	112 (33,2)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [22,2; n.e.]	21,2 [16,5; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI][*]	0,70 [0,53; 0,92]	
p-Wert[**]	0,009	
Zeit bis zur Verschlechterung[+] der Lebensqualität: Körperliche Funktion		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	76 (22,7)	80 (23,7)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [22,1; n.e.]	n.e. [22,2; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI][*]	0,74 [0,54; 1,01]	
p-Wert[**]	0,056	
Zeit bis zur Verschlechterung[+] der Lebensqualität: Rollenfunktion		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	96 (28,7)	98 (29,1)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [22,1; n.e.]	24,9 [16,8; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI][*]	0,77 [0,58; 1,02]	
p-Wert[**]	0,067	
Zeit bis zur Verschlechterung[+] der Lebensqualität: Emotionale Funktion		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	102 (30,4)	105 (31,2)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	22,1 [19,6; n.e.]	n.e. [16,6; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI][*]	0,74 [0,56; 0,97]	
p-Wert[**]	0,030	

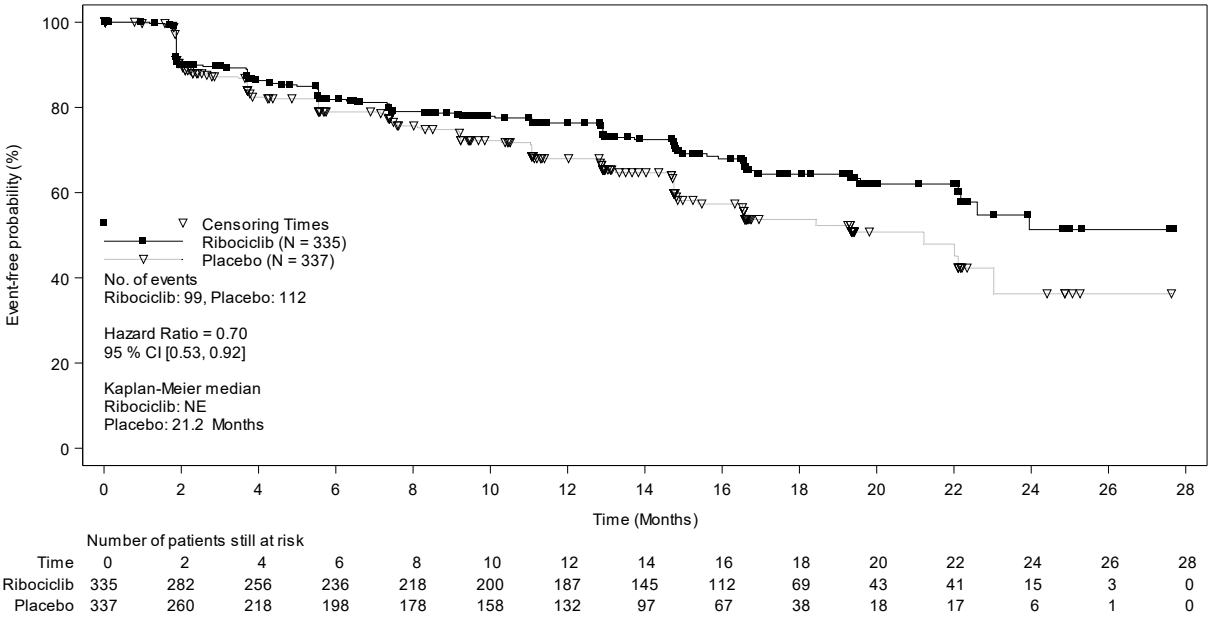
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 **Datenschnitt 20. August 2017**	**MONALEESA-7**	
	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI **(N = 335)**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI** **(N = 337)**
Zeit bis zur Verschlechterung[+] der Lebensqualität: Kognitive Funktion		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	125 (37,3)	115 (34,1)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	22,1 [16,9; 24,9]	19,4 [14,8; 24,9]
Hazard Ratio [95%-KI][*]	0,88 [0,68; 1,13]	
p-Wert[**]	0,347	
Zeit bis zur Verschlechterung[+] der Lebensqualität: Soziale Funktion		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	95 (28,4)	82 (24,3)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	24,9 [22,2; n.e.]	n.e. [23,0; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI][*]	0,93 [0,69; 1,25]	
p-Wert[**]	0,633	

[+] Eine Verminderung des Scores um 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.

[*] Hazard Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein), vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein) und dem endokrinen Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin).

[**] p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Tests stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein), vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein) und dem endokrinen Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin).

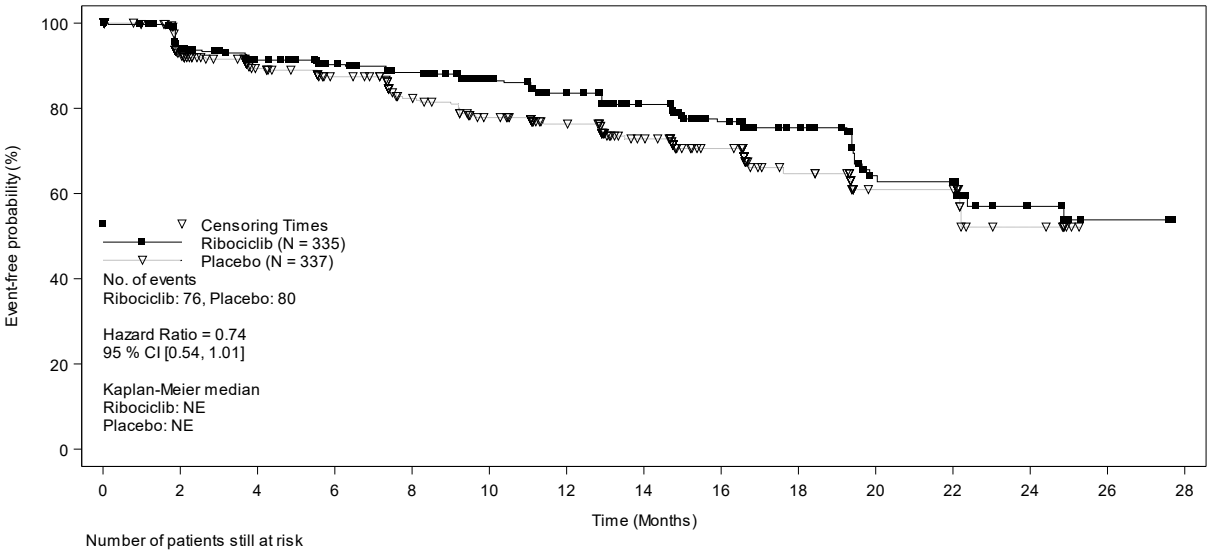
Abkürzungen: EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS, Full Analysis Set; KI, Konfidenzintervall; n, Anzahl der Patientinnen mit einem Ereignis; N, Anzahl der Patientinnen in der FAS-Population; n. e, nicht erreicht; NSAI, nichtsteroidale Aromatasehemmer;



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
Ribociclib	335	282	256	236	218	200	187	145	112	69	43	41	15	3	0
Placebo	337	260	218	198	178	158	132	97	67	38	18	17	6	1	0

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



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
Ribociclib	335	292	266	251	234	214	195	157	119	79	45	44	19	3	0
Placebo	337	272	238	219	186	166	144	109	77	45	23	23	8	0	0

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

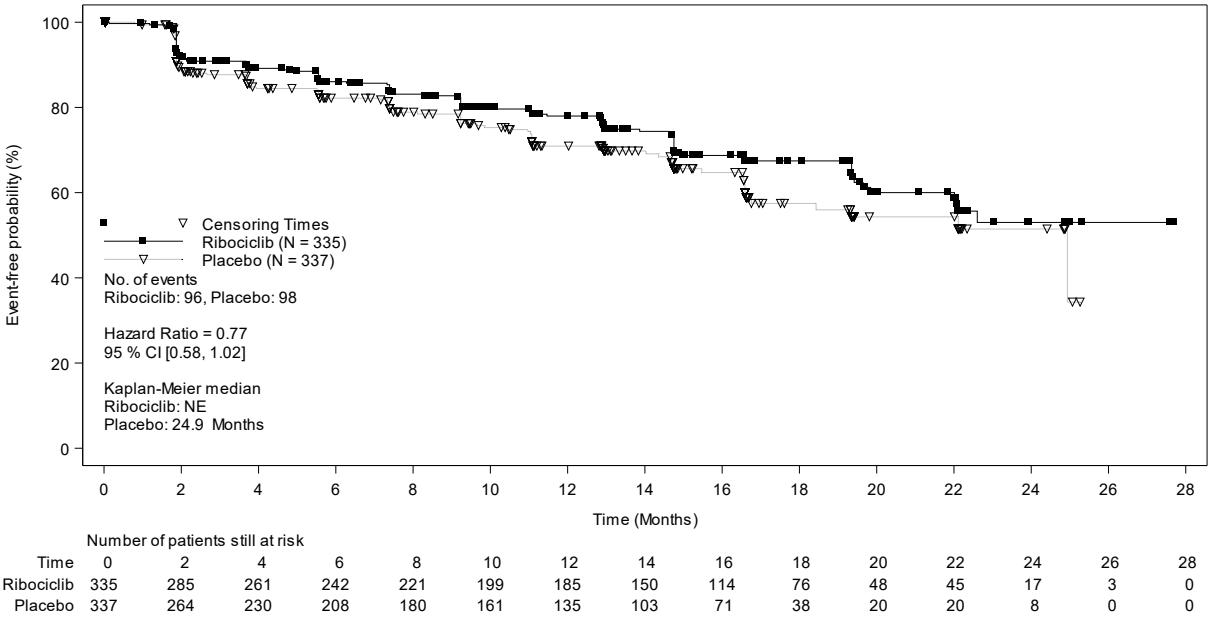


Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Rollenfunktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

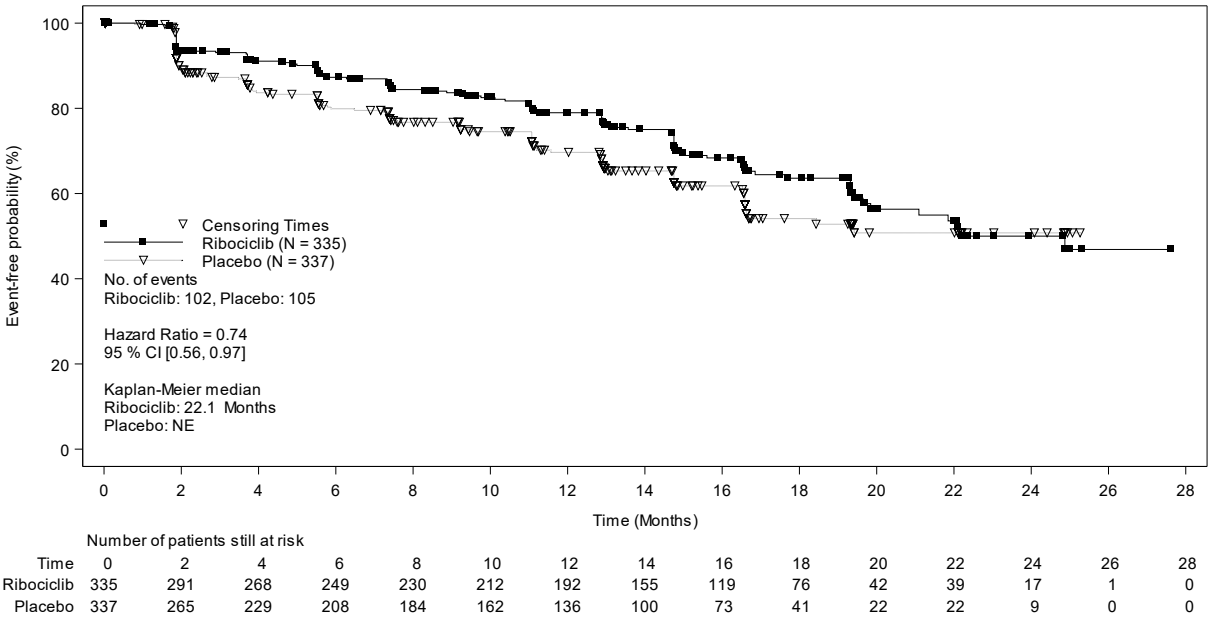


Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Emotionale Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

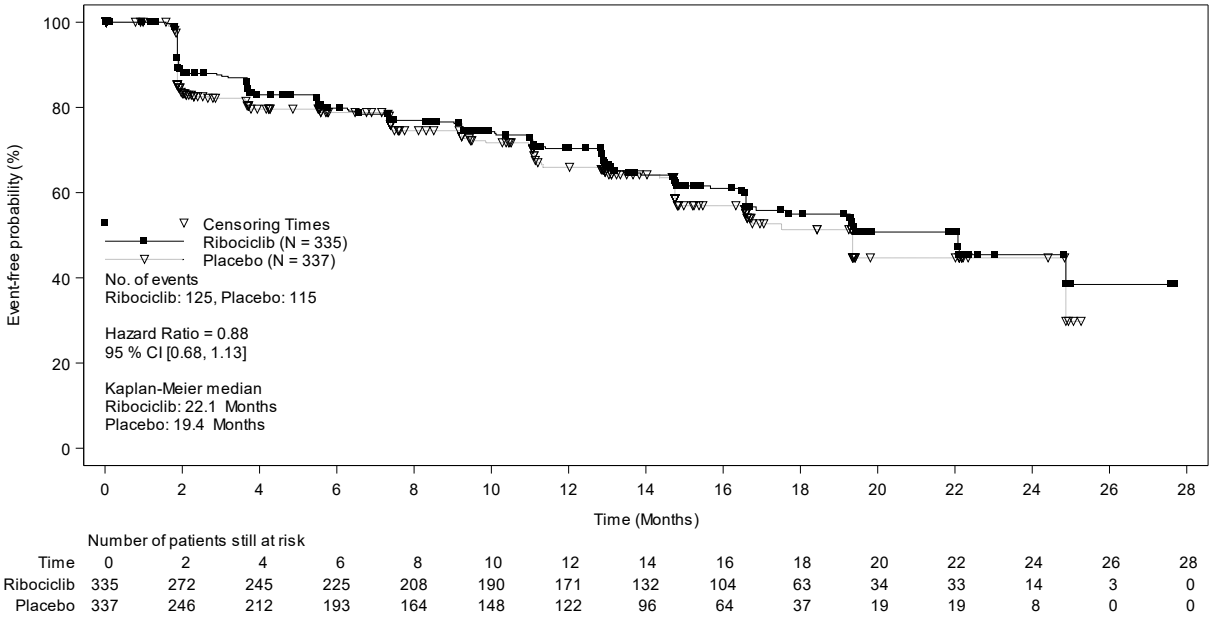


Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Kognitive Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

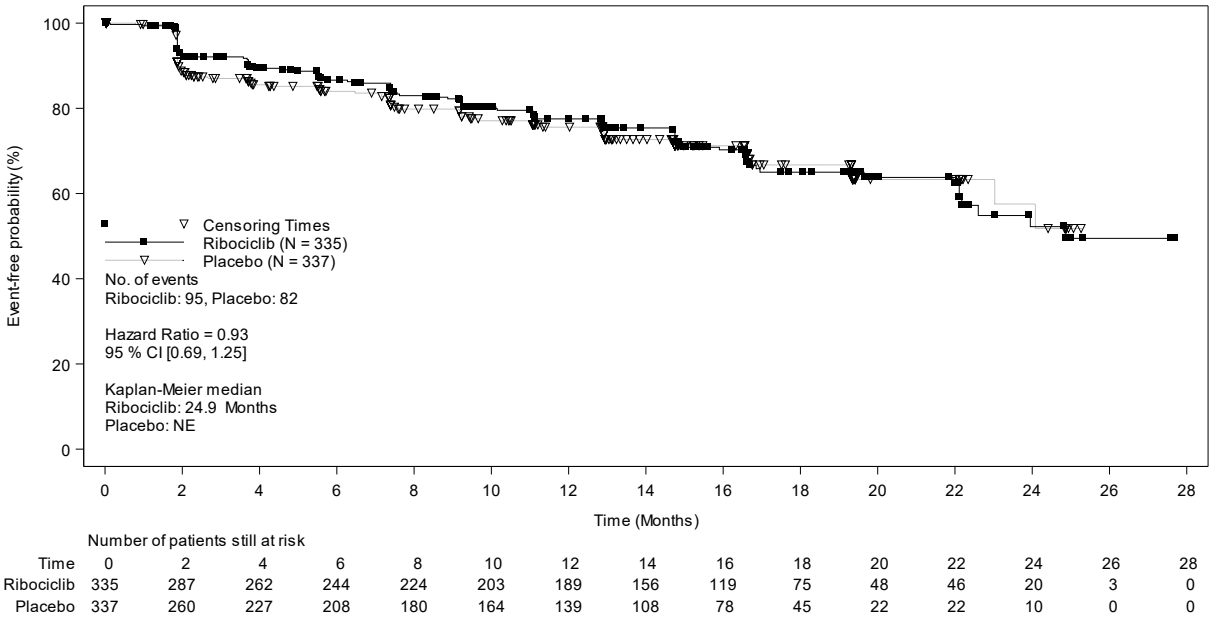


Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Soziale Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie MONALEESA-7 mit Hilfe des EORTC QLQ-C30 sowie mit dem Brustkrebs-spezifischen Zusatzmodul EORTC

QLQ-BR23 erhoben. Der in diesem Abschnitt dargestellte EORTC QLQ-C30 umfasst eine Globalskala (allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität) sowie fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion), über die die wichtigsten Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen werden [83]. 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 [87].

Wie in Tabelle 4-43 dargestellt, war eine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter der Therapie mit Ribociclib über alle Bereiche hinweg später zu beobachten als unter Placebo. Für die Globalbeurteilung „allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität“ sowie für die Funktionsskala „emotionale Funktion“ war der Vorteil der Ribociclib-Therapie statistisch signifikant, wobei das Risiko, eine Verschlechterung der Lebensqualität zu erleiden, um 30 % bzw. um 26 % gesenkt werden konnte (HR = 0,70 [0,53; 0,92]; p = 0,009 bzw. HR = 0,74 [0,56; 0,97]; p = 0,030). Auch für die Funktionsskalen „körperliche Funktion“ und „Rollenfunktion“ zeichnete sich ein deutlicher Trend zu einer verlängerten Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität unter Ribociclib ab (HR = 0,74 [0,54; 1,01]; p = 0,056 bzw. HR = 0,77 [0,58; 1,02]; p = 0,067). Der Vorteil der Ribociclib-Therapie zeigte sich dabei in einer frühen und lang anhaltenden Separierung der Kaplan-Meier-Kurven (s. Darstellung der Kaplan-Meier-Kurven in Abbildung 4-23 bis Abbildung 4-28).

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 55 %) der Patientinnen kaukasischer Abstammung war und sowohl das Alter als auch die Verteilung der Krankheits- und Behandlungscharakteristika die Charakteristika der Zielpopulation im Versorgungsalltag widerspiegelt [12,149]. Die Mehrzahl der Patientinnen wurde in Zentren in Europa, Australien und Nordamerika behandelt (s. auch Details in Tabelle 4-115 in Anhang 4-E), d. h. in Ländern, in denen die medizinischen Versorgungsstandards hoch und mit denen in Deutschland vergleichbar sind.

4.3.1.3.1.10 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23) – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-44: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23)“

Studie	Operationalisierung
MONALEESA-7	Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23)“ wurde über die Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität operationalisiert. Diese war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung*, wobei eine Verminderung des jeweiligen Scores um mindestens 10 Punkte als klinisch relevante Verschlechterung angesehen wurde. Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beobachtung. Der EORTC QLQ-BR23 wird in Kombination mit dem EORTC QLQ-C30 verwendet und liefert Informationen zu 23 zusätzlichen Items, die sich speziell auf Brustkrebs beziehen. Er beinhaltet 5 Skalen, die Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Armsymptome, Brustsymptome, Körperbild und sexuelle Funktion erfassen. Darüber hinaus werden sexueller Genuss, Haarverlust und Zukunftsperspektive als Einzel-Items erfasst. Die Items „Körperbild“, „Sexuelle Funktion“, „Sexueller Genuss“ und „Zukunftsperspektive“ bilden Dimensionen der Lebensqualität ab und sind daher im Bereich „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ ausgewertet. Zur besseren Vergleichbarkeit werden die Zahlenwerte des Fragebogens jeweils in lineare Werte auf einer Skala von 0 bis 100 transformiert, wobei höhere Werte eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität anzeigen. 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 (end of treatment, EOT). Die Fragebögen wurden bis zur Progression oder bis zum Therapieabbruch aufgrund von Tod, Zurückziehen der Einverständniserklärung oder „Loss-to-Follow-up“ ausgefüllt. Wenn zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs noch keine Krankheitsprogression vorlag, wurden außerdem weiterhin patientenberichtete Zielgrößen bis zur Progression, dem Tod, dem Widerruf der Einwilligungserklärung oder dem „Loss-to-Follow-up“ erhoben. Zusätzlich war zum Zeitpunkt der Visite für den Safety-Follow-Up (d.h. mindestens 30 Tage nach Behandlungsende) gemäß Studienprotokoll eine weitere Erhebung patientenberichteter Zielgrößen geplant.

* Entsprechend der im Studienprotokoll als primäre Analyse geplanten Auswertung für die Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23 und EQ-5D VAS wurde eine Verschlechterung des Scores um den festgelegten Schwellenwert nur dann als Ereignis gewertet, wenn dies auch für alle Folgewerte galt. Todesfälle wurden – anders als im Studienprotokoll vorgesehen – in der vorliegenden Auswertung nicht als Ereignisse gezählt, um eine getrennte Auswertung von Morbiditäts- und Mortalitätskriterien im Rahmen der frühen Nutzenbewertung zu ermöglichen. Die Endpunkt-Komponente „Mortalität“ wurde in der Studie außerdem bereits über das Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC QLQ-BR23, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; EOT, end of treatment; EQ-5D, EuroQoL 5 Dimensionen Questionnaire; VAS, Visual analogue scale

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 „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunktherheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
MONALEESA-7	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.

Der Fragebogen wurde nur bis zum Zeitpunkt der Progression bzw. danach gegebenenfalls zusätzlich noch einmal bei der Visite für den Safety-Follow-Up (d.h. mindestens 30 Tage nach Behandlungsende) ausgefüllt, wenn die Visite für den Safety-Follow-Up nicht bereits vor dem Zeitpunkt der Krankheitsprogression stattfand, weil die Patientin die Behandlung aus einem anderen Grund vorzeitig beeendet hatte. Da die Progression im Ribociclib-Arm deutlich später eintrat als im Kontrollarm, kommt es hierduch jedoch zu relevanten Unterschieden in der medianen Beobachtungsdauer zwischen den beiden Studienarmen (13,7 vs. 10,4 Monate) sowie einer damit einhergehenden möglichen informativen Zensierung von Beobachtungen im Rahmen der Time-to-Event-Analysen. Darüber hinaus war der Anteil der Patientinnen, für die eine Erhebung auch nach Behandlungsende vorlag, in beiden Studienarmen gering, weshalb davon auszugehen ist, dass Ereignisse, die erst nach der Progression auftraten, überwiegend nicht erfasst werden konnten. Aufgrund der früheren Progression im Placebo-Arm muss folglich von einer Verzerrung zuungunsten von Ribociclib ausgegangen werden.

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

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

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt 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 „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-BR23 **Datenschnitt 20. August 2017**	**MONALEESA-7**	
	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI **(N = 335)**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI** **(N = 337)**
Zeit bis zur Verschlechterung[+] der Lebensqualität: Körperbild		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	102 (30,4)	101 (30,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	27,7 [22,1; 27,7]	22,2 [18,4; 27,6]
Hazard Ratio [95%-KI][*]	0,87 [0,66; 1,15]	
p-Wert[**]	0,312	
Zeit bis zur Verschlechterung[+] der Lebensqualität: Sexuelle Funktion		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	74 (22,1)	72 (21,4)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [24,9; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI][*]	0,85 [0,61; 1,18]	
p-Wert[**]	0,332	
Zeit bis zur Verschlechterung[+] der Lebensqualität: Sexueller Genuss		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	26 (7,8)	24 (7,1)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [22,4; n.e.]	n.e. [22,3; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI][*]	1,02 [0,59; 1,78]	
p-Wert[**]	0,930	
Zeit bis zur Verschlechterung[+] der Lebensqualität: Zukunftsperspektive		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	57 (17,0)	66 (19,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [24,8; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI][*]	0,74 [0,52; 1,06]	
p-Wert[**]	0,099	

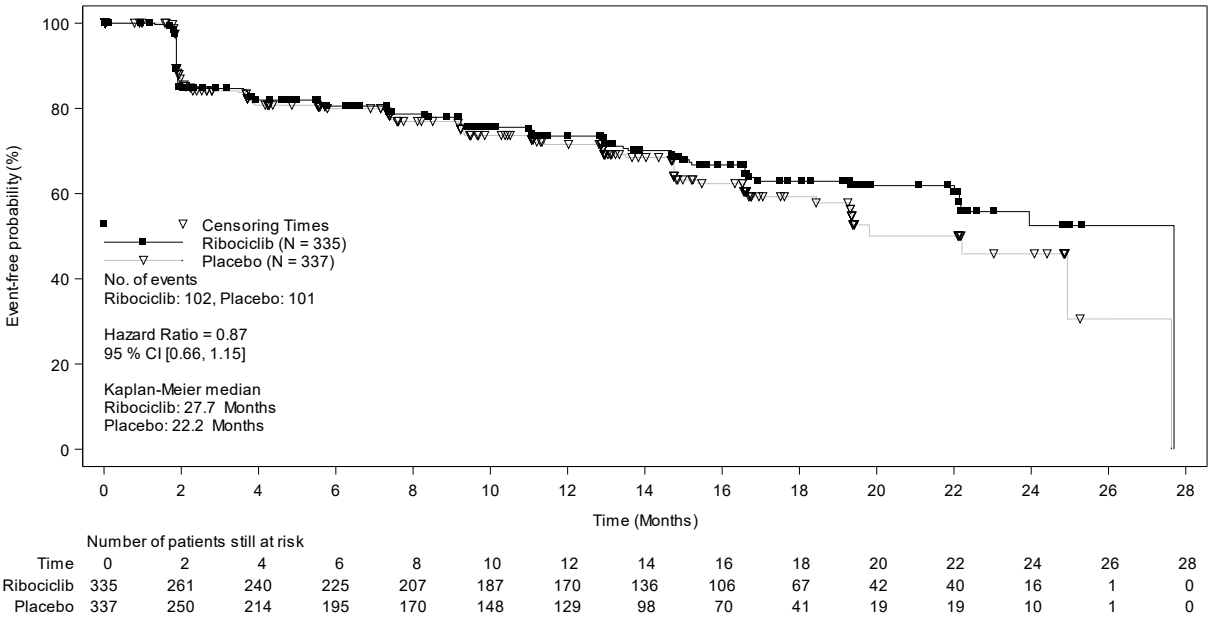
[+] Eine Verminderung des Scores um 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.

[*] Hazard Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein), vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein) und dem endokrinen Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-BR23 **Datenschnitt 20. August 2017**	**MONALEESA-7**	
	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI **(N = 335)**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI** **(N = 337)**

** p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Tests stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein), vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein) und dem endokrinen Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin).

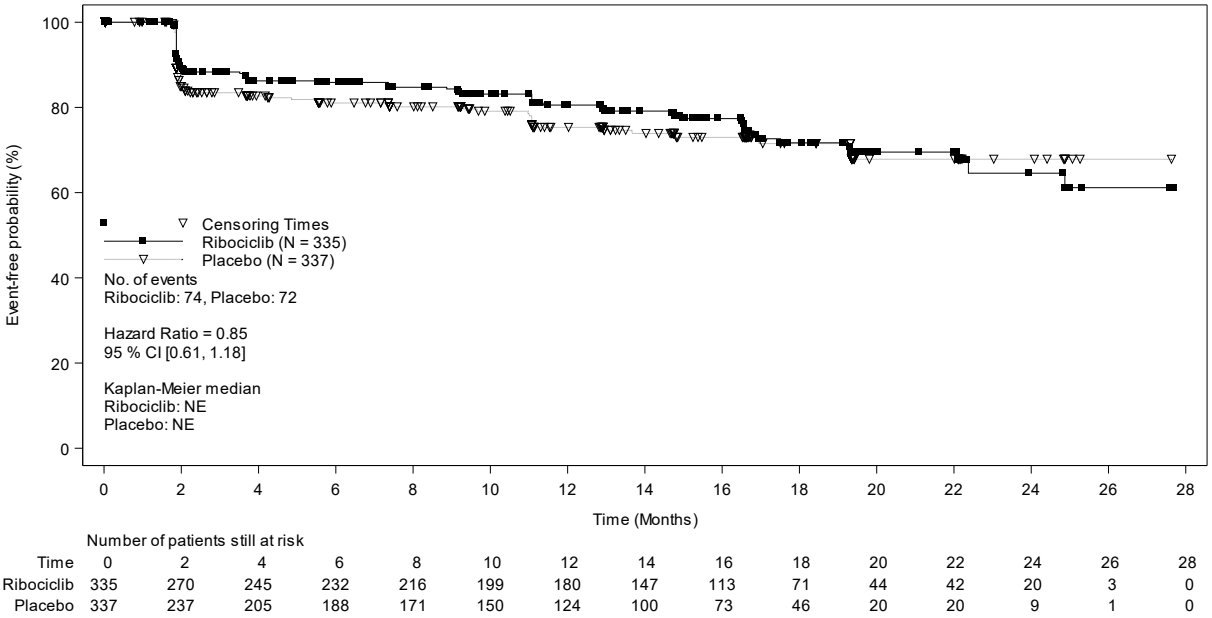
Abkürzungen: EORTC QLQ-BR23, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; FAS, Full Analysis Set; KI, Konfidenzintervall; n, Anzahl der Patientinnen mit einem Ereignis, N, Anzahl der Patientinnen in der FAS-Population; n. e., nicht erreicht; NSAI, nichtsteroidale Aromatasehemmer



Number of patients still at risk

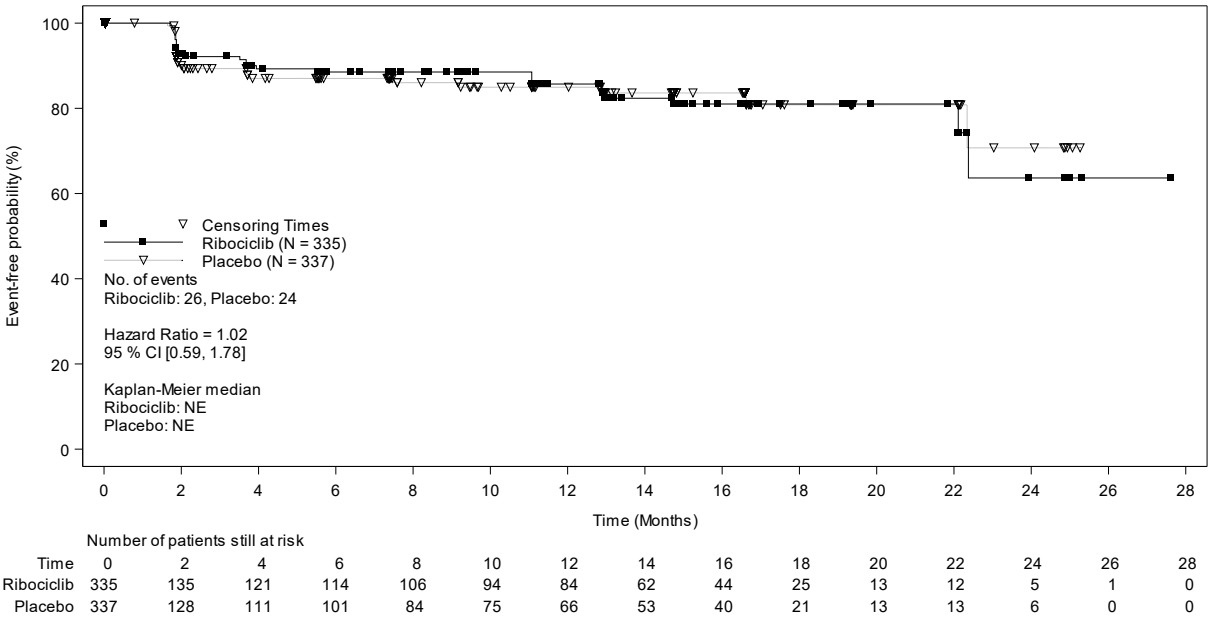
Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
Ribociclib	335	261	240	225	207	187	170	136	106	67	42	40	16	1	0
Placebo	337	250	214	195	170	148	129	98	70	41	19	19	10	1	0

Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23): Körperbild“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel



Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
Ribociclib	335	270	245	232	216	199	180	147	113	71	44	42	20	3	0
Placebo	337	237	205	188	171	150	124	100	73	46	20	20	9	1	0

Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23): Sexuelle Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel



Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
Ribociclib	335	135	121	114	106	94	84	62	44	25	13	12	5	1	0
Placebo	337	128	111	101	84	75	66	53	40	21	13	13	6	0	0

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

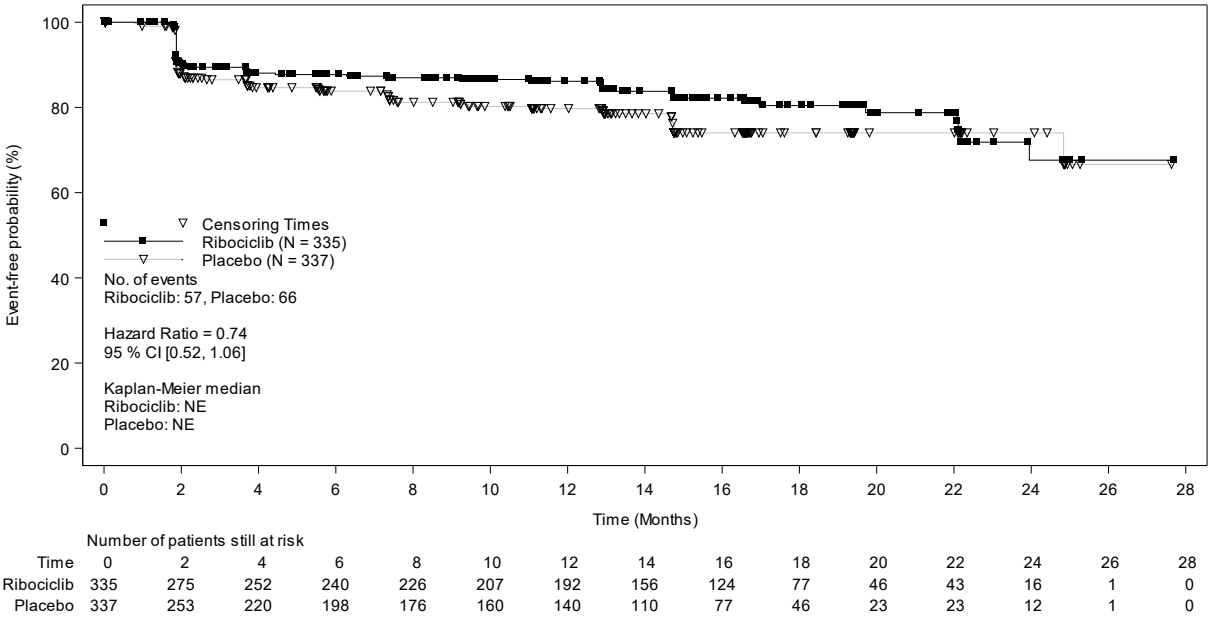


Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23): Zukunftsperspektive“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Daten zur Lebensqualität wurden in der Studie MONALEESA-7 mit Hilfe des EORTC QLQ-C30 sowie des Brustkrebs-spezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-BR23 erhoben. Der EORTC QLQ-BR23 ist ein indikationsspezifisches Ergänzungsmodul zum EORTC QLQ-C30-Fragebogen, über das verschiedene Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Brustkrebspatientinnen erfasst werden (Körperbild, sexuelle Funktion, sexueller Genuss und Zukunftsperspektive). Die einzelnen Skalen des Fragebogens können jeweils Werte von 0 bis 100 annehmen, wobei höhere Werte für eine bessere Lebensqualität stehen [152]. Der Schwellenwert von 10 Punkten für eine klinisch relevante Verschlechterung ist sowohl in guter Übereinstimmung mit der Literatur als auch in einem abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren bereits anerkannt [91,92].

Wie die Ergebnisse in Tabelle 4-46 zeigen, ergab sich für keine der untersuchten Skalen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Auch wenn keine statistische Signifikanz erreicht wurde, zeigte sich für das Item „Zukunftsperspektive“ jedoch eine Tendenz zu einer verlängerten Zeit bis zur Verschlechterung unter Ribociclib (HR = 0,74 [0,52; 1,06]; p = 0,099).

Zusammen mit den Ergebnissen zum EQ-5D in Abschnitt 4.3.1.3.1.8 und zum EORTC QLQ-C30 in Abschnitt 4.3.1.3.1.9 zeigen die vorgelegten Daten damit in Bezug auf verschiedenste Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, dass die Behandlung mit der Ribociclib-Goserelin-Tamoxifen/NSAI-Kombination im Vergleich zur alleinigen Goserelin-Tamoxifen/NSAI-Therapie zu einer Verbesserung verschiedener Lebensqualitätsparameter sowie des allgemeinen Gesundheitzustandes führt. Die Vorteile der Ribociclib-Therapie in Bezug auf

progressionsfreies Überleben, Tumoransprechen, die verzögerte Notwendigkeit zum Einsatz einer zytotoxischen Chemotherapie sowie die Krankheitssymptomatik sind somit nicht nur nicht mit Nachteilen in der Kategorie „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ verbunden, sondern werden darüber hinaus durch weitere Vorteile in dieser Dimension gestützt.

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 55 %) der Patientinnen kaukasischer Abstammung war und sowohl das Alter als auch die Verteilung der Krankheits- und Behandlungscharakteristika die Charakteristika der Zielpopulation im Versorgungsalltag widerspiegelt [12,149]. Die Mehrzahl der Patientinnen wurde in Zentren in Europa, Australien und Nordamerika behandelt (s. auch Details in Tabelle 4-115 in Anhang 4-E), d. h. in Ländern, in denen die medizinischen Versorgungsstandards hoch und mit denen in Deutschland vergleichbar sind.

4.3.1.3.1.11 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 4-47: Operationalisierung von „Verträglichkeit“

Studie	Operationalisierung
MONALEESA-7	Der Endpunkt umfasst folgende Operationalisierungen: • Unerwünschte Ereignisse* • 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) – Übelkeit (PT) – Haarausfall (PT) – Fieber (PT) 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. Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beobachtung. Die Patientinnen wurden kontinuierlich mindestens 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. 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).

* Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse wird lediglich ergänzend dargestellt, da in dieser Operationalisierung auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind.

** Betrachtet werden die genannten Systemorganklassen (SOC) bzw. Preferred Terms (PT) 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 (≥ 15% in mindestens einem Studienarm), schweren unerwünschten Ereignisse der CTCAE-Grade 3/4 (≥ 5% in mindestens einem Studienarm), schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, (jeweils ≥ 2% in mindestens einem Studienarm) vorgelegt. Für Details zur Auswahl spezifischer unerwünschter Ereignisse für die Nutzenbewertung siehe Text sowie Abschnitt 4.2.5.2.

***Für den vorliegenden Datenschnitt 20. August 2017 wurde MedDRA in der Version 20.0 verwendet.

Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT, Preferred Term; SOC, System Organ Class

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 4-48: 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-7	niedrig	ja	ja	ja	nein*	hoch*
Operationalisierung: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse						
MONALEESA-7	niedrig	ja	ja	ja	nein*	hoch*
Operationalisierung: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten						
MONALEESA-7	niedrig	ja	ja	ja	nein*	hoch*
Operationalisierung: Spezifische unerwünschte Ereignisse						
MONALEESA-7	niedrig	ja	ja	ja	nein*	hoch*

*Die mediane Follow-up-Zeit zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 20. August 2017 betrug 15,7 Monate in der Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI-Gruppe und 12,4 Monate in der Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI-Arm-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 Prüfärzte waren in Bezug auf die Behandlung verblindet.

Da die mediane Behandlungs- und damit Beobachtungsdauer zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts im Ribociclib -Arm aufgrund der längeren progressionsfreien Zeit relevant über der Behandlungsdauer im Placebo-Arm lag (mediane Follow-up-Zeit für unerwünschte Ereignisse 15,7 Monate für Ribociclib bzw. 12,4 Monate für Placebo), 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 [120,121].

Allerdings ist eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der längeren Behandlungs- und Beobachtungsdauer im Interventionsarm nicht auszuschließen, da bei längerem Behandlungszeitraum mehr unerwünschte Ereignisse auftreten können und auch die Hazard Ratios aufgrund einer möglichen informativen Zensierung von Beobachtungen potenziell verzerrt sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Verträglichkeit“ deshalb als „hoch“ eingestuft. Wegen der eindeutigen Richtung des Verzerrungspotenzials zuungunsten von Ribociclib führt dies jedoch nicht grundsätzlich zur Herabstufung der Ergebnissicherheit (siehe Abschnitt 4.4.1).

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

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

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse unterschiedlichen Schweregrads

Verträglichkeit	**MONALEESA-7**	
Datenschnitt 20. August 2017	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 335)**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 337)**
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Unerwünschte Ereignisse		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	329/335 (98,2)	317/337 (94,1)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	0,3 [0,3; 0,5]	0,5 [0,4; 0,5]
Hazard Ratio [95%-KI]*	1,52 [1,30; 1,79]	
p-Wert**	<0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	257/335 (76,7)	100/337 (29,7)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	1,6 [1,0; 2,2]	n.e. [23,2; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI]*	4,14 [3,28; 5,23]	
p-Wert**	<0,001	

Verträglichkeit	**MONALEESA-7**	
Datenschnitt 20. August 2017	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 335)**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 337)**
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	60/335 (17,9)	39/337 (11,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	27,3 [27,3; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI]*	1,43 [0,95; 2,14]	
p-Wert**	0,084	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch+ führten		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	21/335 (6,3)	12/337 (3,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI]*	1,66 [0,82; 3,38]	
p-Wert**	0,158	

+ Therapieabbruch definiert als Beendigung der Therapie mit Ribociclib bzw. Placebo, eine alleinige Beendigung der Tamoxifen/NSAI-Behandlung war im Rahmen der Studie nicht gestattet.

* Hazard Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein), vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein) und dem endokrinen Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin).

** p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Tests stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein), vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein) und dem endokrinen Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin).

Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI, Konfidenzintervall; n, Anzahl der Patientinnen mit einem Ereignis, N, Anzahl der Patientinnen in der Sicherheitspopulation; n. e., nicht erreicht; NSAI, nichtsteroidale Aromatasehemmer

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Spezifische unerwünschte Ereignisse

Verträglichkeit	**MONALEESA-7**	
Datenschnitt 20. August 2017	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 335)**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 337)**
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, CTCAE-Grad 3/4)		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	147/335 (43,9)	15/337 (4,5)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	23,0 [14,0; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI]*	12,41 [7,29; 21,14]	
p-Wert**	<0,001	

Verträglichkeit **Datenschnitt 20. August 2017**	**MONALEESA-7** **Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI** **(N = 335)**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI** **(N = 337)**
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Untersuchungen (SOC, CTCAE-Grad 3/4)		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	133/335 (39,7)	34/337 (10,1)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	22,2 [18,0; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI]*	4,38 [3,00; 6,38]	
p-Wert**	<0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	156 (46,6)	124 (36,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	16,2 [12,2; 19,4]	19,0 [14,7; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI]*	1,13 [0,89; 1,43]	
p-Wert**	0,327	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, CTCAE-Grad 3/4)		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	13 (3,9)	4 (1,2)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [27,3; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI]*	2,47 [0,79; 7,72]	
p-Wert**	0,108	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen der Leber und Gallenblase (SOC)		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	9 (2,7)	14 (4,2)
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]*	0,60 [0,26; 1,38]	
p-Wert**	0,223	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Herzerkrankungen (SOC)		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	27 (8,1)	16 (4,7)
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]*	1,51 [0,81; 2,81]	
p-Wert**	0,189	

Verträglichkeit **Datenschnitt 20. August 2017**	**MONALEESA-7** **Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI** **(N = 335)**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI** **(N = 337)**
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	192/335 (57,3)	208/337 (61,7)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	7,5 [5,6; 11,9]	4,6 [3,9; 5,8]
Hazard Ratio [95%-KI]*	0,79 [0,65; 0,97]	
p-Wert**	0,021	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Übelkeit (PT)		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	106/335 (31,6)	66/337 (19,6)
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]*	1,68 [1,23; 2,28]	
p-Wert**	< 0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Haarausfall (PT)		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	63/335 (18,8)	39/337 (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]*	1,57 [1,05; 2,34]	
p-Wert**	0,026	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Fieber (PT)		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	51/335 (15,2)	27/337 (8,0)
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 [1,07; 2,72]	
p-Wert**	0,024	

* Hazard Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein), vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein) und dem endokrinen Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin).

** p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Tests stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein), vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein) und dem endokrinen Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin).

Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI, Konfidenzintervall; n, Anzahl der Patientinnen mit einem Ereignis, N, Anzahl der Patientinnen in der Sicherheitspopulation; n. e., nicht erreicht; NSAI, nichtsteroidale Aromatasehemmer; SOC, System Organ Class; PT, Preferred Term

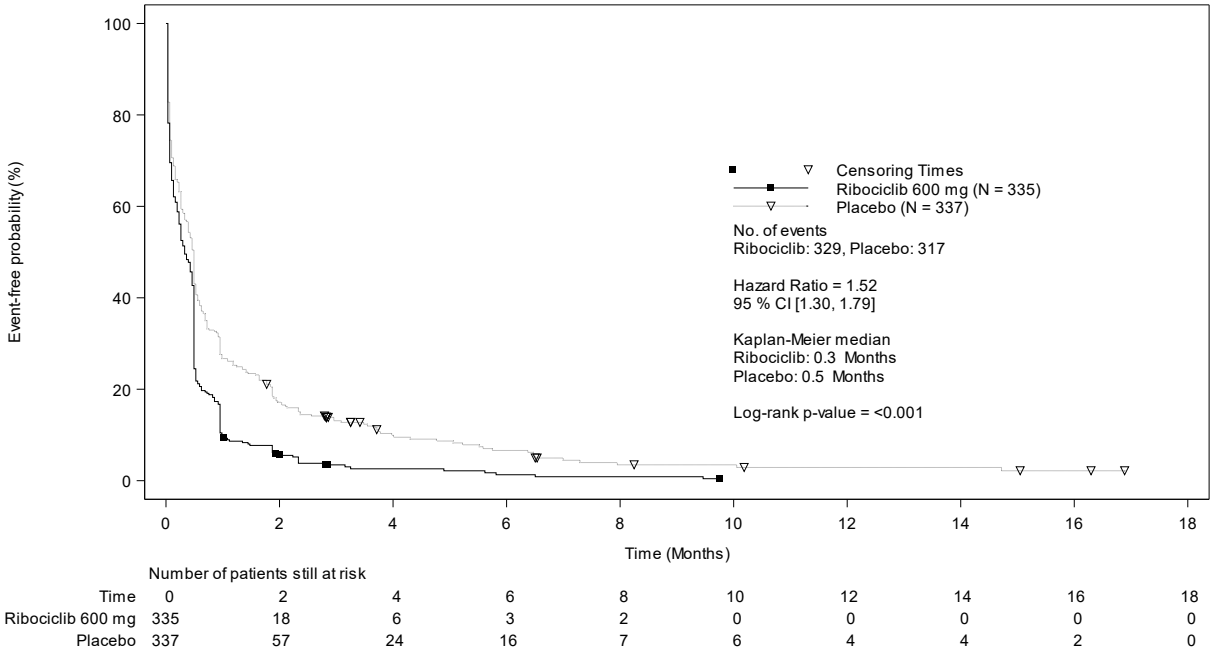


Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

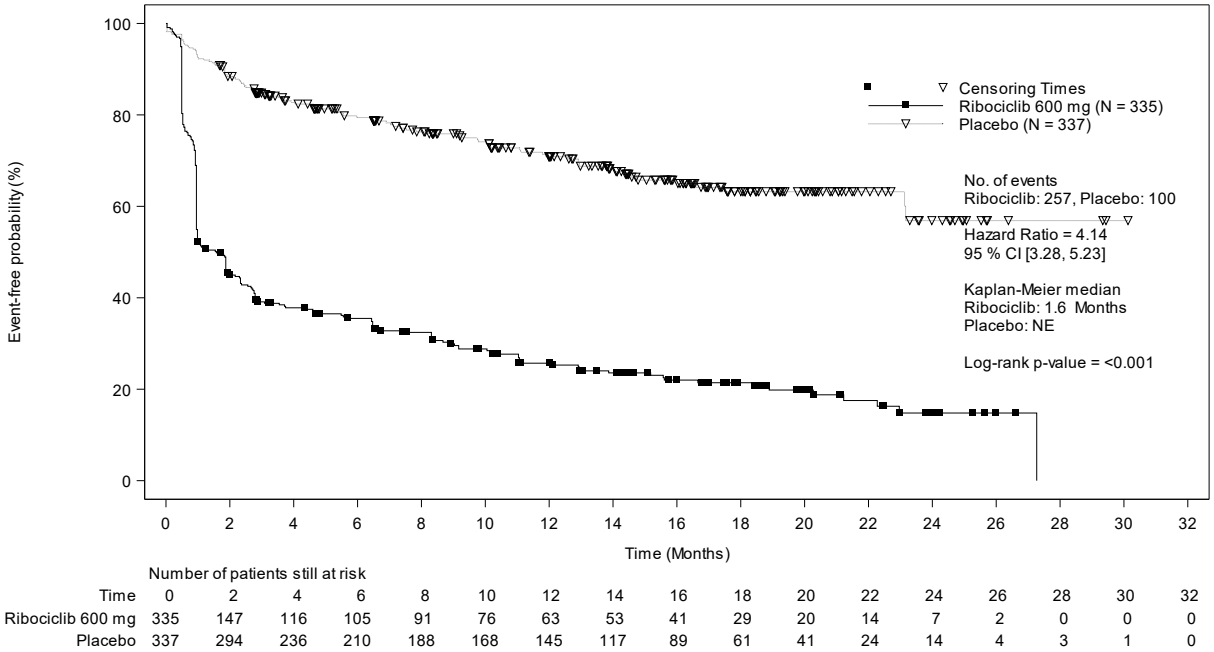


Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

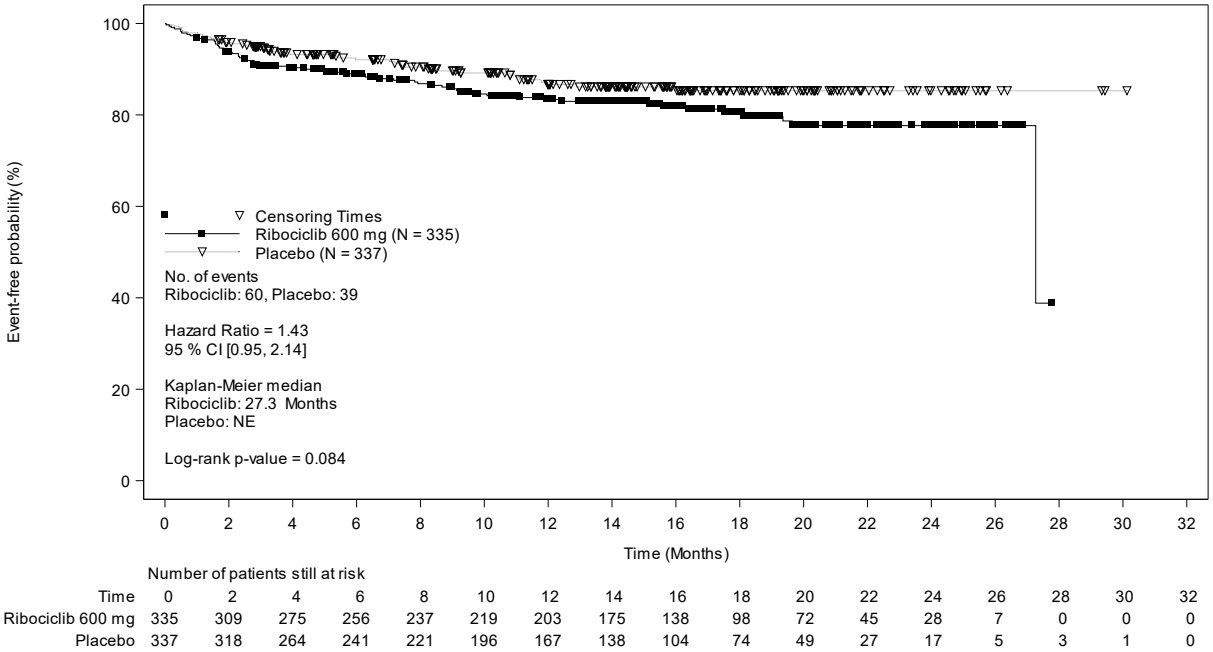


Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

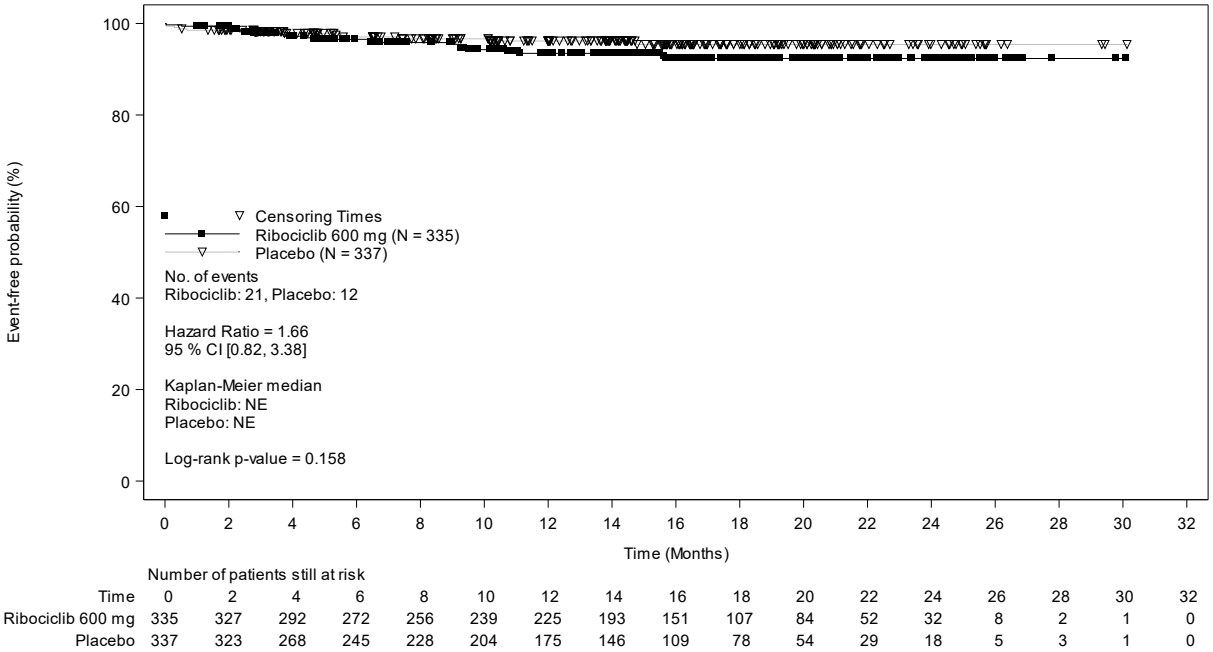


Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

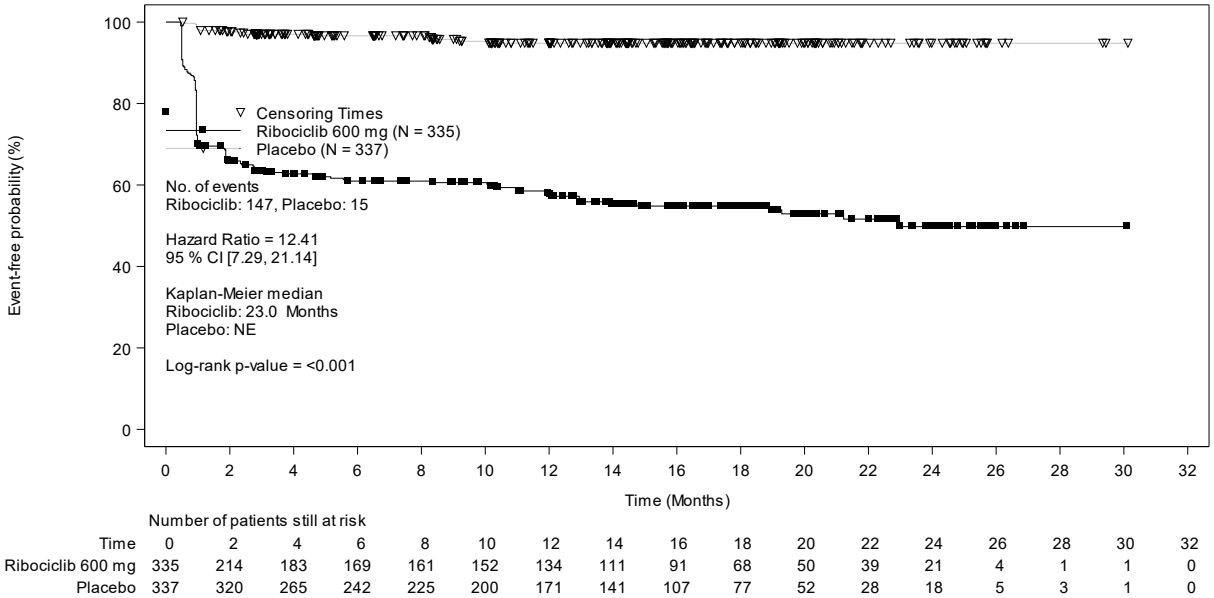


Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

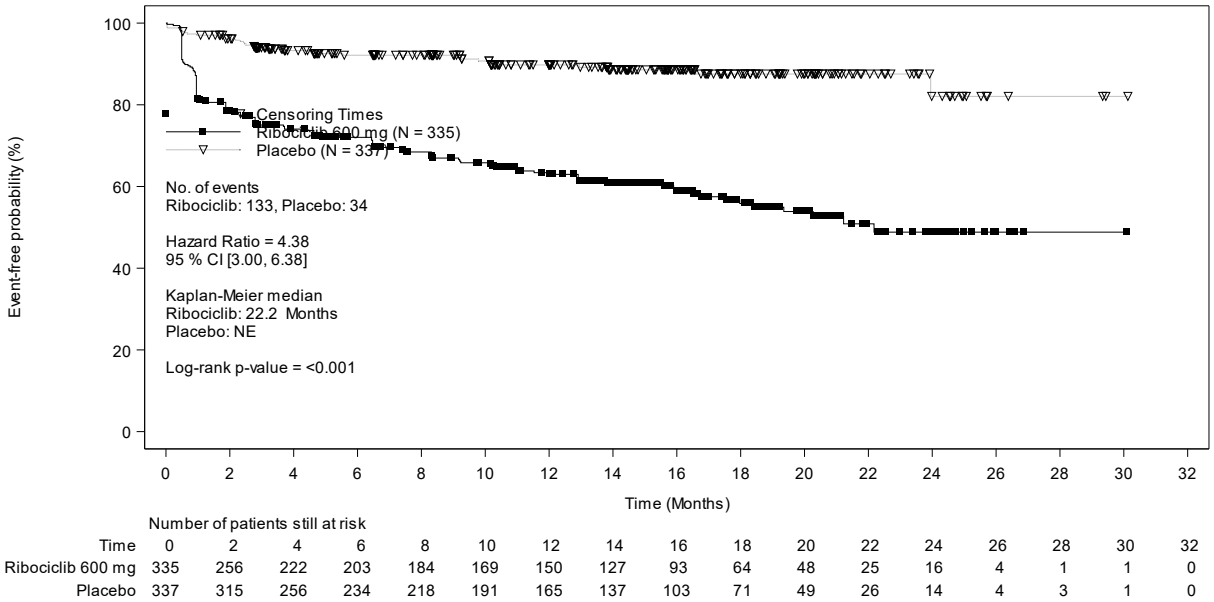
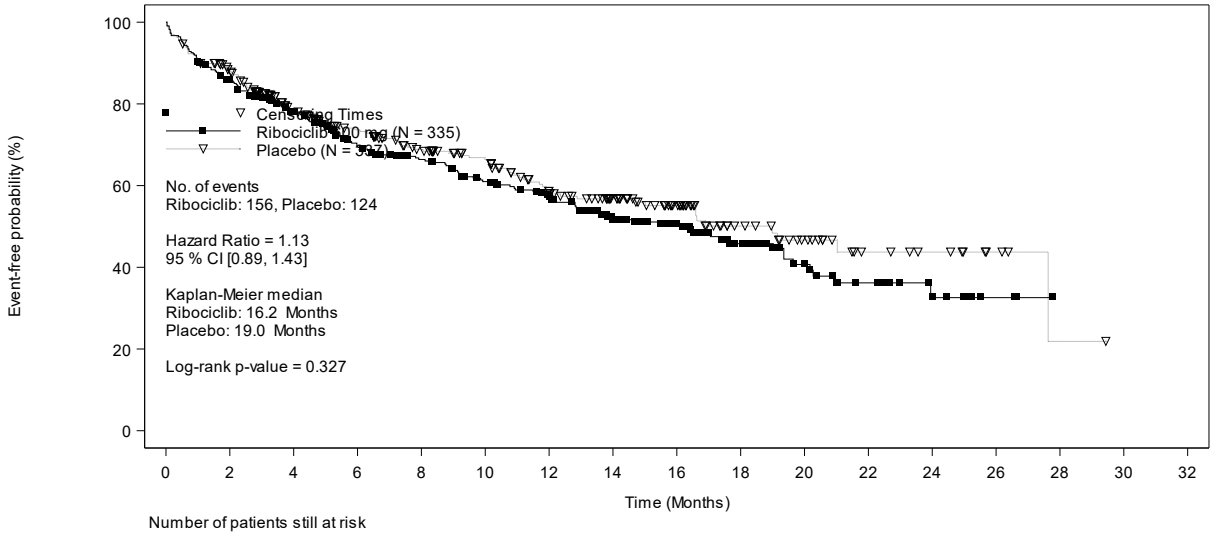


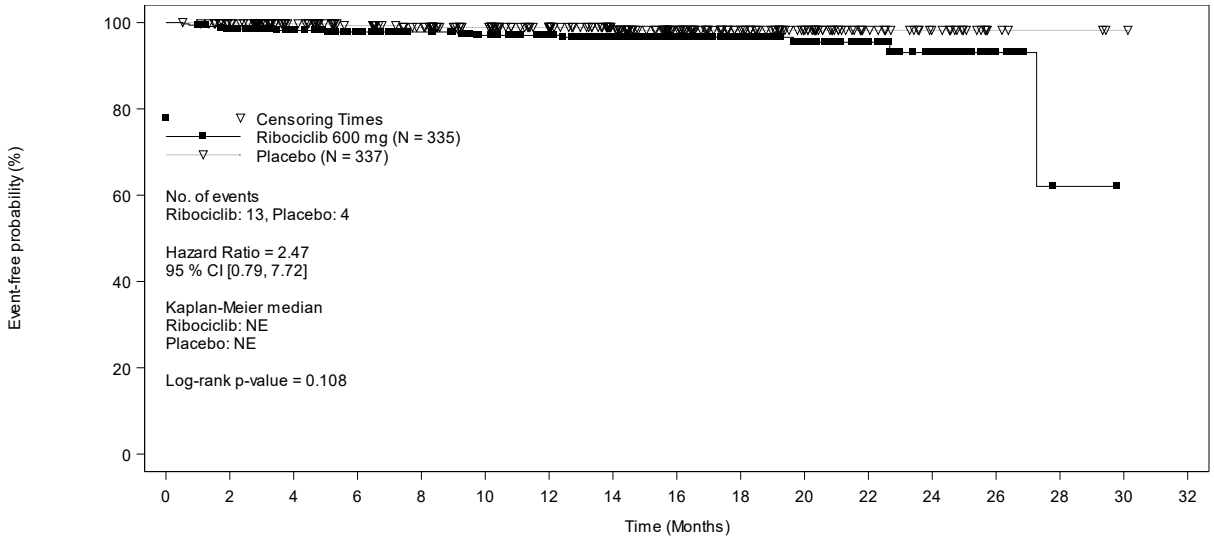
Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Untersuchungen (SOC, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32
Ribociclib 600 mg	335	282	233	195	175	154	134	98	76	46	30	19	9	3	0	0	0
Placebo	337	288	209	176	150	128	100	79	57	32	22	12	9	4	1	0	0

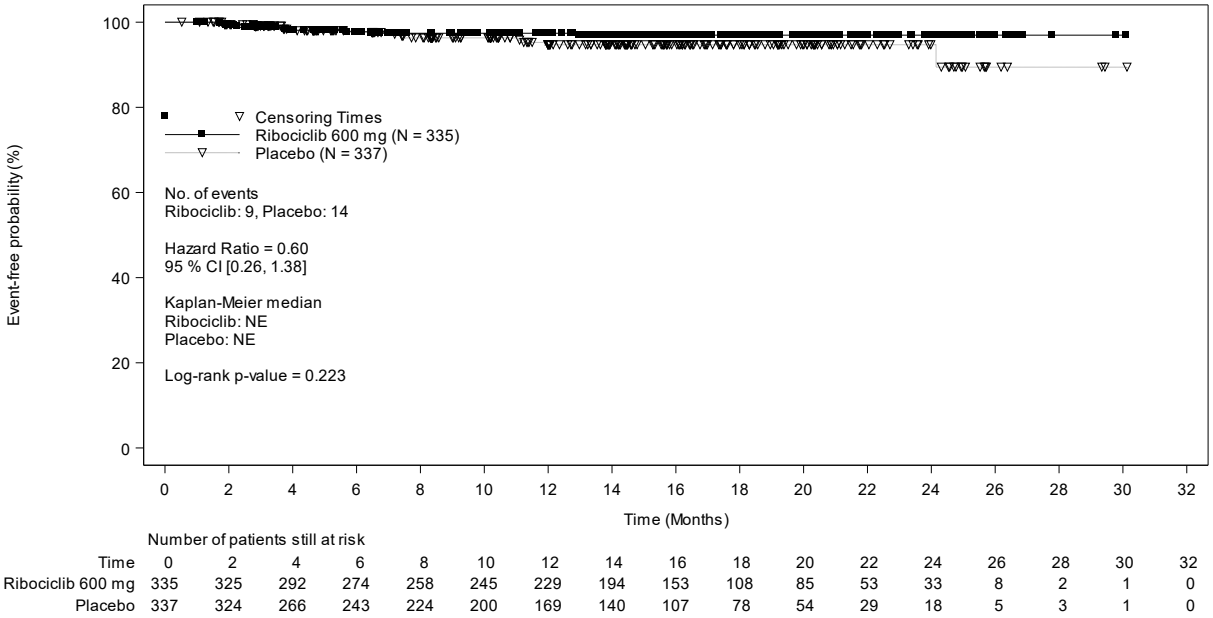
Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel



Number of patients still at risk

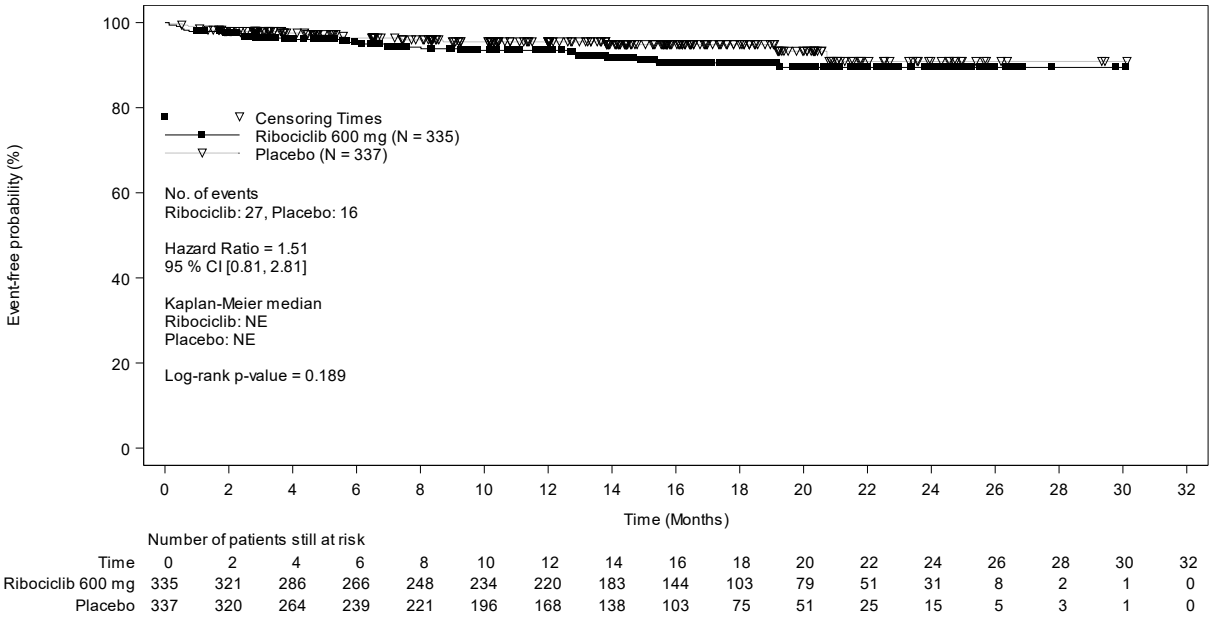
Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32
Ribociclib 600 mg	335	323	293	273	257	242	227	191	149	104	79	49	30	8	1	0	0
Placebo	337	326	270	247	229	204	176	146	110	79	54	29	18	5	3	1	0

Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel



Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32
Ribociclib 600 mg	335	325	292	274	258	245	229	194	153	108	85	53	33	8	2	1	0
Placebo	337	324	266	243	224	200	169	140	107	78	54	29	18	5	3	1	0

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



Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32
Ribociclib 600 mg	335	321	286	266	248	234	220	183	144	103	79	51	31	8	2	1	0
Placebo	337	320	264	239	221	196	168	138	103	75	51	25	15	5	3	1	0

Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Herzerkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

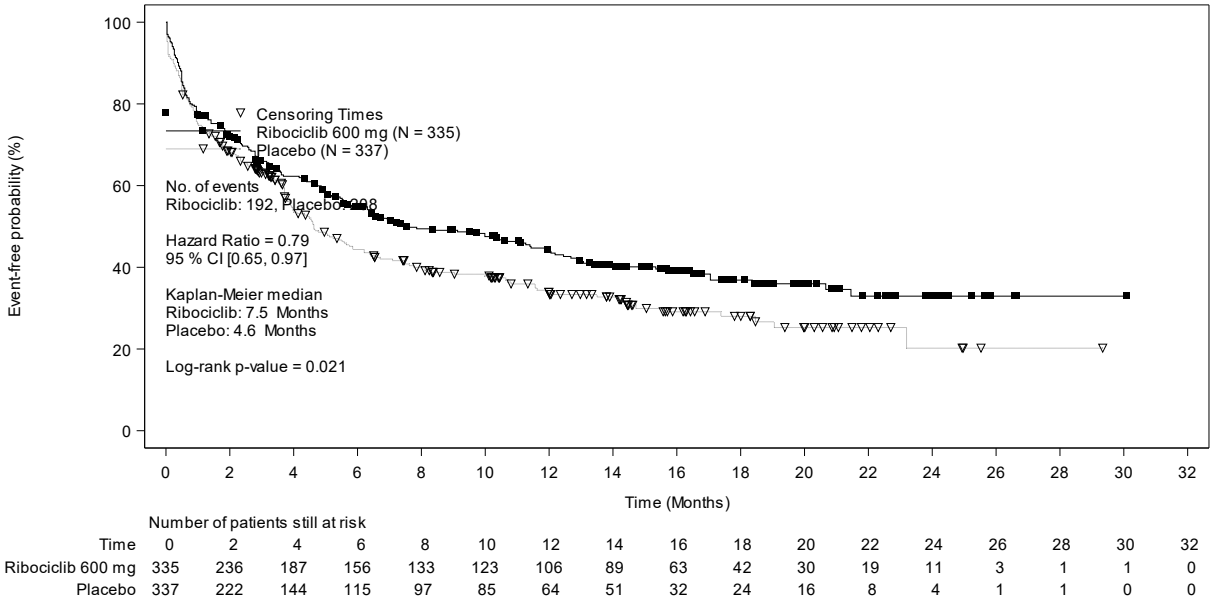


Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

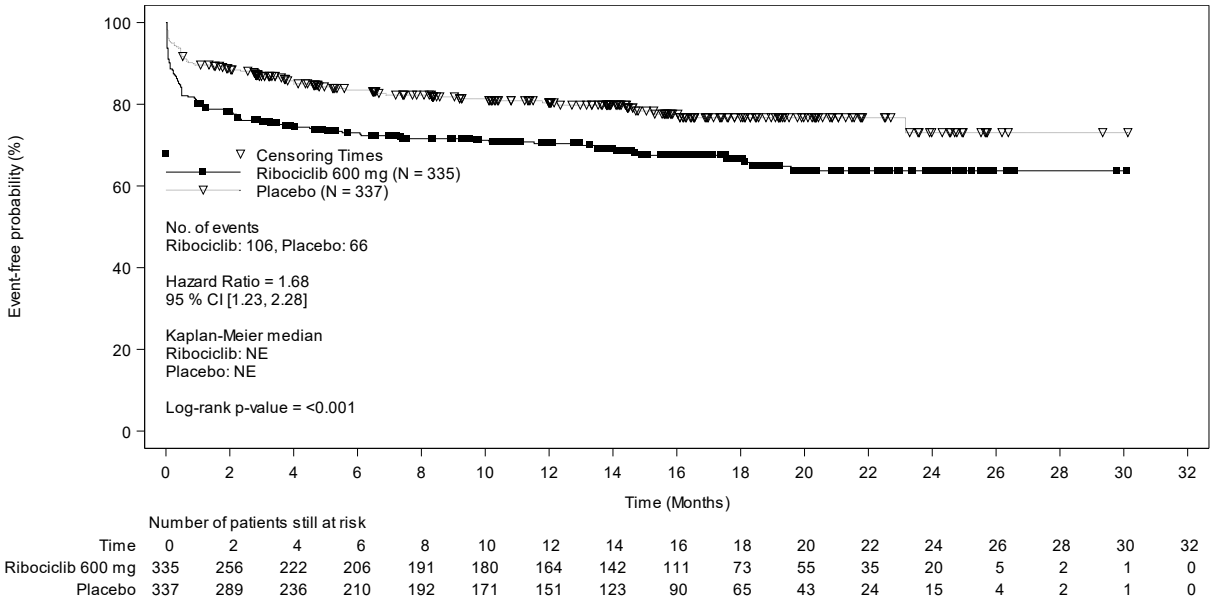


Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Übelkeit (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

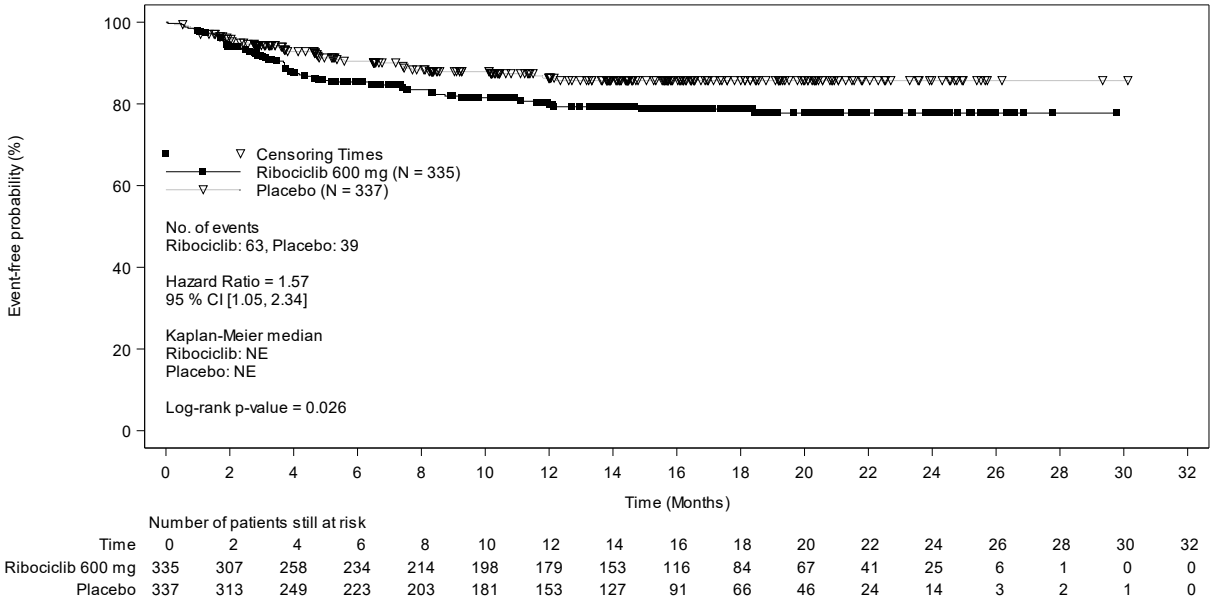


Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Haarausfall (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

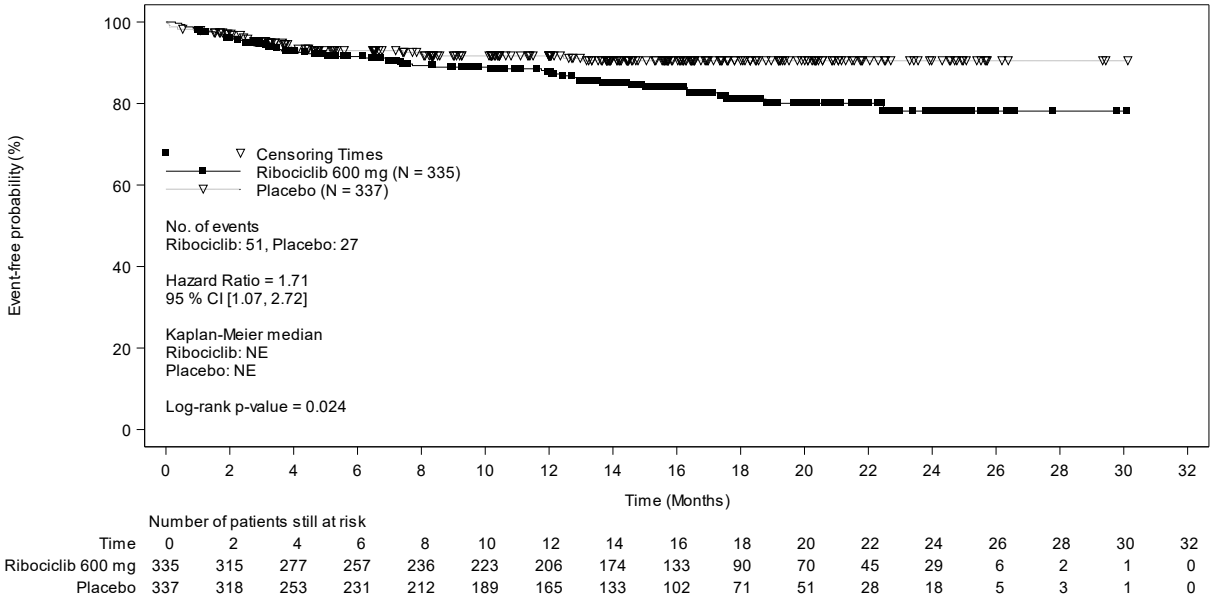


Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Fieber (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Evaluation der unerwünschten Ereignisse in der Studie MONALEESA-7 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 15,7 Monate vs. 12,4 Monate), 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 [120,121]. Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in den Abbildungen auf S. 195 bis S. 201 dargestellt (Abbildung 4-33 bis Abbildung 4-46).

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden neben den Gesamtraten unerwünschter Ereignisse unterschiedlichen Schweregrads auch spezifische unerwünschte Ereignisse auf Ebene einzelner Systemorganklassen (SOC) sowie Preferred Terms (PT) betrachtet. Als Basis für die Auswahl dienten die in Anhang 4-G dargestellten Ereigniszeitanalysen zu unerwünschten Ereignissen unterschiedlichen Schweregrads jeweils nach SOC und PT[27]. 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 [115–117,124]. 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 [115–117,124].

Unerwünschte Ereignisse unterschiedlichen Schweregrads

Für nahezu alle Patientinnen in beiden Studienarmen der Studie MONALEESA-7 wurde ein unerwünschtes Ereignis dokumentiert (Ribociclib-Arm: 98,2 %, Placebo-Arm: 94,1 %). Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4) traten unter der Therapie mit Ribociclib statistisch signifikant früher auf als unter Placebo (HR = 4,14 [3,28; 5,23]; p < 0,001). In Bezug auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowie unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, zeigten sich dagegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (HR = 1,43 [0,95; 2,14]; p = 0,084 bzw. HR = 1,66 [0,82; 3,38]; p = 0,158) (vgl. Tabelle 4-49).

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“ sowie „Untersuchungen“ der CTCAE-Grade 3/4 nach SOC in Tabelle 4-50 und Diskussion unten). Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, waren mit 6,3 % bzw. 3,6 % im Ribociclib- bzw. im Placebo-Arm ingesamt selten und im Ribociclib-Arm

[27] Dargestellt sind in Anhang 4-G Ereigniszeitanalysen für die häufigsten unerwünschten Ereignisse (≥ 15% in mindestens einem Studienarm), schweren unerwünschten Ereignisse der CTCAE-Grade 3/4 (≥ 5% in mindestens einem Studienarm), schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, (jeweils ≥ 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: 2,4 % bzw. 1,5 % der Patientinnen im Ribociclib- bzw. im Placebo-Arm brachen die Behandlung aufgrund von erhöhten Alaninaminotransferase (ALT)- bzw. Aspartataminotransferase (AST)-Werten ab. Alle übrigen Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führten, waren Einzelfälle mit ≤ 3 Fällen pro Ereignis.

Spezifische unerwünschte Ereignisse

Wie bereits erwähnt, ergab die Auswertung spezifischer unerwünschter Ereignisse in Tabelle 4-50 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-Therapie (HR = 12,41 [7,29; 21,14] bzw. HR = 4,38 [3,00; 6,38]; 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 60,6 % bzw. 14,3 %[28] der Patientinnen diagnostiziert wurden [37].

Neutropenien und Leukopenien werden mittels labortechnischer Verfahren diagnostiziert und sind nicht unmittelbar für die Patientin 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 jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR = 1,13 [0,89; 1,43]; p = 0,327). Infektionen und parasitäre Erkrankungen der CTCAE-Grade 3 und 4 traten lediglich bei 3,9 % der Patientinnen in der Ribociclib-Gruppe (bzw. bei 1,2 % der Patientinnen im Komparatorarm) auf [37] und ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen war ebenfalls nicht festzustellen (HR = 2,47 [0,79; 7,72]; p = 0,108). Die am häufigsten berichteten Infektionen waren Infektionen der oberen Atemwege sowie Harnwegsinfekte. Keine der Patientinnen beendete aufgrund einer Infektion die Behandlung mit Ribociclib [37].

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 [48]. Eine Behandlung mit Kolonie-stimulierenden Faktoren wurde in der MONALEESA-7-Studie lediglich bei 14,0 % der Patientinnen im Ribociclib-Arm durchgeführt [37]. 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

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

nach 2,1 Wochen wieder auf einen Grad ≤ 2 verbessert werden [37]. Febrile Neutropenien (alle vom CTCAE-Grad 3) traten unter der Therapie mit Ribociclib in der MONALEESA-7-Studie mit einer Häufigkeit von 2,1 % der Patientinnen nur selten auf, bildeten sich in allen Fällen wieder vollständig zurück und bewirkten in keinem Fall einen Therapieabbruch.

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 5,4 % bzw. 3,6 % der Patientinnen im Ribociclib-Arm festgestellt wurde [37]. 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 3 Patientinnen in der Ribociclib-Gruppe die biochemischen Kriterien für eine mögliche Leberschädigung entsprechend der Definition nach Hy’s Law, allerdings wurde keiner dieser Fälle basierend auf klinischen Kriterien bestätigt [37]. Auch Ereignisse der Systemorganklasse „Erkrankungen der Leber und Gallenblase“, die die für die Patientinnen unmittelbar spürbaren Folgen der Hepatotoxizität erfasst, waren mit 2,7 % im Ribociclib-Arm bzw. 4,2 % im Placebo-Arm nur selten, ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht festzustellen (HR = 0,60 [0,26; 1,38]; p = 0,223).

QT-Verlängerungen, die von der EMA als besonderes Sicherheitsrisiko von Ribociclib eingestuft werden, wurden ebenfalls über den SOC-Begriff „Untersuchungen“ erfasst. Eine QT-Verlängerung des CTCAE-Grades 3, die das IQWiG im Gegensatz zu einem Grad-1/2-Ereignis als patientenrelevant einstuft [153], trat unter der Therapie mit Ribociclib mit einer Häufigkeit von 1,2 % allerdings nur selten auf, QT-Verlängerungen des CTCAE-Grades 4 wurden im Rahmen der MONALEESA-7-Studie nicht beobachtet. Darüber hinaus war keines dieser Ereignisse mit klinischen Anzeichen einer Arrhythmie verbunden, Fälle von Torsade de Pointes oder Herzstillstand sowie plötzliche kardial bedingte Todesfälle wurden ebenfalls nicht dokumentiert [37,154]. Alle beobachteten EKG-Veränderungen waren außerdem durch Dosisreduktionen oder Unterbrechung bzw. Absetzen der Therapie ohne weitere Maßnahmen reversibel [154]. Für den SOC-Begriff „Herzerkrankungen“, über den patientenrelevante kardiale Ereignisse erfasst werden, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR = 1,51 [0,81; 2,81]; p = 0,189).

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 (HR = 0,79 [0,65; 0,97]; p = 0,021). Statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Ribociclib + Goserelin + NSAI/Tamoxifen ergaben sich für die Preferred Terms „Übelkeit“ (HR = 1,68 [1,23; 2,28]; p < 0,001), „Haarausfall“ (HR = 1,57 [1,05; 2,34]; p = 0,026) und „Fieber“ (HR = 1,71 [1,07; 2,72]; p = 0,024), wobei das Ausmaß des Effekts für Haarausfall und Fieber nur gering war.

Zusammenfassung

In Bezug auf die Gesamtrate schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4) ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ribociclib, für die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse sowie unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, war dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festzustellen. Der beobachtete Effekt bezüglich schwerer unerwünschter Ereignisse wird dabei maßgeblich durch eine transiente Veränderung von Laborparametern (insbesondere Neutropenien und Leukopenien sowie die Erhöhung von Leberwerten) bedingt, die in der Regel ohne für die Patientinnen spürbare Konsequenzen bleiben. Bei Betrachtung von SOCs, die die patientenrelevanten Konzepte dieser Veränderungen und somit für die Patientinnen direkt wahrnehmbare Ereignisse erfassen, ergaben sich dagegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. 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 feststellt – reversibel und lassen sich durch Dosisreduktionen und -unterbrechungen gut kontrollieren [154]. Insbesondere führten die unerwünschten Ereignisse im Ribociclib-Arm nicht zu einer Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des Gesundheitszustandes. Im Gegenteil, im Vergleich zu Placebo war die Ribociclib-Therapie sogar mit einer Verbesserung verschiedener Lebensqualitätsparameter sowie des allgemeinen Gesundheitszustandes verbunden (siehe Abschnitte 4.3.1.3.1.8 bis 4.3.1.3.1.10). 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 55 %) der Patientinnen kaukasischer Abstammung war und sowohl das Alter als auch die Verteilung der Krankheits- und Behandlungscharakteristika die Charakteristika der Zielpopulation im Versorgungsalltag widerspiegelt [12,149]. Die Mehrzahl der Patientinnen wurde in Zentren in Europa, Australien und Nordamerika behandelt (s. auch Details in Tabelle 4-115 in Anhang 4-E), d. h. in Ländern, in denen die medizinischen Versorgungsstandards hoch und mit denen in Deutschland vergleichbar sind.

4.3.1.3.2 Sensitivitätsanalysen zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie

Neben der Kombination mit einem Aromatasehemmer und Goserelin erhielten im Interventionsarm der MONALEESA-7-Studie 26 % der Patientinnen Tamoxifen und Goserelin als endokrine Kombinationspartner von Ribociclib. Da die gemäß Fachinformation formulierte Zulassungsindikation von Ribociclib ausschließlich eine Kombination mit Aromatasehemmern oder Fulvestrant (jeweils zusammen mit einem LHRH-Agonisten zur Ovarialsuppression) vorsieht, wurden für alle Endpunkte Sensitivitätsanalysen durchgeführt, im Rahmen derer eine Auswertung der Teilpopulation der gemäß Fachinformation behandelten Patientinnen zur Verfügung gestellt wurde. Dabei wurden in der Ribociclib-Gruppe ausschließlich Patientinnen berücksichtigt, die einen NSAI und Goserelin als endokrine Kombinationspartner von Ribociclib erhielten. Ergänzend wurden alle Ergebnisse auch getrennt für Patientinnen dargestellt, die Ribociclib in Kombination mit Tamoxifen und Goserelin erhielten.

Wie die in den nachfolgenden Tabellen dargestellten Sensitivitätsanalysen zeigen, unterscheiden sich die Ergebnisse der Teilpopulation der NSAI-behandelten Patientinnen nicht relevant von denen der Gesamtpopulation (Tabelle 4-51 bis Tabelle 4-63; die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven finden sich in Anhang 4-H). So sind sowohl Richtung als auch Lage der Effektschätzer bei nahezu allen untersuchten Endpunkten für die Teilpopulation der NSAI-behandelten Patientinnen mit denen der Gesamtpopulation vergleichbar. Deshalb kann davon ausgegangen werden, dass die Effektschätzer der patientenrelevanten Endpunkte nicht wesentlich durch den Einsatz von Tamoxifen im Interventionsarm der Studie beeinflusst werden und somit die Ergebnisse der Gesamtpopulation auf die Behandlungssituation innerhalb der Zulassungsindikation von Ribociclib anwendbar sind.

Tabelle 4-51: Charakterisierung der Teilpopulationen der mit Tamoxifen oder NSAI behandelten Patientinnen im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7

Charakteristikum	**MONALEESA-7**			
	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen**	**Ribociclib + Goserelin + NSAI**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI**
	(N = 335)	**(N = 87)**	**(N = 248)**	**(N = 337)**
DEMOGRAPHIE				
Geschlecht (n, %)				
Weiblich	335 (100)	87 (100)	248 (100)	337 (100)
Alter (in Jahren)				
Mittelwert (± StD)	42,6 (6,60)	43,7 (6,47)	42,2 (6,61)	43,7 (6,17)
Median	43	44,0	43,0	45
Spannweite	25–58	27–58	25–58	29–58
Alter nach Kategorie (n, %)				
< 40 Jahre	98 (29,3)	20 (23,0)	78 (31,5)	88 (26,1)
≥ 40 Jahre	237 (70,7)	67 (77,0)	170 (68,5)	249 (73,9)

Charakteristikum	MONALEESA-7			
	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 335)	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen (N = 87)	Ribociclib + Goserelin + NSAI (N = 248)	Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 337)
Ethnische Zugehörigkeit (n, %)				
Asiaten	99 (29,6)	17 (19,5)	82 (33,1)	99 (29,4)
Schwarz	10 (3,0)	6 (6,9)	4 (1,6)	9 (2,7)
Kaukasier	187 (55,8)	48 (55,2)	139 (56,0)	201 (59,6)
Native American	3 (0,9)	1 (1,1)	2 (0,8)	3 (0,9)
Andere	16 (4,8)	9 (10,3)	7 (2,8)	7 (2,1)
Unbekannt	20 (6,0)	6 (6,9)	14 (5,6)	18 (5,3)
Region (n, %)				
Asien	92 (27,5)	15 (17,2)	77 (31,0)	88 (26,1)
Europa und Australien	136 (40,6)	39 (44,8)	97 (39,1)	139 (41,2)
Lateinamerika	31 (9,3)	8 (9,2)	23 (9,3)	25 (7,4)
Nordamerika	47 (14,0)	17 (19,5)	30 (12,1)	50 (14,8)
Andere	29 (8,7)	8 (9,2)	21 (8,5)	35 (10,4)
Baseline ECOG Performance Status (n, %)				
0	245 (73,1)	62 (71,3)	183 (73,8)	255 (75,7)
1	87 (26,0)	24 (27,6)	63 (25,4)	78 (23,1)
2	0	0	0	1 (0,3)
Fehlt	3 (0,9)	1 (1,1)	2 (0,8)	3 (0,9)

Charakteristikum	MONALEESA-7			
	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 335)	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen (N = 87)	Ribociclib + Goserelin + NSAI (N = 248)	Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 337)
Gewicht (kg)				
Mittelwert (± StD)	66,6 (15,61)	68,17 (15,40)	66,11 (15,68)	68,9 (17,83)
Median	63,2	65,30	63,00	65,0
Spannweite	38–130	40,6–106,0	38,0–130,0	36,6–142,9
Größe (cm)				
Mittelwert (± StD)	161,7 (6,94)	161,6 (6,62)	161,7 (7,07)	161,1 (7,41)
Median	162,0	162,0	161,1	161,0
Spannweite	140–181	145–179	140–181	142–185
Body Mass Index (kg/m^2)				
Mittelwert (± StD)	25,4 (5,40)	26,02 (5,30)	25,21 (5,43)	26,5 (6,40)
Median	24,4	25,05	24,10	25,0
Spannweite	15,4–48,0	15,6–41,4	15,4–48,0	16,9–57,6

Charakteristikum	MONALEESA-7			
	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 335)	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen (N = 87)	Ribociclib + Goserelin + NSAI (N = 248)	Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 337)
KRANKHEITSVERLAUF				
Primäre Krebslokalisation (n, %)				
Brust	335 (100)	87 (100)	248 (100)	337 (100)
Histologischer Grad (n, %)				
Gut differenziert	28 (8,4)	6 (6,9)	22 (8,9)	26 (7,7)
Moderat differenziert	146 (43,6)	38 (43,7)	108 (43,5)	145 (43,0)
Schlecht differenziert	91 (27,2)	21 (24,1)	70 (28,2)	92 (27,3)
Nicht differenziert	1 (0,3)	0	1 (0,4)	4 (1,2)
Unbekannt	68 (20,3)	21 (24,1)	47 (19,0)	70 (20,8)
Fehlt	1 (0,3)	1 (1,1)	0	0
Stadium bei der initialen Diagnose (n, %)				
Stadium 0	4 (1,2)	1 (1,1)	3 (1,2)	3 (0,9)
Stadium I	24 (7,2)	2 (2,3)	22 (8,9)	30 (8,9)
Stadium II	91 (27,2)	10 (11,5)	81 (32,7)	89 (26,4)
Stadium III	69 (20,6)	10 (11,5)	59 (23,8)	66 (19,6)
Stadium IV	140 (41,8)	61 (70,1)	79 (31,9)	135 (40,1)
Unbekannt	7 (2,1)	3 (3,4)	4 (1,6)	14 (4,2)
Krankheitsstadium bei Studieneintritt (n, %)				
Stadium III	1 (0.3)	0	1 (0,4)	1 (0.3)
Stadium IV	334 (99,7)	87 (100)	247 (99,6)	336 (99,7)

Charakteristikum	MONALEESA-7			
	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 335)	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen (N = 87)	Ribociclib + Goserelin + NSAI (N = 248)	Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 337)
Zeit seit Diagnose des Primärbrusttumors (Monate)				
Mittelwert (± StD)	32,0 (39,63)	19,01 (39,11)	36,53 (38,87)	36,3 (41,27)
Median	15,7	3,22	26,76	23,7
Spannweite	0–269	0–195	1–269	0–228
Krankheitsfreies Intervall (n, %)				
De novo	136 (40,6)	64 (73,6)	72 (29,0)	134 (39,8)
Non de novo	199 (59,4)	23 (26,4)	176 (71,0)	203 (60,2)
≤ 12 Monate	23 (6,9)	6 (6,9)	17 (6,9)	13 (3,9)
> 12 Monate	176 (52,5)	17 (19,5)	159 (64,1)	190 (56,4)
(Neo)adjuvante endokrine Therapie (ET) (n, %)				
Keine Vorherige (neo)adjuvante ET	208 (62,1)	81 (93,1)	127 (51,2)	196 (58,2)
Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten endokrinen Therapie	100 (29,9)	3 (3,4)	97 (39,1)	105 (31,2)
Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie	25 (7,5)	2 (2,3)	23 (9,3)	35 (10,4)
Fehlt	2 (0,6)	1 (1,1)	1 (0,4)	1 (0,3)
HER2-Rezeptorstatus (n, %)				
Positiv	0	0	0	0
Negativ	335 (100)	87 (100)	248 (100)	337 (100)

Charakteristikum	MONALEESA-7			
	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 335)	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen (N = 87)	Ribociclib + Goserelin + NSAI (N = 248)	Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 337)
Östrogen-Rezeptorstatus (n, %)				
Positiv	331 (98,8)	85 (97,7)	246 (99,2)	335 (99,4)
Negativ	4 (1,2)	2 (2,3)	2 (0,8)	2 (0,6)
Progesteron-Rezeptorstatus (n, %)				
Positiv	290 (86,6)	76 (87,4)	214 (86,3)	288 (85,5)
Negativ	45 (13,4)	11 (12,6)	34 (13,7)	49 (14,5)
Östrogen-/Progesteron-Rezeptorstatus (n, %)				
Mindestens eins von beiden Positiv	335 (100)	87 (100)	248 (100)	337 (100)
Beide negativ	0	0	0	0
Beide unbekannt	0	0	0	0
Andere (einer negativ und einer unbekannt)	0	0	0	0
Art von krankhaften Gewebsveränderungen zur Baseline (n, %)				
Nur „target“	25 (7,5)	7 (8,0)	18 (7,3)	28 (8,3)
Nur „non-target“	66 (19,7)	10 (11,5)	56 (22,6)	62 (18,4)
Sowohl „target“ als auch „non-target“	244 (72,8)	70 (80,5)	174 (70,2)	247 (73,3)

Charakteristikum	MONALEESA-7			
	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 335)	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen (N = 87)	Ribociclib + Goserelin + NSAI (N = 248)	Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 337)
Metastasen (Lokalisation) (n, %)				
Weichgewebe	25 (7,5)	7 (8,0)	18 (7,3)	21 (6,2)
Knochen	251 (74,9)	73 (83,9)	178 (71,8)	247 (73,3)
Nur Knochen (keine anderen Organe)	81 (24,2)	24 (27,6)	57 (23,0)	78 (23,1)
Viszeral	193 (57,6)	43 (49,4)	150 (60,5)	188 (55,8)
Lunge	106 (31,6)	23 (26,4)	83 (33,5)	88 (26,1)
Leber	105 (31,3)	22 (25,3)	83 (33,5)	115 (34,1)
Lunge oder Leber	173 (51,6)	37 (42,5)	136 (54,8)	170 (50,4)
Andere	53 (15,8)	15 (17,2)	38 (15,3)	42 (12,5)
Haut	8 (2,4)	1 (1,1)	7 (2,8)	8 (2,4)
Lymphknoten	142 (42,4)	45 (51,7)	97 (39,1)	158 (46,9)
Keine	1 (0,3)	1 (1,1)	0	0
Anzahl an Lokalisationen von Metastasen (n, %)				
0	1 (0,3)	1 (1,1)	0	0
1	112 (33,4)	28 (32,2)	84 (33,9)	117 (34,7)
2	106 (31,6)	28 (32,2)	78 (31,5)	99 (29,4)
3	61 (18,2)	13 (14,9)	48 (19,4)	75 (22,3)
4	41 (12,2)	11 (12,6)	30 (12,1)	32 (9,5)
≥ 5	14 (4,2)	6 (6,9)	8 (3,2)	14 (4,2)

Charakteristikum	MONALEESA-7			
	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 335)	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen (N = 87)	Ribociclib + Goserelin + NSAI (N = 248)	Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 337)
VORHERIGE ANTINEOPLASTISCHE THERAPIE				
Jegliche vorherige Krebstherapie (n, %)				
Nein	36 (10,7)	13 (14,9)	23 (9,3)	40 (11,9)
Ja	299 (89,3)	74 (85,1)	225 (90,7)	297 (88,1)
Vorherige Arzneimittelbehandlung (n, %)				
Nein	129 (38,5)	57 (65,5)	72 (29,0)	132 (39,2)
Ja	206 (61,5)	30 (34,5)	176 (71,0)	205 (60,8)
Vorherige Operation, Biopsie (n, %)				
Nein	140 (41,8)	35 (40,2)	105 (42,3)	124 (36,8)
Ja	195 (58,2)	52 (59,8)	143 (57,7)	213 (63,2)
Vorherige Operation, Keine Biopsie (n, %)				
Nein	133 (39,7)	55 (63,2)	78 (31,5)	143 (42,4)
Ja	202 (60,3)	32 (36,8)	170 (68,5)	194 (57,6)
Vorherige Strahlentherapie (n, %)				
Nein	174 (51,9)	60 (69,0)	114 (46,0)	154 (45,7)
Ja	161 (48,1)	27 (31,0)	134 (54,0)	183 (54,3)
Therapiesetting insgesamt (n, %)*				
Adjuvant	157 (46,9)	14 (16,1)	143 (57,7)	158 (46,9)
Neoadjuvant	62 (18,5)	6 (6,9)	56 (22,6)	62 (18,4)
Therapeutisch	49 (14,6)	14 (16,1)	35 (14,1)	49 (14,5)

Charakteristikum	MONALEESA-7			
	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 335)	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen (N = 87)	Ribociclib + Goserelin + NSAI (N = 248)	Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 337)
Therapiesetting Chemotherapie (n, %)*				
Adjuvant	109 (32,5)	14 (16,1)	95 (38,3)	110 (32,6)
Neoadjuvant	60 (17,9)	5 (5,7)	55 (22,2)	61 (18,1)
Therapeutisch	47 (14,0)	14 (16,1)	33 (13,3)	47 (13,9)
Therapiesetting Endokrine Therapie (n, %)*				
Adjuvant	126 (37,6)	6 (6,9)	120 (48,4)	140 (41,5)
Neoadjuvant	2 (0,6)	0	2 (0,8)	3 (0,9)
Therapeutisch	1 (0,3)	0	1 (0,4)	3 (0,9)
Therapiesetting andere Therapie (n, %)*				
Adjuvant	3 (0,9)	1 (1,1)	2 (0,8)	8 (2,4)
Neoadjuvant	2 (0,6)	0	2 (0,8)	3 (0,9)
Therapeutisch	12 (3,6)	3 (3,4)	9 (3,6)	4 (1,2)
Art der letzten Behandlung (n, %)				
Chemotherapie	42 (12,5)	14 (16,1)	28 (11,3)	52 (15,4)
Endokrine Therapie	60 (17,9)	2 (2,3)	58 (23,4)	62 (18,4)
Strahlentherapie	103 (30,7)	21 (24,1)	82 (33,1)	105 (31,2)
Operation (nicht Biopsie)	48 (14,3)	15 (17,2)	33 (13,3)	30 (8,9)
Andere	8 (2,4)	1 (1,1)	7 (2,8)	6 (1,8)

Charakteristikum	MONALEESA-7			
	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 335)	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen (N = 87)	Ribociclib + Goserelin + NSAI (N = 248)	Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 337)
Therapiesetting der letzten Behandlung (n, %)				
Adjuvant	118 (35,2)	8 (9,2)	110 (44,4)	128 (38,0)
Neoadjuvant	0	0	0	2 (0,6)
Palliativ	50 (14,9)	16 (18,4)	34 (13,7)	47 (13,9)
Therapeutisch	38 (11,3)	13 (14,9)	25 (10,1)	43 (12,8)
Nicht zutreffend	48 (14,3)	15 (17,2)	33 (13,3)	30 (8,9)
Best Response zur letzten Behandlung (n, %)**				
Vollständiges Ansprechen	2 (0,6)	2 (2,3)	0	0
Partielles Ansprechen	11 (3,3)	4 (4,6)	7 (2,8)	19 (5,6)
Stabile Erkrankung	13 (3,9)	4 (4,6)	9 (3,6)	11 (3,3)
Krankheitsprogression	29 (8,7)	2 (2,3)	27 (10,9)	30 (8,9)
Non-CR/Non-PD	0	0	0	1 (0,3)
Nicht zutreffend	91 (27,2)	19 (21,8)	72 (29,0)	78 (23,1)
Unbekannt	4 (1,2)	0	4 (1,6)	8 (2,4)

* 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

Tabelle 4-52: Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7 – Gesamtüberleben

Gesamtüberleben	**MONALEESA-7**			
	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 335)	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen (N = 87)**	**Ribociclib + Goserelin + NSAI (N = 248)**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 337)**
Datenschnitt: 20. August 2017				
Zahl der Patientinnen mit Ereignis (n, %)	43 (12,8)	13 (14,9)	30 (12,1)	46 (13,6)
Hazard Ratio [95 %-KI][*]	0,92 [0,60; 1,40]	1,09 [0,58; 2,02]	0,86 [0,54; 1,37]	–
p-Wert[**]	0,682	0,800	0,530	–
Schätzer für Überlebenszeit (Monate)				
Median [95 %-KI][†]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]	29,4 [28,2; n.e.]
Perzentil [95 %-KI][‡]				
25 %-Quantil	n.e. [23,4; n.e.]	n.e. [20,6; n.e.]	n.e. [17,4; n.e.]	28,2 [22,2; n.e.]

[*] Hazard-Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein) und vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein).

[**] p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein) und vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein).

[†] Median und 95%-Konfidenzintervall wurden über die Kaplan-Meier-Methode geschätzt

[‡] Perzentile und zugehörige Konfidenzintervalle berechnet nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982)

Abkürzungen: FAS, Full Analysis Set; KI, Konfidenzintervall; n, Anzahl der Patientinnen mit einem Ereignis; N, Anzahl der Patientinnen in der FAS-Population; n. e., nicht erreicht; NSAI, nichtsteroidale Aromatasehemmer

Tabelle 4-53: Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7 – Progressionsfreies Überleben (PFS)

Progressionsfreies Überleben (Bestimmung durch den Prüfarzt)	**MONALEESA-7**			
	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 335)	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen (N = 87)**	**Ribociclib + Goserelin + NSAI (N = 248)**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 337)**
Datenschnitt: 20. August 2017				
Zahl der Patientinnen mit Ereignis (n, %)	131 (39,1)	39 (44,8)	92 (37,1)	187 (55,5)
Hazard Ratio [95 %-KI][*]	0,55 [0,44; 0,69]	0,66 [0,47; 0,94]	0,53 [0,41; 0,68]	–
p-Wert[**]	< 0,001	0,020	< 0,001	–
Schätzer für PFS (Monate)				
Median [95%-KI][†]	23,8 [19,2; n.e.]	22,1 [16,6; 24,7]	27,5 [19,1; n.e.]	13,0 [11,0; 16,4]

[*] Hazard-Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein) und vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein).

[**] p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein) und vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein).

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

Abkürzungen: FAS, Full Analysis Set; KI, Konfidenzintervall; n, Anzahl der Patientinnen mit einem Ereignis; N, Anzahl der Patientinnen in der FAS-Population; n. e., nicht erreicht; NSAI, nichtsteroidale Aromatasehemmer; PFS, Progressionsfreies Überleben

Tabelle 4-54: Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7 – Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie

Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie	**MONALEESA-7**			
	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 335)	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen (N = 87)**	**Ribociclib + Goserelin + NSAI (N = 248)**	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 335)**
Datenschnitt: 20. August 2017				
Zahl der Patientinnen mit Ereignis (n, %)	63 (18,8)	20 (23,0)	43 (17,3)	72 (21,4)
Hazard Ratio [95 %-KI][*]	0,84 [0,60; 1,18]	1,07 [0,65; 1,76]	0,77 [0,53; 1,23]	–
p-Wert[**]	0,320	0,793	0,181	–
Schätzer für PFS (Monate)				
Median [95%-KI][†]	n.e. [27,9; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [27,9; n.e.]	n.e. [28,2; n.e.]
Perzentil [95%-KI] (Monate)[‡]				
25%-Quantil	23,5 [18,5; n.e.]	21,4 [12,2; n.e.]	23,5 [18,6; n.e.]	21,1 [16,5; 28,2]

[*] Hazard-Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein) und vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein).

[**] p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein) und vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein).

[†] Median und 95%-Konfidenzintervall wurden über die Kaplan-Meier-Methode geschätzt

[‡] Perzentile und zugehörige Konfidenzintervalle berechnet nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982)

Abkürzungen: FAS, Full Analysis Set; KI, Konfidenzintervall; n, Anzahl der Patientinnen mit einem Ereignis, N, Anzahl der Patientinnen in der FAS-Population; n. e., nicht erreicht; NSAI, nichtsteroidale Aromatasehemmer; PFS, Progressionsfreies Überleben

Tabelle 4-55: Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7 – Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie

Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie	**MONALEESA-7**			
	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 335)	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen (N = 87)**	**Ribociclib + Goserelin + NSAI (N = 248)**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 337)**
Datenschnitt: 20. August 2017				
Zahl der Patientinnen mit Ereignis (n, %)	78 (23,3)	22 (25,3)	56 (22,6)	123 (36,5)
Chemotherapie	59 (17,6)	13 (14,9)	46 (18,5)	102 (30,3)
Tod	19 (5,7)	9 (10,3)	10 (4,0)	21 (6,2)
Zensierungen				
Nicht mehr in der Studie (n, %)[+]	13 (3,9)	1 (1,1)	12 (4,8)	9 (2,7)
Kein Ereignis zum Zeitpunkt des Datenschnitts (n, %)	244 (72,8)	64 (73,6)	180 (72,6)	205 (60,8)
Hazard Ratio [95 %-KI][*]	0,58 [0,44; 0,77]	0,66 [0,42; 1,04]	0,55 [0,40; 0,76]	–
p-Wert[**]	< 0,001	0,069	< 0,001	–
Schätzer für Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie				
Median [95 %-KI] (Wochen)[†]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [108; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]	122,6 [111; n.e.]
Perzentil [95 %-KI] (Wochen)[‡]				
25 %-Quantil	85,6 [67,9; n.e.]	85,6 [39,3; n.e.]	86,3 [65,6; n.e.]	46,4 [35,3; 59,1]

[+] Beinhaltet Patientinnen, die „Lost-to-Follow-up“ sind oder die Einverständniserklärung zurückgezogen haben

[*] Hazard-Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein) und vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein).

[**] p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein) und vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein).

[†] Median und 95%-Konfidenzintervall wurden über die Kaplan-Meier-Methode geschätzt

[‡] Perzentile und zugehörige Konfidenzintervalle berechnet nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982)

Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie	**MONALEESA-7**			
	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 335)	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen (N = 87)**	**Ribociclib + Goserelin + NSAI (N = 248)**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 337)**
Abkürzungen: FAS, Full Analysis Set; KI, Konfidenzintervall; n, Anzahl der Patientinnen mit einem Ereignis; N, Anzahl der Patientinnen in der FAS-Population; n. e., nicht erreicht, NSAI, nonsteroidale Aromatasehemmer				

Tabelle 4-56: Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7 – Tumoransprechen

Tumoransprechen (FAS)	**MONALEESA-7**			
	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 335)	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen (N = 87)**	**Ribociclib + Goserelin + NSAI (N = 248)**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 337)**
Datenschnitt: 20. August 2017				
Bestes Ansprechen (n, %)*				
Vollständiges Ansprechen (CR)	8 (2,4)	1 (1,1)	7 (2,8)	7 (2,1)
Partielles Ansprechen (PR)	129 (38,5)	39 (44,8)	90 (36,3)	93 (27,6)
Stabile Erkrankung (SD)	106 (31,6)	29 (33,3)	77 (31,0)	120 (35,6)
Non-CR/Non-PD**	60 (17,9)	9 (10,3)	51 (20,6)	53 (15,7)
Krankheitsprogression (PD)	24 (7,2)	7 (8,0)	17 (6,9)	52 (15,4)
Unbekannt	8 (2,4)	2 (2,3)	6 (2,4)	12 (3,6)
Gesamtansprechrate (ORR)				
Zahl der Patientinnen mit Ereignis (n)	137	40	97	100
Prozentualer Anteil [95%-KI]†	40,9 [35,6; 46,2]	46,0 [35,5; 56,4]	39,1 [33,0; 45,2]	29,7 [24,8; 34,6]
RR vs. Placebo [95%-KI]	1,4 [1,1; 1,7]	1,5 [1,2; 2,1]	1,3 [1,1; 1,7]	–
OR vs. Placebo [95%-KI]	1,6 [1,2; 2,3]	2,0 [1,2; 3,3]	1,5 [1,1; 2,2]	–
RD vs. Placebo [95%-KI]	11,2 [4,0; 18,4]	16,3 [4,8; 27,9]	9,4 [1,6; 17,2]	–
p-Wert‡	0,002	0,002	0,018	–

Tumoransprechen (FAS)	**MONALEESA-7**			
	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 335)	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen (N = 87)**	**Ribociclib + Goserelin + NSAI (N = 248)**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 337)**
Klinische Nutzenrate (CBR)				
Zahl der Patientinnen mit Ereignis (n)	265	66	199	235
Prozentualer Anteil [95%-KI][†]	79,1 [74,8; 83,5]	75,9 [66,9; 84,9]	80,2 [75,3; 85,2]	69,7 [64,8; 74,6]
RR vs. Placebo [95%-KI]	1,1 [1,0; 1,2]	1,1 [0,9; 1,2]	1,2 [1,0; 1,3]	–
OR vs. Placebo [95%-KI]	1,6 [1,2; 2,3]	1,4 [0,8; 2,3]	1,8 [1,2; 2,6]	–
RD vs. Placebo [95%-KI]	9,4 [2,8; 15,9]	6,1 [−4,1; 16,4]	10,5 [3,5; 17,5]	–
p-Wert[‡]	0,005	0,326	0,003	–
Zeit bis zum ersten Ansprechen				
Zahl der Patientinnen mit Ereignis (n, %)	137	40 (46,0)	97 (39,1)	100
Schätzer für Zeit bis zum ersten Ansprechen (Monate)				
Median [95%-KI][§]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [9,2.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Perzentil [95%-KI][§§]				
25%-Quantil	3,6 [3,5; 3,9]	3,7 [3,5; 5,6]	3,6 [2,0; 5,5]	7,2 [3,7; 9,1]
Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI]				
Monat 2	18,4 [14,6; 23,1]	14,9 [9,0; 24,3]	19,7 [15,2; 25,3]	10,5 [7,6; 14,3]
Monat 4	30,0 [25,3; 35,3]	32,5 [23,7; 43,4]	29,1 [23,7; 35,3]	21,7 [17,6; 26,6]
Monat 6	35,1 [30,1; 40,6]	36,1 [26,9; 47,2]	34,7 [29,0; 41,1]	24,6 [20,2; 29,6]
Monat 8	37,6 [32,6; 43,2]	36,1 [26,9; 47,2]	38,1 [32,3; 44,7]	28,4 [23,8; 33,7]
Monat 10	39,9 [34,8; 45,5]	39,8 [30,3; 51,1]	39,9 [33,9; 46,4]	30,0 [25,3; 35,4]
Monat 12	41,2 [36,0; 46,8]	42,3 [32,6; 53,6]	40,8 [34,8; 47,3]	30,4 [25,6; 35,8]

Tumoransprechen (FAS)	**MONALEESA-7**			
	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 335)	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen (N = 87)**	**Ribociclib + Goserelin + NSAI (N = 248)**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 337)**
Monat 14	41,9 [36,7; 47,5]	45,0 [35,1; 56,3]	40,8 [34,8; 47,3]	31,0 [26,3; 36,5]
Monat 16	42,6 [37,4; 48,3]	46,4 [36,3; 57,7]	41,3 [35,3; 47,9]	31,0 [26,3; 36,5]
Monat 18	43,0 [37,8; 48,7]	47,9 [37,7; 59,2]	41,3 [35,3; 47,9]	31,4 [26,6; 36,9]
Monat 20	43,0 [37,8; 48,7]	47,9 [37,7; 59,2]	41,3 [35,3; 47,9]	31,4 [26,6; 36,9]
Monat 22	43,0 [37,8; 48,7]	47,9 [37,7; 59,2]	41,3 [35,3; 47,9]	31,4 [26,6; 36,9]
Monat 24	43,0 [37,8; 48,7]	47,9 [37,7; 59,2]	41,3 [35,3; 47,9]	31,4 [26,6; 36,9]
Monat 26	43,0 [37,8; 48,7]	47,9 [37,7; 59,2]	41,3 [35,3; 47,9]	31,4 [26,6; 36,9]
Monat 28	43,0 [37,8; 48,7]	47,9 [37,7; 59,2]	41,3 [35,3; 47,9]	31,4 [26,6; 36,9]
Monat 30	43,0 [37,8; 48,7]	47,9 [37,7; 59,2]	41,3 [35,3; 47,9]	31,4 [26,6; 36,9]
Monat 32	43,0 [37,8; 48,7]	47,9 [37,7; 59,2]	41,3 [35,3; 47,9]	31,4 [26,6; 36,9]
Dauer des Ansprechens				
Zahl der Patientinnen mit bestätigter PR oder CR (Responder)	137	40	97	100
Zahl der Patientinnen mit Ereignis (n, %)	37 (27,0)	12 (30,0)	25 (25,8)	44 (44,0)
Schätzer für Dauer des Ansprechens (Monate)				
Median [95%-KI][§]	21,3 [18,3; n.e.]	21,1 [13,8; n.e.]	n.e. [18,3; n.e.]	17,5 [12,0; n.e.]
Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI]				
Monat 2	0,0 [n.e.; n.e.]	0,0 [n.e.; n.e.]	0,0 [n.e.; n.e.]	0,0 [n.e.; n.e.]
Monat 4	2,3 [0,7; 6,8]	2,6 [0,4; 17,2]	2,1 [0,5; 8,2]	11,0 [6,3; 19,1]
Monat 6	7,0 [3,7; 13,0]	5,3 [1,4; 19,7]	7,6 [3,7; 15,4]	15,1 [9,4; 23,8]

Tumoransprechen (FAS)	**MONALEESA-7**			
	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 335)	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen (N = 87)**	**Ribociclib + Goserelin + NSAI (N = 248)**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 337)**
Monat 8	11,2 [6,8; 18,2]	11,3 [4,4; 27,3]	11,2 [6,2; 19,9]	24,9 [17,5; 34,9]
Monat 10	16,6 [11,0; 24,6]	14,2 [6,2; 30,9]	17,6 [11,0; 27,6]	30,8 [22,4; 41,2]
Monat 12	20,08 [14,4; 29,5]	14,2 [6,2; 30,9]	23,5 [15,6; 34,5]	41,3 [31,7; 52,6]
Monat 14	28,5 [20,6; 38,6]	28,0 [14,4; 50,0]	28,8 [19,8; 40,9]	46,3 [36,1; 57,9]
Monat 16	35,9 [26,4; 47,6]	40,6 [22,8; 64,9]	34,1 [23,6; 47,6]	46,3 [36,1; 57,9]
Monat 18	35,9 [26,4; 47,6]	40,6 [22,8; 64,9]	34,1 [23,6; 47,6]	56,6 [43,5; 70,5]
Monat 20	39,0 [28,5; 51,7]	40,6 [22,8; 64,9]	38,5 [26,3; 54,0]	60,9 [46,6; 75,5]
Monat 22	54,2 [35,8; 74,8]	64,4 [37,7; 89,4]	38,5 [26,3; 54,0]	60,9 [46,6; 75,5]
Monat 24	54,2 [35,8; 74,8]	64,4 [37,7; 89,4]	38,5 [26,3; 54,0]	

[*] Definition gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1)

[**] Für Patientinnen, die zur Baseline keine messbare Erkrankung aufwiesen (nach RECIST)

[†] 95%-Konfidenzintervall über Normal-Approximation berechnet

[‡] p-Wert aus einem zweiseitigen Cochran-Mantel-Haenzel Chi-Quadrat-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein) und vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein)

[§] 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: CBR, clinical benefit rate; CR, complete response; FAS, Full Analysis Set; KI, Konfidenzintervall; n, Anzahl der Patientinnen mit einem Ereignis; N, Anzahl der Patientinnen in der FAS-Population; n. e., nicht erreicht; NSAI, nichtsteroidale Aromatasehemmer; PR, partial response; PD, progressive disease; OR, Odds Ratio; ORR, objective response rate; RR, Risk Ratio; RD, Risikodifferenz; SD, stable disease

Tabelle 4-57: Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7 – Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-30)

Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30 **Datenschnitt 20. August 2017**	**MONALEESA-7**			
	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI **(N = 335)**	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen** **(N = 87)**	**Ribociclib + Goserelin + NSAI** **(N = 248)**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI** **(N = 337)**
Zeit bis zur Verschlechterung[+] der Krankheitssymptomatik: Fatigue				
Zahl der Patientinnen mit Ereignis (n, %)	86 (25,7)	17 (19,5)	69 (27,8)	94 (27,9)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis				
Median in Monaten [95%-KI]	24,9 [22,2; 27,7]	24,9 [22,1; n.e.]	24,9 [22,0; 27,7]	24,9 [22,1; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI][*]	0,70 [0,52; 0,94]	0,50 [0,30; 0,86]	0,76 [0,55; 1,04]	–
p-Wert[**]	0,018	0,011	0,081	–
Zeit bis zur Verschlechterung[+] der Krankheitssymptomatik: Dyspnoe				
Zahl der Patientinnen mit Ereignis (n, %)	15 (4,5)	4 (4,6)	11 (4,4)	13 (3,9)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis				
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI][*]	0,98 [0,46; 2,06]	1,04 [0,34; 3,20]	0,93 [0,42; 2,10]	–
p-Wert[**]	0,950	0,953	0,868	–
Zeit bis zur Verschlechterung[+] der Krankheitssymptomatik: Schmerzen				
Zahl der Patientinnen mit Ereignis (n, %)	53 (15,8)	12 (13,8)	41 (16,5)	66 (19,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis				
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [22,4; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI][*]	0,63 [0,44; 0,90]	0,50 [0,27; 0,94]	0,68 [0,46; 1,00]	–
p-Wert[**]	0,011	0,029	0,047	–

Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30 **Datenschnitt 20. August 2017**	**MONALEESA-7**			
	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI **(N = 335)**	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen** **(N = 87)**	**Ribociclib + Goserelin + NSAI** **(N = 248)**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI** **(N = 337)**
Zeit bis zur Verschlechterung[+] der Krankheitssymptomatik: Schlaflosigkeit				
Zahl der Patientinnen mit Ereignis (n, %)	32 (9,6)	5 (5,7)	27 (10,9)	30 (8,9)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis				
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [24,9; n.e.]	n.e. [22,6; n.e.]	n.e. [24,9; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI][*]	0,81 [0,49; 1,34]	0,47 [0,18; 1,24]	0,93 [0,55; 1,57]	–
p-Wert[**]	0,413	0,121	0,777	–
Zeit bis zur Verschlechterung[+] der Krankheitssymptomatik: Appetitverlust				
Zahl der Patientinnen mit Ereignis (n, %)	14 (4,2)	3 (3,4)	11 (4,4)	15 (4,5)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis				
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI][*]	0,79 [0,38; 1,65]	0,63 [0,18; 2,23]	0,82 [0,38; 1,80]	–
p-Wert[**]	0,535	0,466	0,628	–
Zeit bis zur Verschlechterung[+] der Krankheitssymptomatik: Übelkeit/Erbrechen				
Zahl der Patientinnen mit Ereignis (n, %)	13 (3,9)	4 (4,6)	9 (3,6)	11 (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.]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI][*]	0,97 [0,43; 2,17]	1,05 [0,32; 3,42]	0,91 [0,38; 2,21]	–
p-Wert[**]	0,933	0,956	0,835	–

Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30 **Datenschnitt 20. August 2017**	**MONALEESA-7**			
	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI **(N = 335)**	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen** **(N = 87)**	**Ribociclib + Goserelin + NSAI** **(N = 248)**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI** **(N = 337)**
Zeit bis zur Verschlechterung[+] der Krankheitssymptomatik: Obstipation				
Zahl der Patientinnen mit Ereignis (n, %)	19 (5,7)	3 (3,4)	16 (6,5)	12 (3,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis				
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI][*]	1,28 [0,62; 2,65]	0,81 [0,23; 2,90]	1,43 [0,68; 3,05]	–
p-Wert[**]	0,506	0,749	0,346	–
Zeit bis zur Verschlechterung[+] der Krankheitssymptomatik: Diarrhö				
Zahl der Patientinnen mit Ereignis (n, %)	4 (1,2)	1 (1,1)	3 (1,2)	2 (0,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis				
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI][*]	1,74 [0,32; 9,59]	1,10 [0,09; 14,19]	1,66 [0,27; 10,06]	–
p-Wert[**]	0,518	0,943	0,578	–

[+] 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 Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein) und vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein).

[**] p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Tests stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein) und vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein).

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS, Full Analysis Set; KI, Konfidenzintervall; n, Anzahl der Patientinnen mit einem Ereignis; N, Anzahl der Patientinnen in der FAS-Population; n. e., nicht erreicht; NSAI, nichtsteroidale Aromatasehemmer

Tabelle 4-58: Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7 – Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23)

Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-BR23 **Datenschnitt 20. August 2017**	**MONALEESA-7**			
	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI **(N = 335)**	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen** **(N = 87)**	**Ribociclib + Goserelin + NSAI** **(N = 248)**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI** **(N = 337)**
Zeit bis zur Verschlechterung* der Krankheitssymptomatik: Nebenwirkungen der systemischen Behandlung				
Zahl der Patientinnen mit Ereignis (n, %)	147 (43,9)	30 (34,5)	117 (47,2)	128 (38,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis				
Median in Monaten [95%-KI]	19,3 [16,6; 22,1]	22,1 [16,7; n.e.]	16,6 [12,9; 19,8]	16,6 [14,7; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI]*	1,01 [0,79; 1,28]	0,72 [0,48; 1,09]	1,10 [0,85; 1,42]	–
p-Wert**	0,953	0,117	0,467	–
Zeit bis zur Verschlechterung* der Krankheitssymptomatik: Brustsymptome				
Zahl der Patientinnen mit Ereignis (n, %)	39 (11,6)	5 (5,7)	34 (13,7)	45 (13,4)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis				
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [24,9; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI]*	0,69 [0,45; 1,07]	0,34 [0,14; 0,87]	0,80 [0,51; 1,26]	–
p-Wert**	0,094	0,019	0,333	–
Zeit bis zur Verschlechterung* der Krankheitssymptomatik: Armsymptome				
Zahl der Patientinnen mit Ereignis (n, %)	49 (14,6)	9 (10,3)	40 (16,1)	59 (17,5)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis				
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [23,0; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI]*	0,67 [0,46; 0,99]	0,49 [0,24; 0,99]	0,75 [0,50; 1,13]	–
p-Wert**	0,042	0,043	0,168	–

Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-BR23 **Datenschnitt 20. August 2017**	**MONALEESA-7**			
	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI **(N = 335)**	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen** **(N = 87)**	**Ribociclib + Goserelin + NSAI** **(N = 248)**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI** **(N = 337)**
Zeit bis zur Verschlechterung[*] der Krankheitssymptomatik: Belastung durch Haarausfall				
Zahl der Patientinnen mit Ereignis (n, %)	11 (3,3)	1 (1,1)	10 (4,0)	9 (2,7)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis				
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [22,1; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI][*]	1,14 [0,47; 2,78]	0,45 [0,06; 3,64]	1,42 [0,55; 3,66]	–
p-Wert[**]	0,770	0,449	0,445	–

[+] Eine Zunahme des Scores um 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.

[*] Hazard Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein) und vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein).

[**] p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Tests stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein) und vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein).

Abkürzungen: EORTC QLQ-BR23, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; FAS, Full Analysis Set; KI, Konfidenzintervall; n, Anzahl der Patientinnen mit einem Ereignis; N, Anzahl der Patientinnen in der FAS-Population; n. e., nicht erreicht; NSAI, nichtsteroidale Aromatasehemmer

Tabelle 4-59: Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7 – Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Gesundheitszustand: EQ-5D VAS **Datenschnitt 20. August 2017**	**MONALEESA-7**			
	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI **(N = 335)**	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen** **(N = 87)**	**Ribociclib + Goserelin + NSAI** **(N = 248)**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI** **(N = 337)**
Zeit bis zur Verschlechterung[+] des Gesundheitszustandes: 7 Punkte-Kriterium				
Zahl der Patientinnen mit Ereignis (n, %)	99 (29,6)	12 (13,8)	87 (35,1)	114 (33,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis				
Median in Monaten [95%-KI]	24,9 [22,0; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]	22,0 [19,4; n.e.]	22,1 [14,8; 23,0]
Hazard Ratio [95%-KI][*]	0,65 [0,49; 0,85]	0,30 [0,16; 0,54]	0,79 [0,59; 1,04]	–
p-Wert[**]	0,002	<0,001	0,092	–
Zeit bis zur Verschlechterung[+] des Gesundheitszustandes: 10 Punkte-Kriterium				
Zahl der Patientinnen mit Ereignis (n, %)	96 (28,7)	11 (12,6)	85 (34,3)	109 (32,3)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis				
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [22,0; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]	22,1 [19,4; n.e.]	22,1 [16,5; 24,9]
Hazard Ratio [95%-KI][*]	0,67 [0,50; 0,88]	0,29 [0,16; 0,54]	0,81 [0,61; 1,08]	–
p-Wert[**]	0,004	<0,001	0,153	–

[+] Eine Verminderung des Scores um mindestens 7 bzw. 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.

[*] Hazard Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein) und vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein).

[**] p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Tests stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein) und vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein).

Abkürzungen: EQ-5D, EuroQoL 5 Dimensionen Questionnaire; FAS, Full Analysis Set; KI, Konfidenzintervall; n, Anzahl der Patientinnen mit einem Ereignis; N, Anzahl der Patientinnen in der FAS-Population; n. e., nicht erreicht; NSAI, nichtsteroidale Aromatasehemmer; VAS, Visual Analogue Scale

Tabelle 4-60: Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7 – Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-30)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 **Datenschnitt 20. August 2017**	**MONALEESA-7**			
	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI **(N = 335)**	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen** **(N = 87)**	**Ribociclib + Goserelin + NSAI** **(N = 248)**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI** **(N = 337)**
Zeit bis zur Verschlechterung[+] der Lebensqualität: Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität				
Zahl der Patientinnen mit Ereignis (n, %)	99 (29,6)	16 (18,4)	83 (33,5)	112 (33,2)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis				
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [22,2; n.e.]	n.e. [22,6; n.e.]	24,0 [22,1; n.e.]	21,2 [16,5; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI][*]	0,70 [0,53; 0,92]	0,39 [0,23; 0,66]	0,81 [0,61; 1,08]	–
p-Wert[**]	0,009	<0,001	0,135	–
Zeit bis zur Verschlechterung[+] der Lebensqualität: Körperliche Funktion				
Zahl der Patientinnen mit Ereignis (n, %)	76 (22,7)	14 (16,1)	62 (25,0)	80 (23,7)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis				
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [22,1; n.e.]	n.e. [22,4; n.e.]	n.e. [19,8; n.e.]	n.e. [22,2; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI][*]	0,74 [0,54; 1,01]	0,52 [0,29; 0,92]	0,84 [0,60; 1,17]	–
p-Wert[**]	0,056	0,021	0,292	–
Zeit bis zur Verschlechterung[+] der Lebensqualität: Rollenfunktion				
Zahl der Patientinnen mit Ereignis (n, %)	96 (28,7)	16 (18,4)	80 (32,3)	98 (29,1)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis				
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [22,1; n.e.]	n.e. [22,6; n.e.]	22,1 [19,4; n.e.]	24,9 [16,8; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI][*]	0,77 [0,58; 1,02]	0,48 [0,28; 0,82]	0,86 [0,64; 1,16]	–
p-Wert[**]	0,067	0,006	0,331	–

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 **Datenschnitt 20. August 2017**	**MONALEESA-7**			
	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI **(N = 335)**	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen** **(N = 87)**	**Ribociclib + Goserelin + NSAI** **(N = 248)**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI** **(N = 337)**
Zeit bis zur Verschlechterung[+] der Lebensqualität: Emotionale Funktion				
Zahl der Patientinnen mit Ereignis (n, %)	102 (30,4)	23 (26,4)	79 (31,9)	105 (31,2)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis				
Median in Monaten [95%-KI]	22,1 [19,6; n.e.]	n.e. [21,8; n.e.]	22,1 [19,4; n.e.]	n.e. [16,6; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI][*]	0,74 [0,56; 0,97]	0,67 [0,42; 1,06]	0,75 [0,56; 1,01]	–
p-Wert[**]	0,030	0,084	0,057	–
Zeit bis zur Verschlechterung[+] der Lebensqualität: Kognitive Funktion				
Zahl der Patientinnen mit Ereignis (n, %)	125 (37,3)	29 (33,3)	96 (38,7)	115 (34,1)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis				
Median in Monaten [95%-KI]	22,1 [16,9; 24,9]	n.e. [16,6; n.e.]	19,4 [16,6; 24,9]	19,4 [14,8; 24,9]
Hazard Ratio [95%-KI][*]	0,88 [0,68; 1,13]	0,79 [0,53; 1,20]	0,90 [0,69; 1,19]	–
p-Wert[**]	0,347	0,292	0,510	–
Zeit bis zur Verschlechterung[+] der Lebensqualität: Soziale Funktion				
Zahl der Patientinnen mit Ereignis (n, %)	95 (28,4)	17 (19,5)	78 (31,5)	82 (24,3)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis				
Median in Monaten [95%-KI]	24,9 [22,2; n.e.]	n.e. [22,1; n.e.]	24,0 [22,0; n.e.]	n.e. [23,0; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI][*]	0,93 [0,69; 1,25]	0,62 [0,36; 1,05]	1,03 [0,75; 1,41]	–
p-Wert[**]	0,633	0,074	0,850	–

[+] Eine Verminderung des Scores um 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 **Datenschnitt 20. August 2017**	**MONALEESA-7**			
	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI **(N = 335)**	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen** **(N = 87)**	**Ribociclib + Goserelin + NSAI** **(N = 248)**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI** **(N = 337)**

[*] Hazard Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein) und vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein).

[**] p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Tests stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein) und vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein).

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS, Full Analysis Set; KI, Konfidenzintervall; n, Anzahl der Patientinnen mit einem Ereignis; N, Anzahl der Patientinnen in der FAS-Population; n. e, nicht erreicht; NSAI, nichtsteroidale Aromatasehemmer;

Tabelle 4-61: Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7 –Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-BR23 **Datenschnitt 20. August 2017**	**MONALEESA-7**			
	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI **(N = 335)**	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen** **(N = 87)**	**Ribociclib + Goserelin + NSAI** **(N = 248)**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI** **(N = 337)**
Zeit bis zur Verschlechterung[+] der Lebensqualität: Körperbild				
Zahl der Patientinnen mit Ereignis (n, %)	102 (30,4)	24 (27,6)	78 (31,5)	101 (30,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis				
Median in Monaten [95%-KI]	27,7 [22,1; 27,7]	n.e. [19,4; n.e.]	24,0 [22,1; 27,7]	22,2 [18,4; 27,6]
Hazard Ratio [95%-KI][*]	0,87 [0,66; 1,15]	0,83 [0,53; 1,31]	0,89 [0,66; 1,20]	–
p-Wert[**]	0,312	0,418	0,435	–

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-BR23 **Datenschnitt 20. August 2017**	**MONALEESA-7**			
	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI **(N = 335)**	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen** **(N = 87)**	**Ribociclib + Goserelin + NSAI** **(N = 248)**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI** **(N = 337)**
Zeit bis zur Verschlechterung[+] der Lebensqualität: Sexuelle Funktion				
Zahl der Patientinnen mit Ereignis (n, %)	74 (22,1)	28 (32,2)	46 (18,5)	72 (21,4)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis				
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [24,9; n.e.]	22,4 [19,4; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI][*]	0,85 [0,61; 1,18]	1,30 [0,83; 2,02]	0,71 [0,49; 1,02]	–
p-Wert[**]	0,332	0,247	0,065	–
Zeit bis zur Verschlechterung[+] der Lebensqualität: Sexueller Genuss				
Zahl der Patientinnen mit Ereignis (n, %)	26 (7,8)	9 (10,3)	17 (6,9)	24 (7,1)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis				
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [22,4; n.e.]	22,4 [22,1; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [22,3; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI][*]	1,02 [0,59; 1,78]	1,08 [0,50; 2,36]	0,94 [0,51; 1,77]	–
p-Wert[**]	0,930	0,830	0,852	–
Zeit bis zur Verschlechterung[+] der Lebensqualität: Zukunftsperspektive				
Zahl der Patientinnen mit Ereignis (n, %)	57 (17,0)	17 (19,5)	40 (16,1)	66 (19,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis				
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [24,0; n.e.]	n.e. [24,8; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI][*]	0,74 [0,52; 1,06]	0,92 [0,54; 1,57]	0,68 [0,46; 1,01]	–
p-Wert[**]	0,099	0,748	0,056	–

[+] Eine Verminderung des Scores um 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-BR23 **Datenschnitt 20. August 2017**	**MONALEESA-7**			
	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI **(N = 335)**	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen** **(N = 87)**	**Ribociclib + Goserelin + NSAI** **(N = 248)**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI** **(N = 337)**

[*] Hazard Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein) und vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein).

[**] p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Tests stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein) und vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein).

Abkürzungen: EORTC QLQ-BR23, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; FAS, Full Analysis Set; KI, Konfidenzintervall; n, Anzahl der Patientinnen mit einem Ereignis, N, Anzahl der Patientinnen in der FAS-Population; n. e., nicht erreicht; NSAI, nichtsteroidale Aromatasehemmer

Tabelle 4-62: Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7 – Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse unterschiedlichen Schweregrads

Verträglichkeit **Datenschnitt 20. August 2017**	**MONALEESA-7**			
	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI **(N = 335)**	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen** **(N = 87)**	**Ribociclib + Goserelin + NSAI** **(N = 248)**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI** **(N = 337)**
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Unerwünschte Ereignisse				
Zahl der Patientinnen mit Ereignis (n, %)	329 (98,2)	87 (100)	242 (97,6)	317 (94,1)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis				
Median in Monaten [95%-KI]	0,3 [0,3; 0,5]	0,5 [0,2; 0,5]	0,3 [0,2; 0,4]	0,5 [0,4; 0,5]
Hazard Ratio [95%-KI][*]	1,52 [1,30; 1,79]	1,51 [1,18; 1,92]	1,52 [1,28; 1,81]	–
p-Wert[**]	<0,001	0,001	<0,001	–

Verträglichkeit	**MONALEESA-7**			
Datenschnitt 20. August 2017	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 335)**	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen (N = 87)**	**Ribociclib + Goserelin + NSAI (N = 248)**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 337)**
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)				
Zahl der Patientinnen mit Ereignis (n, %)	257 (76,7)	66 (75,9)	191 (77,0)	100 (29,7)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis				
Median in Monaten [95%-KI]	1,6 [1,0; 2,2]	2,3 [1,1; 3,7]	1,0 [1,0; 1,9]	n.e. [23,2; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI][*]	4,14 [3,28; 5,23]	4,03 [2,93; 5,53]	4,23 [3,31; 5,41]	–
p-Wert[**]	<0,001	<0,001	<0,001	–
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse				
Zahl der Patientinnen mit Ereignis (n, %)	60 (17,9)	18 (20,7)	42 (16,9)	39 (11,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis				
Median in Monaten [95%-KI]	27,3 [27,3; n.e.]	27,3 [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI][*]	1,43 [0,95; 2,14]	1,68 [0,96; 2,96]	1,36 [0,88; 2,10]	–
p-Wert[**]	0,084	0,068	0,169	–
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch[+] führten				
Zahl der Patientinnen mit Ereignis (n, %)	21 (6,3)	5 (5,7)	16 (6,5)	12 (3,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis				
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI][*]	1,66 [0,82; 3,38]	1,47 [0,51; 4,18]	1,63 [0,77; 3,46]	–
p-Wert[**]	0,158	0,472	0,197	–

Verträglichkeit	**MONALEESA-7**			
Datenschnitt 20. August 2017	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 335)**	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen (N = 87)**	**Ribociclib + Goserelin + NSAI (N = 248)**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 337)**

[+] Therapieabbruch definiert als Beendigung der Therapie mit Ribociclib bzw. Placebo, eine alleinige Beendigung der Tamoxifen/NSAI-Behandlung war im Rahmen der Studie nicht gestattet.

[*] Hazard Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein) und vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein).

[**] p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Tests stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein) und vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein).

Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; FAS, Full Analysis Set; KI, Konfidenzintervall; n, Anzahl der Patientinnen mit einem Ereignis, N, Anzahl der Patientinnen in der FAS-Population; n. e., nicht erreicht; NSAI, nichtsteroidale Aromatasehemmer

Tabelle 4-63: Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7 – Verträglichkeit: Spezifische unerwünschte Ereignisse

Verträglichkeit	**MONALEESA-7**			
Datenschnitt 20. August 2017	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 335)**	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen (N = 87)**	**Ribociclib + Goserelin + NSAI (N = 248)**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 337)**
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, CTCAE-Grad 3/4)				
Zahl der Patientinnen mit Ereignis (n, %)	147 (43,9)	30 (34,5)	117 (47,2)	15 (4,5)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis				
Median in Monaten [95%-KI]	23,0 [14,0; n.e.]	n.e [19,3; n.e.]	21,2 [11,0; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI][*]	12,41 [7,29; 21,14]	8,55 [4,59; 15,93]	13,88 [8,10; 23,80]	–
p-Wert[**]	<0,001	<0,001	<0,001	–

Verträglichkeit	**MONALEESA-7**			
Datenschnitt 20. August 2017	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 335)**	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen (N = 87)**	**Ribociclib + Goserelin + NSAI (N = 248)**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 337)**
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Untersuchungen (SOC, CTCAE-Grad 3/4)				
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	133 (39,7)	36 (41,4)	97 (39,1)	34 (10,1)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis				
Median in Monaten [95%-KI]	22,2 [18,0; n.e.]	21,2 [12,9; n.e.]	22,2 [17,5; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI][*]	4,38 [3,00; 6,38]	4,69 [2,93; 7,52]	4,25 [2,87; 6,28]	–
p-Wert[**]	<0,001	<0,001	<0,001	–
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)				
Zahl der Patientinnen mit Ereignis (n, %)	156 (46,6)	43 (49,4)	113 (45,6)	124 (36,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis				
Median in Monaten [95%-KI]	16,2 [12,2; 19,4]	15,4 [10,9; 20,2]	16,5 [11,8; 19,6]	19,0 [14,7; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI][*]	1,13 [0,89; 1,43]	1,21 [0,85; 1,72]	1,11 [0,86; 1,44]	–
p-Wert[**]	0,327	0,281	0,413	–
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, CTCAE-Grad 3/4)				
Zahl der Patientinnen mit Ereignis (n, %)	13 (3,9)	4 (4,6)	9 (3,6)	4 (1,2)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis				
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	27,3 [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI][*]	2,47 [0,79; 7,72]	2,86 [0,68; 12,04]	2,48 [0,76; 8,11]	–
p-Wert[**]	0,108	0,136	0,121	–

Verträglichkeit	**MONALEESA-7**			
Datenschnitt 20. August 2017	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 335)**	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen (N = 87)**	**Ribociclib + Goserelin + NSAI (N = 248)**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 337)**
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen der Leber und Gallenblase (SOC)				
Zahl der Patientinnen mit Ereignis (n, %)	9 (2,7)	1 (1,1)	8 (3,2)	14 (4,2)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis				
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI][*]	0,60 [0,26; 1,38]	0,23 [0,03; 1,78]	0,72 [0,30; 1,72]	–
p-Wert[**]	0,223	0,126	0,456	–
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Herzerkrankungen (SOC)				
Zahl der Patientinnen mit Ereignis (n, %)	27 (8,1)	5 (5,7)	22 (8,9)	16 (4,7)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis				
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI][*]	1,51 [0,81; 2,81]	1,01 [0,37; 2,76]	1,60 [0,84; 3,06]	–
p-Wert[**]	0,189	0,993	0,150	–
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)				
Zahl der Patientinnen mit Ereignis (n, %)	192 (57,3)	42 (48,3)	150 (60,5)	208 (61,7)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis				
Median in Monaten [95%-KI]	7,5 [5,6; 11,9]	20,7 [6,3; n.e.]	6,5 [4,9; 10,6]	4,6 [3,9; 5,8]
Hazard Ratio [95%-KI][*]	0,79 [0,65; 0,97]	0,60 [0,43; 0,84]	0,87 [0,71; 1,08]	–
p-Wert[**]	0,021	0,002	0,208	–

Verträglichkeit	**MONALEESA-7**			
Datenschnitt 20. August 2017	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 335)**	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen (N = 87)**	**Ribociclib + Goserelin + NSAI (N = 248)**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 337)**
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Übelkeit (PT)				
Zahl der Patientinnen mit Ereignis (n, %)	106 (31,6)	28 (32,2)	78 (31,5)	66 (19,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis				
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [19,6; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI][*]	1,68 [1,23; 2,28]	1,62 [1,04; 2,54]	1,70 [1,22; 2,36]	–
p-Wert[**]	<0,001	0,032	0,001	–
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Haarausfall (PT)				
Zahl der Patientinnen mit Ereignis (n, %)	63 (18,8)	12 (13,8)	51 (20,6)	39 (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.]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI][*]	1,57 [1,05; 2,34]	1,21 [0,63; 2,32]	1,71 [1,13; 2,60]	–
p-Wert[**]	0,026	0,561	0,011	–
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Fieber (PT)				
Zahl der Patientinnen mit Ereignis (n, %)	51 (15,2)	10 (11,5)	41 (16,5)	27 (8,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis				
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI][*]	1,71 [1,07; 2,72]	1,36 [0,66; 2,82]	1,86 [1,14; 3,03]	–
p-Wert[**]	0,024	0,399	0,011	–

Verträglichkeit	**MONALEESA-7**			
Datenschnitt 20. August 2017	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 335)**	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen (N = 87)**	**Ribociclib + Goserelin + NSAI (N = 248)**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 337)**

[*] Hazard Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein) und vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein).

[**] p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Tests stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein) und vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein).

Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; FAS, Full Analysis Set; KI, Konfidenzintervall; n, Anzahl der Patientinnen mit einem Ereignis, N, Anzahl der Patientinnen in der FAS-Population; n. e., nicht erreicht; NSAI, nichtsteroidale Aromatasehemmer; PT, Preferred Term; SOC, System Organ Class

4.3.1.3.3 Subgruppenanalysen – RCT

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

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

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

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

Um die Vorgaben der Verfahrensordnung in Bezug auf die Untersuchung möglicher Effektmodifikationen durch Alter, Geschlecht[29], Krankheitsschwere bzw. -stadium sowie Zentrums- und Ländereffekte zu erfüllen, wurden für alle patientenrelevanten Endpunkte Subgruppenanalysen nach den folgenden Merkmalen durchgeführt:

- Alter (< 40 Jahre vs. ≥ 40 Jahre)
- Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie (keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie vs. Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie)
- Vorherige Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein)
- Leber- und/oder Lungenmetastasen (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-7 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 das progressionsfreie Überleben und das Tumoransprechen sowie für die Endpunkte aus dem Komplex „Verträglichkeit“ berichtet.

In den folgenden Abschnitten (Abschnitt 4.3.1.3.3.1 bis 4.3.1.3.3.11) 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 4.3.1.3.3.12.

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

4.3.1.3.3.1 Subgruppenanalysen zum Gesamtüberleben – RCT

Tabelle 4-64: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Interaktionstests

Endpunkt **Merkmal**	**Interaktionstest (p-Wert)**[+]
Gesamtüberleben	
Alter (< 40 Jahre vs. ≥ 40 Jahre)	0,588
Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie (keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie vs. Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie)	0,796
Vorherige Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein)	0,657
Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein)	0,882
Region (Europa/Australien vs. Nordamerika vs. Asien vs. Lateinamerika vs. andere)	0,399
[+] Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable	

4.3.1.3.3.2 Subgruppenanalysen zum progressionsfreien Überleben – RCT

Tabelle 4-65: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Interaktionstests

Endpunkt **Merkmal**	**Interaktionstest** **(p-Wert)**[+]
Progressionsfreien Überleben	
Alter (< 40 Jahre vs. ≥ 40 Jahre)	0,277[†]
Endokriner Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin)	0,842[†]
Baseline ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,877[†]
Rasse (asiatisch vs. nicht-asiatisch)	**0,024**[†]
Vorherige Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein)	0,976[†]
(Neo)adjuvante Chemotherapie (ja vs. nein)	0,060[†]
(Neo)adjuvante Hormontherapie (ja vs. nein)	0,313[†]
Östrogen-Rezeptor- und Progesteron-Rezeptor-Status (++ vs. andere)	0,525[†]
Region (Europa/Australien vs. Nordamerika vs. Asien vs. Lateinamerika vs. andere)	0,372[†]
Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein)	0,220[†]
Ausschließliches Vorliegen von Knochenläsionen (ja vs. nein)	0,503[†]
Anzahl Metastasen-Lokalisationen (< 3 vs. ≥ 3)	0,534[†]
Krankheitsfreies Intervall (de novo vs. ≤ 12 Monate vs. > 12 Monate)	0,297[†]
Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie (keine vorherige (neo)adjuvante Therapie vs. Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie vs. Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie)	0,728[†]
Ki67 durch IHC (niedrig [≤ 14% positive Zellen] vs. hoch [> 14% positive Zellen])	0,934[†]
Gesamt-Rb-Protein durch IHC (niedrig (<10% Perzentil) vs. hoch (≥ 10%))	0,236[†]
P16 Protein von IHC (≤ Median vs. > Median)	0,548[†]
CCND1 (Cyclin D1)-mRNA durch Nanostring (≤ Median vs. > Median)	0,389[†]
CDKN2A (p16) mRNA durch Nanostring (≤ Median vs. > Median)	0,438[†]
ESR1 (ER)-mRNA durch Nanostring (≤ Median vs. > Median)	0,585[†]
PIK3CA basierend auf ctDNA (mutiert vs. Wildtyp)	0,181[†]
ESR1 basierend auf ctDNA (mutiert vs. Wildtyp)	0,059[†]
Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie (keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie vs. Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie)	0,699
[+] Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable [†] a priori geplante Subgruppenanalyse	

Endpunkt **Merkmal**	**Interaktionstest** **(p-Wert)**[+]
Progressionsfreien Überleben	
Interaktionstests mit einem p-Wert < 0,05 sind fett markiert. Für diese Merkmale sind zusätzlich auch die Ergebnisse der einzelnen Subgruppen in Tabelle 4-66 dargestellt. Abkürzungen: CDK, Cyclin dependent kinase; ctDNA, Circulatin Tumor DNA; DNA, deoxyribonucleic acid; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; ESR1, Östrogenrezeptor 1; IHC, Immunhistochemie; mRNA, messenger Ribonukleinsäure; NSAI, nichtsteroidale Aromatasehemmer; PIK3K, Phosphoinositid-3-Kinasen; Rb, Retinoblastom	

Tabelle 4-66: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Ergebnisse der einzelnen Subgruppen

Endpunkt	**IA-Test**	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI**		**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI**		**Ribociclib vs. Placebo**
Merkmal **Subgruppe**	**p-Wert**[+]	**N**	**Median [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Median [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**HR [95 %-KI]**[*] **p-Wert**[**]
Progressionsfreien Überleben						
Rasse	0,024					
asiatisch		99	24,7 [19,19; n.e.] 33 (33,3)	99	10,9 [7,43; 14,52] 62 (62,6)	0,40 [0,26; 0,62] <0,001
nicht-asiatisch		200	22,1 [17,45; n.e.] 84 (42,0)	213	14,6 [12,55; 17,31] 112 (52,6)	0,66 [0,49; 0,88] 0,004

[+] Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable

[*] Hazard-Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein), vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein) und dem endokrinen Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin).

[**] p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein), vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein) und dem endokrinen Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin).

Abkürzungen: HR, Hazard Ratio; IA-Test, Interaktionstest; KI, Konfidenzintervall; N, Anzahl der Patientinnen; n.e., nicht erreicht; NSAI, nichtsteroidale Aromatasehemmer

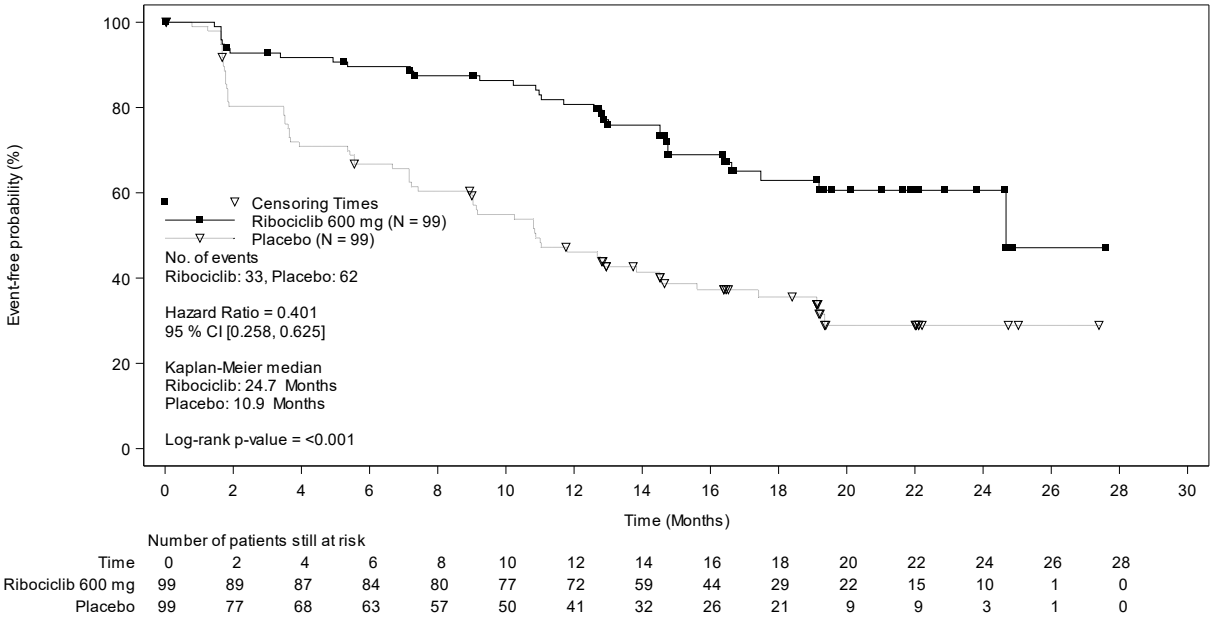


Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Rasse“: asiatisch

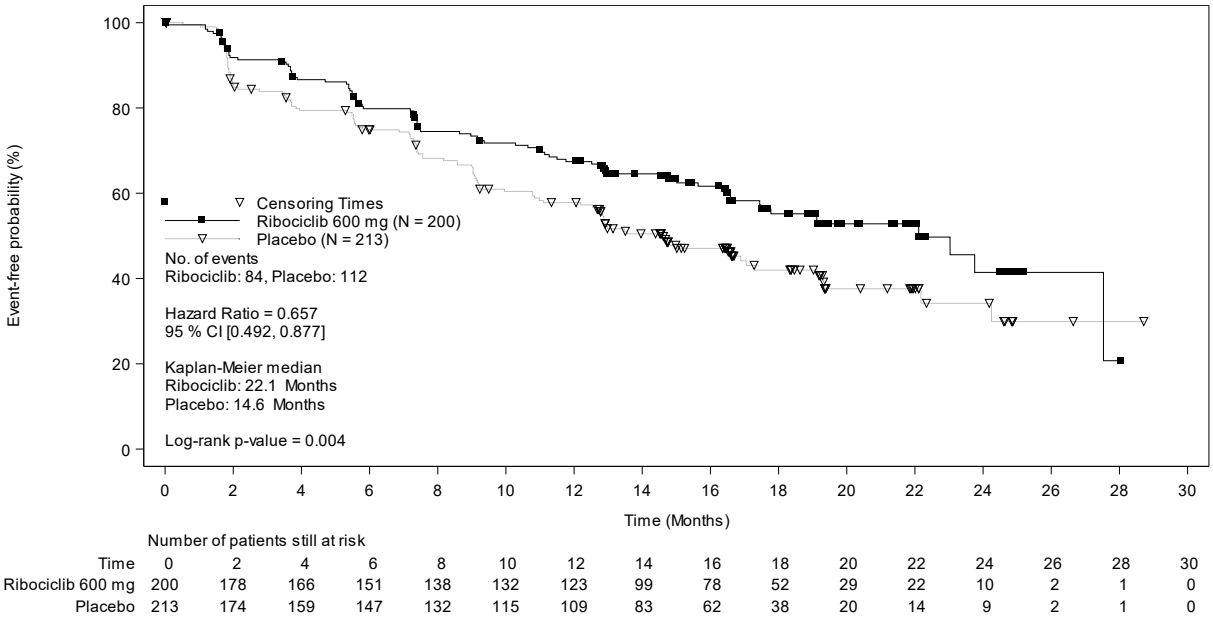


Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Rasse“: nicht-asiatisch

4.3.1.3.3.3 Subgruppenanalysen zum progressionsfreien Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie – RCT

Tabelle 4-67: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Interaktionstests

Endpunkt **Merkmal**	**Interaktionstest** **(p-Wert)**[+]
Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie	
Alter (< 40 Jahre vs. ≥ 40 Jahre)	0,672
Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie (keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie vs. Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie)	0,514
Vorherige Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein)	0,467
Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein)	0,176
Region (Europa/Australien vs. Nordamerika vs. Asien vs. Lateinamerika vs. andere)	**0,036**

[+] Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable

Interaktionstests mit einem p-Wert < 0,05 sind fett markiert. Für diese Merkmale sind zusätzlich auch die Ergebnisse der einzelnen Subgruppen in Tabelle 4-68 dargestellt.

Tabelle 4-68: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Ergebnisse der einzelnen Subgruppen

Endpunkt	**IA-Test**	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI**		**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI**		**Ribociclib vs. Placebo**
Merkmal **Subgruppe**	**p-Wert**[+]	**N**	**Median [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Median [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**HR [95 %-KI]**[*] **p-Wert**[**]
Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie						
Region	0,036					
Europa/Australien		136	n.e. [n.e.; n.e.] 30 (22,1)	139	28,2 [28,19; n.e.] 25 (18,0)	1,31 [0,76; 2,27] 0,334
Nordamerika		47	27,9 [27,86; n.e.] 12 (25,6)	50	n.e. [n.e.; n.e.] 8 (16,0)	1,68 [0,67; 4,23] 0,263
Asien		92	n.e. [n.e.; n.e.] 12 (13,0)	88	n.e. [n.e.; n.e.] 28 (31,8)	0,37 [0,19; 0,74] 0,004
Lateinamerika		31	n.e. [n.e.; n.e.] 5 (16,1)	25	n.e. [16,59; n.e.] 5 (20,0)	0,84 [0,21; 3,42] 0,809
andere		29	n.e. [19,84; n.e.] 4 (13,8)	35	25,6 [25,63; n.e.] 6 (17,1)	0,76 [0,19; 3,09] 0,699

[+] Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable

[*] Hazard-Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein), vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein) und dem endokrinen Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin).

[**] p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein), vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein) und dem endokrinen Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin).

Abkürzungen: HR, Hazard Ratio; IA-Test, Interaktionstest; KI, Konfidenzintervall; N, Anzahl der Patientinnen; n.e., nicht erreicht; NSAI, nichtsteroidale Aromatasehemmer

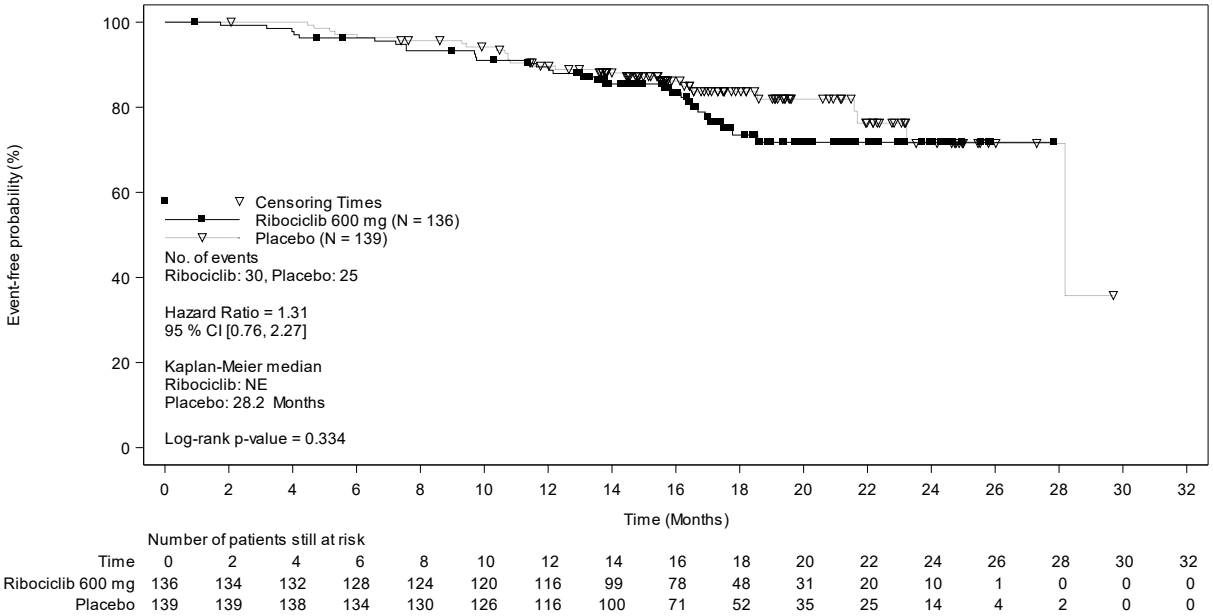


Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region“: Europa/Australien

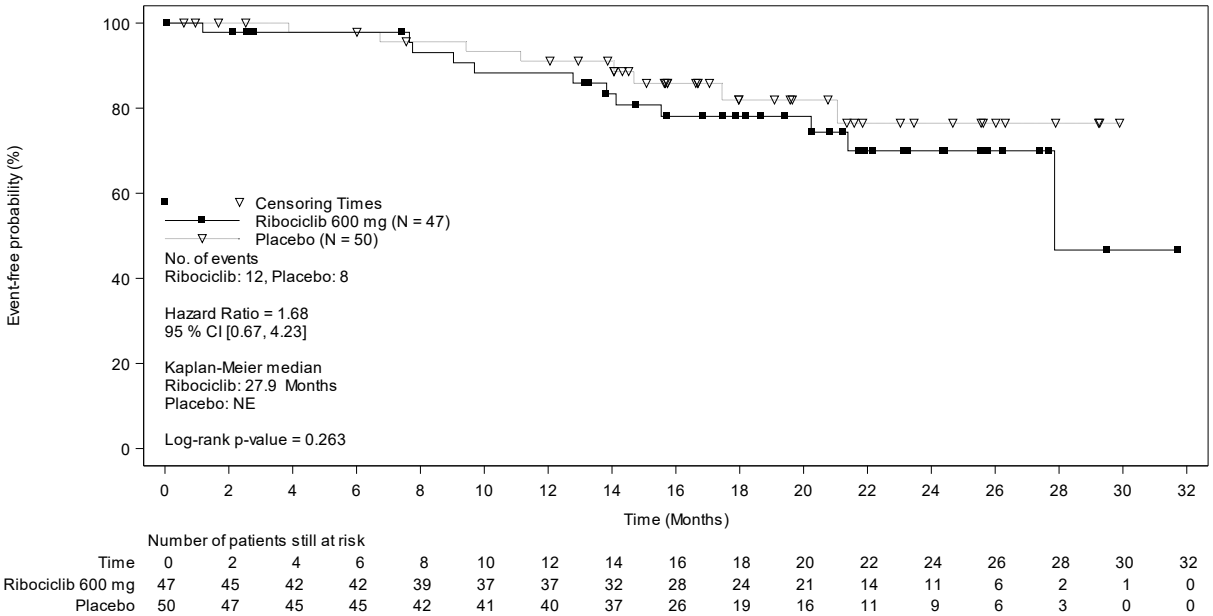


Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region“: Nordamerika

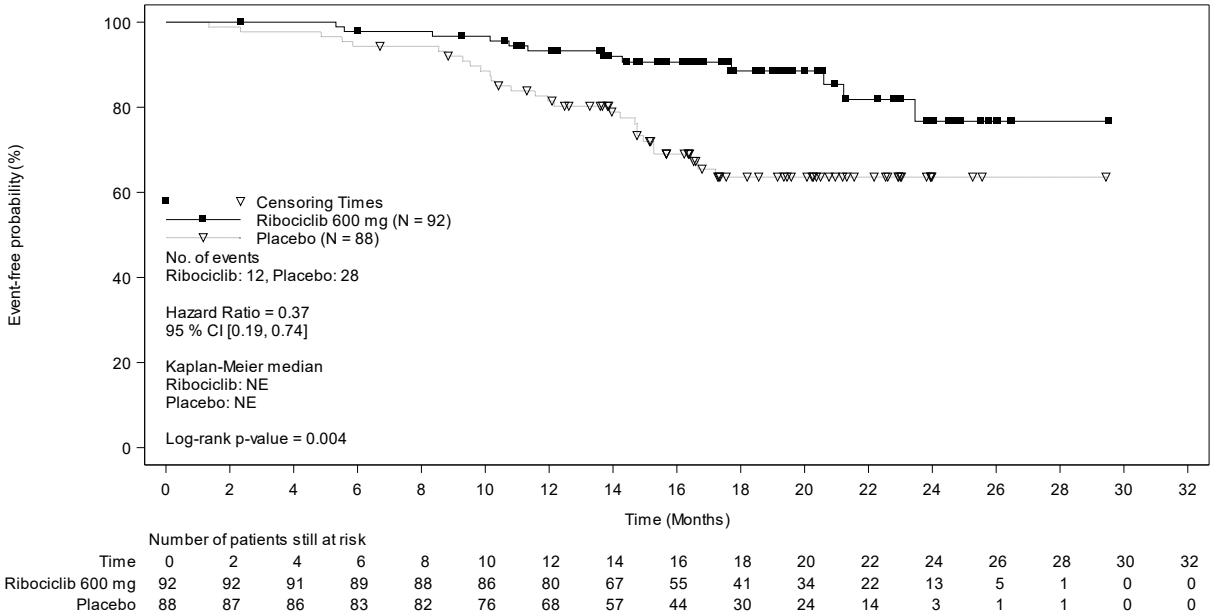


Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region“: Asien

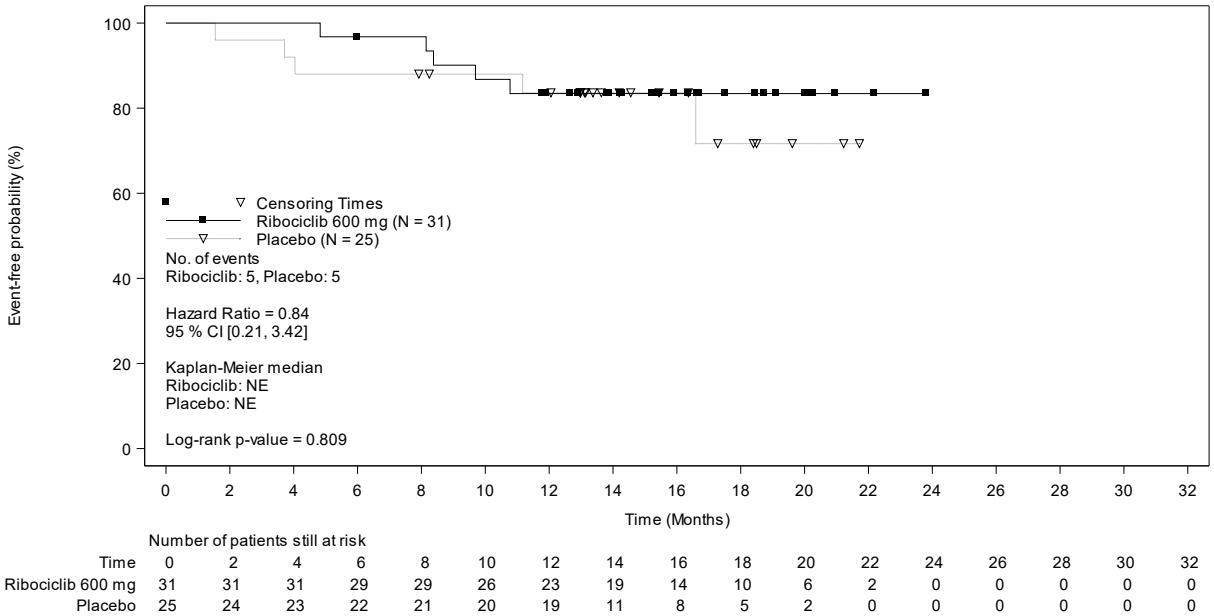


Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region“: Lateinamerika

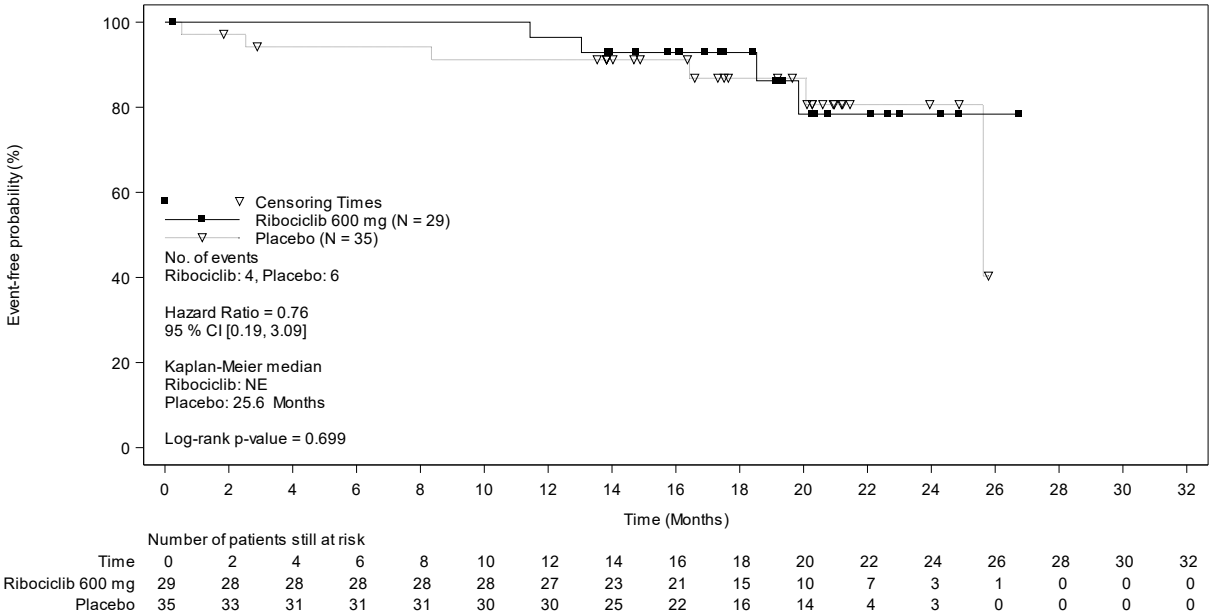


Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region“: andere

4.3.1.3.3.4 Subgruppenanalysen zur Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie – RCT

Tabelle 4-69: 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 (< 40 Jahre vs. ≥ 40 Jahre)	0,881
Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie (keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie vs. Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie)	0,804
Vorherige Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein)	0,588
Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein)	0,764
Region (Europa/Australien vs. Nordamerika vs. Asien vs. Lateinamerika vs. andere)	0,579
[+] Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable	

4.3.1.3.3.5 Subgruppenanalysen zum Tumoransprechen – RCT

Tabelle 4-70: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Tumoransprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Interaktionstests

Endpunkt **Merkmal**	**Interaktionstest (p-Wert)**[+]
Gesamtansprechrate (ORR)	
Alter (< 40 Jahre vs. ≥ 40 Jahre)	0,781
Endokriner Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin)	0,608[†]
Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie (keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie vs. Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie)	0,333
Vorherige Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein)	0,395
Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein)	0,128
Region (Europa/Australien vs. Nordamerika vs. Asien vs. Lateinamerika vs. andere)	0,832

[+] Basierend auf einer Erweiterung des logistischen Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable

[†] a priori geplante Subgruppenanalyse

Abkürzungen: NSAI, nichtsteroidale Aromatasehemmer; ORR, objective response rate

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

Tabelle 4-71: 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**	**Schlaflosig-keit**	**Appetit-verlust**	**Obstipation**	**Diarrhö**
Alter (< 40 Jahre vs. ≥ 40 Jahre)	0,996	0,174	0,349	0,371	0,953	0,329	0,373	0,995
Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie (keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie vs. Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie)	**0,022**	0,974	0,132	0,197	0,075	0,290	0,731	0,559
Vorherige Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein)	0,656	0,988	0,381	0,802	0,350	0,963	0,988	1,000
Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein)	0,092	0,349	0,195	0,912	0,178	0,274	0,407	0,992
Region (Europa/Australien vs. Nordamerika vs. Asien vs. Lateinamerika vs. andere)	0,340	0,967	0,197	0,717	0,522	0,504	0,499	1,000

[+] Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable

[++]Eine Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.

Interaktionstests mit einem p-Wert < 0,05 sind fett markiert. Für diese Merkmale sind zusätzlich auch die Ergebnisse der einzelnen Subgruppen in Tabelle 4-72 dargestellt.

Abkürzung: EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30

Tabelle 4-72: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Ergebnisse der einzelnen Subgruppen

Endpunkt	**IA-Test**	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI**		**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI**		**Ribociclib vs. Placebo**
Merkmal **Subgruppe**	**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						
Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie	0,022					
keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie		233	24,9 [22,1; n.e.] 64 (27,5)	231	24,9 [22,1; n.e.] 55 (23,8)	0,89 [0,61; 1,28] 0,529
Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie		100	27,7 [19,4; 27,7] 22 (22,0)	105	16,6 [10,9; n.e.] 38 (36,2)	0,41 [0,24; 0,71] 0,001

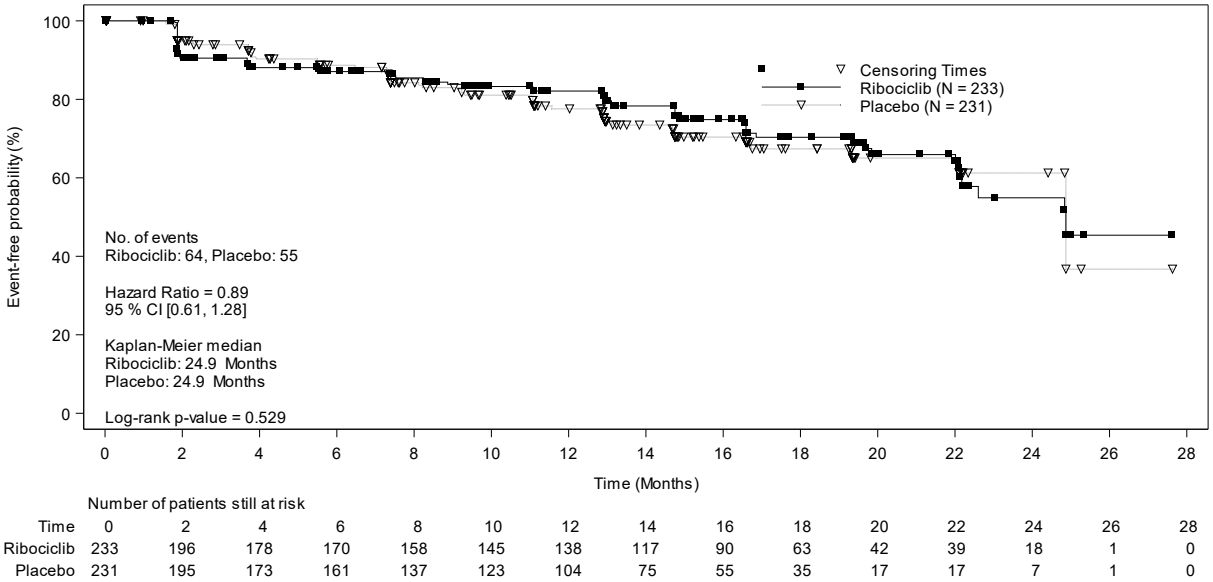
[+] Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable

[++]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 Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein), vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein) und dem endokrinen Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin).

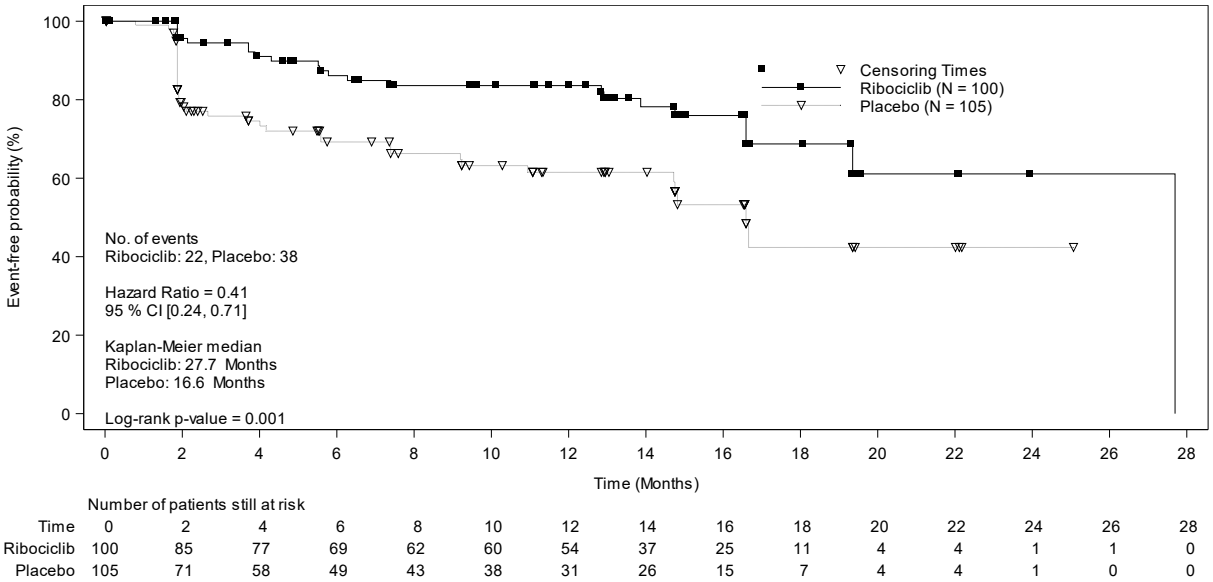
[**] p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein), vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein) und dem endokrinen Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin).

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR, Hazard Ratio; IA-Test, Interaktionstest; KI, Konfidenzintervall; N, Anzahl der Patientinnen; n. e., nicht erreicht; NSAI, nichtsteroidale Aromatasehemmer



Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
Ribociclib	233	196	178	170	158	145	138	117	90	63	42	39	18	1	0
Placebo	231	195	173	161	137	123	104	75	55	35	17	17	7	1	0

Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Fatigue“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie



Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
Ribociclib	100	85	77	69	62	60	54	37	25	11	4	4	1	1	0
Placebo	105	71	58	49	43	38	31	26	15	7	4	4	1	0	0

Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30): Fatigue“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie

4.3.1.3.3.7 Subgruppenanalysen zur Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23) – RCT

Tabelle 4-73: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Interaktionstests

Endpunkt **Merkmal**	**Interaktionstest (p-Wert)**[+]			
Zeit bis zur Verschlechterung[++] **der Krankheitssymptomatik**				
EORTC QLQ-BR23	**Nebenwirkungen der systemischen Therapie**	**Brustsymptome**	**Armsymptome**	**Belastung durch Haarausfall**
Alter (< 40 Jahre vs. ≥ 40 Jahre)	0,355	0,071	0,725	0,978
Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie (keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie vs. Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie)	0,857	0,316	0,828	0,858
Vorherige Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein)	0,579	0,852	0,257	0,542
Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein)	0,334	0,899	0,718	0,391
Region (Europa/Australien vs. Nordamerika vs. Asien vs. Lateinamerika vs. andere)	0,225	0,805	0,236	0,872

[+]Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable

[++] Eine Zunahme des Scores um 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.

Abkürzung: EORTC QLQ-BR23, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23

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

Tabelle 4-74: 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**	
Alter (< 40 Jahre vs. ≥ 40 Jahre)	0,622
Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie (keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie vs. Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie)	**0,014**
Vorherige Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein)	0,380
Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein)	0,811
Region (Europa/Australien vs. Nordamerika vs. Asien vs. Lateinamerika vs. andere)	0,444

[+] Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable

[++] Eine Verminderung des Scores um mindestens 7 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.

Interaktionstests mit einem p-Wert < 0,05 sind fett markiert. Für diese Merkmale sind zusätzlich auch die Ergebnisse der einzelnen Subgruppen in Tabelle 4-75 dargestellt.

Abkürzungen: EQ-5D, EuroQoL 5 Dimensionen Questionnaire; VAS, Visual analogue scale

Tabelle 4-75: Subgruppenanalysene für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Ergebnisse der einzelnen Subgruppen

Endpunkt **Merkmal** **Subgruppe**	**IA-Test** **p-Wert**[+]	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI** **N**	**Median [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI** **N**	**Median [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**Ribociclib vs. Placebo** **HR [95 %-KI]**[*] **p-Wert**[**]
Zeit bis zur Verschlechterung[++] **des Gesundheitszustandes**						
Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie	0,014					
keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie		233	n.e. [22,0; n.e.] 61 (26,2)	231	18,4 [14,8; 23,0] 84 (36,4)	0,50 [0,36; 0,71] <0,001
Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie		100	18,1 [12,9; n.e.] 38 (38,0)	105	22,2 [14,8; n.e.] 30 (28,6)	1,13 [0,69, 1,85] 0,614

[+] Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable

[++] Eine Verminderung des Scores um mindestens 7 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.

[*] Hazard-Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein), vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein) und dem endokrinen Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin).

[**] p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein), vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein) und dem endokrinen Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin).

Abkürzungen: EQ-5D, EuroQoL 5 Dimensionen Questionnaire; HR, Hazard Ratio; IA-Test, Interaktionstest; KI, Konfidenzintervall; N, Anzahl der Patientinnen; n. e., nicht erreicht; NSAI, nichtsteroidale Aromatasehemmer; VAS, Visual analogue scale

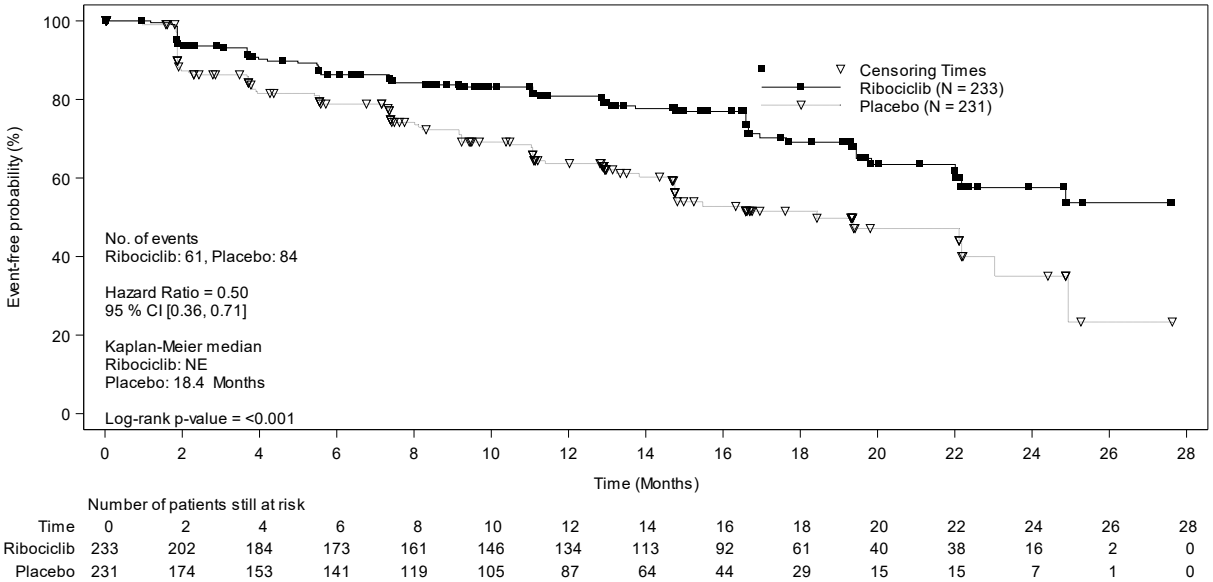


Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie

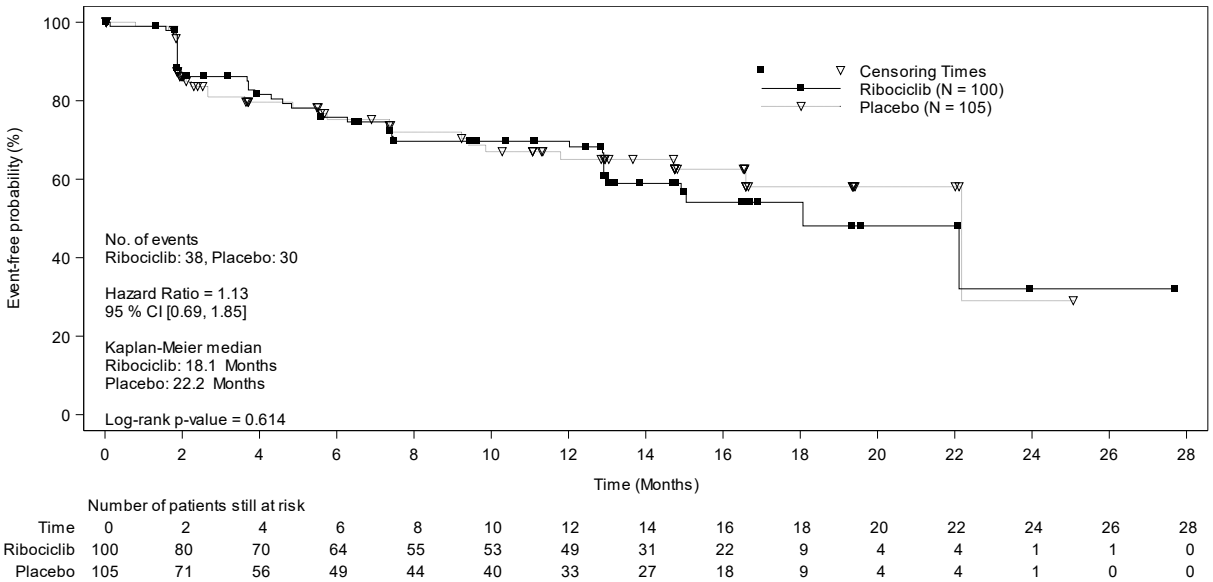


Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie

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

Tabelle 4-76: 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 (< 40 Jahre vs. ≥ 40 Jahre)	0,793	0,734	0,318	0,559	0,239	0,427
Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie (keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie vs. Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie)	0,795	0,932	0,933	0,341	0,179	0,799
Vorherige Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein)	0,819	0,544	0,148	0,702	0,950	0,547
Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein)	0,876	0,159	0,280	0,420	0,282	0,268
Region (Europa/Australien vs. Nordamerika vs. Asien vs. Lateinamerika vs. andere)	0,410	0,274	0,727	0,997	0,424	0,671

[+] Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable

[++] Eine Verminderung des Scores um 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.

Abkürzung: EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30

4.3.1.3.3.10 Subgruppenanalysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23) – RCT

Tabelle 4-77: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Interaktionstests

Endpunkt **Merkmal**	**Interaktionstest (p-Wert)**[+]			
Zeit bis zur Verschlechterung[++] **der gesundheitsbezogenen Lebensqualität**				
EORTC QLQ-BR23	**Körperbild**	**Sexuelle Funktion**	**Sexueller Genuss**	**Zukunftsperspektive**
Alter (< 40 Jahre vs. ≥ 40 Jahre)	0,338	0,786	0,509	0,711
Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie (keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie vs. Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie)	0,377	0,799	0,566	0,256
Vorherige Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein)	0,788	0,638	0,064	0,913
Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein)	0,997	0,600	0,464	0,515
Region (Europa/Australien vs. Nordamerika vs. Asien vs. Lateinamerika vs. andere)	0,404	0,043[*]	0,894	0,477

[+] Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable

[++] Eine Verminderung des Scores um 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.

[*] Der Interaktions-p-Wert nimmt einen Wert < 0,05 an. Für keine der fünf Subgruppen (Europa/Australien vs. Nordamerika vs. Asien vs. Lateinamerika vs. andere) 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.

Abkürzungen: EORTC QLQ-BR23, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23

4.3.1.3.3.11 Subgruppenanalysen zur Verträglichkeit – RCT

Tabelle 4-78: 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 (< 40 Jahre vs. ≥ 40 Jahre)	0,800[†]
Endokriner Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin)	0,604[†]
Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie (keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie vs. Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie)	0,796
Vorherige Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein)	0,899[†]
Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein)	**0,044**
Rasse (asiatisch vs. nicht-asiatisch)	0,186[†]
Region (Europa/Australien vs. Nordamerika vs. Asien vs. Lateinamerika vs. andere)	**0,001**[†]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	
Alter (< 40 Jahre vs. ≥ 40 Jahre)	0,765[†]
Endokriner Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin)	0,070[†]
Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie (keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie vs. Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie)	0,213
Vorherige Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein)	0,404[†]
Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein)	0,414
Rasse (asiatisch vs. nicht-asiatisch)	0,525[†]
Region (Europa/Australien vs. Nordamerika vs. Asien vs. Lateinamerika vs. andere)	0,904[†]
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch* führten	
Alter (< 40 Jahre vs. ≥ 40 Jahre)	0,101[†]
Endokriner Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin)	0,641[†]
Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie (keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie vs. Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie)	0,470
Vorherige Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein)	0,164[†]
Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein)	0,531
Rasse (asiatisch vs. nicht-asiatisch)	0,462[†]
Region (Europa/Australien vs. Nordamerika vs. Asien vs. Lateinamerika vs. andere)	0,588[†]
[+] Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable	

Endpunkt **Merkmal**	**Interaktionstest** **(p-Wert)** [+]
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)	

[++] Therapieabbruch definiert als Beendigung der Therapie mit Ribociclib bzw. Placebo, eine alleinige Beendigung der Tamoxifen/NSAI-Behandlung war im Rahmen der Studie nicht gestattet.

[†] a priori geplante Subgruppenanalyse

Interaktionstests mit einem p-Wert < 0,05 sind fett markiert. Für diese Merkmale sind zusätzlich auch die Ergebnisse der einzelnen Subgruppen in Tabelle 4-79 dargestellt.

Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; NSAI, nichtsteroidale Aromatasehemmer

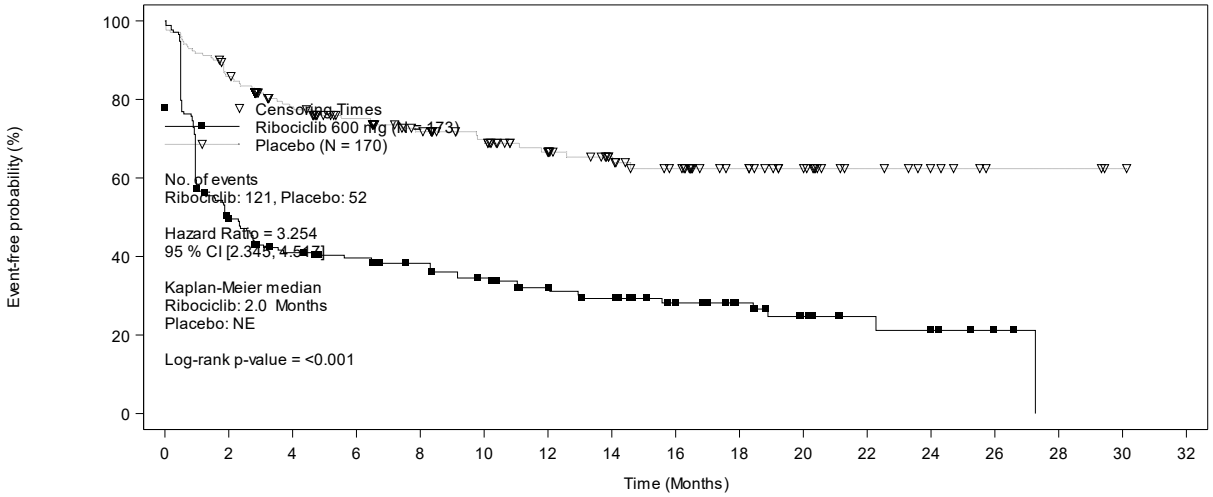
Tabelle 4-79: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse unterschiedlichen Schweregrads: Ergebnisse der einzelnen Subgruppen

Endpunkt	**IA-Test**	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI**		**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI**		**Ribociclib vs. Placebo**
Merkmal **Subgruppe**	**p-Wert**[+]	**N**	**Median [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Median [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**HR [95 %-KI]**[*] **p-Wert**[**]
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)						
Leber- und/oder Lungenmetastasen	0,044					
ja		173	2,0 [0,99; 3,09] 121 (69,9)	170	n.e. [n.e.; n.e.] 52 (30,6)	3,25 [2,35; 4,52] <0,001
nein		162	1,0 [0,95; 1,87] 136 (84,0)	167	n.e. [23,13; n.e.] 48 (28,7)	5,40 [3,87; 7,54] <0,001
Region	0,001					
Europa/Australien		136	1,9 [0,95; 3,71] 101 (74,3)	139	n.e. [23,16; n.e.] 27 (19,4)	7,59 [4,77; 12,08] <0,001
Nordamerika		47	1,6 [0,95; 2,73] 37 (78,7)	50	14,4 [6,44; n.e.] 21 (42,0)	3,21 [1,74; 5,90] <0,001
Asien		92	1,0 [0,89; 0,99] 79 (85,9)	88	n.e. [17,48; n.e.] 24 (27,3)	6,52 [3,97; 10,70] <0,001
Lateinamerika		31	2,7 [0,95; 16,66] 20 (64,5)	25	n.e. [2,79; n.e.] 10 (40,0)	1,96 [0,88; 4,33] 0,092
andere		29	7,4 [0,99; 15,18] 20 (69,0)	35	12,9 [4,63; n.e.] 18 (51,4)	1,46 [0,75; 2,86] 0,249

[+] Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable

[*] Hazard-Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein), vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein) und dem endokrinen Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin) bzw.

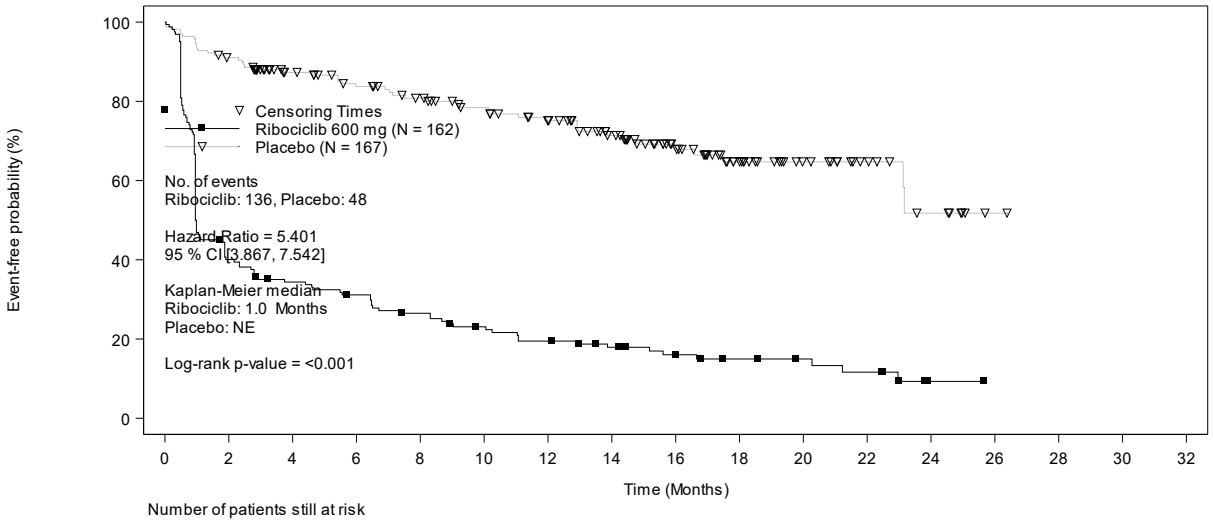
Endpunkt **Merkmal** **Subgruppe**	**IA-Test** **p-Wert**[+]	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI** **N**	**Median [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI** **N**	**Median [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**Ribociclib vs. Placebo** **HR [95 %-KI]**[*] **p-Wert**[**]
bei der Subgruppenanalyse zum Merkmal „Leber- und/oder Lungenmetastasen“ stratifiziert nach vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein) und dem endokrinen Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin). [**] p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein), vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein) und dem endokrinen Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin) bzw. bei der Subgruppenanalyse zum Merkmal „Leber- und/oder Lungenmetastasen“ stratifiziert nach vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein) und dem endokrinen Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin). Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR, Hazard Ratio; IA-Test, Interaktionstest; KI, Konfidenzintervall; N, Anzahl der Patientinnen; n. e., nicht erreicht; NSAI, nichtsteroidale Aromatasehemmer						



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32
Ribociclib 600 mg	173	83	63	58	52	44	36	31	24	18	11	7	6	2	0	0	0
Placebo	170	144	109	94	81	71	58	46	38	27	20	11	7	3	3	1	0

Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Leber- und/oder Lungenmetastasen“: ja



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32
Ribociclib 600 mg	162	64	53	47	39	32	27	22	17	11	9	7	1	0	0	0	0
Placebo	167	150	127	116	107	97	87	71	51	34	21	13	7	1	0	0	0

Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Leber- und/oder Lungenmetastasen“: nein

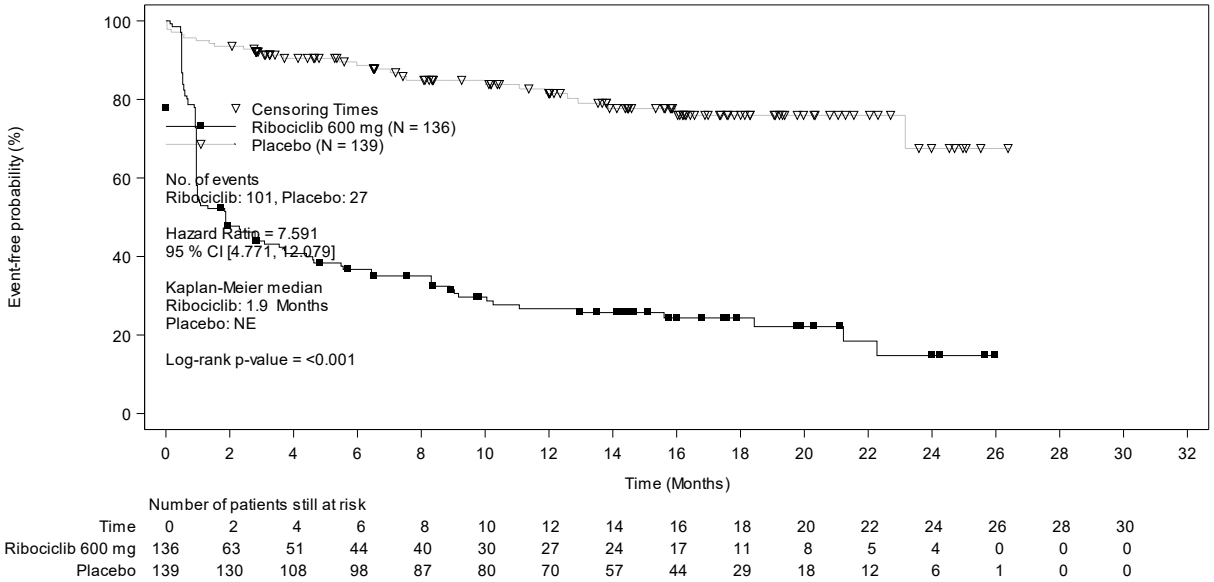


Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region“: Europa/Australien

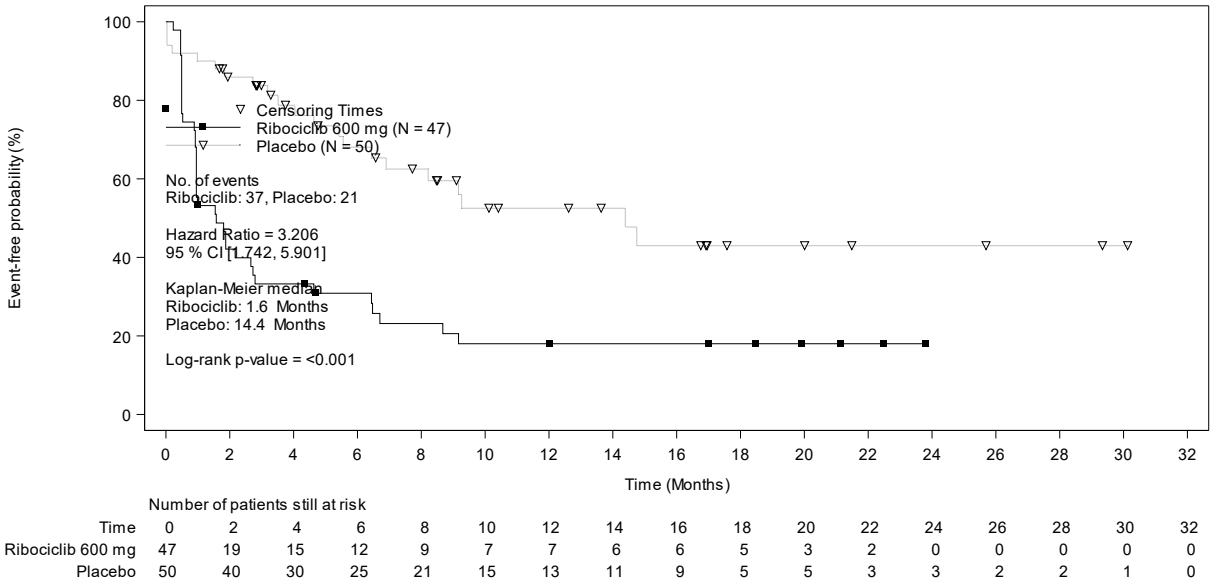


Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region“: Nordamerika

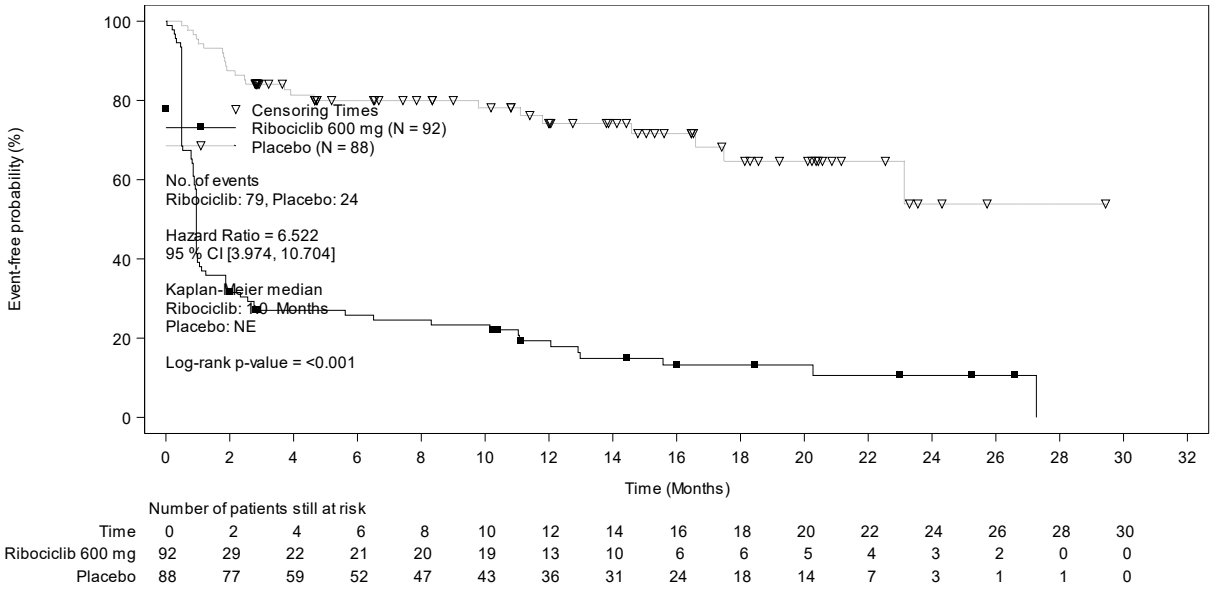


Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region“: Asien

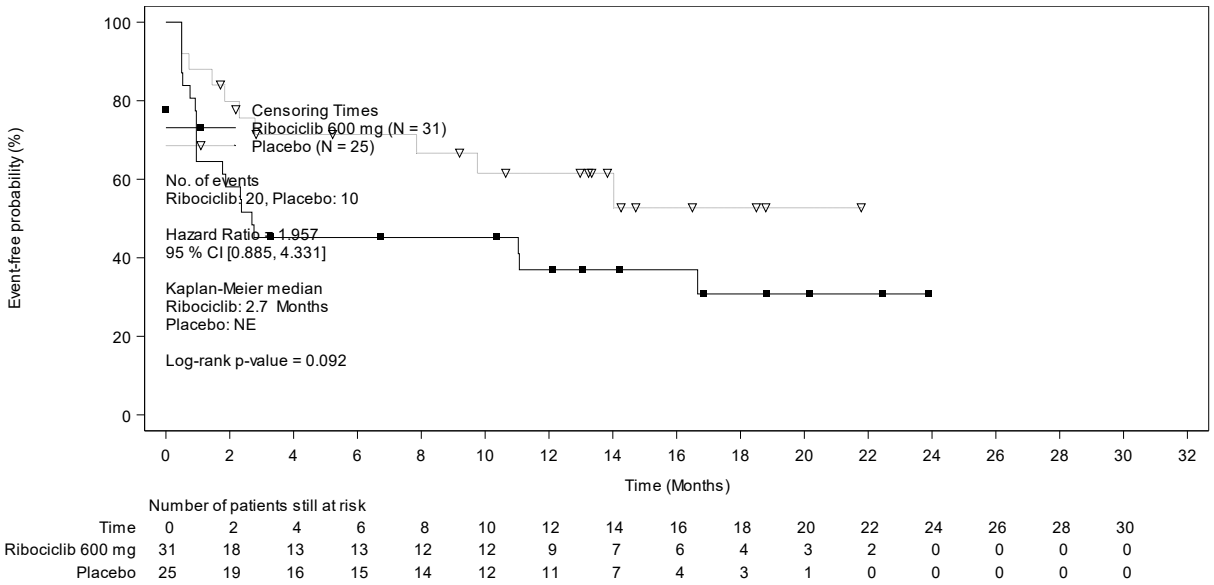


Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region“: Lateinamerika

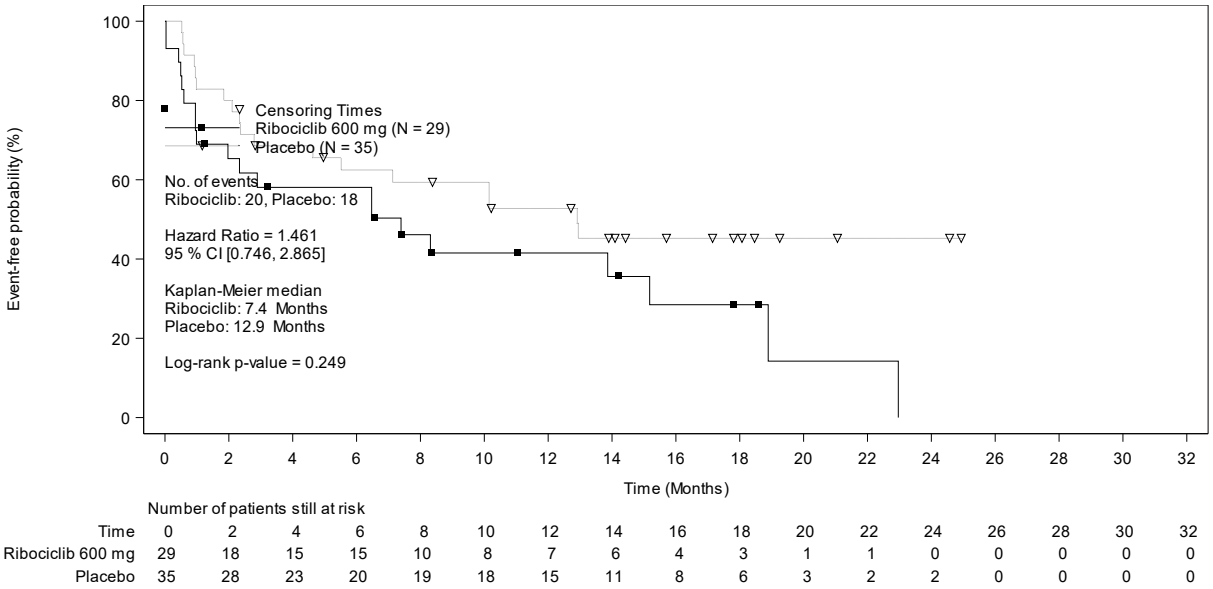


Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region“: andere

Tabelle 4-80: 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 (< 40 Jahre vs. ≥ 40 Jahre)	0,546[†]
Endokriner Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin)	0,198[†]
Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie (keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie vs. Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie)	0,626
Vorherige Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein)	0,546[†]
Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein)	0,677
Rasse (asiatisch vs. nicht-asiatisch)	0,717[†]
Region (Europa/Australien vs. Nordamerika vs. Asien vs. Lateinamerika vs. andere)	0,072[†]
Untersuchungen (SOC, CTCAE-Grad 3/4)	
Alter (< 40 Jahre vs. ≥ 40 Jahre)	0,470[†]
Endokriner Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin)	0,354[†]
Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie (keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie vs. Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie)	0,690

Endpunkt **Merkmal**	**Interaktionstest** **(p-Wert)**[+]
Vorherige Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein)	0,261[†]
Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein)	0,291
Rasse (asiatisch vs. nicht-asiatisch)	0,231[†]
Region (Europa/Australien vs. Nordamerika vs. Asien vs. Lateinamerika vs. andere)	0,200[†]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	
Alter (< 40 Jahre vs. ≥ 40 Jahre)	0,500[†]
Endokriner Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin)	0,612[†]
Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie (keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie vs. Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie)	0,991
Vorherige Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein)	0,426[†]
Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein)	0,559
Rasse (asiatisch vs. nicht-asiatisch)	0,906[†]
Region (Europa/Australien vs. Nordamerika vs. Asien vs. Lateinamerika vs. andere)	**0,012**[†]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, CTCAE-Grad 3/4)	
Alter (< 40 Jahre vs. ≥ 40 Jahre)	0,732[†]
Endokriner Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin)	0,796[†]
Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie (keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie vs. Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie)	0,991
Vorherige Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein)	0,989[†]
Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein)	0,734
Rasse (asiatisch vs. nicht-asiatisch)	0,557[†]
Region (Europa/Australien vs. Nordamerika vs. Asien vs. Lateinamerika vs. andere)	0,994[†]
Erkrankungen der Leber und Gallenblase (SOC)	
Alter (< 40 Jahre vs. ≥ 40 Jahre)	0,167[†]
Endokriner Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin)	0,572[†]
Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie (keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie vs. Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie)	0,261
Vorherige Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein)	0,988[†]
Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein)	0,502
Rasse (asiatisch vs. nicht-asiatisch)	0,241[†]
Region (Europa/Australien vs. Nordamerika vs. Asien vs. Lateinamerika vs. andere)	0,905[†]

Endpunkt **Merkmal**	**Interaktionstest** **(p-Wert)**[+]
Herzerkrankungen (SOC)	
Alter (< 40 Jahre vs. ≥ 40 Jahre)	0,172[†]
Endokriner Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin)	0,086[†]
Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie (keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie vs. Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie)	0,310
Vorherige Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein)	0,431[†]
Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein)	0,500
Rasse (asiatisch vs. nicht-asiatisch)	0,965[†]
Region (Europa/Australien vs. Nordamerika vs. Asien vs. Lateinamerika vs. andere)	0,976[†]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)	
Alter (< 40 Jahre vs. ≥ 40 Jahre)	0,665[†]
Endokriner Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin)	0,732[†]
Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie (keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie vs. Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie)	0,629
Vorherige Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein)	0,931[†]
Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein)	0,326
Rasse (asiatisch vs. nicht-asiatisch)	0,294[†]
Region (Europa/Australien vs. Nordamerika vs. Asien vs. Lateinamerika vs. andere)	0,359[†]
Übelkeit (PT)	
Alter (< 40 Jahre vs. ≥ 40 Jahre)	0,298[†]
Endokriner Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin)	0,701[†]
Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie (keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie vs. Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie)	0,196
Vorherige Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein)	0,909[†]
Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein)	0,184
Rasse (asiatisch vs. nicht-asiatisch)	0,152[†]
Region (Europa/Australien vs. Nordamerika vs. Asien vs. Lateinamerika vs. andere)	0,757[†]

Endpunkt **Merkmal**	**Interaktionstest** **(p-Wert)**[+]
Haarausfall (PT)	
Alter (< 40 Jahre vs. ≥ 40 Jahre)	0,646[†]
Endokriner Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin)	0,547[†]
Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie (keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie vs. Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie)	**0,017**
Vorherige Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein)	0,645[†]
Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein)	0,929
Rasse (asiatisch vs. nicht-asiatisch)	**0,030**[†]
Region (Europa/Australien vs. Nordamerika vs. Asien vs. Lateinamerika vs. andere)	**0,036**[†]
Fieber (PT)	
Alter (< 40 Jahre vs. ≥ 40 Jahre)	0,358[†]
Endokriner Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin)	**0,048**[†]
Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie (keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie vs. Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie)	0,633
Vorherige Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein)	0,194[†]
Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein)	0,114
Rasse (asiatisch vs. nicht-asiatisch)	0,383[†]
Region (Europa/Australien vs. Nordamerika vs. Asien vs. Lateinamerika vs. andere)	0,587[†]

[+] Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable

[†] a priori geplante Subgruppenanalyse

Interaktionstests mit einem p-Wert < 0,05 sind fett markiert. Für diese Merkmale sind zusätzlich auch die Ergebnisse der einzelnen Subgruppen in Tabelle 4-81 dargestellt.

Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; NSAI, nichtsteroidale Aromatasehemmer; PT, Preferred Term; SOC, System Organ Class

Tabelle 4-81: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Spezifische unerwünschte Ereignisse: Ergebnisse der einzelnen Subgruppen

Endpunkt	**IA-Test**	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI**		**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI**		**Ribociclib vs. Placebo**
Merkmal **Subgruppe**	**p-Wert**[+]	**N**	**Median [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Median [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**HR [95 %-KI]**[*] **p-Wert**[**]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)						
Region	0,012					
Europa/Australien		136	12,2 [9,86; 17,05] 71 (52,2)	139	16,9; [10,68; n.e.] 55 (39,6)	1,10 [0,77; 1,58] 0,602
Nordamerika		47	9,1 [3,45; 12,81] 28 (59,6)	50	16,6 [7,36; 27, 63] 19 (38,0)	1,82 [0,98; 3,38] 0,053
Asien		92	n.e. [16,16; n.e.] 35 (38,0)	88	n.e. [16,62; n.e.] 26 (29,5)	1,01 [0,59; 1,72] 0,969
Lateinamerika		31	n.e. [11,50; n.e.] 11 (35,5)	25	7,2 [3,32; 10,22] 16 (64,0)	0,27 [0,11; 0,65] 0,002
andere		29	20,3 [8,77; n.e.] 11 (37,9)	35	n.e. [16,59; n.e.] 8 (22,9)	1,25 [0,45; 3,49] 0,665

Endpunkt **Merkmal** **Subgruppe**	**IA-Test** **p-Wert**[+]	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI** **N**	**Median [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI** **N**	**Median [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**Ribociclib vs. Placebo** **HR [95 %-KI]**[*] **p-Wert**[**]
Haarausfall (PT)						
Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie	0,017					
keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie		233	n.e. [n.e.; n.e.] 31 (13,3)	231	n.e. [n.e.; n.e.] 28 (12,1)	1,07 [0,64; 1,78] 0,806
Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie		100	n.e. [18,43; n.e.] 32 (32,0)	105	n.e. [n.e.; n.e.] 11 (10,5)	2,78 [1,40; 5,54] 0,002
Rasse	0,030					
asiatisch		99	n.e. [n.e.; n.e.] 20 (20,2)	99	n.e. [n.e.; n.e.] 20 (20,2)	0,87 [0,46; 1,62] 0,652
nicht-asiatisch		200	n.e. [n.e.; n.e.] 35 (17,5)	213	n.e. [n.e.; n.e.] 15 (7,0)	2,41 [1,31; 4,42] 0,003

Endpunkt	**IA-Test**	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI**		**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI**		**Ribociclib vs. Placebo**
Merkmal **Subgruppe**	**p-Wert**[+]	**N**	**Median [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Median [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**HR [95 %-KI]**[*] **p-Wert**[**]
Region	0,036					
Europa/Australien		136	n.e. [n.e.; n.e.] 30 (22,1)	139	n.e. [n.e.; n.e.] 9 (6,5)	3,70 [1,75; 7,82] <0,001
Nordamerika		47	n.e. [18,43; n.e.] 10 (21,3)	50	n.e. [n.e.; n.e.] 7 (14,0)	1,25 [0,47; 3,34] 0,655
Asien		92	n.e. [n.e.; n.e.] 17 (18,5)	88	n.e. [n.e.; n.e.] 20 (22,7)	0,68 [0,35; 1,30] 0,244
Lateinamerika		31	n.e. [n.e.; n.e.] 2 (6,5)	25	n.e. [n.e.; n.e.] 1 (4,0)	2,03 [0,18; 23,54] 0,564
andere		29	n.e. [n.e.; n.e.] 4 (13,8)	35	n.e. [n.e.; n.e.] 2 (5,7)	2,62 [0,44; 15,60] 0,277
Fieber (PT)						
Endokriner Kombinations-partner	0,048					
Tamoxifen und Goserelin		87	n.e. [n.e.; n.e.] 10 (11,5)	90	n.e. [n.e.; n.e.] 11 (12,2)	0,83 [0,35; 1,97] 0,676
NSAI und Goserelin		248	n.e. [n.e.; n.e.] 41 (16,5)	247	n.e. [n.e.; n.e.] 16 (6,5)	2,30 [1,29; 4,11] 0,004

[+] Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable

[*] Hazard-Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein), vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein) und dem endokrinen Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin) bzw.

Endpunkt **Merkmal** **Subgruppe**	**IA-Test** **p-Wert**[+]	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI** **N**	**Median [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI** **N**	**Median [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**Ribociclib vs. Placebo** **HR [95 %-KI]**[*] **p-Wert**[**]
bei der Subgruppenanalyse zum Merkmal „endokriner Kombinationspartner“ stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein) und vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein). [**] p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein), vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein) und dem endokrinen Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin) bzw. bei der Subgruppenanalyse zum Merkmal „endokriner Kombinationspartner“ stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein) und vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein). Abkürzungen: HR, Hazard Ratio; IA-Test, Interaktionstest; KI, Konfidenzintervall; N, Anzahl der Patientinnen; n. e., nicht erreicht; NSAI, nichtsteroidale Aromatasehemmer; PT, Preferred Term; SOC, System Organ Class						

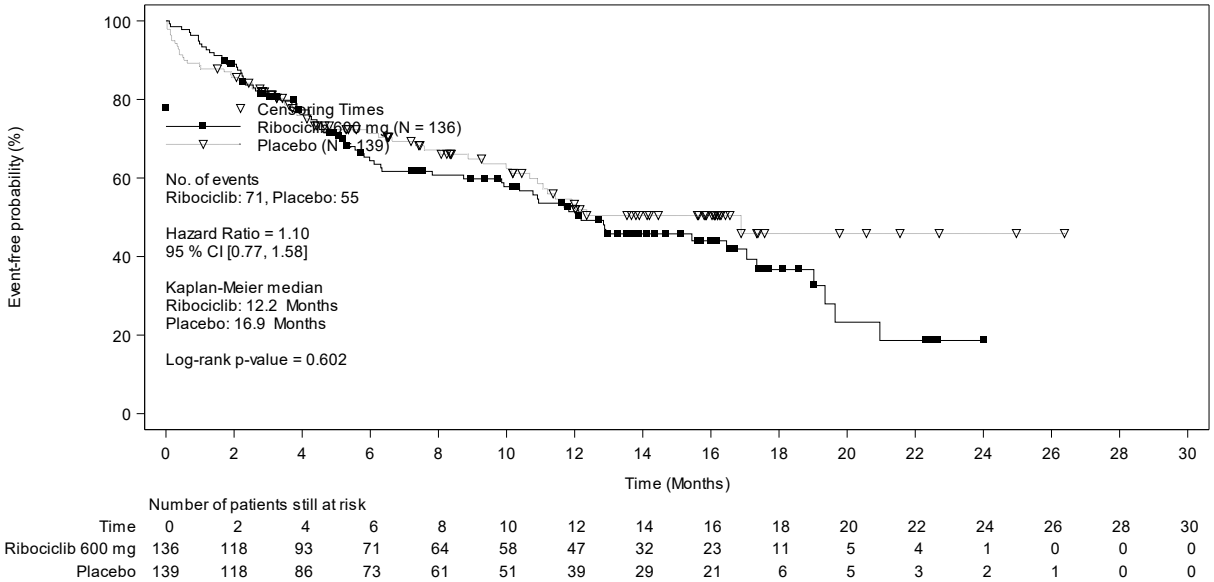


Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region“: Europa/Australien

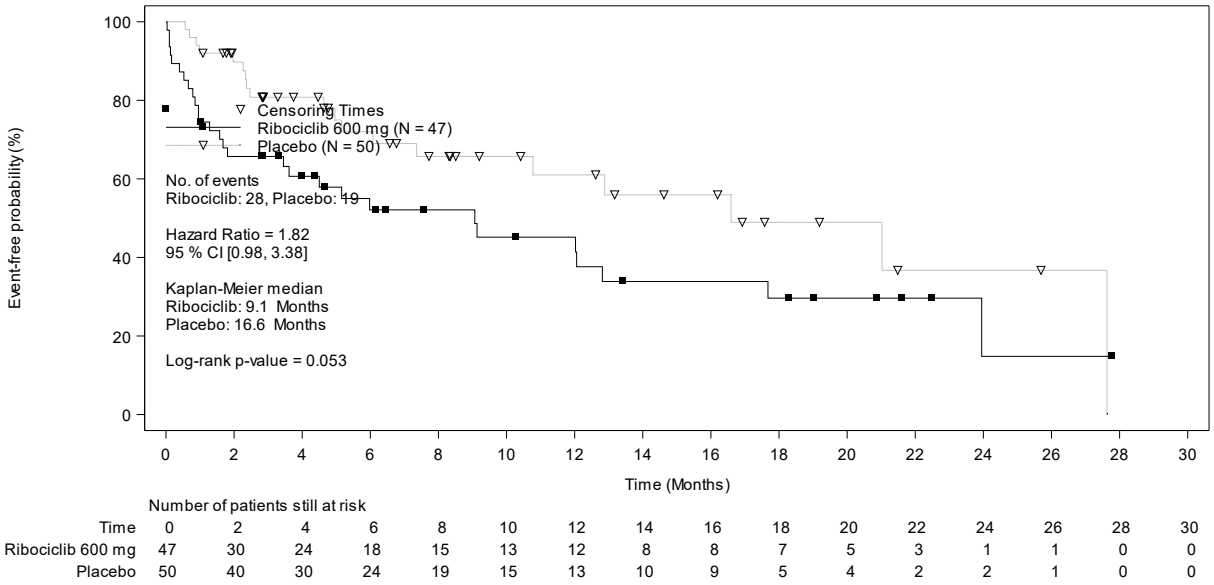


Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region“: Nordamerika

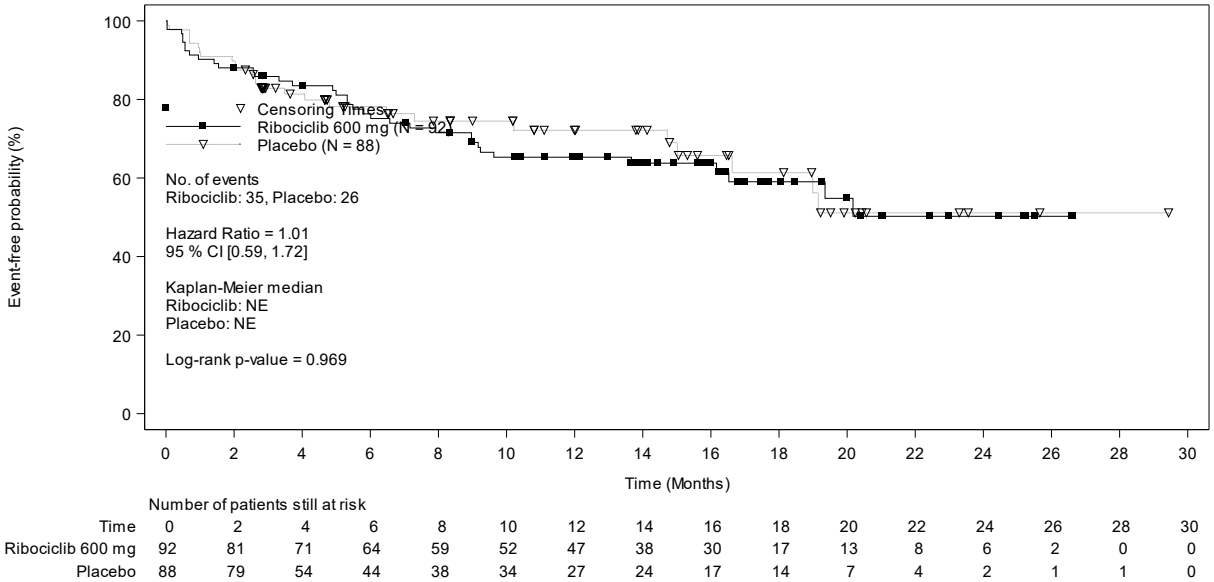


Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region“: Asien

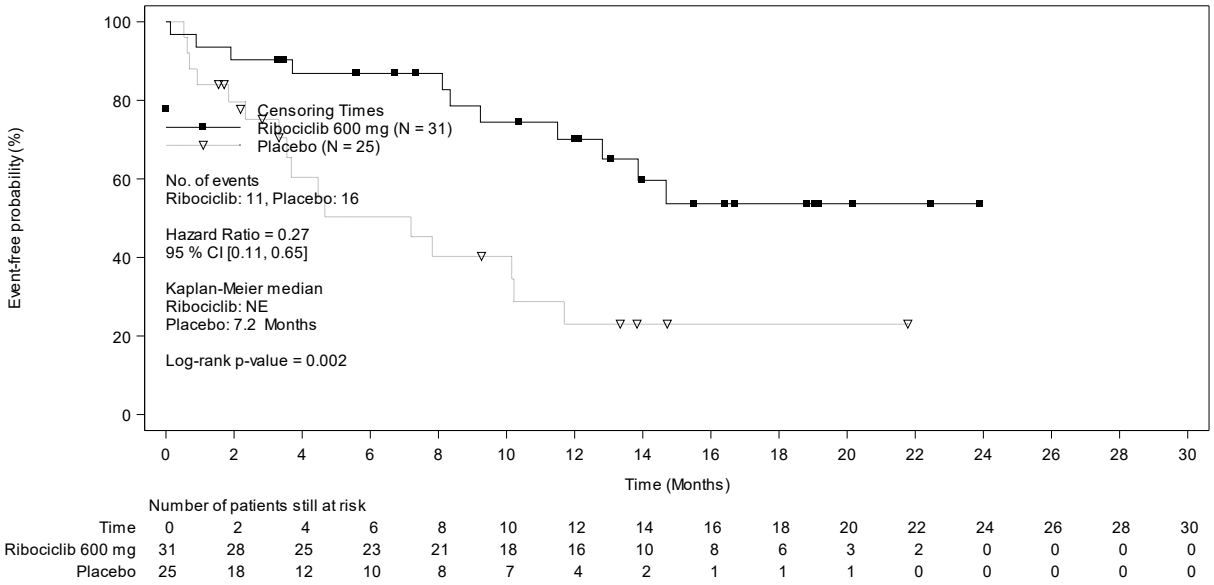


Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region“: Lateinamerika

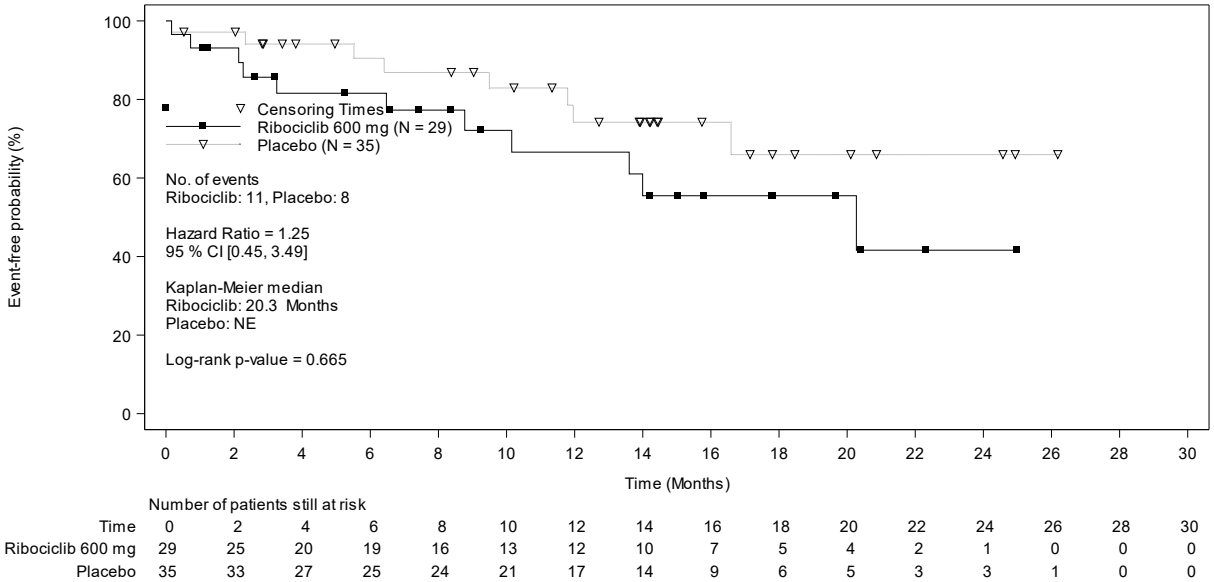


Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region“: andere

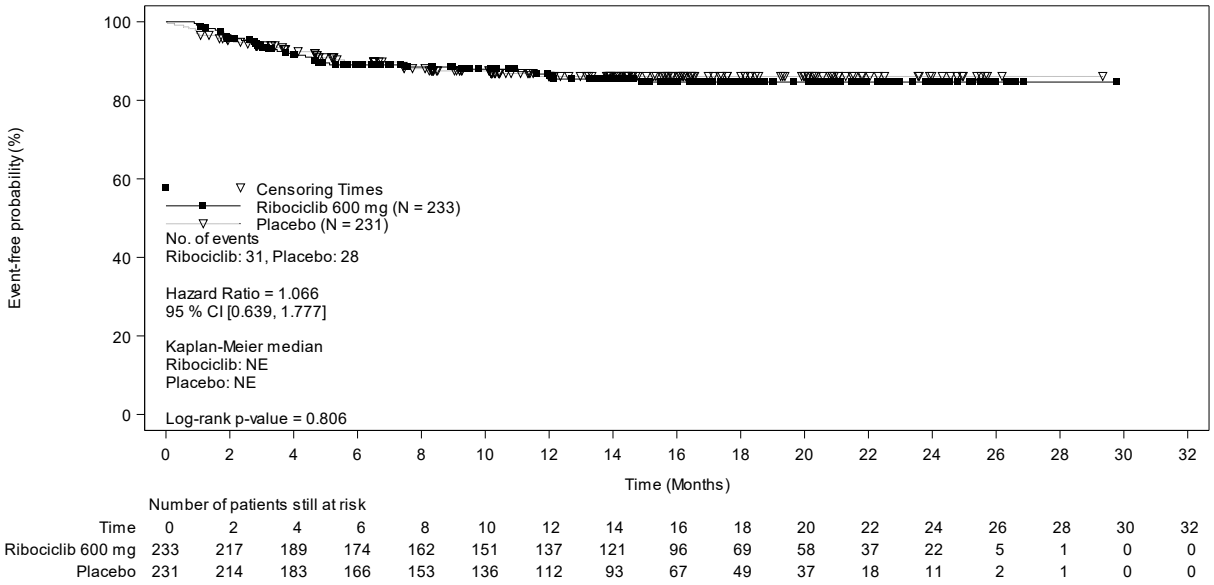


Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Haarausfall (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie

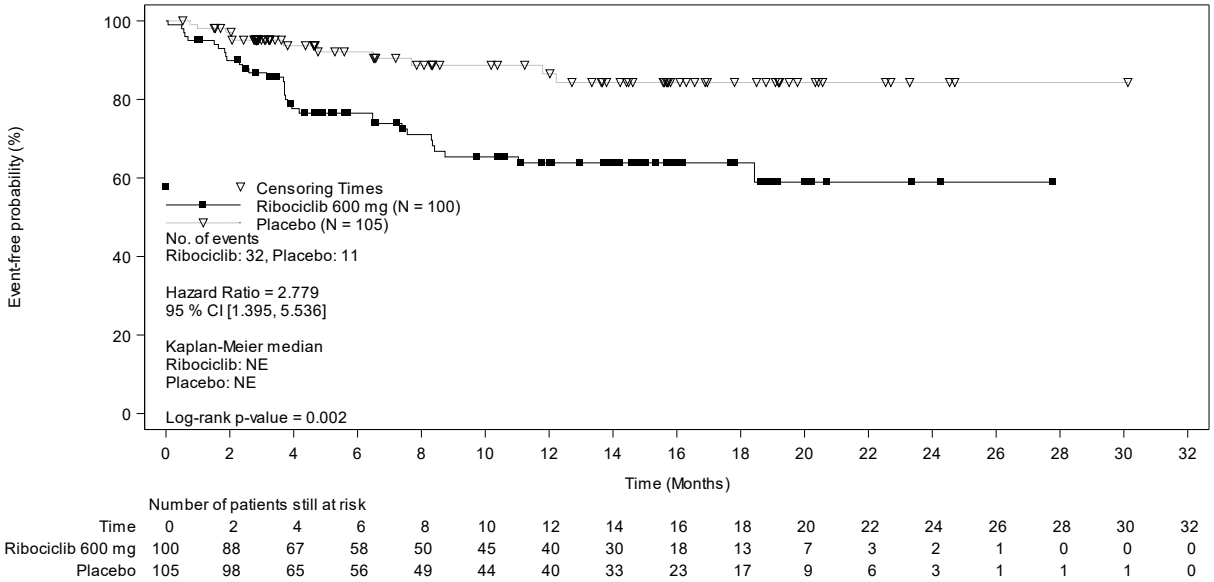


Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Haarausfall (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie

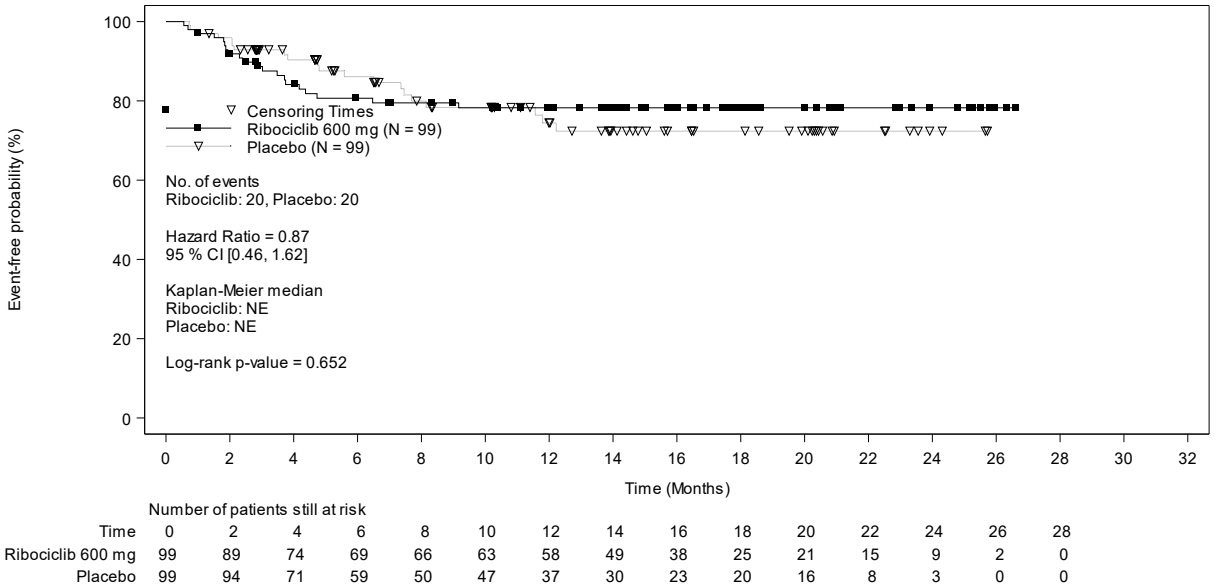


Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Haarausfall (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Rasse“: asiatisch

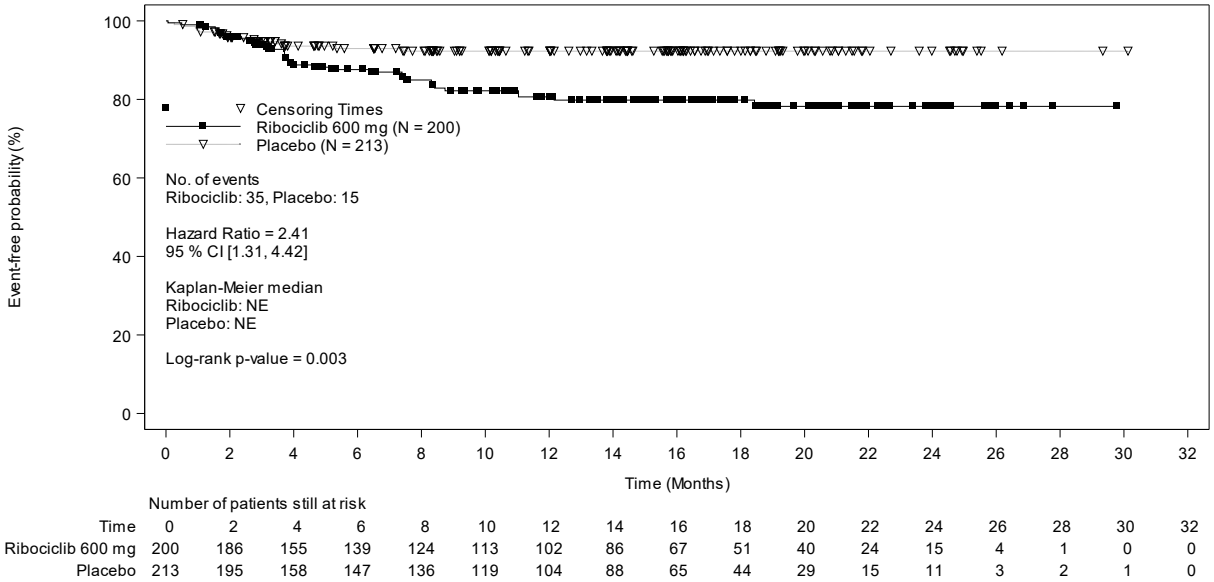


Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Haarausfall (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Rasse“: nicht-asiatisch

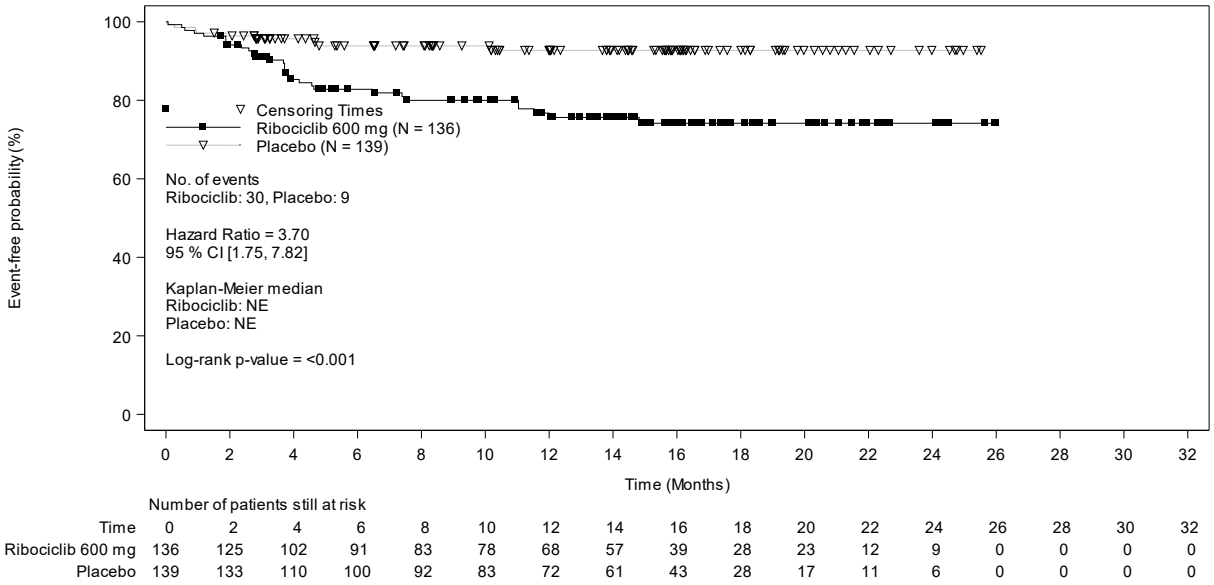


Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Haarausfall (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region“: Europa/Australien

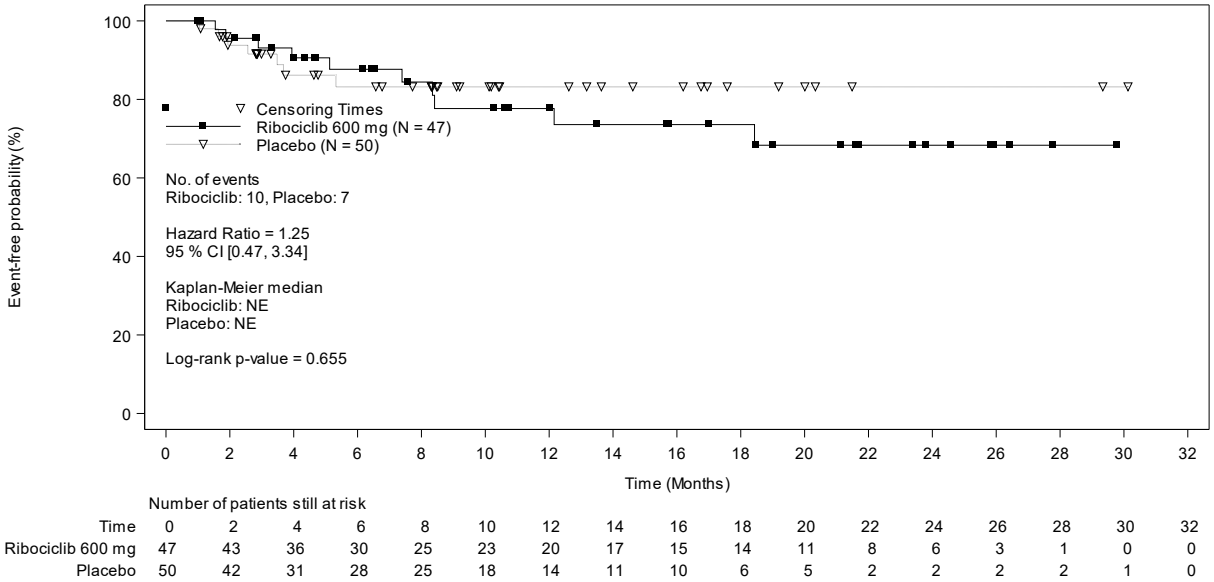


Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Haarausfall (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region“: Nordamerika

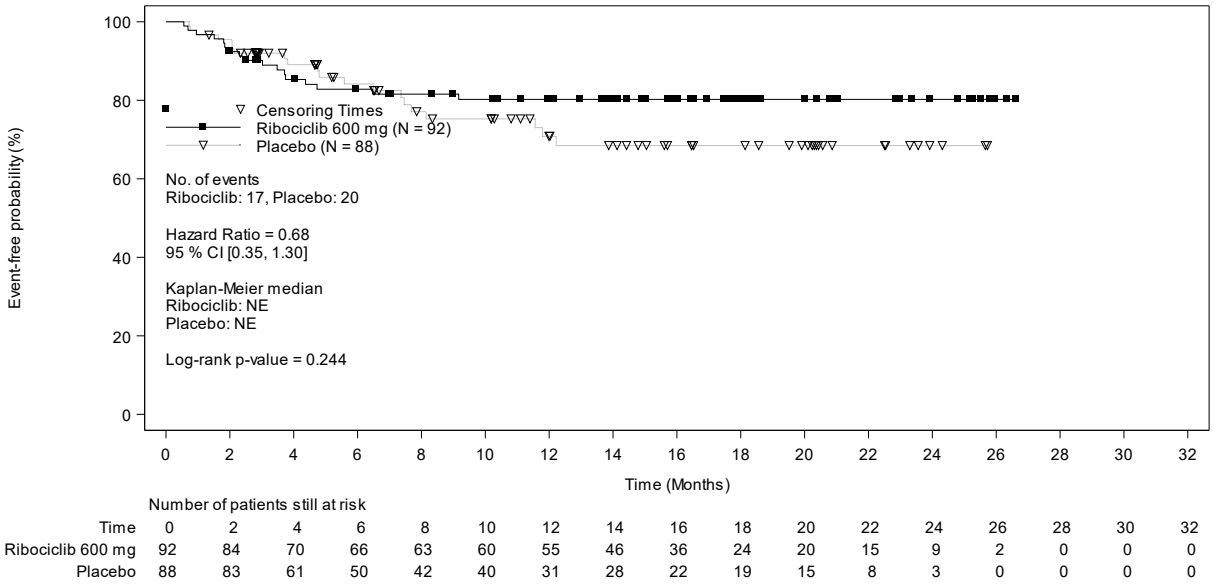


Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Haarausfall (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region“: Asien

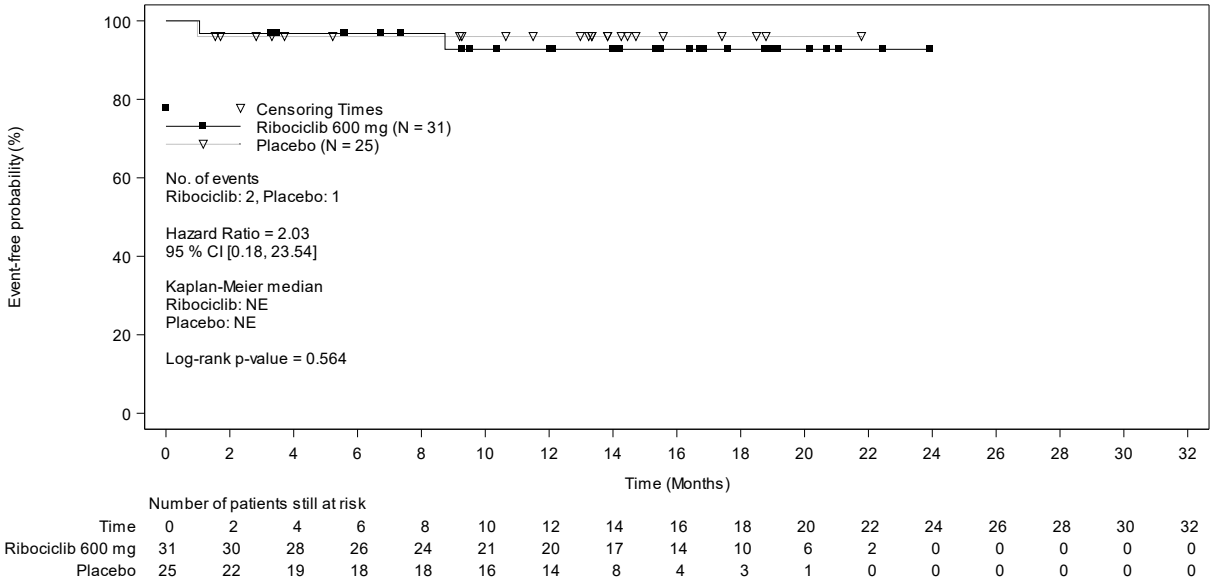


Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Haarausfall (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region“: Lateinamerika

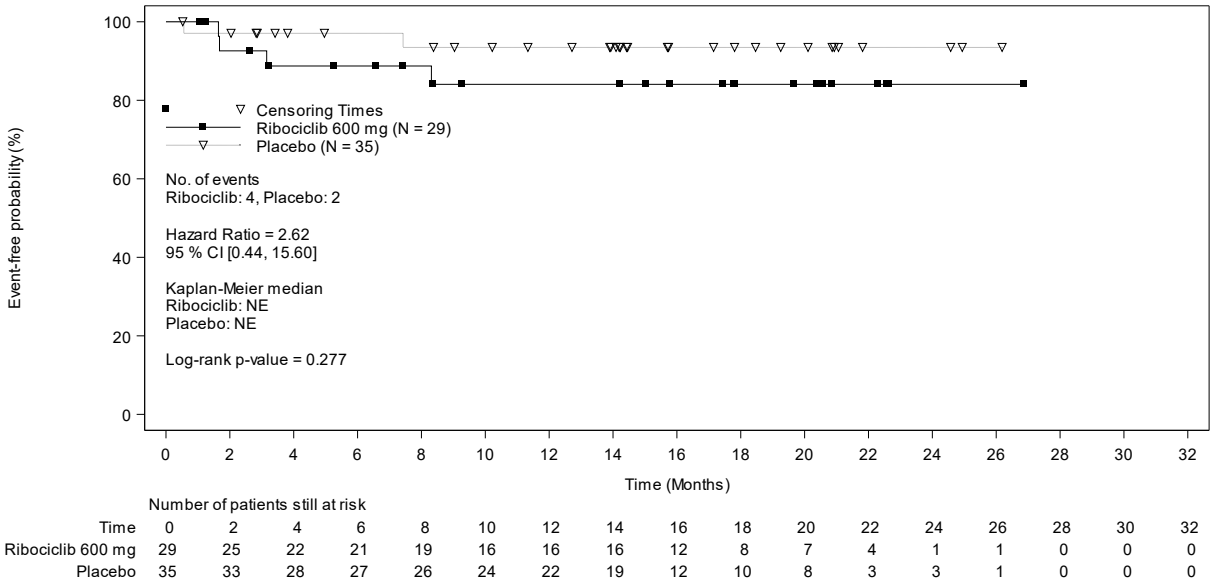


Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Haarausfall (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Region“: andere

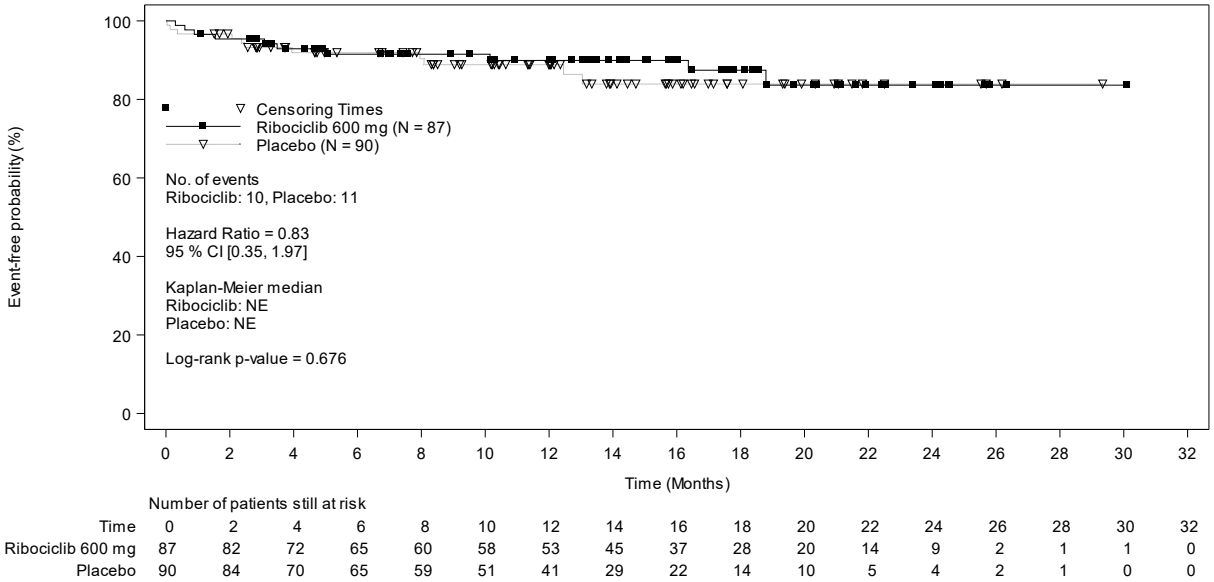


Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Fieber (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Endokriner Kombinationspartner“: Tamoxifen und Goserelin

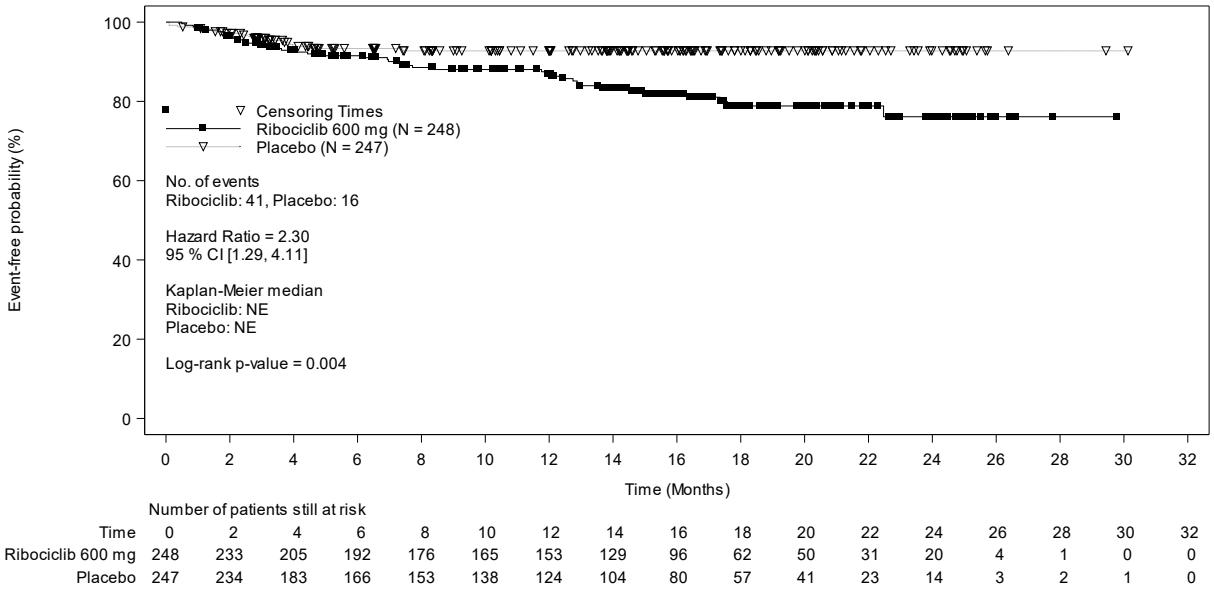


Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Fieber (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Endokriner Kombinationspartner“: NSAI und Goserelin

4.3.1.3.3.12 Zusammenfassung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen – RCT

Tabelle 4-82: Übersicht über die Ergebnisse aus Subgruppenanalysen

Endpunkt Merkmal	IA-Test p-Wert[+]	Subgruppe	Effektschätzer [95%-KI][*]	p-Wert[**]
Progressionsfreien Überleben (PFS)				
Rasse	0,024	asiatisch	HR: 0,40 [0,26; 0,62]	< 0,001
		nicht asiatisch	HR: 0,66 [0,49; 0,88]	0,004
Progressionsfreien Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie				
Region	0,036	Europa und Australien	HR: 1,31 [0,76; 2,27]	0,334
		Nordamerika	HR: 1,68 [0,67; 4,23]	0,263
		Asien	HR: 0,37 [0,19; 0,74]	0,004
		Lateinamerika	HR: 0,84 [0,21; 3,42]	0,809
		andere	HR: 0,76 [0,19; 3,09]	0,699
Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Fatigue				
Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie	0,022	keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie	HR: 0,89 [0,61; 1,28]	0,529
		Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie	HR: 0,41 [0,24; 0,71]	0,001
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)				
Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie	0,014	keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie	HR: 0,50 [0,36; 0,71]	< 0,001
		Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie	HR: 1,12 [0,69; 1,85]	0,614
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)				
Region	0,001	Europa und Australien	HR: 4,59 [4,77; 12,08]	< 0,001
		Nordamerika	HR: 3,21 [1,74; 5,90]	<0,001
		Asien	HR: 6,52 [3,97; 10,70]	< 0,001
		Lateinamerika	HR: 1,96 [0,88; 4,33]	0,092
		andere	HR: 1,46 [0,75; 2,86]	0,249

Endpunkt Merkmal	IA-Test p-Wert+	Subgruppe	Effektschätzer [95%-KI]*	p-Wert**
Leber- und/oder Lungenmetastasen	0,044	ja	HR: 3,23 [2,46; 4,24]	< 0,001
		nein	HR: 5,40 [3,87; 7,54]	< 0,001
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)				
Region	0,012	Europa und Australien	HR: 1,10 [0,77; 1,58]	0,602
		Nordamerika	HR: 1,82 [0,98; 3,38]	0,053
		Asien	HR: 1,01 [0,59; 1,72]	0,969
		Lateinamerika	HR: 0,27 [0,11; 0,65]	0,002
		andere	HR: 1,25 [0,45; 3,49]	0,665
Haarausfall (PT)				
Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie	0,017	keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie	HR: 1,07 [0,64; 1,78]	0,806
		Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie	HR: 2,78 [1,40; 5,54]	0,002
Rasse	0,030	asiatisch	HR: 0,87 [0,46; 1,62]	0,652
		nicht asiatisch	HR: 2,41 [1,31; 4,42]	0,003
Region	0,036	Europa und Australien	HR: 3,70 [1,75; 7,82]	<0,001
		Nordamerika	HR: 1,25 [0,47; 3,34]	0,655
		Asien	HR: 0,68 [0,35; 1,30]	0,244
		Lateinamerika	HR: 2,03 [0,18; 23,54]	0,564
		andere	HR: 2,62 [0,44; 15,60]	0,277
Fieber (PT)				
Endokriner Kombinationspartner	0,048	Tamoxifen und Goserelin	HR: 0,83 [0,35; 1,97]	0,676
		NSAI und Goserelin	HR: 2,30 [1,29; 4,11]	0,004

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

+ Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable

* Hazard-Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein), vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein) und dem endokrinen Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin) bzw. bei einer Subgruppenanalyse basierend auf einem Stratifizierungsfaktor stratifiziert nach den übrigen beiden Faktoren.

** p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein), vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein) und

Endpunkt Merkmal	IA-Test p-Wert[+]	Subgruppe	Effektschätzer [95%-KI][*]	p-Wert[**]
dem endokrinen Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin) bzw. bei einer Subgruppenanalyse basierend auf einem Stratifizierungsfaktor stratifiziert nach den übrigen beiden Faktoren. 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; EQ-5D, EuroQoL 5 Dimensionen Questionnaire; HR, Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall; NSAI, nichtsteroidale Aromatasehemmer; VAS, Visual analogue scale; PT, Preferred Term; SOC, System Organ Class				

Die Ergebnisse der in den Abschnitten 4.3.1.3.3.1 bis 4.3.1.3.3.11 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 4-82):

Progressionsfreien Überleben (PFS)

Für das progressionsfreie Überleben ergab sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Rasse“ (Interaktionstest p = 0,024). Wie in der Gesamtpopulation zeigte sich sowohl für asiatische Patientinnen als auch für nicht asiatische Patientinnen ein statistisch signifikanter Vorteil für Ribociclib.

Progressionsfreien Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie

Für das progressionsfreie Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie ergab sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Region“ (Interaktionstest p = 0,036). Wie für die Gesamtpopulation zeigte sich für die Subgruppen „Europa/Australien“, „Nordamerika“, „Lateinamerika“ und „andere“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Subgruppe „Asien“ zeigte sich dagegen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ribociclib.

Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)

Fatigue

Für das Symptom „Fatigue“ gemessen mittels EORTC QLQ-C30 ergab sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“ (Interaktionstest p = 0,022). Für die Subgruppe „keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Subgruppe „Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie“ ergab sich dagegen – wie in der Gesamtpopulation – ein statistisch signifikanter Vorteil für Ribociclib.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Gesundheitszustand gemessen mittels der visuellen Analogskala des EQ 5D ergab sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“

(Interaktionstest p = 0,014). Wie in der Gesamtpopulation zeigte sich für die Subgruppe „keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie“ ein statistisch signifikanter Vorteil für Ribociclib. Für die Subgruppe „Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie“ lag dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Verträglichkeit

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)

Für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4) ergab sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Region“ (Interaktionstest p = 0,001). Wie in der Gesamtpopulation zeigte sich für die Subgruppen „Asien“, „Europa/Australien“ und „Nordamerika“ ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ribociclib. Für die Subgruppen „Lateinamerika“ und „andere“ lag dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Zusätzlich zeigte sich für schwere unerwünschte Ereignisse eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Leber- und/oder Lungenmetastasen“ (Interaktionstest p = 0,044). Wie in der Gesamtpopulation zeigte sich sowohl für Patientinnen mit also auch für Patientinnen ohne Leber- und/oder Lungenmetastasen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ribociclib.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)

Für den SOC-Begriff „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ zeigte sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Region“ (Interaktionstest p = 0,012). Wie für die Gesamtpopulation ergab sich für die Subgruppen „Europa/Australien“, „Nordamerika“, „Asien“ und „andere“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Subgruppe „Lateinamerika“ zeigte sich dagegen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ribociclib.

Haarausfall (PT)

Für den PT-Begriff „Haarausfall“ ergab sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“ (Interaktionstest p = 0,017). Für die Subgruppe „keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Subgruppe „Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie“ ergab sich dagegen – wie in der Gesamtpopulation – ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ribociclib.

Zusätzlich ergab sich für „Haarausfall (PT)“ eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Rasse“ (Interaktionstest p = 0,030). Während sich für nicht-asiatische Patientinnen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ribociclib zeigte, lag für asiatische Patientinnen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Für den Endpunkt lag außerdem eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Region“ vor (Interaktionstest p = 0,036). Für die Subgruppe „Europa/Australien“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ribociclib. Für die Subgruppen „Asien“, „Nordamerika“, „Lateinamerika“ und „andere“ lag dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Fieber (PT)

Für den PT Begriff „Fieber (PT)“ ergab sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Endokriner Kombinationspartner“ (Interaktionstest p = 0,048). Wie in der Gesamtpopulation zeigte für die Subgruppe „NSAI und Goserelin“ ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ribociclib. Für die Subgruppe „Tamoxifen und Goserelin“ lag dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Zusammenfassung

Zusammenfassend ergaben die vorgelegten Subgruppenanalysen bei einer Reihe von Endpunkten Effektmodifikationen durch verschiedene Merkmale wie „Rasse“, „Region“, „Leber- und/oder Lungenmetastasen“, „endokriner Kombinationspartner“ und „vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“, wobei lediglich für die Merkmale „Rasse“, „Region“ und „vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“ bei mehreren Endpunkten ein positiver Interaktionstest (d.h. p < 0,05) auftrat[30]. Bei Betrachtung der Ergebnisse in den einzelnen Subgruppen zeigte sich jedoch für keines der untersuchten Merkmale ein konsistenter und relevanter (d.h. die Bewertung beeinflussender) Unterschied zwischen einer der untersuchten Subgruppen und der Gesamtpopulation. So wurde weder in der Subgruppe der nicht-asiatischen Patientinnen noch in der für den deutschen Versorgungskontext relevanten Subgruppe „Europa/Australien“ bei einem der betrachteten Endpunkte ein von der Gesamtpopulation abweichendes Ergebnis in Bezug auf die statistische Signifikanz sowie das Ausmaß des Effekts beobachtet. In Bezug auf das Merkmal „vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“ ergaben die dargestellten Subgruppenergebnisse ein widersprüchliches Bild: während die Überlegenheit von Ribociclib in Bezug auf den allgemeinen Gesundheitszustand gemessen mittels EQ 5D-VAS insbesondere für Patientinnen ohne voherige (neo)adjuvante endokrine Therapie bzw. mit einem langen krankheitsfreien Intervall (> 12 Monate) nach Abschluss einer (neo)adjuvanten endokrinen Therapie ersichtlich war, zeigte sich der Vorteil von Ribociclib hinsichtlich des EORTC QLQ-C30-Symptoms „Fatigue“ vor allem für Patientinnen, bei denen es während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten endokrinen Therapie zu einer Progression gekommen war.

Generell ist zu beachten, dass weder das Auftreten statistischer Signifikanzen in Interaktionstests noch das Fehlen statistisch signifikanter Ergebnisse in einzelnen Subgruppen definitive

[30] Entsprechend der Vorgehensweise des G-BA in früheren Bewertungsverfahren wurden Effektmodifikationen durch Subgruppenmerkmale, für die bei lediglich einem der untersuchten Endpunkte ein positiver Interaktionstest auftrat, nicht weiter berücksichtigt (vgl. Abschnitt 4.2.5.5).

Schlüsse auf das Ausmaß des Behandlungseffekts in einer bestimmten Subgruppe erlauben. So sind die in Interaktionstests beobachteten Signifikanzen oft weniger auf das tatsächliche Vorliegen effektmodifizierender Faktoren als vielmehr auf die große Zahl an statistischen Tests, die reduzierten Stichprobenumfänge sowie – insbesondere bei fehlender Stratifizierung nach dem jeweiligen Subgruppenmerkmal – Ungleichgewichte zwischen den Subgruppen zurückzuführen, die bekanntermaßen die Wahrscheinlichkeit für Zufallsbefunde erhöhen [126,128,130,129,134]. Bei der Interpretation der vorliegenden Ergebnisse muss somit zunächst berücksichtigt werden, dass das globale Signifikanzniveau aufgrund der fehlenden Korrektur für multiples Testen bei den einzelnen Interaktionstests nicht eingehalten wird und die tatsächliche Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von falsch-positiven Ergebnissen somit deutlich höher liegt [155,156]. So würde man bei den insgesamt 250 durchgeführten Interaktionstests mit einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0{,}05$ erwarten, dass 13 dieser Tests ein zufällig positives Ergebnis liefern. Die Anzahl von 11 beobachteten Tests mit einem p-Wert unterhalb des festgelegten Signifikanzniveaus liegt somit im Bereich der zu erwartenden Zufallsbefunde. Darüber hinaus beruhen statistisch signifikante Ergebnisse in Interaktionstests häufig nur auf quantitativen Unterschieden im Ausmaß des Behandlungseffekts, die aber meist zufallsbedingt und in der Regel klinisch irrelevant sind [134]. Umgekehrt reicht die statistische Power aufgrund geringerer Patientenzahlen innerhalb der einzelnen Subgruppen oft nicht aus, um Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen interferenzstatistisch aufzudecken, so dass auch bei Vorliegen tatsächlicher Effekte mit nicht signifikanten Ergebnissen zu rechnen ist [22,128,129].

Aufgrund des Fehlens konsistenter Unterschiede sowie der diskutierten methodischen Problematik wurden die Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen im Rahmen der Nutzenbewertung nicht weiter berücksichtigt und die Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib ausschließlich für die Gesamtpopulation dargestellt.

4.3.1.3.4 Subgruppenanalysen nach vorheriger endokriner Therapie

Wie ausführlich in Abschnitt 4.3.1.2.1 diskutiert, deckt die in die Bewertung eingeschlossene Studie MONALEESA-7 die beiden Anwendungsgebiete A2 (Behandlung von prä- und perimenopausalen Patientinnen als initiale endokrine Therapie) sowie B2 (Behandlung von prä- und perimenopausalen Patientinnen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten) ab, zwischen denen der G-BA bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterschieden hat. Da die im Vergleichsarm der Studie eingesetzten endokrinen Therapien für beide Anwendungsgebiete jeweils einer zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet entsprechen, erfolgt die Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation der MONALEESA-7-Studie. Um zu überprüfen, ob sich zwischen den beiden Teilpopulationen relevante Unterschiede ergeben, wurden außerdem für alle patientenrelevanten Endpunkte Subgruppenanalysen nach dem Merkmal „vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“ (keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie vs. Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie) durchgeführt. Wie die Darstellung der Ergebnisse in Abschnitt 4.3.1.3.3 zeigt, lag lediglich für drei der untersuchten Endpunkte, nämlich für das EORTC QLQ-C30-Symptom „Fatigue“, den allgemeinen Gesundheitszustand gemessen mittels EQ-5D VAS sowie den PT-Begriff „Haarausfall“, eine Effektmodifikation durch dieses Merkmal vor, was bei den insgesamt 41 durchgeführten Interaktionstests zum Signifikanzniveau $\alpha = 0{,}05$ im Bereich der zu erwartenden Zufallsbefunde liegt. 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 4-83 bis Tabelle 4-95 sowie Abbildung 4-81 bis Abbildung 4-160). 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 einem Aromatasehemmer sowie einem LHRH-Agonisten bei prä- oder perimenopausalen Patientinnen in beiden Anwendungsgebieten herangezogen werden können.

Tabelle 4-83: Subgruppenanalysen nach vorheriger (neo)adjuvanter endokriner Therapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Charakterisierung der beiden Teilpopulationen

Charakteristikum	**MONALEESA-7**			
	keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie		**Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie**	
	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI**	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI**
	(N = 233)	**(N = 231)**	**(N = 100)**	**(N = 105)**
Endokriner Kombinationspartner (n, %)				
Goserelin + Tamoxifen	83 (35,6)	86 (37,2)	3 (3,0)	4 (3,8)
Goserelin + Letrozol	130 (55,8)	119 (51,5)	80 (80,0)	86 (81,9)
Goserelin + Anastrozol	20 (8,6)	26 (11,3)	17 (17,0)	15 (14,3)
DEMOGRAPHIE				
Geschlecht (n, %)				
Weiblich	233 (100)	231 (100)	100 (100)	105 (100)
Alter (in Jahren)				
Mittelwert (± StD)	43,1 (6,68)	43,6 (6,17)	41,6 (6,23)	43,8 (6,17)
Median	44,0	45,0	42,0	45,0
Spannweite	25–58	29–58	26-55	30-56
Alter nach Kategorie (n, %)				
< 40 Jahre	62 (26,6)	64 (27,7)	35 (35,0)	24 (22,9)
≥ 40 Jahre	171 (73,4)	167 (72,3)	65 (65,0)	81 (77,1)

Charakteristikum	MONALEESA-7			
	keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie		Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie	
	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 233)	Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 231)	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 100)	Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 105)
Ethnische Zugehörigkeit (n, %)				
Asiaten	70 (30,0)	70 (30,3)	29 (29,0)	29 (27,6)
Schwarz	9 (3,9)	8 (3,5)	1 (1,0)	1 (1,0)
Kaukasier	121 (51,9)	132 (57,1)	65 (65,0)	68 (64,8)
Native American	3 (1,3)	2 (0,9)	0	1 (1,0)
Andere	15 (6,4)	6 (2,6)	1 (1,0)	1 (1,0)
Unbekannt	15 (6,4)	13 (5,6)	4 (4,0)	5 (4,8)
Region (n, %)				
Asien	66 (28,3)	63 (27,3)	26 (26,0)	25 (23,8)
Europa und Australien	92 (39,5)	89 (38,5)	42 (42,0)	50 (47,6)
Lateinamerika	22 (9,4)	17 (7,4)	9 (9,0)	8 (7,6)
Nordamerika	35 (15,0)	36 (15,6)	12 (12,0)	13 (12,4)
Andere	18 (7,7)	26 (11,3)	11 (11,0)	9 (8,6)
Baseline ECOG Performance Status (n, %)				
0	169 (72,5)	170 (73,6)	75 (75,0)	85 (81,0)
1	62 (26,6)	59 (25,5)	24 (24,0)	18 (17,1)
2	0	0	0	1 (1,0)
Fehlt	2 (0,9)	2 (0,9)	1 (1,0)	1 (1,0)

Charakteristikum	**MONALEESA-7**			
	keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie		**Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie**	
	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI**	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI**
	(N = 233)	**(N = 231)**	**(N = 100)**	**(N = 105)**
Gewicht (kg)				
Mittelwert (± StD)	66,7 (15,52)	68,5 (17,46)	66,7 (16,01)	69,7 (18,74)
Median	63,8	65,0	63,0	66,4
Spannweite	38,0–127,5	36,6–140,0	42,0-130,0	39,6-142,9
Größe (cm)				
Mittelwert (± StD)	161,4 (6,81)	160,2 (7,15)	162,2 (7,29)	163,1 (7,64)
Median	162,0	160,0	161,0	162,0
Spannweite	145,0–180,0	142,0–180,0	140,0-181,0	148,0-185,0
Body Mass Index (kg/m^2)				
Mittelwert (± StD)	25,5 (5,53)	26,6 (6,38)	25,2 (5,15)	26,1 (6,51)
Median	24,5	25,0	24,0	24,8
Spannweite	15,4–48,0	16,9–54,7	16,9-41,4	16,9-57,6

Charakteristikum	MONALEESA-7			
	keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie		Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie	
	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 233)	Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 231)	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 100)	Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 105)
KRANKHEITSVERLAUF				
Primäre Krebslokalisation (n, %)				
Brust	233 (100,0)	231 (100,0)	100 (100,0)	105 (100,0)
Histologischer Grad (n, %)				
Gut differenziert	17 (7,3)	16 (6,9)	11 (11,0)	10 (9,5)
Moderat differenziert	103 (44,2)	98 (42,4)	42 (42,0)	46 (43,8)
Schlecht differenziert	60 (25,8)	61 (26,4)	30 (30,0)	31 (29,5)
Nicht differenziert	1 (0,4)	3 (1,3)	0	1 (1,0)
Unbekannt	51 (21,9)	53 (22,9)	17 (17,0)	17 (16,2)
Fehlt	1 (0,4)	0	0	0
Stadium bei der initialen Diagnose (n, %)				
Stadium 0	3 (1,3)	3 (1,3)	1 (1,0)	0
Stadium I	8 (3,4)	13 (5,6)	15 (15,0)	17 (16,2)
Stadium II	42 (18,0)	45 (19,5)	49 (49,0)	44 (41,9)
Stadium III	36 (15,5)	29 (12,6)	33 (33,0)	37 (35,2)
Stadium IV	137 (58,8)	134 (58,0)	2 (2,0)	1 (1,0)
Unbekannt	7 (3,0)	7 (3,0)	0	6 (5,7)

Charakteristikum	MONALEESA-7			
	keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie		Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie	
	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI	Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI	Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI
	(N = 233)	(N = 231)	(N = 100)	(N = 105)
Krankheitsstadium bei Studieneintritt (n, %)				
Stadium III	1 (0,4)	1 (0,4)	0	0
Stadium IV	232 (99,6)	230 (99,6)	100 (100,0)	105 (100,0)
Zeit seit Diagnose des Primärbrusttumors (Monate)				
Mittelwert (± StD)	26,9 (43,90)	30,6 (44,69)	43,9 (23,83)	47,5 (25,95)
Median	4,8	4,5	37,9	41,9
Spannweite	0,5-268,9	0,4-228,4	11,9-138,9	10,7-164,3
Krankheitsfreies Intervall (n, %)				
De novo	135 (57,9)	134 (58,0)	0	0
Non de novo	98 (42,1)	97 (42,0)	100 (100,0)	105 (100,0)
≤ 12 Monate	20 (8,6)	12 (5,2)	3 (3,0)	1 (1,0)
> 12 Monate	78 (33,5)	85 (36,8)	97 (97,0)	104 (99,0)
(Neo)adjuvante endokrine Therapie (ET) (n, %)				
Keine Vorherige (neo)adjuvante ET	208 (89,3)	196 (84,8)	0	0
Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten endokrinen Therapie	0	0	100 (100,0)	105 (100,0)
Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie	25 (10,7)	35 (15,2)	0	0

Charakteristikum	MONALEESA-7			
	keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie		Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie	
	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 233)	Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 231)	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 100)	Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 105)
HER2-Rezeptorstatus (n, %)				
Positiv	0	0	0	0
Negativ	233 (100,0)	231 (100,0)	100 (100,0)	105 (100,0)
Östrogen-Rezeptorstatus (n, %)				
Positiv	230 (98,7)	230 (99,6)	99 (99,0)	104 (99,0)
Negativ	3 (1,3)	1 (0,4)	1 (1,0)	1 (1,0)
Progesteron-Rezeptorstatus (n, %)				
Positiv	208 (89,3)	206 (89,2)	81 (81,0)	81 (77,1)
Negativ	25 (10,7)	25 (10,8)	19 (19,0)	24 (22,9)
Östrogen-/Progesteron-Rezeptorstatus (n, %)				
Mindestens eins von beiden Positiv	233 (100,0)	231 (100,0)	100 (100,0)	105 (100,0)
Beide negativ	0	0	0	0
Beide unbekannt	0	0	0	0
Andere (einer negativ und einer unbekannt)	0	0	0	0
Art von krankhaften Gewebsveränderungen zur Baseline (n, %)				
Nur „target“	18 (7,7)	16 (6,9)	7 (7,0)	12 (11,4)
Nur „non-target“	38 (16,3)	38 (16,5)	27 (27,0)	24 (22,9)
Sowohl „target“ als auch „non-target“	177 (76,0)	177 (76,6)	66 (66,0)	69 (65,7)

Charakteristikum	MONALEESA-7			
	keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie		Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie	
	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI	Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI	Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI
	(N = 233)	(N = 231)	(N = 100)	(N = 105)
Metastasen (Lokalisation) (n, %)				
Weichgewebe	19 (8,2)	13 (5,6)	6 (6,0)	7 (6,7)
Knochen	179 (76,8)	177 (76,6)	70 (70,0)	69 (65,7)
Nur Knochen (keine anderen Organe)	57 (24,5)	54 (23,4)	24 (24,0)	24 (22,9)
Viszeral	129 (55,4)	122 (52,8)	62 (62,0)	65 (61,9)
Lunge	73 (31,3)	55 (23,8)	31 (31,0)	33 (31,4)
Leber	68 (29,2)	67 (29,0)	36 (36,0)	47 (44,8)
Lunge oder Leber	119 (51,1)	104 (45,0)	52 (52,0)	65 (61,9)
Andere	36 (15,5)	34 (14,7)	17 (17,0)	8 (7,6)
Haut	3 (1,3)	5 (2,2)	5 (5,0)	3 (2,9)
Lymphknoten	109 (46,8)	118 (51,1)	32 (32,0)	40 (38,1)
Keine	1 (0,4)	0	0	0
Anzahl an Lokalisationen von Metastasen (n, %)				
0	1 (0,4)	0	0	0
1	77 (33,0)	76 (32,9)	35 (35,0)	41 (39,0)
2	73 (31,3)	70 (30,3)	33 (33,0)	29 (27,6)
3	41 (17,6)	55 (23,8)	18 (18,0)	19 (18,1)
4	29 (12,4)	20 (8,7)	12 (12,0)	12 (11,4)
≥ 5	12 (5,2)	10 (4,3)	2 (2,0)	4 (3,8)

Charakteristikum	MONALEESA-7			
	keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie		Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie	
	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI	Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI	Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI
	(N = 233)	(N = 231)	(N = 100)	(N = 105)
VORHERIGE ANTINEOPLASTISCHE THERAPIE				
Jegliche vorherige Krebstherapie (n, %)				
Nein	36 (15,5)	40 (17,3)	0	0
Ja	197 (84,5)	191 (82,7)	100 (100,0)	105 (100,0)
Vorherige Arzneimittelbehandlung (n, %)				
Nein	129 (55,4)	132 (57,1)	0	0
Ja	104 (44,6)	99 (42,9)	100 (100,0)	105 (100,0)
Vorherige Operation, Biopsie (n, %)				
Nein	100 (42,9)	94 (40,7)	39,0 (39,0)	30 (28,6)
Ja	133 (57,1)	137 (59,3)	61 (61,0)	75 (71,4)
Vorherige Operation, Keine Biopsie (n, %)				
Nein	130 (55,8)	143 (61,9)	3 (3,0)	0
Ja	103 (44,2)	88 (38,1)	97 (97,0)	105 (100,0)
Vorherige Strahlentherapie (n, %)				
Nein	147 (63,1)	137 (59,3)	26 (26,0)	16 (15,2)
Ja	86 (36,9)	94 (40,7)	74 (74,0)	89 (84,8)

Charakteristikum	**MONALEESA-7**			
	keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie		**Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie**	
	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI**	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI**
	(N = 233)	**(N = 231)**	**(N = 100)**	**(N = 105)**
Therapiesetting insgesamt (n, %)*				
Adjuvant	56 (24,0)	53 (22,9)	99 (99,0)	104 (99,0)
Neoadjuvant	31 (13,3)	28 (12,1)	30 (30,0)	34 (32,4)
Therapeutisch	39 (16,7)	37 (16,0)	9 (9,0)	12 (11,4)
Therapiesetting Chemotherapie (n, %)*				
Adjuvant	51 (21,9)	40 (17,3)	57 (57,0)	69 (65,7)
Neoadjuvant	30 (12,9)	28 (12,1)	29 (29,0)	33 (31,4)
Therapeutisch	37 (15,9)	36 (15,6)	9 (9,0)	11 (10,5)
Therapiesetting Endokrine Therapie (n, %)*				
Adjuvant	25 (10,7)	35 (15,2)	99 (99,0)	104 (99,0)
Neoadjuvant	0	1 (0,4)	2 (2,0)	2 (1,9)
Therapeutisch	1 (0,4)	2 (0,9)	0	1 (1,0)
Therapiesetting andere Therapie (n, %)*				
Adjuvant	3 (1,3)	3 (1,3)	0	5 (4,8)
Neoadjuvant	0	0	2 (2,0)	3 (2,9)
Therapeutisch	9 (3,9)	3 (1,3)	2 (2,0)	1 (1,0)

Charakteristikum	**MONALEESA-7**			
	keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie		**Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie**	
	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI**	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI**
	(N = 233)	**(N = 231)**	**(N = 100)**	**(N = 105)**
Art der letzten Behandlung (n, %)				
Chemotherapie	36 (15,5)	40 (17,3)	6 (6,0)	12 (11,4)
Endokrine Therapie	9 (3,9)	15 (6,5)	51 (51,0)	47 (44,8)
Strahlentherapie	67 (28,8)	65 (28,1)	36 (36,0)	40 (38,1)
Operation (nicht Biopsie)	37 (15,9)	21 (9,1)	10 (10,0)	8 (7,6)
Andere	7 (3,0)	4 (1,7)	0	2 (1,9)
Therapiesetting der letzten Behandlung (n, %)				
Adjuvant	43 (18,5)	56 (24,2)	75 (75,0)	72 (68,6)
Neoadjuvant	0	1 (0,4)	0	1 (1,0)
Palliativ	39 (16,7)	34 (14,7)	11 (11,0)	13 (12,4)
Therapeutisch	31 (13,3)	32 (13,9)	6 (6,0)	11 (10,5)
Nicht zutreffend	37 (15,9)	21 (9,1)	10 (10,0)	8 (7,6)

Charakteristikum	MONALEESA-7			
	keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie		Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie	
	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 233)	Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 231)	Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 100)	Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 105)
Best Response zur letzten Behandlung (n, %)[**]				
Vollständiges Ansprechen	1 (0,4)	0	1 (1,0)	0
Partielles Ansprechen	9 (3,9)	18 (7,8)	1 (1,0)	1 (1,0)
Stabile Erkrankung	11 (4,7)	7 (3,0)	2 (2,0)	4 (3,8)
Krankheitsprogression	7 (3,0)	6 (2,6)	22 (22,0)	24 (22,9)
Non-CR/Non-PD	0	0	0	1 (1,0)
Nicht zutreffend	51 (21,9)	42 (18,2)	39 (39,0)	35 (33,3)
Unbekannt	3 (1,3)	6 (2,6)	1 (1,0)	2 (1,9)

[*] 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

Tabelle 4-84: Subgruppenanalysen nach vorheriger (neo)adjuvanter endokriner Therapie für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt **Subgruppe**	**IA-Test** **p-Wert**[+]	**N**	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI** **Median [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI** **Median [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**Ribociclib vs. Placebo** **HR [95 %-KI]**[*] **p-Wert**[**]
Gesamtüberleben						
keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie	0,796	233	n.e. [n.e.; n.e.] 25 (10,7)	231	n.e. [29,37; n.e.] 25 (10,8)	1,00 [0,57; 1,75] 0,991
Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie		100	n.e. [21,26; n.e.] 18 (18,0)	105	28,2 [28,19; n.e.] 21 (20,0)	0,89 [0,47; 1,71] 0,730

[+] Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable

[*] Hazard-Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein), vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein) und dem endokrinen Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin).

[**] p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein), vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein) und dem endokrinen Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin).

Abkürzungen: HR, Hazard Ratio; IA-Test, Interaktionstest; KI, Konfidenzintervall; N, Anzahl der Patientinnen; n. e., nicht erreicht; NSAI, nichtsteroidale Aromatasehemmer

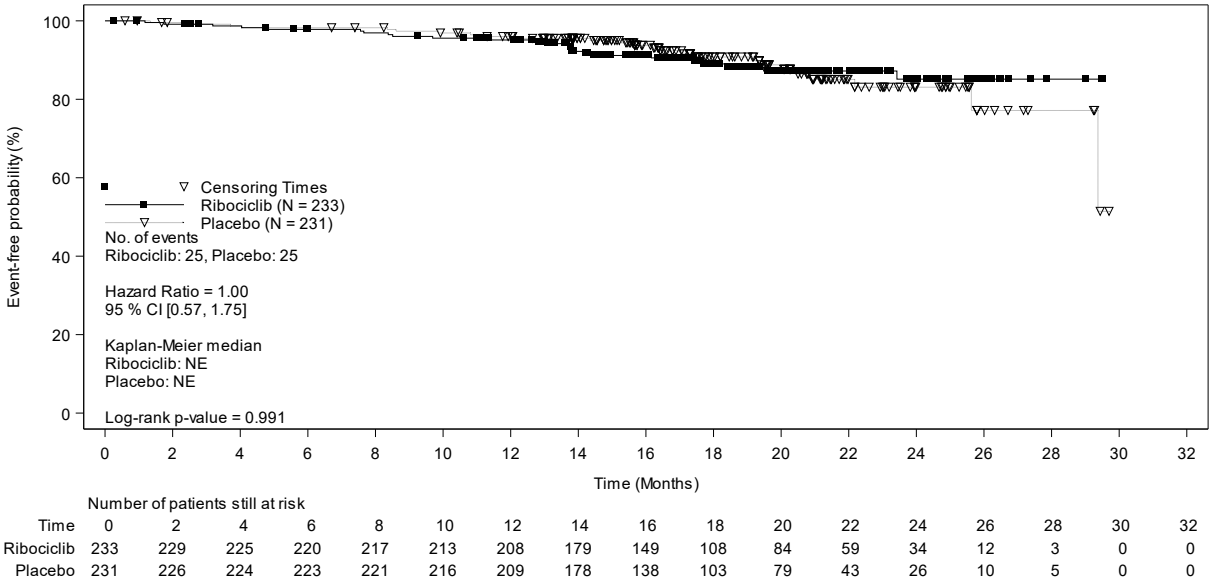


Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie

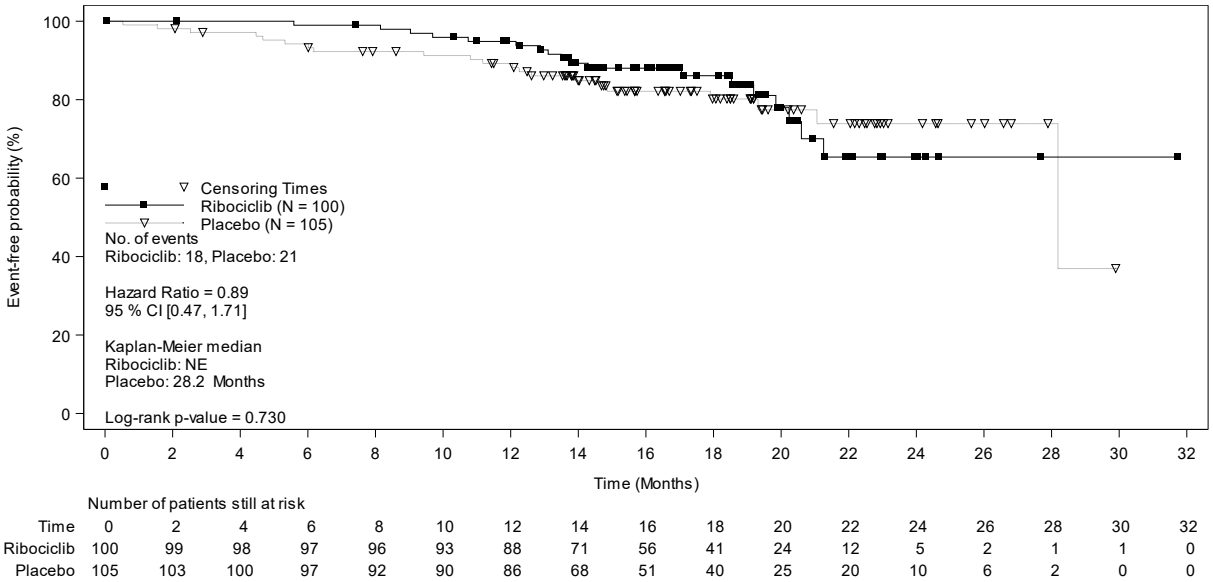


Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie

Tabelle 4-85: Subgruppenanalysen nach vorheriger (neo)adjuvanter endokriner Therapie für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt **Subgruppe**	**IA-Test** **p-Wert**[+]	**N**	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI** **Median [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI** **Median [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**Ribociclib vs. Placebo** **HR [95 %-KI]**[*] **p-Wert**[**]
Progressionsfreies Überleben						
keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie	0,699	233	24,7 [23,03; n.e.] 80 (34,3)	231	14,8 [12,81; 17,41] 122 (52,8)	0,54 [0,40; 0,71] < 0,001
Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie		100	16,6 [12,94; 23,75] 51 (51,0)	105	9,2 [5,52; 14,52] 65 (61,9)	0,60 [0,41; 0,87] 0,007

[+] Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable

[*] Hazard-Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein), vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein) und dem endokrinen Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin).

[**] p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein), vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein) und dem endokrinen Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin).

Abkürzungen: HR, Hazard Ratio; IA-Test, Interaktionstest; KI, Konfidenzintervall; N, Anzahl der Patientinnen; n. e., nicht erreicht; NSAI, nichtsteroidale Aromatasehemmer

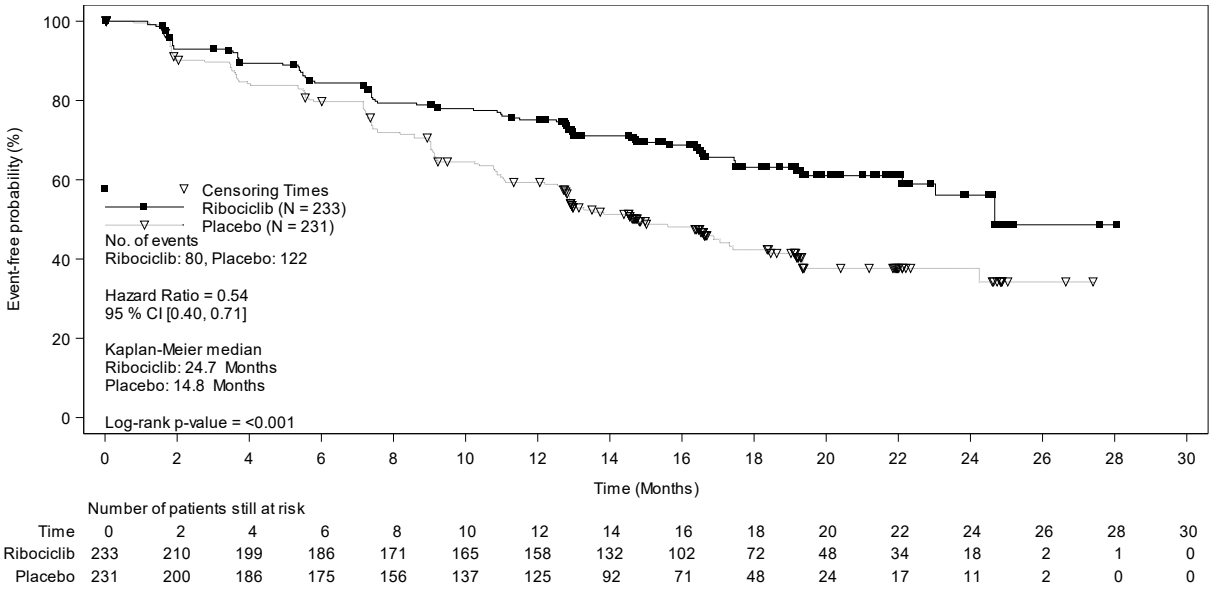


Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie

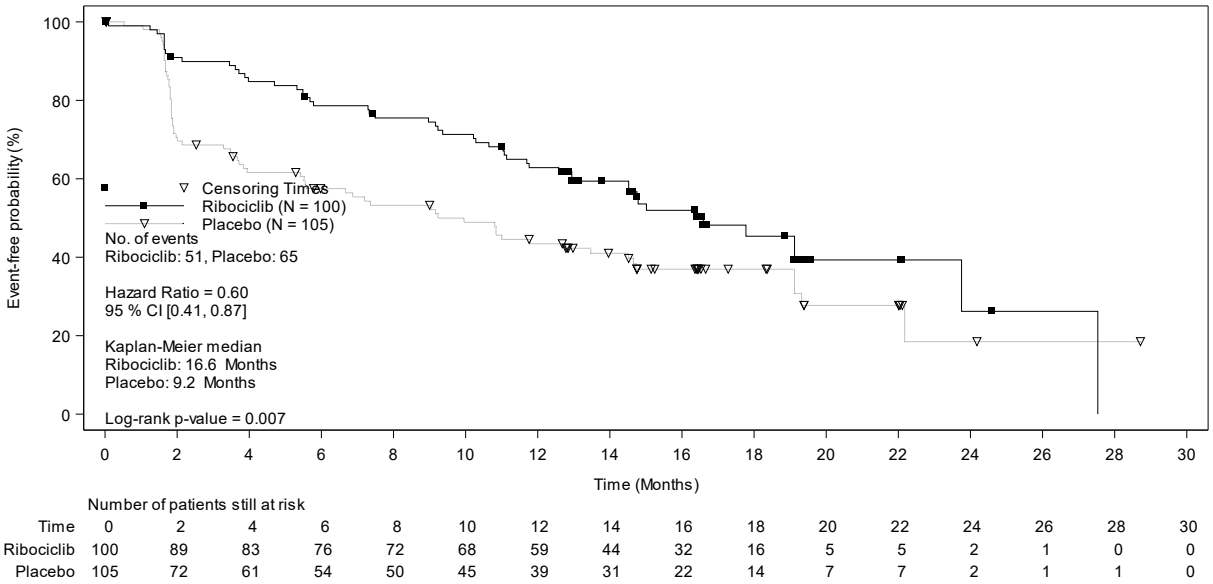


Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie

Tabelle 4-86: Subgruppenanalysen nach vorheriger (neo)adjuvanter endokriner Therapie für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt **Subgruppe**	**IA-Test** **p-Wert**[+]	**N**	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI** **Median [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI** **Median [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**Ribociclib vs. Placebo** **HR [95 %-KI]**[*] **p-Wert**[**]
Progressionsfreien Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie						
keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie	0,514	233	n.e.[27,86; n.e.] 38 (16,3)	231	n.e. [n.e.; n.e.] 39 (16,9)	0,95 [0,60;1,49] 0,816
Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie		100	n.e, [20,24; n.e.] 25 (25,0)	105	28,2 [21,68; n.e.] 33 (31,4)	0,79 [0,47; 1,34] 0,383

[+] Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable

[*] Hazard-Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein), vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein) und dem endokrinen Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin).

[**] p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein), vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein) und dem endokrinen Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin).

Abkürzungen: HR, Hazard Ratio; IA-Test, Interaktionstest; KI, Konfidenzintervall; N, Anzahl der Patientinnen; n. e., nicht erreicht; NSAI, nichtsteroidale Aromatasehemmer

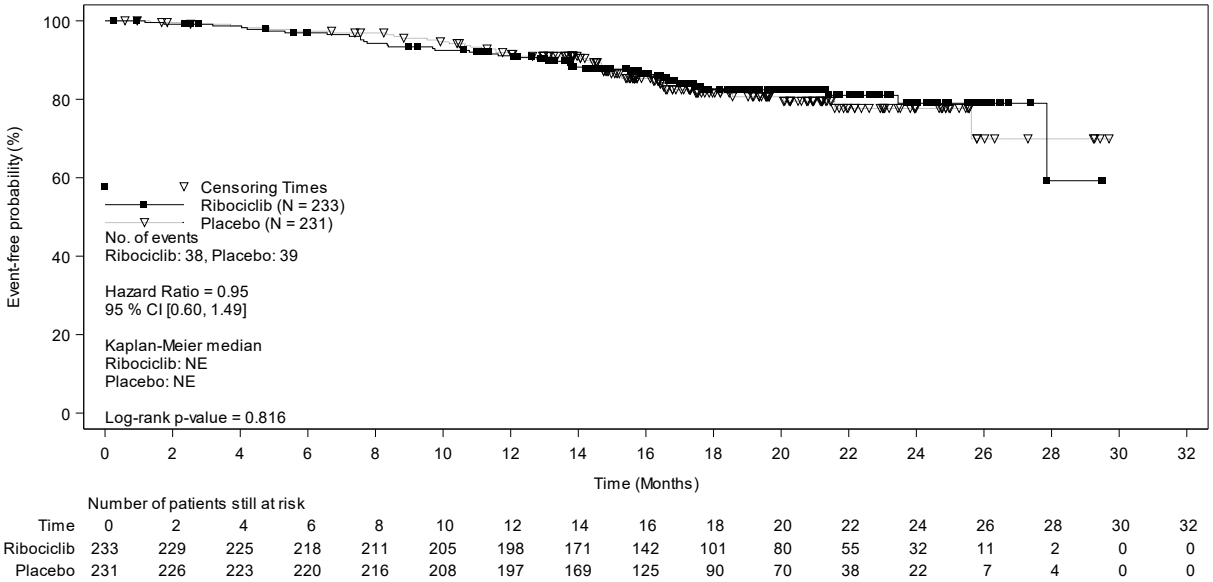


Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie

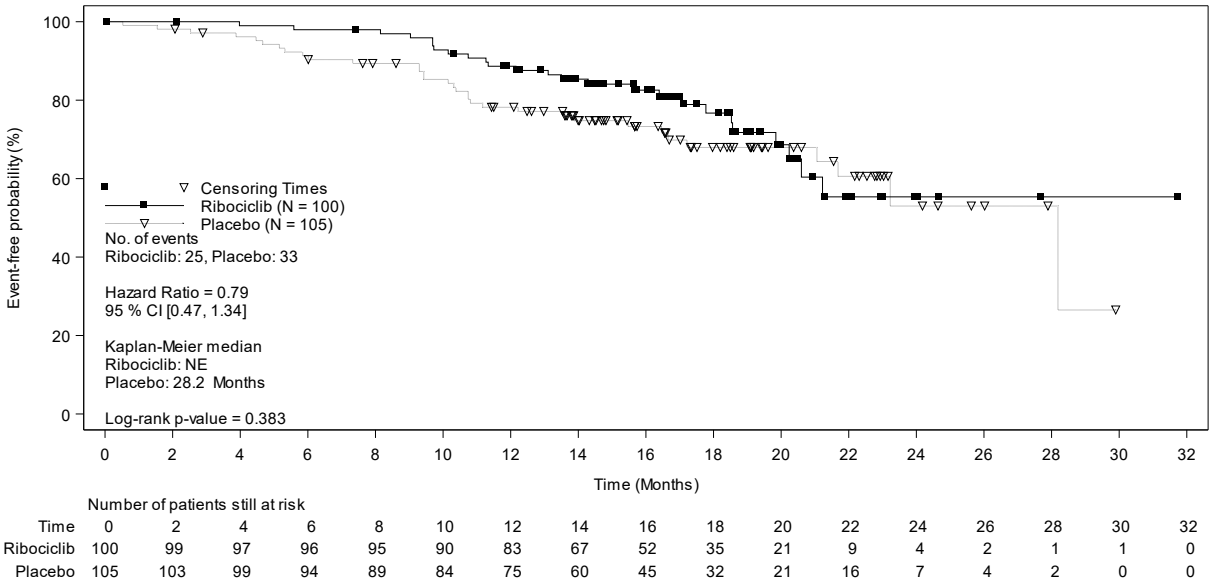


Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie

Tabelle 4-87: Subgruppenanalysen nach vorheriger (neo)adjuvanter endokriner Therapie für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt **Subgruppe**	**IA-Test** **p-Wert**[+]	**N**	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI** **Median [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI** **Median [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**Ribociclib vs. Placebo** **HR [95 %-KI]**[*] **p-Wert**[**]
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie						
keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie	0,804	233	n.e. [n.e.; n.e.] 45 (19,3)	231	n.e. [25,63; n.e.] 69 (29,9)	0,59 [0,40; 0,85] 0,005
Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie		100	n.e. [20,24; n.e.] 33 (33,0)	105	17,2 [11,50; n.e.] 54 (51,4)	0,58 [0,37; 0,90] 0,013

[+] Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable

[*] Hazard-Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein), vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein) und dem endokrinen Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin).

[**] p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein), vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein) und dem endokrinen Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin).

Abkürzungen: HR, Hazard Ratio; IA-Test, Interaktionstest; KI, Konfidenzintervall; N, Anzahl der Patientinnen; n. e., nicht erreicht; NSAI, nichtsteroidale Aromatasehemmer

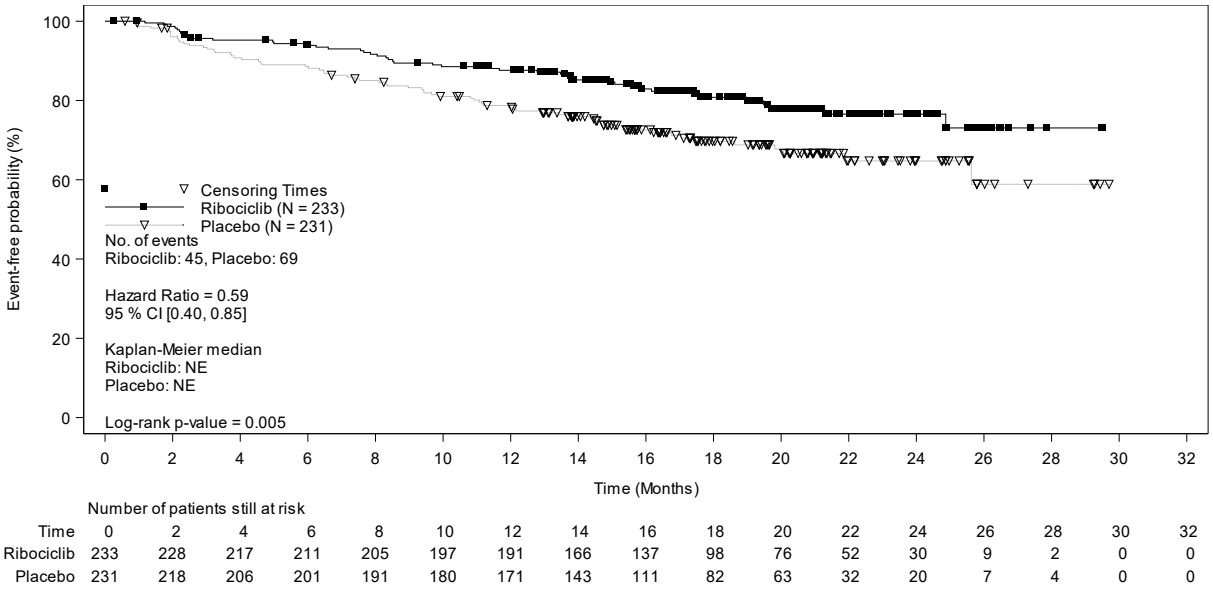


Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie

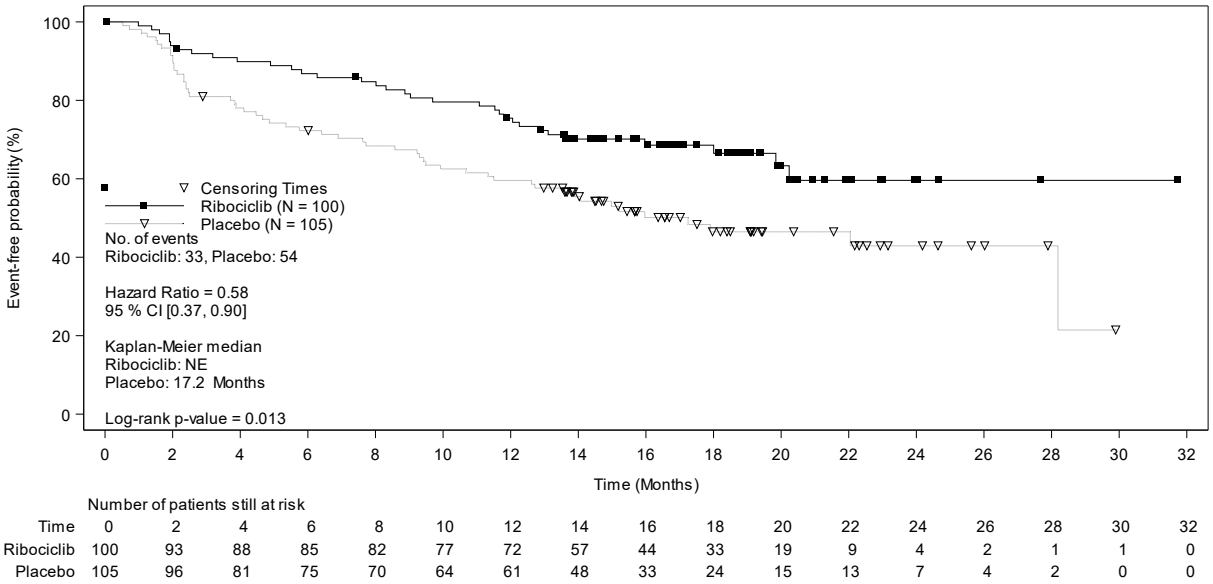


Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie

Tabelle 4-88: Subgruppenanalysen nach vorheriger (neo)adjuvanter endokriner Therapie für den Endpunkt „Tumoransprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt **Subgruppe**	**IA-Test** **p-Wert**[+]	**N**	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI** **Patienten mit Ereignis** **Prozentualer Anteil [95%-KI]**[*]	**N**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI** **Patienten mit Ereignis** **Prozentualer Anteil [95%-KI]**[*]	**Ribociclib vs. Placebo** **RR [95 %-KI]** **p-Wert**[**]
Gesamtansprechrate (ORR)						
keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie	0,333	233	106 45,5 [39,1; 51,9]	231	82 35,5 [29,3; 41,7]	1,3 [1,0; 1,6] 0,030
Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie		100	30 30,0 [21,0; 39,0]	105	17 16,2 [9,1; 23,2]	1,9 [1,1; 3,1] 0,016

[+] Basierend auf einer Erweiterung des logistischen Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable

[*] 95%-Konfidenzintervall über Normal-Approximation berechnet

[**] p-Wert aus einem zweiseitigen Cochran-Mantel-Haenzel Chi-Quadrat-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein), vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein) und dem endokrinen Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin).

Abkürzungen: IA-Test, Interaktionstest; KI, Konfidenzintervall; N, Anzahl der Patientinnen; n. e., nicht erreicht; NSAI, nichtsteroidale Aromatasehemmer; ORR, objective response rate; RR, Risk Ratio

Tabelle 4-89: Subgruppenanalysen nach vorheriger (neo)adjuvanter endokriner Therapie für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Ergebnisse der Subgruppe

Endpunkt **Subgruppe**	**IA-Test** **p-Wert[+]**	**N**	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI** **Median [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI** **Median [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**Ribociclib vs. Placebo** **HR [95 %-KI][*]** **p-Wert[**]**
Zeit bis zur Verschlechterung[++] der Krankheitssymptomatik						
Fatigue						
keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie	0,022	233	24,9 [22,1; n.e.] 64 (27,5)	231	24,9 [22,1; n.e.] 55 (23,8)	0,89 [0,61; 1,28] 0,529
Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie		100	27,7 [19,4; 27,7] 22 (22.0)	105	16,6 [10,9; n.e.] 38 (36,2)	0,41 [0,24; 0,71] 0,001
Dyspnoe						
keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie	0,197	233	n.e. [n.e.; n.e.] 8 (3,4)	231	n.e. [n.e.; n.e.] 10 (4,3)	0,66 [0,26; 1,69] 0,387
Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie		100	n.e. [n.e.; n.e.] 7 (7,0)	105	n.e. [n.e.; n.e.] 3 (2,9)	2,12 [0,54; 8,28] 0,267

Endpunkt **Subgruppe**	**IA-Test** **p-Wert[+]**	**N**	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI** **Median [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI** **Median [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**Ribociclib vs. Placebo** **HR [95 %-KI][*]** **p-Wert[**]**
Schmerzen						
keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie	0,132	233	n.e. [22,6; n.e.] 41 (17,6)	231	n.e. [n.e.; n.e.] 42 (18,2)	0,74 [0,48; 1,14] 0,167
Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie		100	n.e. [n.e.; n.e.] 12 (12,0)	105	n.e. [n.e.; n.e.] 24 (22,9)	0,44 [0,22; 0,88] 0,017
Schlaflosigkeit						
keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie	0,075	233	n.e. [n.e.; n.e.] 20 (8,6)	231	n.e. [n.e.; n.e.] 24 (10,4)	0,62 [0,34; 1,12] 0,114
Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie		100	24,9 [19,4; 24,9] 12 (12,0)	105	22,2 [22,2; n.e.] 5 (4,8)	2,34 [0,74; 7,40] 0,136

Endpunkt **Subgruppe**	**IA-Test** **p-Wert[+]**	**N**	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI** **Median [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI** **Median [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**Ribociclib vs. Placebo** **HR [95 %-KI][*]** **p-Wert[**]**
Appetitverlust						
keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie	0,290	233	n.e. [n.e.; n.e.] 6 (2,6)	231	n.e. [n.e.; n.e.] 9 (3,9)	0,49 [0,17; 1,39] 0,171
Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie		100	n.e. [n.e.; n.e.] 8 (8,0)	105	n.e. [n.e.; n.e.] 6 (5,7)	1,17 [0,40; 3,41] 0,769
Übelkeit/Erbrechen						
keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie	0,974	233	n.e. [n.e.; n.e.] 8 (3,4)	231	n.e. [n.e.; n.e.] 7 (3,0)	0,89 [0,32; 2,48] 0,809
Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie		100	n.e. [n.e.; n.e.] 5 (5,0)	105	n.e. [n.e.; n.e.] 4 (3,8)	1,13 [0,30; 4,25] 0,862

Endpunkt **Subgruppe**	**IA-Test** **p-Wert[+]**	**N**	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI** **Median [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI** **Median [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**Ribociclib vs. Placebo** **HR [95 %-KI][*]** **p-Wert[**]**
Obstipation						
keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie	0,731	233	n.e. [n.e.; n.e.] 11 (4,7)	231	n.e. [n.e.; n.e.] 7 (3,0)	1,30 [0,50; 3,37] 0,588
Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie		100	n.e. [n.e.; n.e.] 8 (8,0)	105	n.e. [n.e.; n.e.] 4 (3,8)	1,50 [0,45; 5,04] 0,509
Diarrhö						
keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie	0,559	233	n.e. [n.e.; n.e.] 3 (1,3)	231	n.e. [n.e.; n.e.] 1 (0,4)	2,37 [0,24; 23,42] 0,448
Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie		100	n.e. [n.e.; n.e.] 1 (1,0)	105	n.e. [n.e.; n.e.] 1 (1,0)	0,97 [0,06; 15,52] 0,981

[+] Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable

[++]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 Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein), vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein) und dem endokrinen Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin).

** p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein), vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein) und dem endokrinen Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin).

Endpunkt **Subgruppe**	**IA-Test** **p-Wert[+]**	**N**	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI** **Median [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI** **Median [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**Ribociclib vs. Placebo** **HR [95 %-KI][*]** **p-Wert[**]**
Abkürzungen: EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR, Hazard Ratio; IA-Test, Interaktionstest; KI, Konfidenzintervall; N, Anzahl der Patientinnen; n. e., nicht erreicht; NSAI, nichtsteroidale Aromatasehemmer						

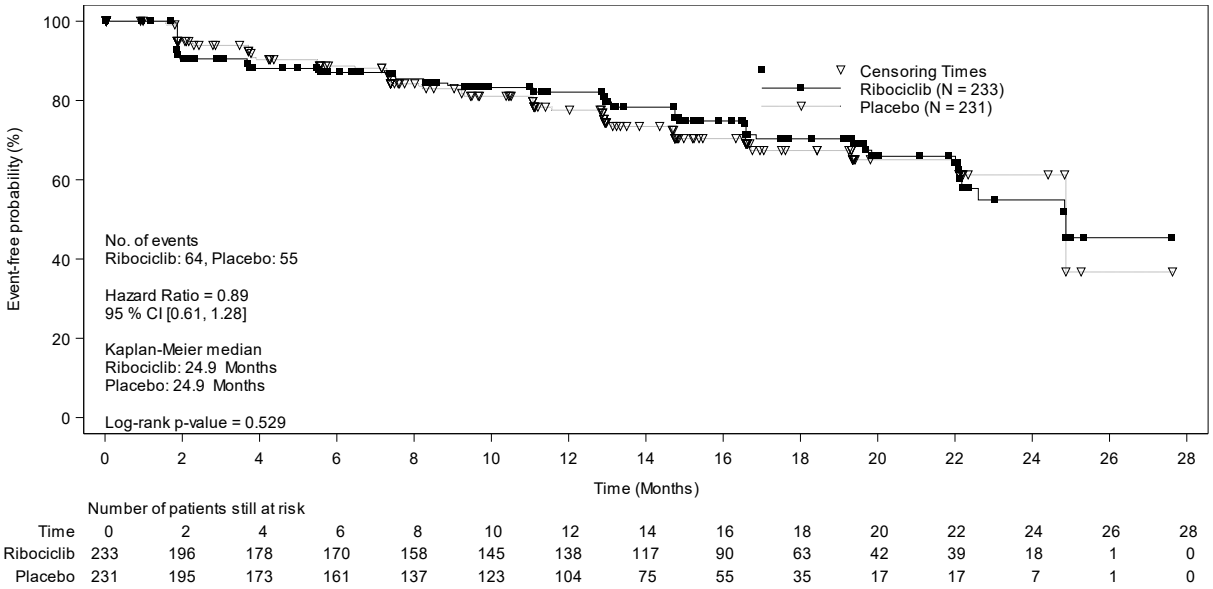


Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Fatigue“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie

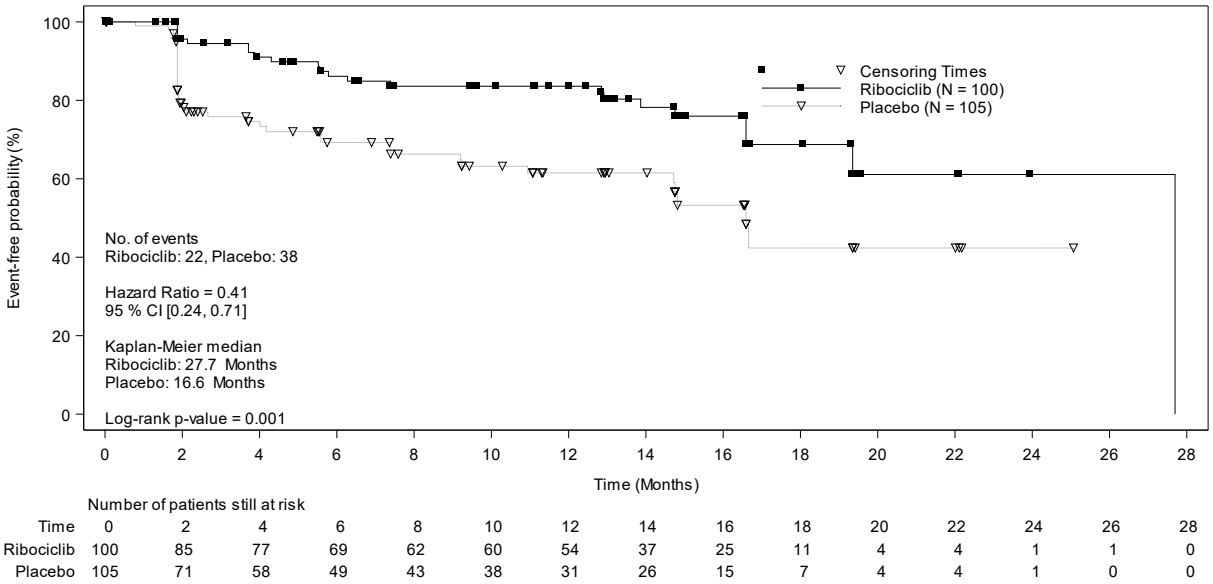


Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Fatigue“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie

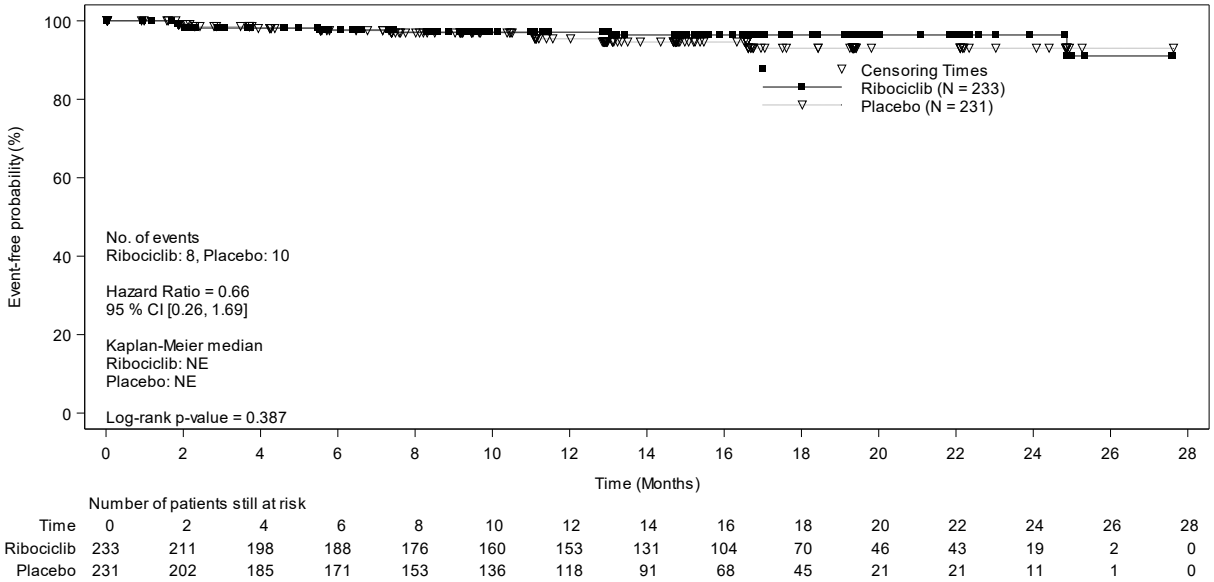


Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Dyspnoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie

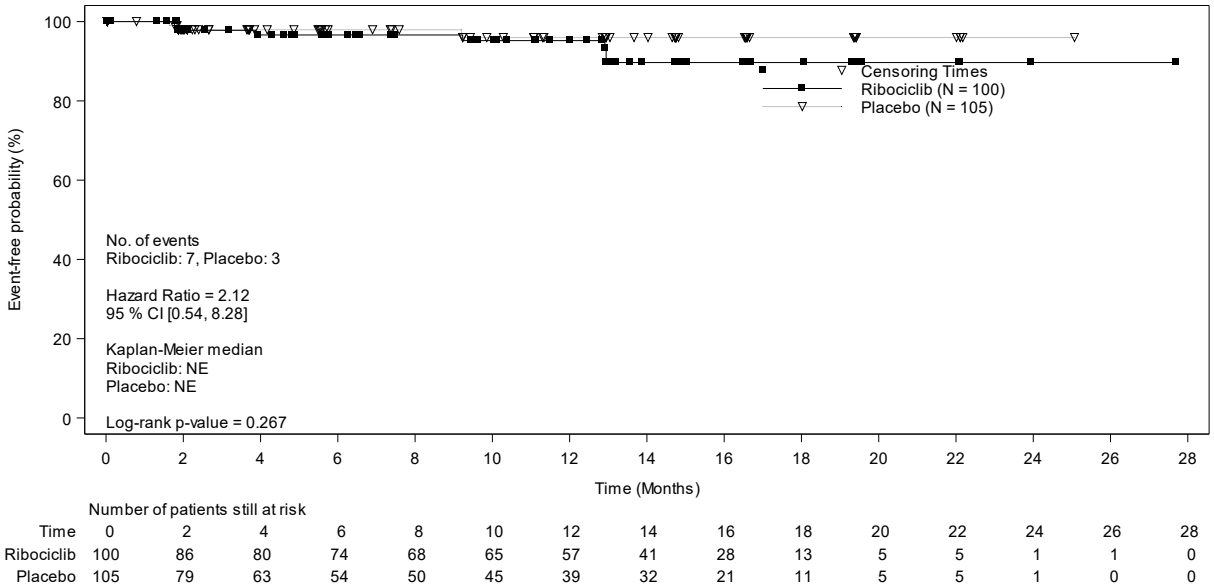
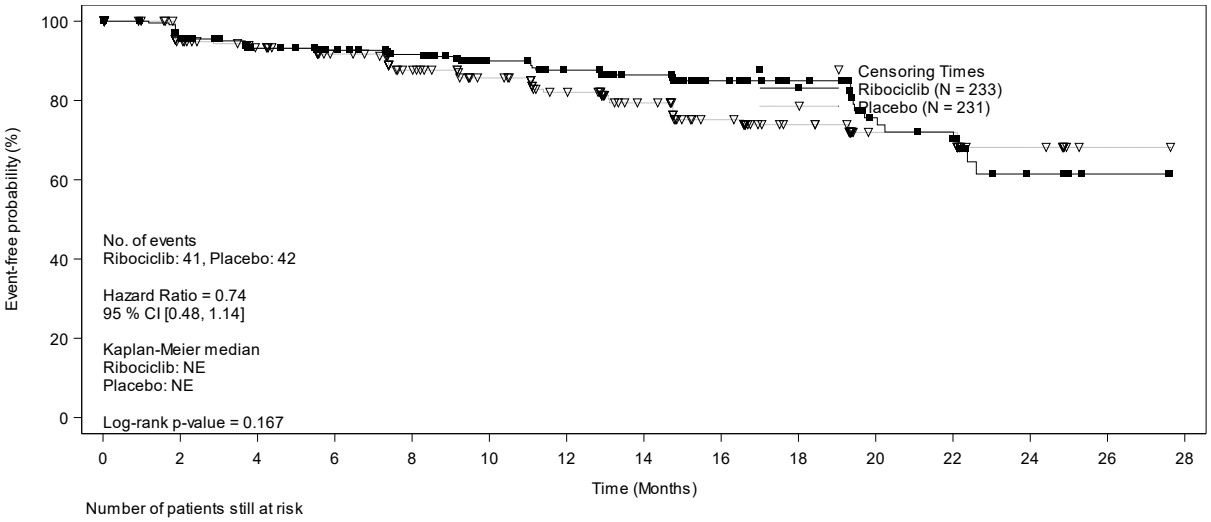


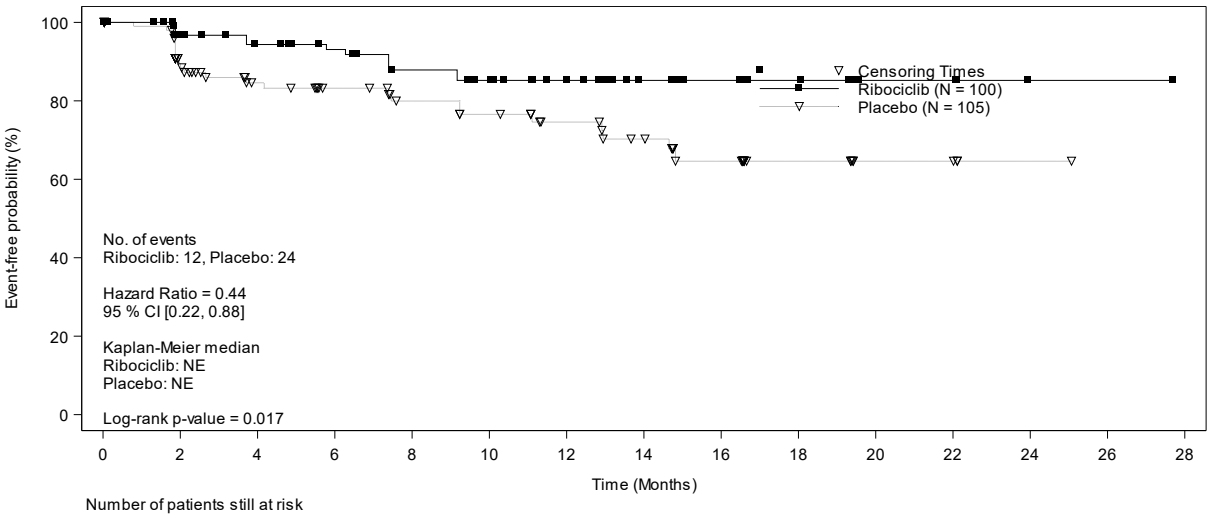
Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Dyspnoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
Ribociclib	233	210	192	183	172	156	147	124	97	68	42	39	18	2	0
Placebo	231	195	180	166	142	126	108	81	61	41	19	19	9	1	0

Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Schmerzen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
Ribociclib	100	85	78	73	66	62	54	39	27	13	5	5	1	1	0
Placebo	105	76	61	54	47	43	36	30	19	9	4	4	1	0	0

Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Schmerzen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie

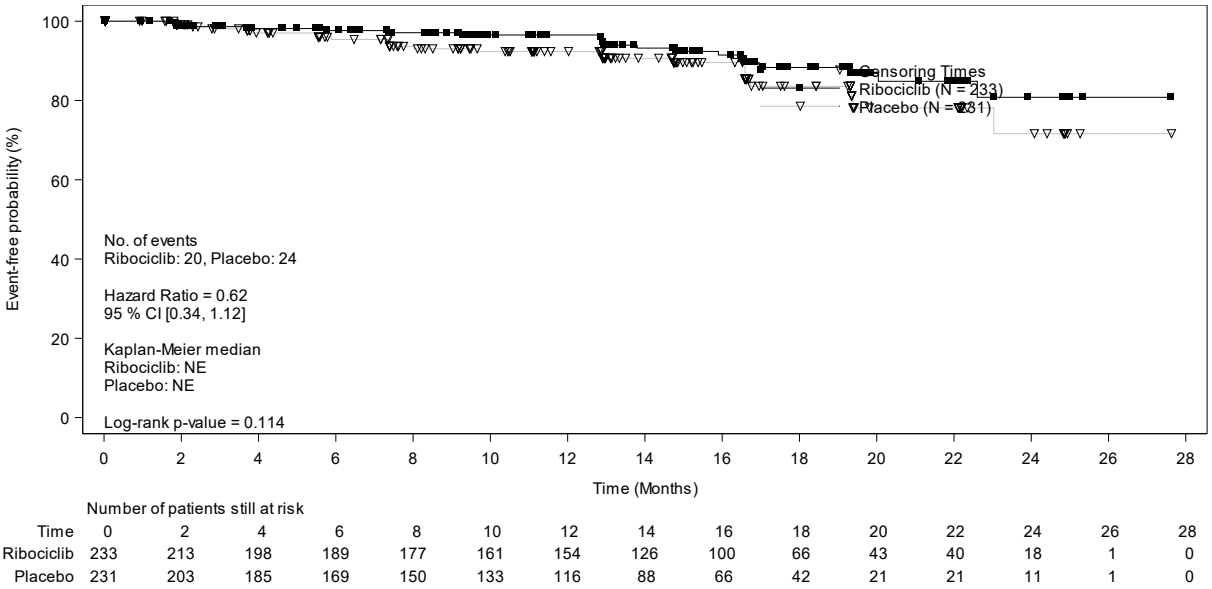


Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Schlaflosigkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie

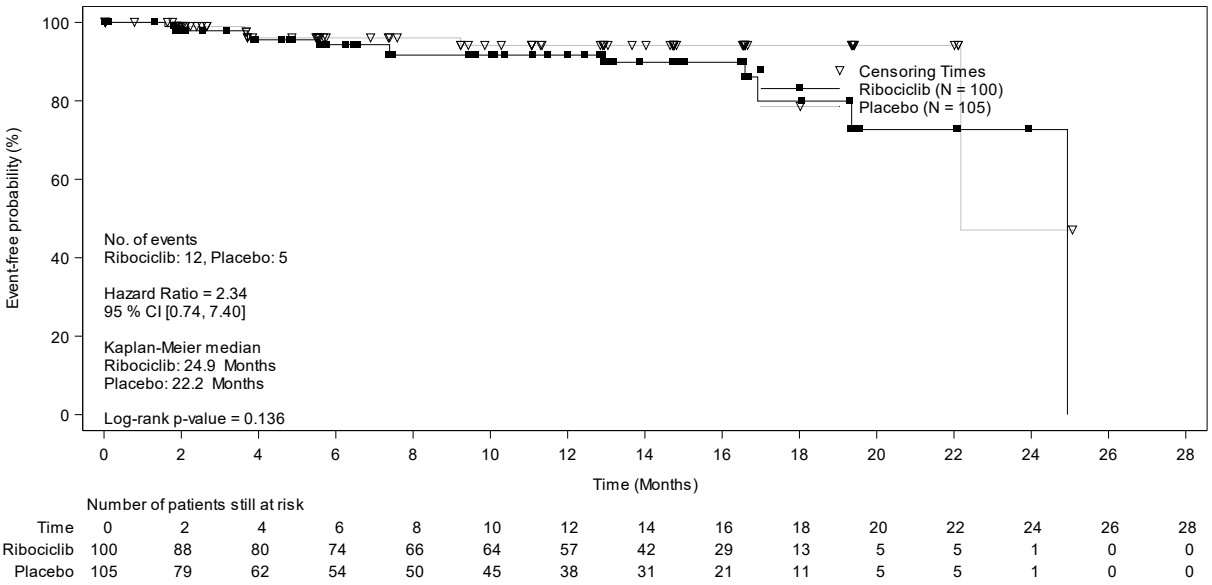
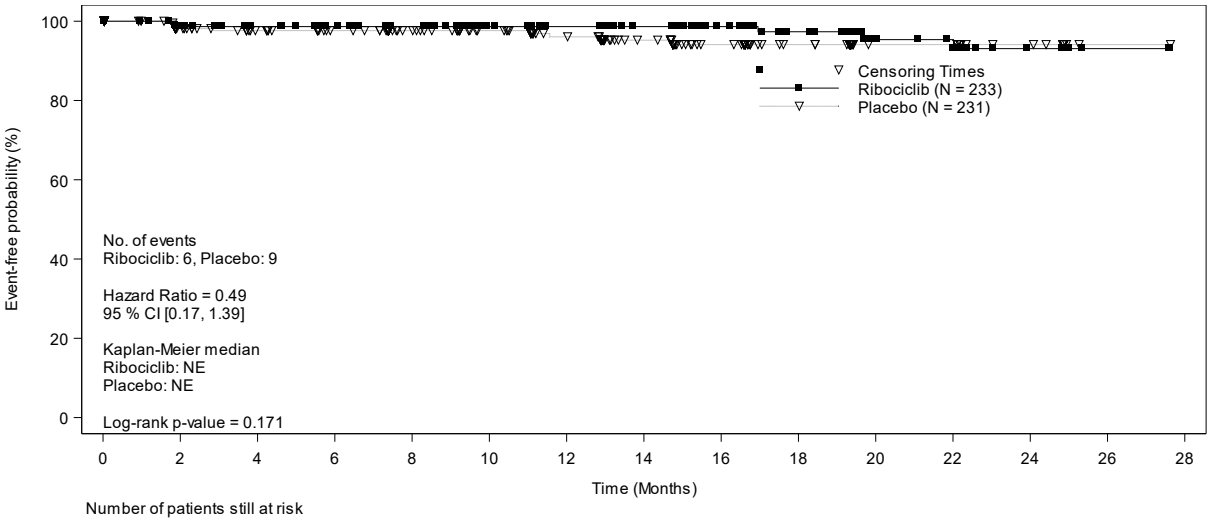


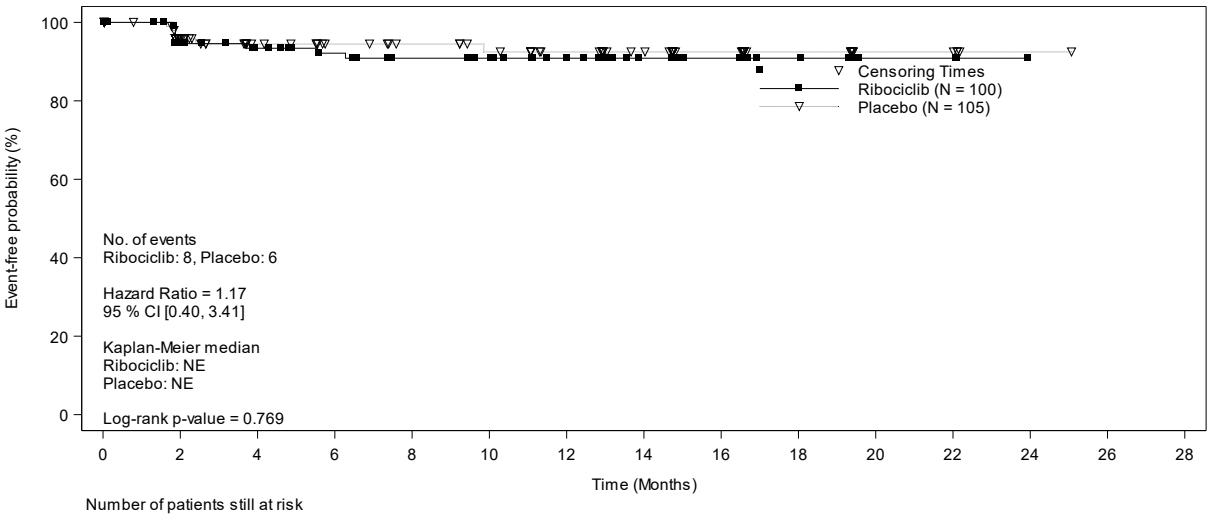
Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Schlaflosigkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
Ribociclib	233	212	198	188	177	161	154	130	103	69	45	42	19	2	0
Placebo	231	200	184	171	152	135	117	90	66	43	21	21	11	1	0

Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Appetitverlust“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
Ribociclib	100	84	78	72	67	65	57	41	28	12	4	4	0	0	0
Placebo	105	78	61	54	50	46	39	32	21	11	5	5	1	0	0

Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Appetitverlust“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie

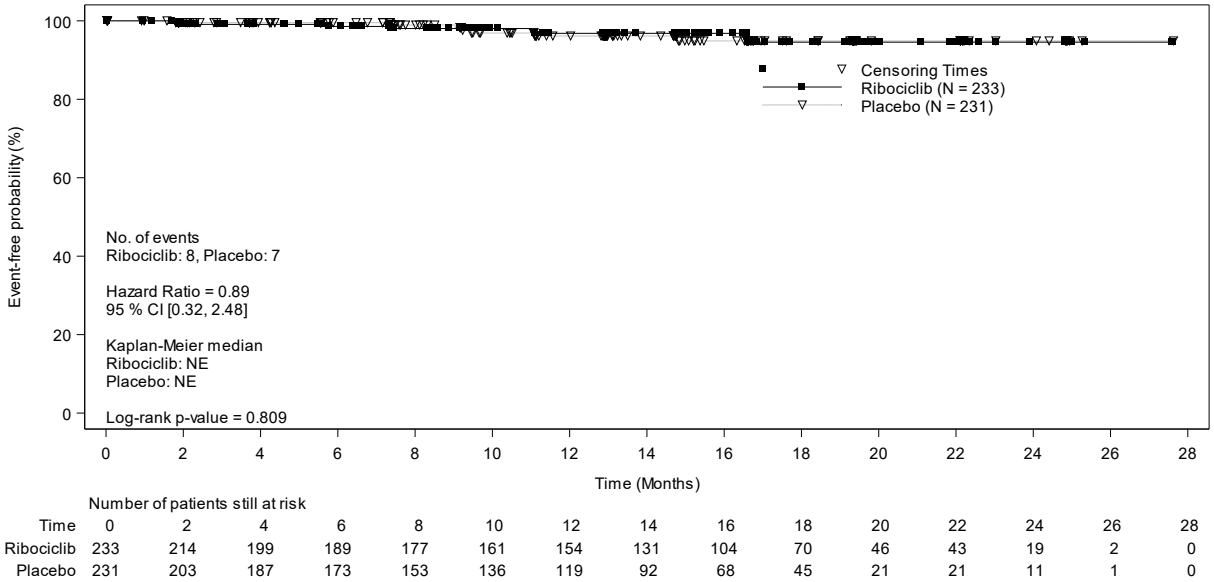


Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Übelkeit/Erbrechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie

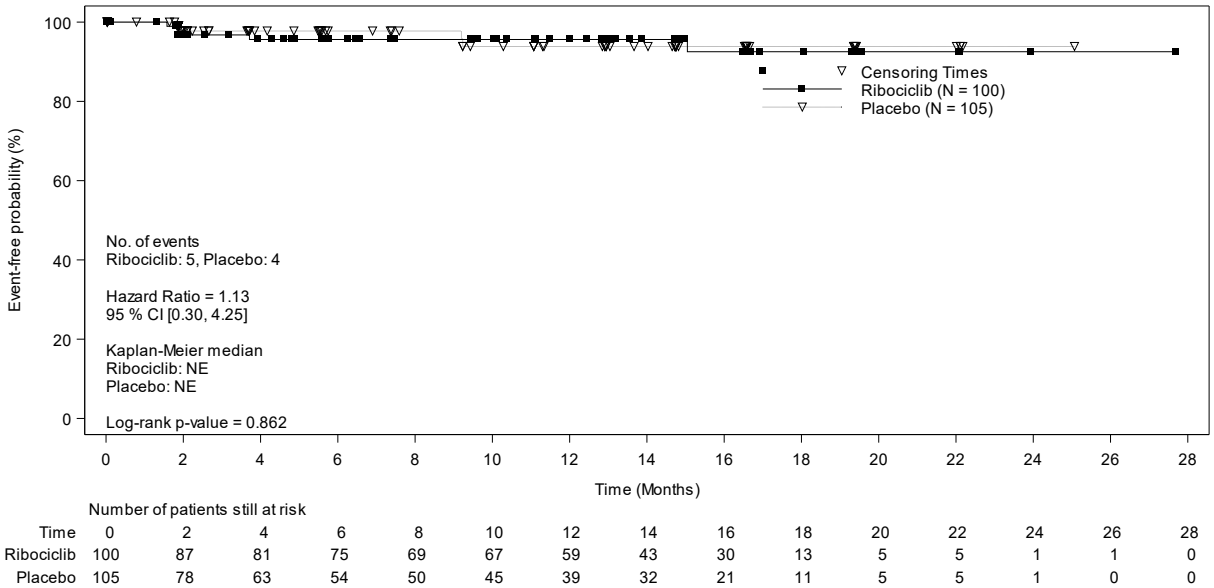


Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Übelkeit/Erbrechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie

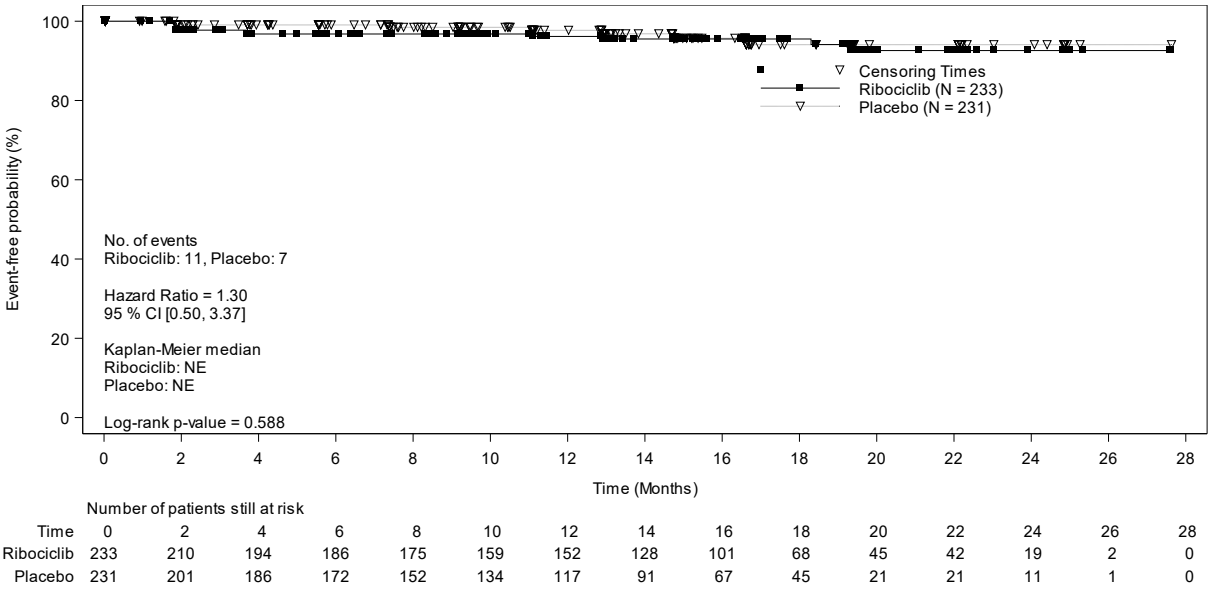


Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Obstipation“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie

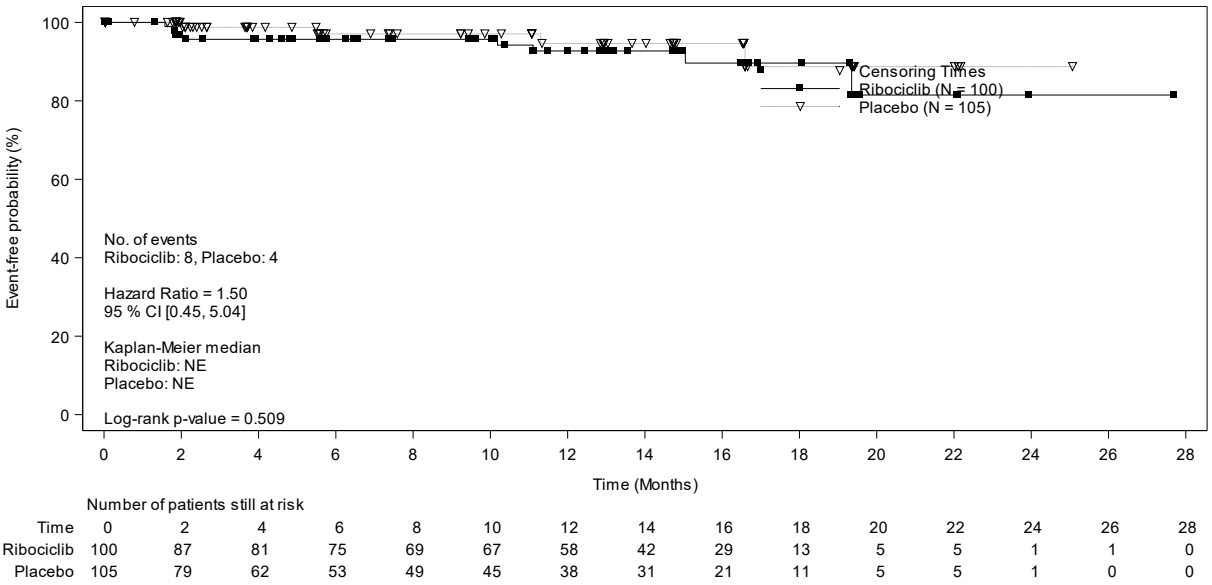


Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Obstipation“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie

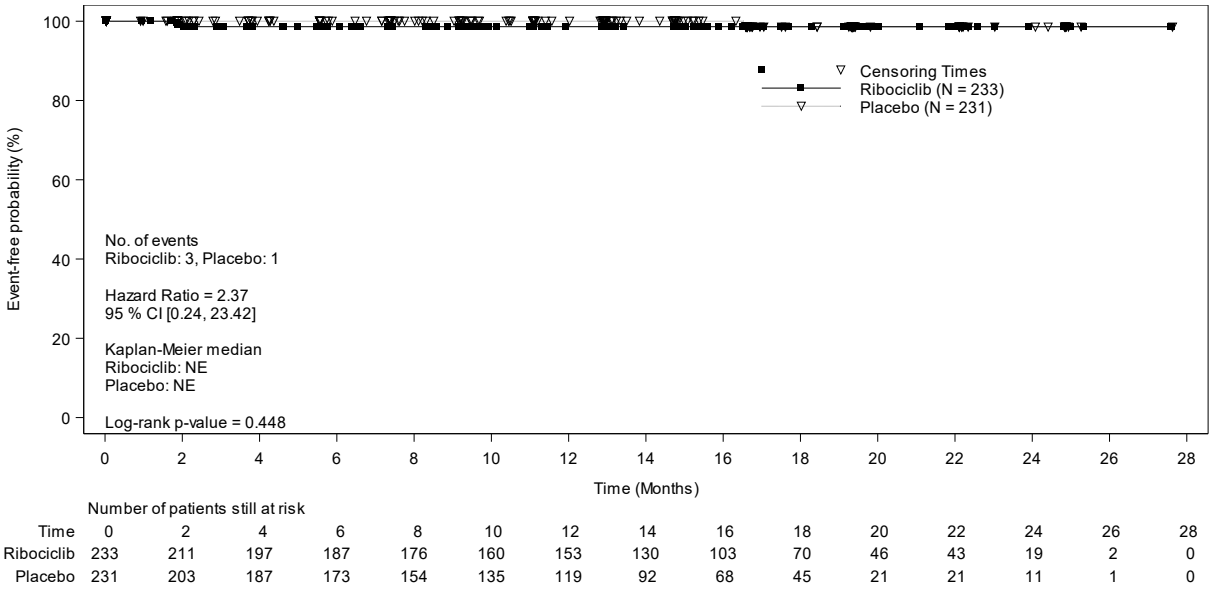


Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Diarrhö“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie

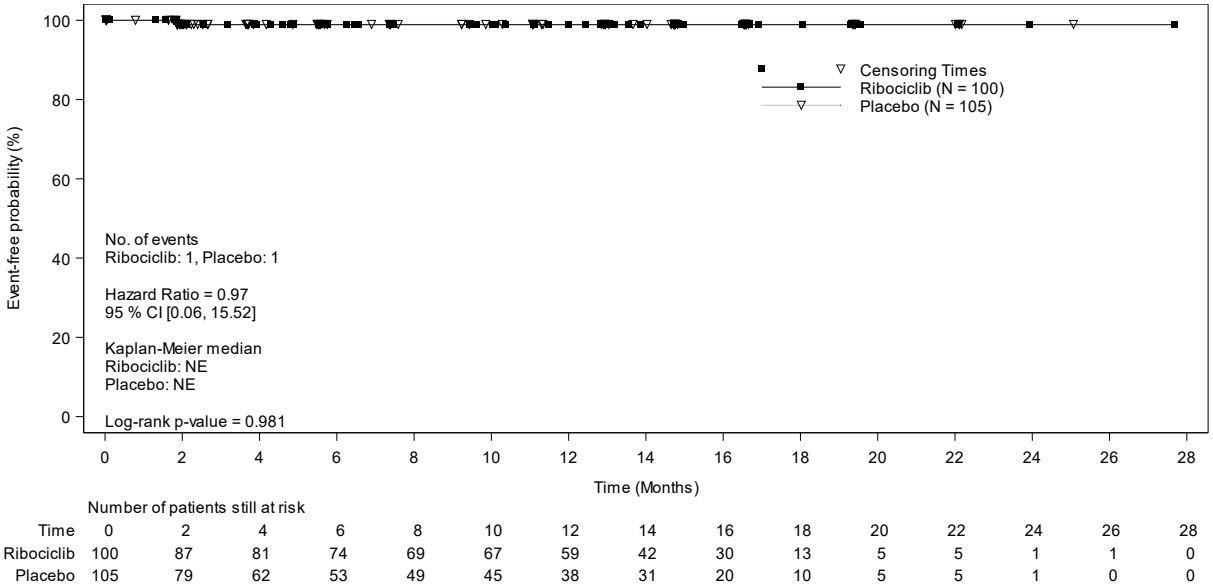


Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Diarrhö“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie

Tabelle 4-90: Subgruppenanalysen nach vorheriger (neo)adjuvanter endokriner Therapie für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt **Subgruppe**	**IA-Test** **p-Wert[+]**	**N**	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI** **Median [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI** **Median [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**Ribociclib vs. Placebo** **HR [95 %-KI][*]** **p-Wert[**]**
Zeit bis zur Verschlechterung[++] der Krankheitssymptomatik						
Nebenwirkungen der systemischen Behandlung						
keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie	0,857	233	22,0 [16,6; 23,0] 101 (43,3)	231	18,4 [14,8; n.e.] 86 (37,2)	1,01 [0,76; 1,35] 0,939
Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie		100	16,6 [9,2; 19,4] 45 (45,0)	105	13,1 [9,2; n.e.] 41 (39,0)	1,00 [0,65; 1,54] 0,990
Brustsymptome						
keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie	0,316	233	n.e. [n.e.; n.e.] 27 (11,6)	231	n.e. [n.e.; n.e.] 27 (11,7)	0,81 [0,47; 1,39] 0,445
Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie		100	24,0 [24,0; n.e.] 12 (12,0)	105	n.e. [n.e.; n.e.] 18 (17,1)	0,45 [0,21; 0,96] 0,036
Armsymptome						
keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie	0,828	233	n.e. [n.e.; n.e.] 31 (13,3)	231	n.e. [23,0; n.e.] 39 (16,9)	0,65 [0,41; 1,05] 0,075
Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie		100	n.e. [16,7; n.e.] 18 (18,0)	105	22,2 [22,2; n.e.] 20 (19,0)	0,80 [0,42; 1,53] 0,509

Endpunkt **Subgruppe**	**IA-Test** **p-Wert**[+]	**N**	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI** **Median [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI** **Median [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**Ribociclib vs. Placebo** **HR [95 %-KI]**[*] **p-Wert**[**]
Belastung durch Haarausfall						
keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie	0,858	233	n.e. [n.e.; n.e.] 9 (3,9)	231	n.e. [22,1; n.e.] 7 (3,0)	1,23 [0,45; 3,36] 0,662
Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie		100	n.e. [n.e.; n.e.] 2 (2,0)	105	n.e. [n.e.; n.e.] 2 (1,9)	0,48 [0,04; 5,55] 0,552

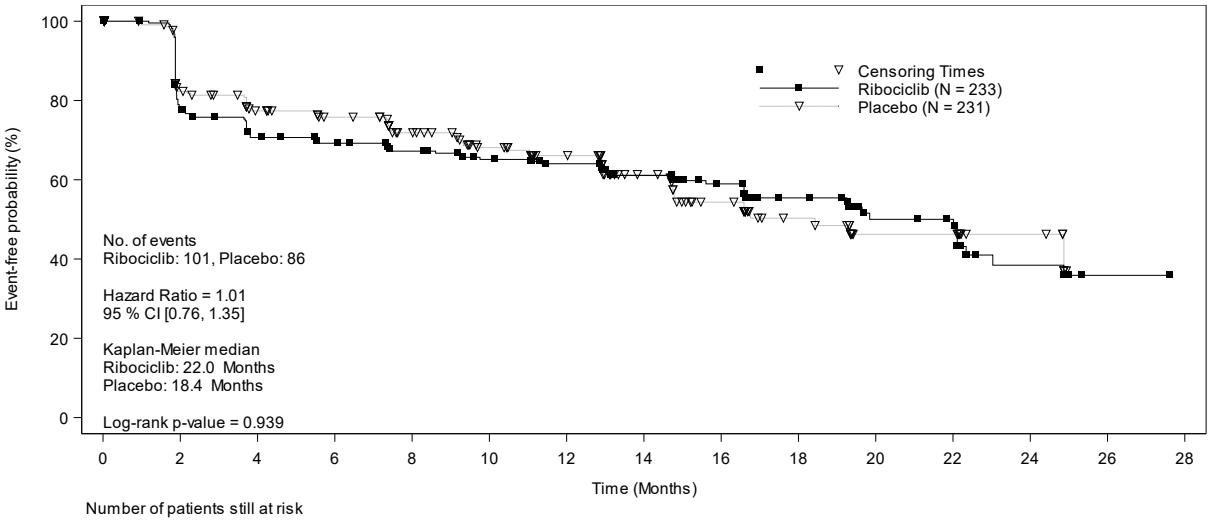
[+] Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable

[++] Eine Zunahme des Scores um 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.

* Hazard-Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein), vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein) und dem endokrinen Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin).

** p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein), vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein) und dem endokrinen Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin).

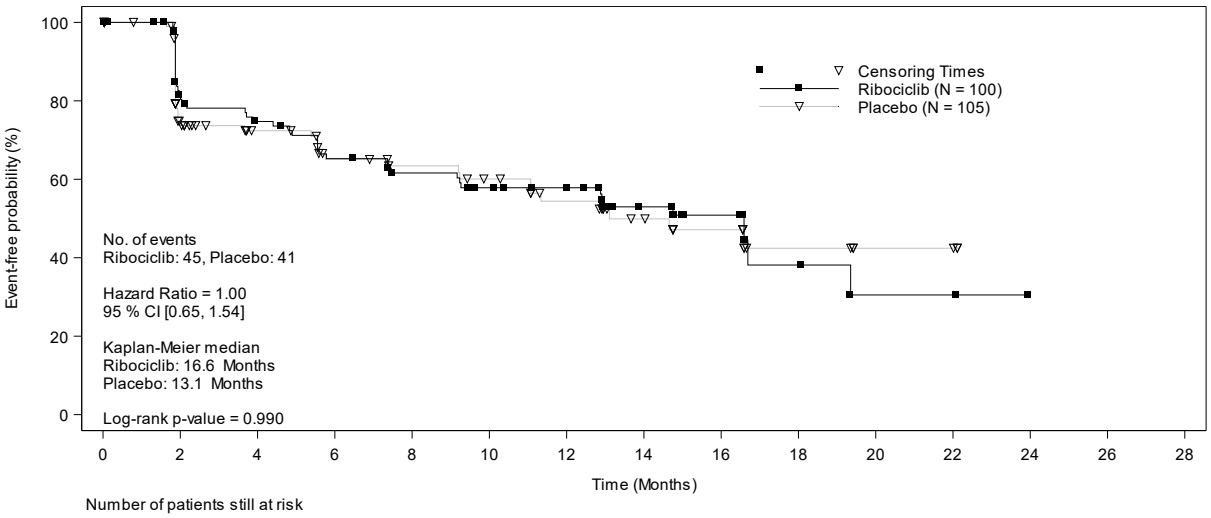
Abkürzungen: EORTC QLQ-BR23, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; HR, Hazard Ratio; IA-Test, Interaktionstest; KI, Konfidenzintervall; N, Anzahl der Patientinnen; n. e., nicht erreicht; NSAI, nichtsteroidale Aromatasehemmer



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
Ribociclib	233	172	151	143	133	123	115	95	72	50	32	30	15	1	0
Placebo	231	172	152	141	122	104	91	67	47	27	15	15	8	0	0

Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Nebenwirkungen der systemischen Behandlung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
Ribociclib	100	73	64	55	49	44	39	27	18	6	2	2	0	0	0
Placebo	105	66	52	42	38	34	27	19	13	6	3	3	0	0	0

Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Nebenwirkungen der systemischen Behandlung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie

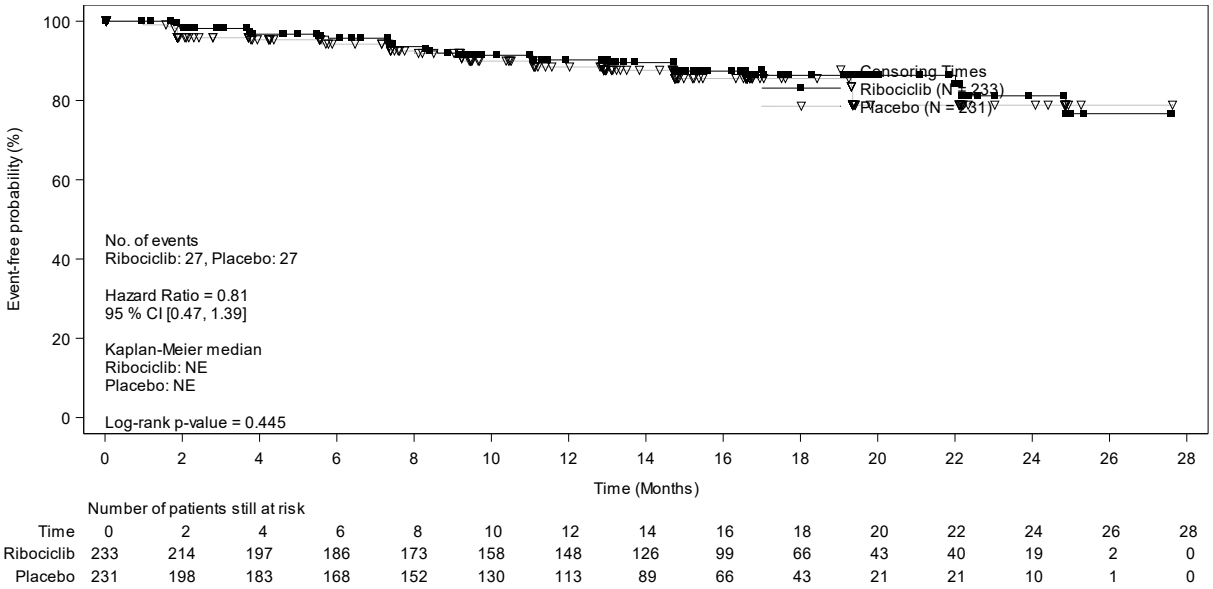


Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Brustsymptome“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie

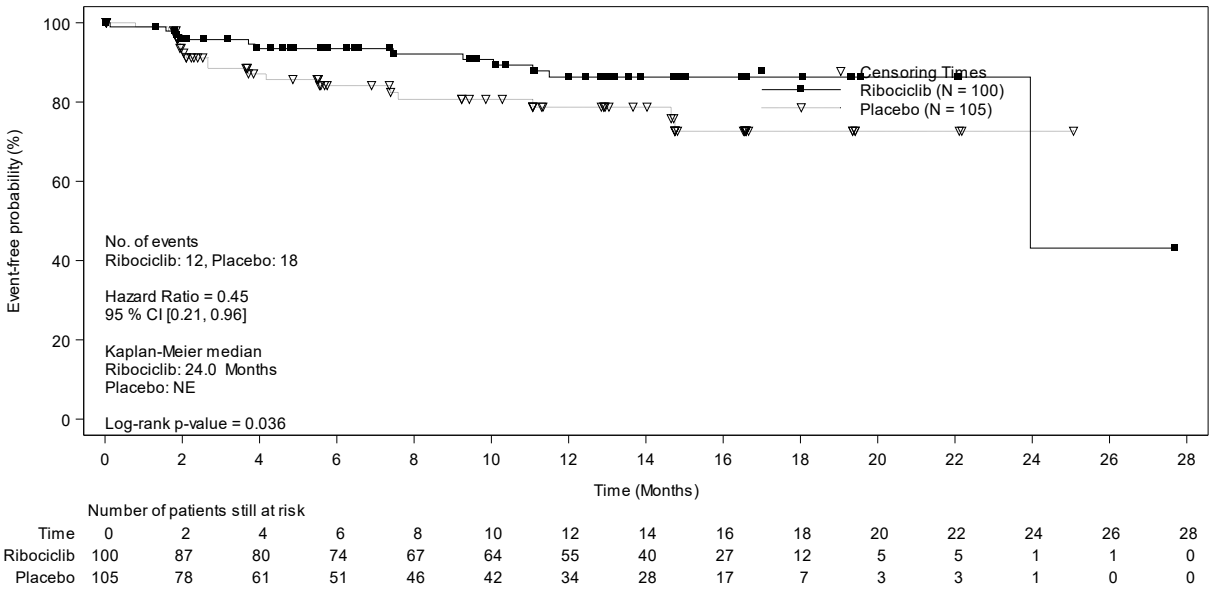


Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Brustsymptome“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie

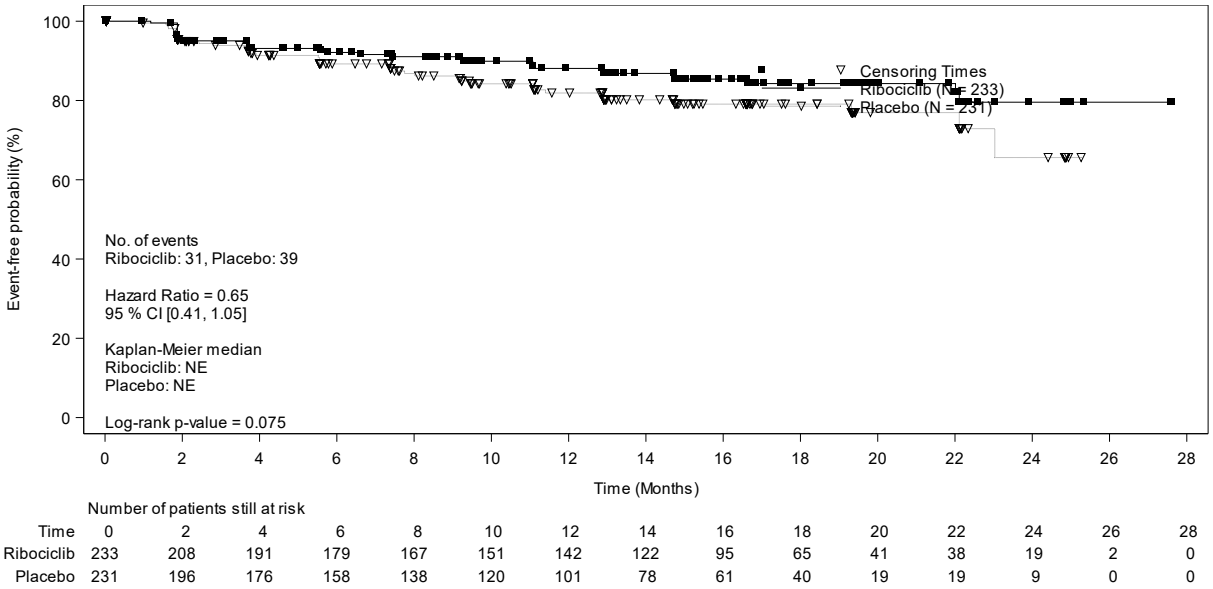


Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Armsymptome“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie

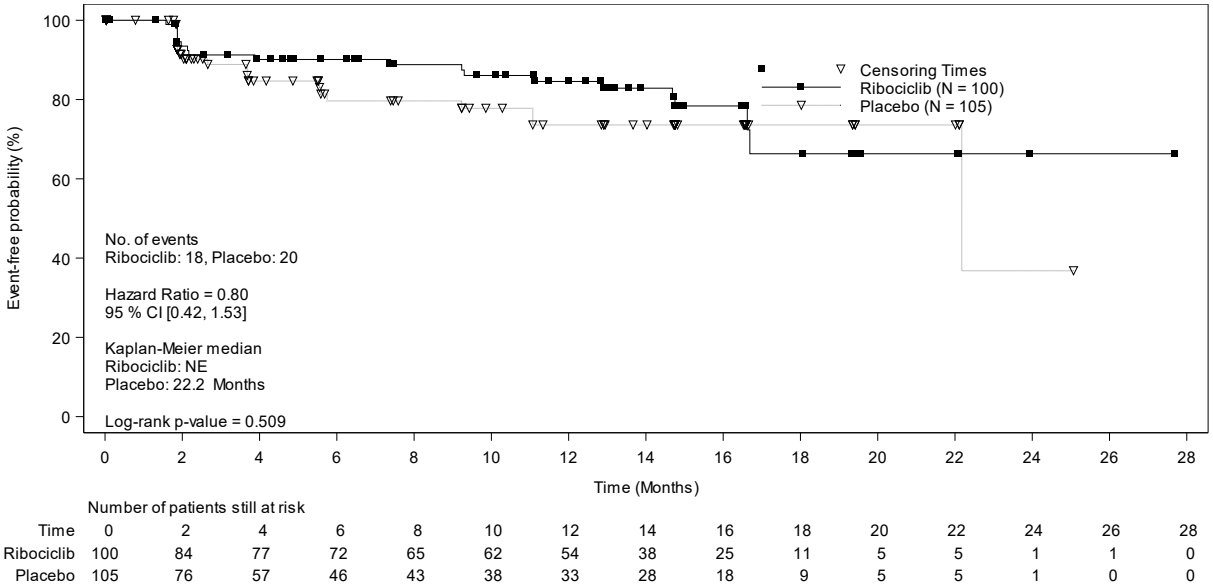


Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Armsymptome“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie

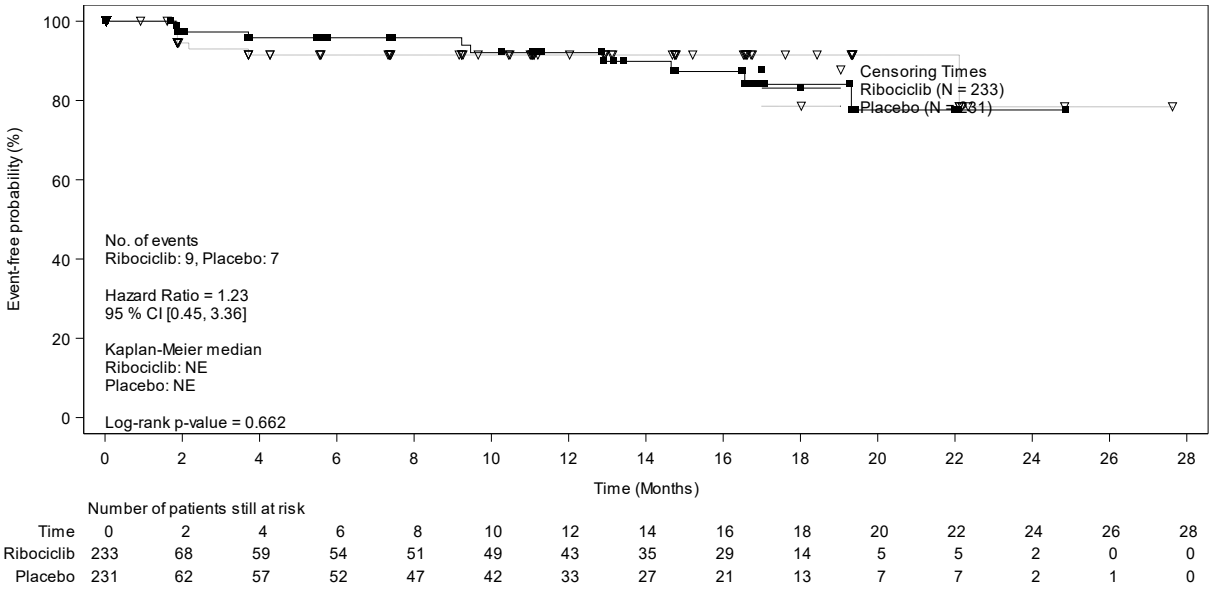


Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Belastung durch Haarausfall“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie

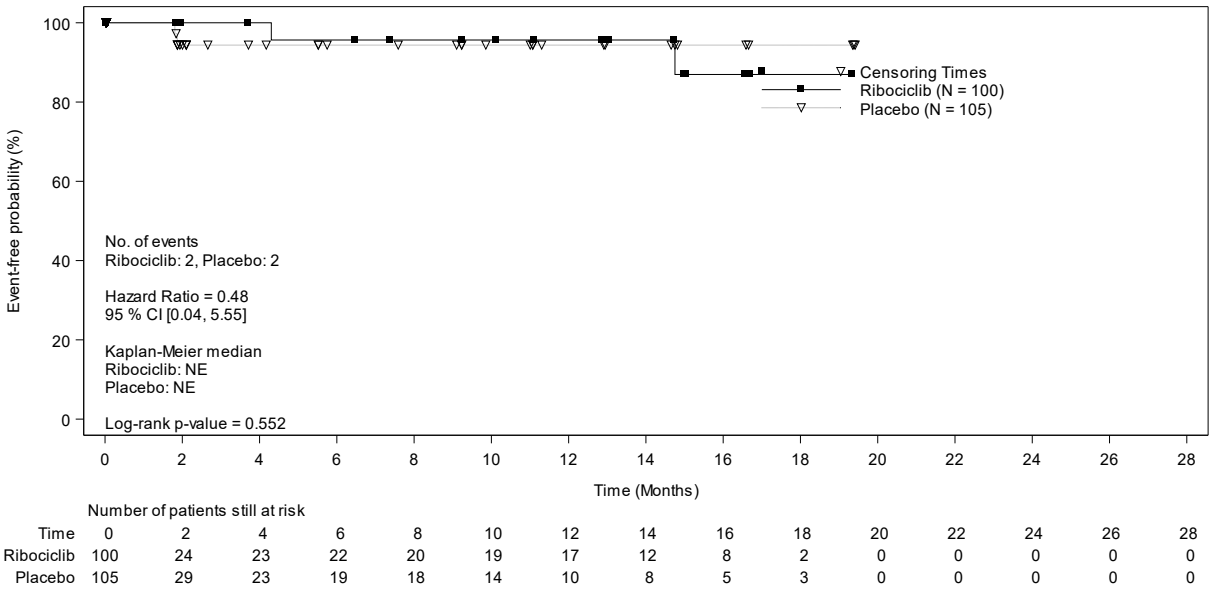


Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Belastung durch Haarausfall“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie

Tabelle 4-91: Subgruppenanalysen nach vorheriger (neo)adjuvanter endokriner Therapie für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt **Subgruppe**	**IA-Test** **p-Wert**[+]	**N**	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI** **Median [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI** **Median [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**Ribociclib vs. Placebo** **HR [95 %-KI]**[*] **p-Wert**[**]
Zeit bis zur Verschlechterung[++] **des Gesundheitszustandes**						
keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie	0,014	233	n.e. [22,0; n.e.] 61 (26,2)	231	18,4 [14,8; 23,0] 84 (36,4)	0,50 [0,36; 0,71] <0,001
Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie		100	18,1 [12,9; n.e.] 38 (38,0)	105	22,2 [14,8; n.e.] 30 (28,6)	1,13 [0,69; 1,85] 0,614

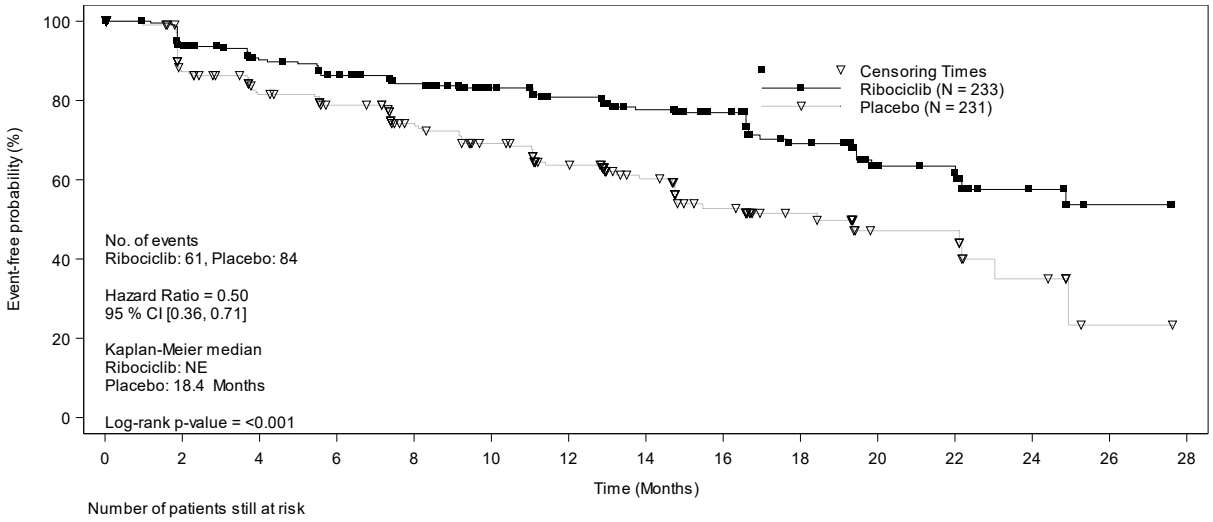
[+] Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable

[++] Eine Verminderung des Scores um mindestens 7 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.

* Hazard-Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein), vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein) und dem endokrinen Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin).

** p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein), vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein) und dem endokrinen Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin).

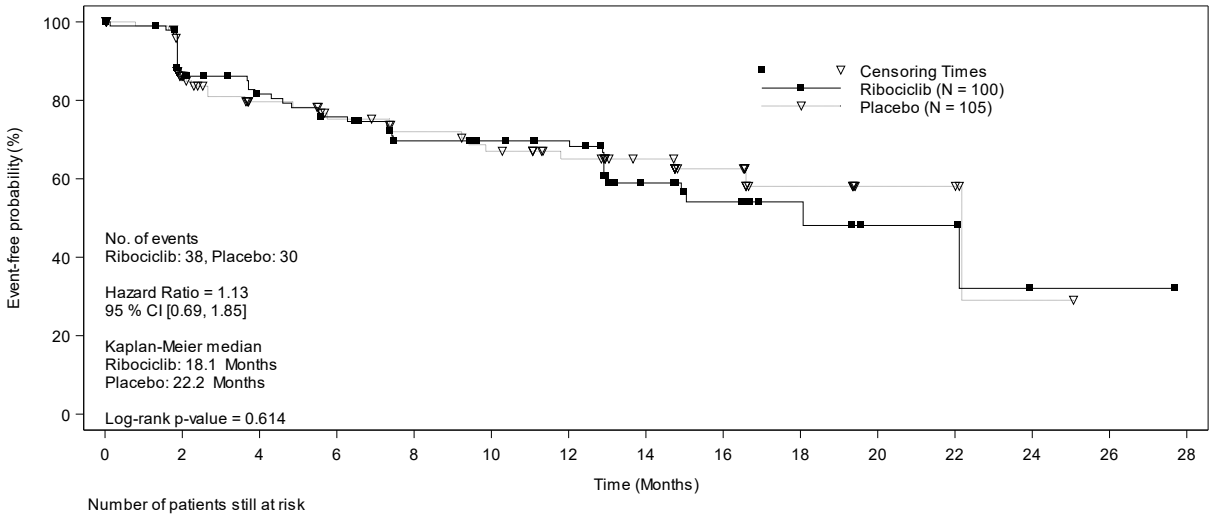
Abkürzungen: EQ-5D, EuroQoL 5 Dimensionen Questionnaire; VAS, Visual analogue scale; HR, Hazard Ratio; IA-Test, Interaktionstest; KI, Konfidenzintervall; N, Anzahl der Patientinnen; n. e., nicht erreicht; NSAI, nichtsteroidale Aromatasehemmer



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
Ribociclib	233	202	184	173	161	146	134	113	92	61	40	38	16	2	0
Placebo	231	174	153	141	119	105	87	64	44	29	15	15	7	1	0

Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
Ribociclib	100	80	70	64	55	53	49	31	22	9	4	4	1	1	0
Placebo	105	71	56	49	44	40	33	27	18	9	4	4	1	0	0

Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten endokrinen Therapie

Tabelle 4-92: Subgruppenanalysen nach vorheriger (neo)adjuvanter endokriner Therapie für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt **Subgruppe**	**IA-Test** **p-Wert[+]**	**N**	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI** **Median [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI** **Median [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**Ribociclib vs. Placebo** **HR [95 %-KI][*]** **p-Wert[**]**
Zeit bis zur Verschlechterung[++] der gesundheitsbezogenen Lebensqualität						
Allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität						
keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie	0,795	233	n.e. [22,6; n.e.] 67 (28,8)	231	22,1 [16,6; n.e.] 78 (33,8)	0,68 [0,49; 0,95] 0,023
Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie		100	22,1 [16,6; n.e.] 31 (31,0)	105	14,8 [12,9; n.e.] 34 (32,4)	0,73 [0,44; 1,22] 0,222
Körperliche Funktion						
keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie	0,932	233	n.e. [22,1; n.e.] 56 (24,0)	231	n.e. [19,4; n.e.] 57 (24,7)	0,71 [0,49; 1,04] 0,076
Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie		100	n.e. [19,4; n.e.] 20 (20,0)	105	22,2 [22,2; n.e.] 23 (21,9)	0,78 [0,42; 1,45] 0,417

Endpunkt **Subgruppe**	**IA-Test** **p-Wert**[+]	**N**	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI** **Median [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI** **Median [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**Ribociclib vs. Placebo** **HR [95 %-KI]**[*] **p-Wert**[**]
Rollenfunktion						
keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie	0,933	233	n.e. [22,1; n.e.] 67 (28,8)	231	24,9 [16,8; n.e.] 68 (29,4)	0,77 [0,55; 1,09] 0,143
Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie		100	22,1 [19,4; n.e.] 29 (29,0)	105	n.e. [14,8; n.e.] 30 (28,6)	0,71 [0,42; 1,21] 0,214
Emotionale Funktion						
keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie	0,341	233	24,9 [19,8; n.e.] 73 (31,3)	231	n.e. [18,4; n.e.] 68 (29,4)	0,79 [0,57; 1,11] 0,176
Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie		100	19,3 [16,6; n.e.] 29 (29,0)	105	16,6 [12,9; n.e.] 36 (34,3)	0,66 [0,40; 1,08] 0,098
Kognitive Funktion						
keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie	0,179	233	22,1 [16,6; n.e.] 90 (38,6)	231	19,4 [16,6; 24,9] 77 (33,3)	0,98 [0,72; 1,33] 0,935
Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie		100	22,1 [14,8; n.e.] 34 (34,0)	105	14,8 [11,3; n.e.] 38 (36,2)	0,63 [0,39; 1,01] 0,063

Endpunkt **Subgruppe**	**IA-Test** **p-Wert**[+]	**N**	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI** **Median [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI** **Median [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**Ribociclib vs. Placebo** **HR [95 %-KI]**[*] **p-Wert**[**]
Soziale Funktion						
keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie	0,799	233	n.e. [22,6; n.e.] 64 (27,5)	231	n.e. [23,0; n.e.] 53 (22,9)	0,97 [0,67; 1,40] 0,881
Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie		100	22,1 [16,6; n.e.] 31 (31,0)	105	19,4 [16,6; n.e.] 29 (27,6)	0,78 [0,46; 1,32] 0,349

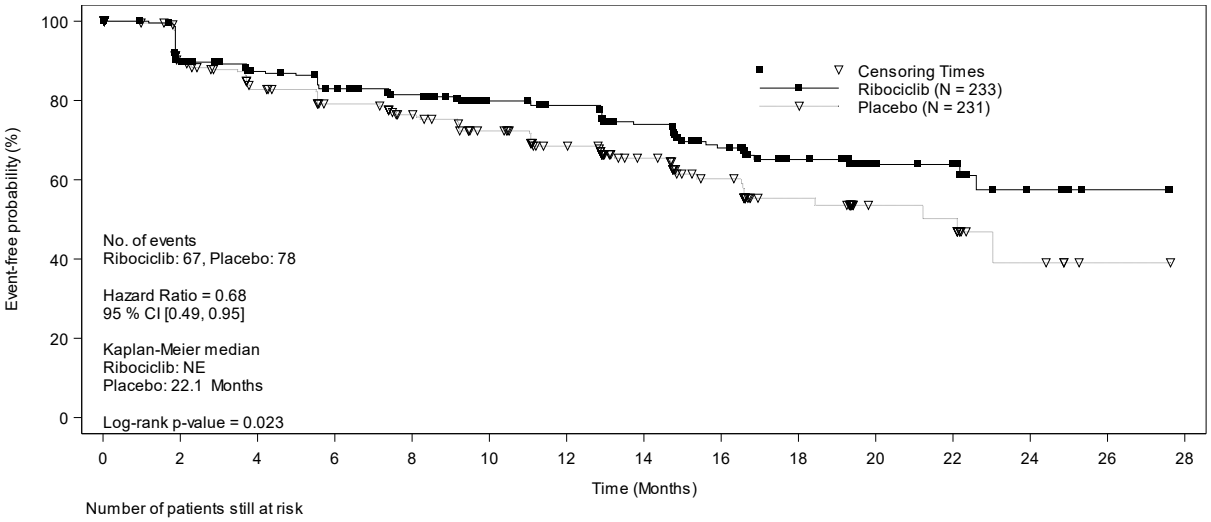
[+] Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable

[++] Eine Verminderung des Scores um 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.

* Hazard-Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein), vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein) und dem endokrinen Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin).

** p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein), vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein) und dem endokrinen Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin).

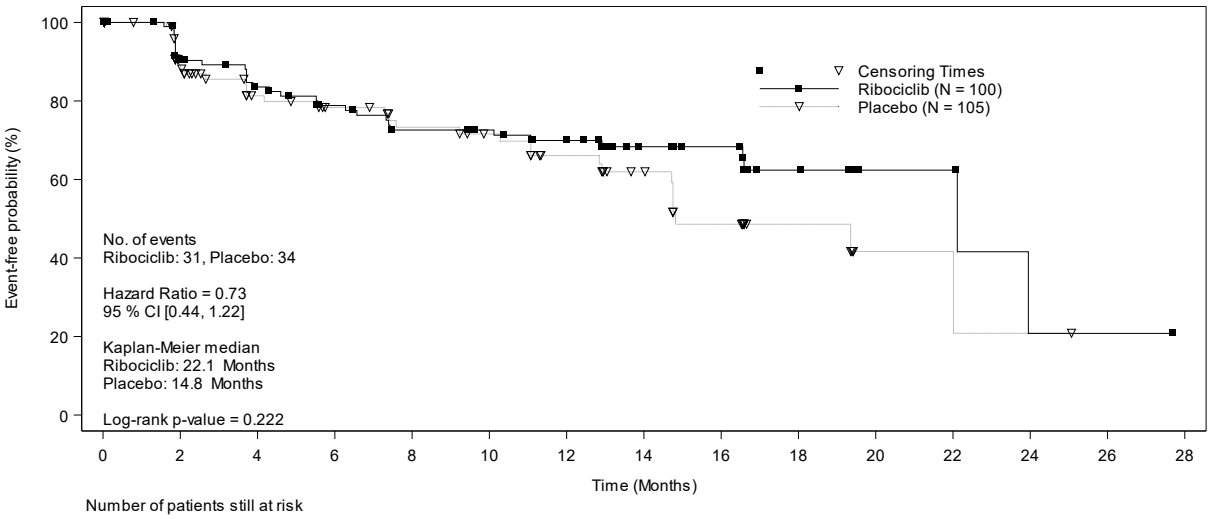
Abkürzungen: EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR, Hazard Ratio; IA-Test, Interaktionstest; KI, Konfidenzintervall; N, Anzahl der Patientinnen; n. e., nicht erreicht; NSAI, nichtsteroidale Aromatasehemmer



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
Ribociclib	233	198	182	170	159	143	137	111	85	56	38	36	14	2	0
Placebo	231	186	162	148	134	118	99	71	50	31	16	15	5	1	0

Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
Ribociclib	100	82	72	64	57	55	48	32	25	11	4	4	1	1	0
Placebo	105	73	55	49	43	39	32	25	16	7	2	2	1	0	0

Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie

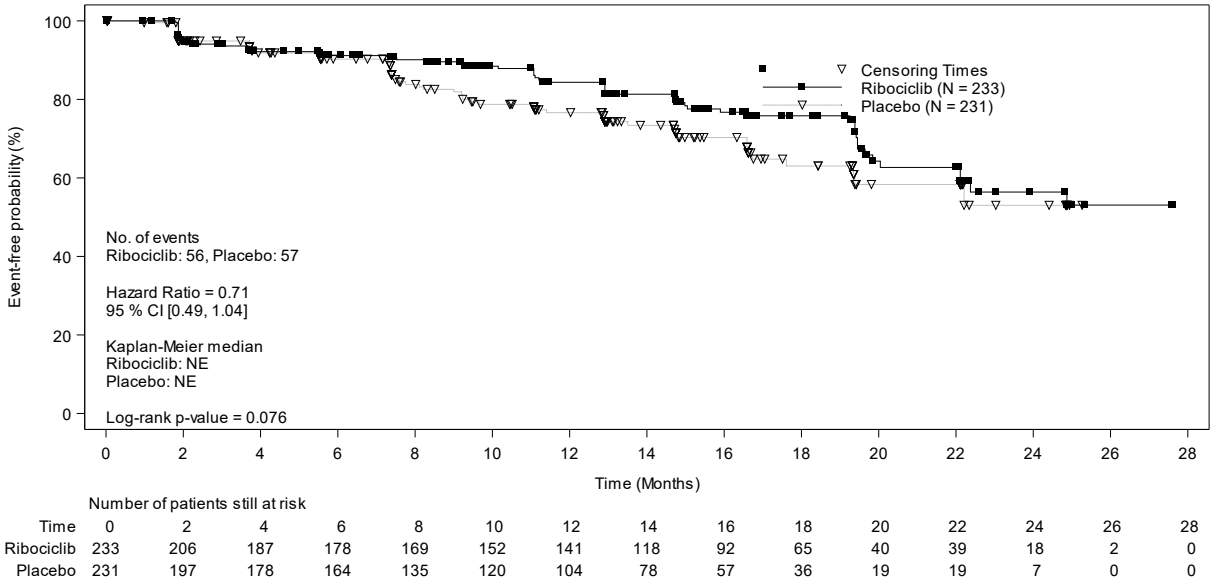


Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Körperliche Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie

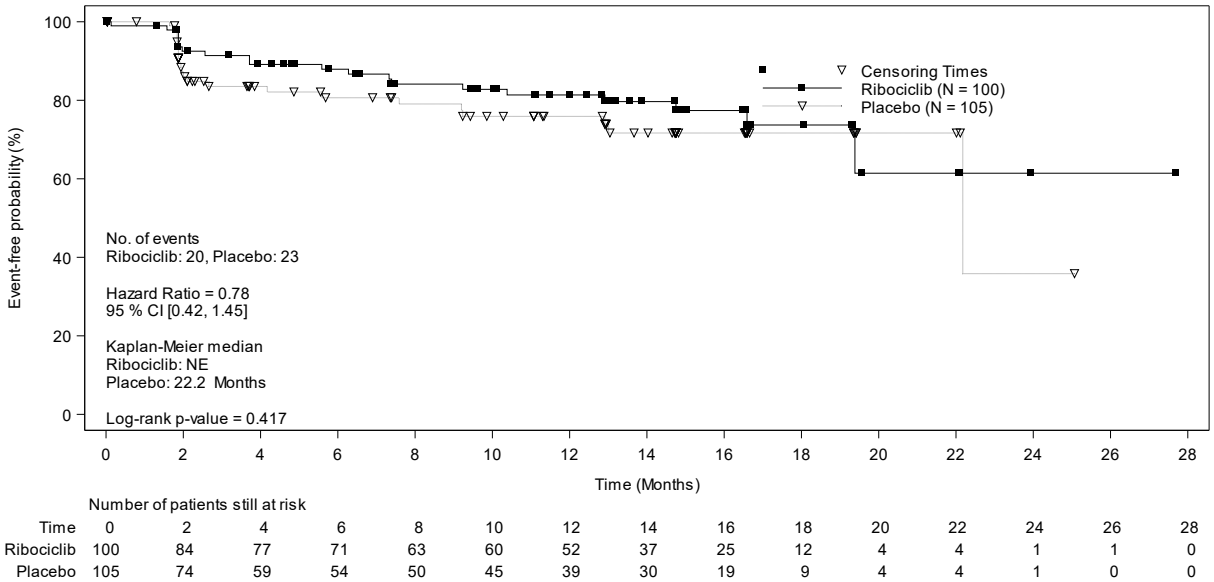


Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Körperliche Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie

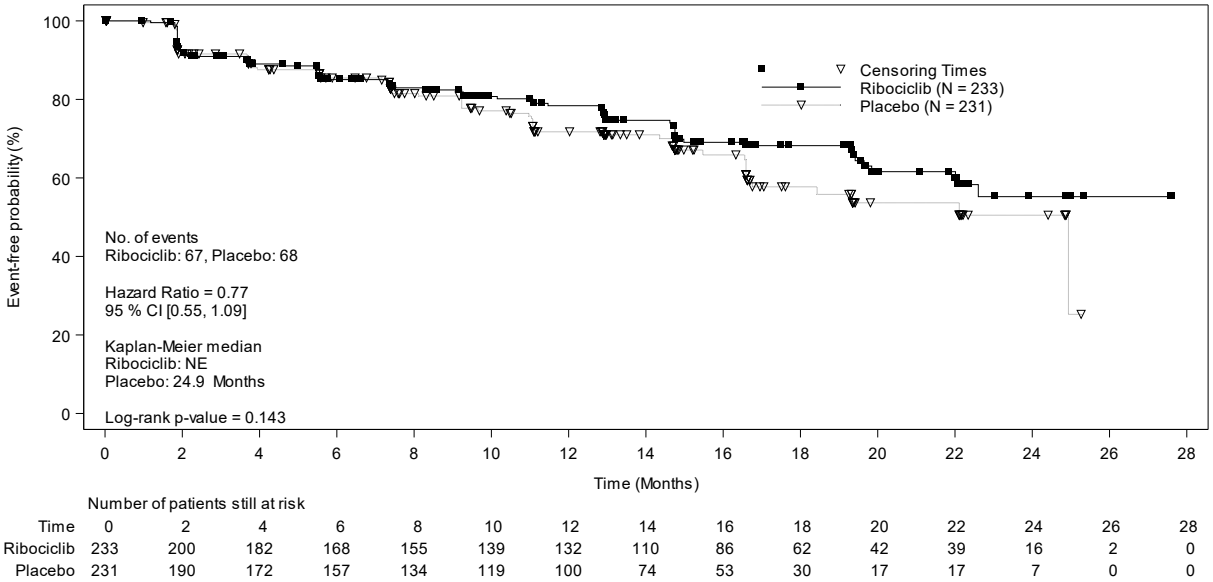


Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Rollenfunktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie

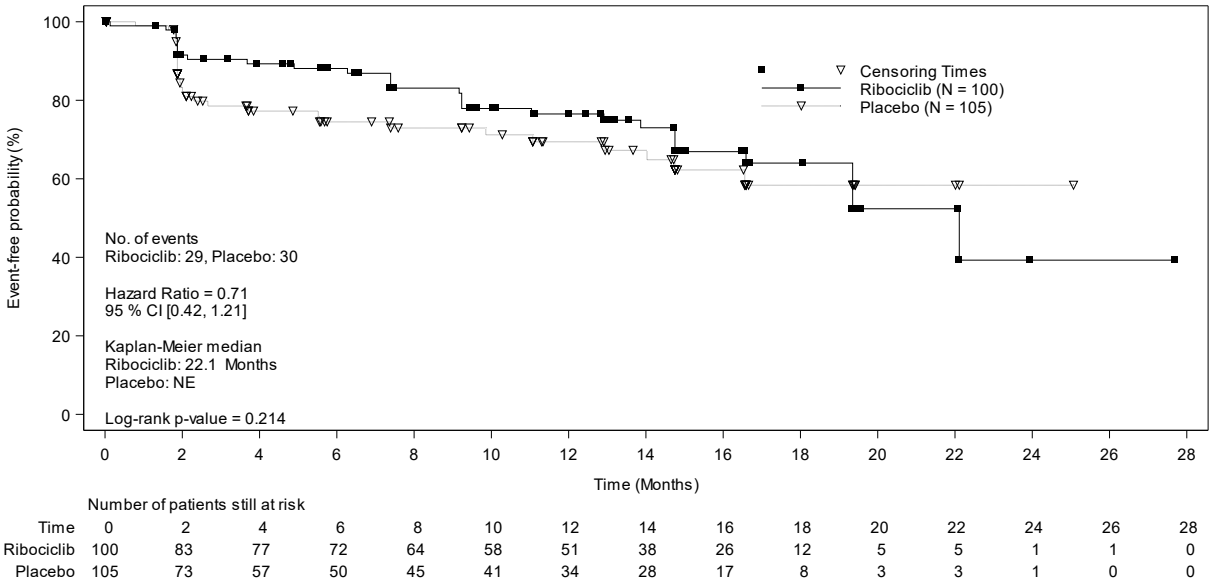
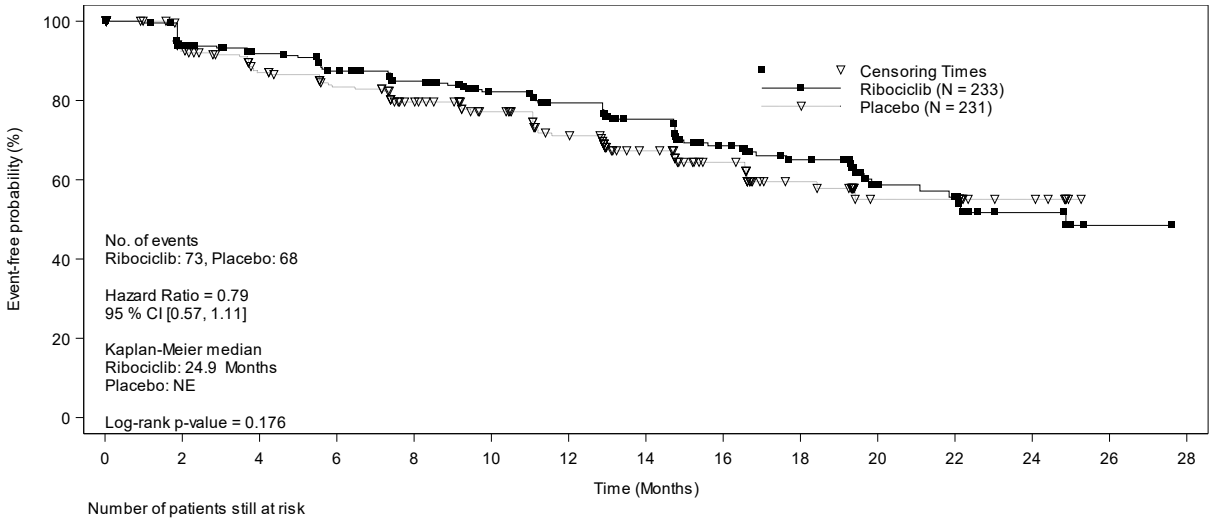


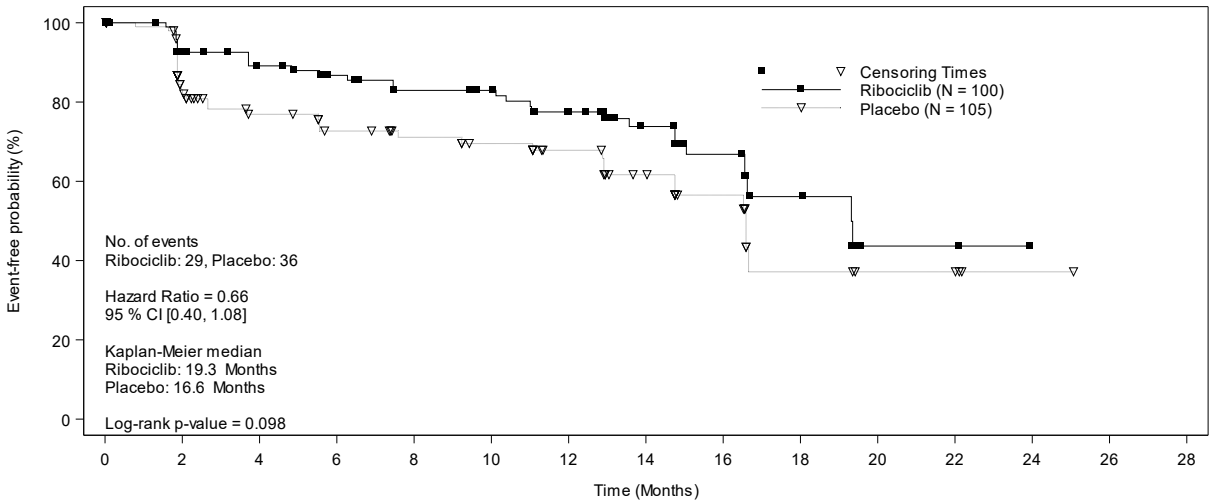
Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Rollenfunktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
Ribociclib	233	205	190	177	164	148	138	117	92	64	39	36	17	1	0
Placebo	231	194	172	158	139	121	102	75	57	35	18	18	8	0	0

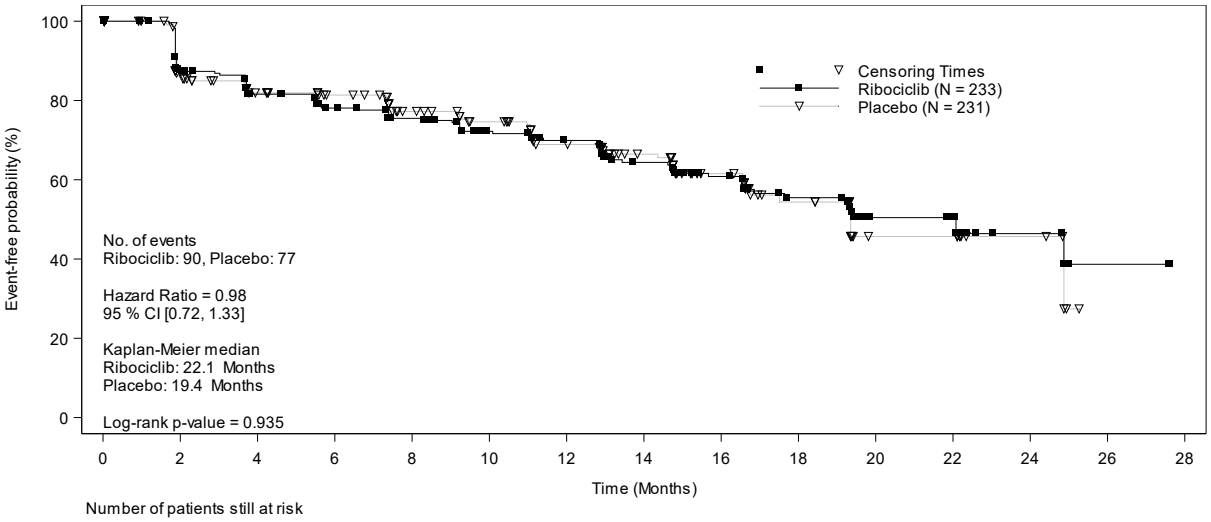
Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Emotionale Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
Ribociclib	100	84	76	70	64	62	52	36	25	10	2	2	0	0	0
Placebo	105	71	57	50	45	41	34	25	16	6	4	4	1	0	0

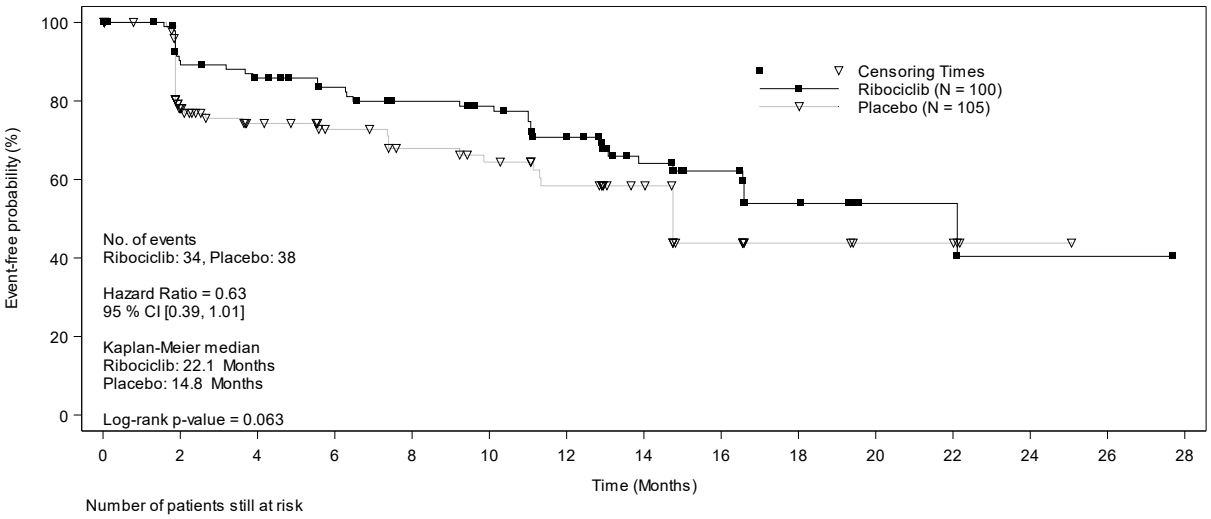
Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Emotionale Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
Ribociclib	233	188	167	153	142	127	119	96	78	51	29	28	13	2	0
Placebo	231	177	157	146	123	111	92	73	52	31	15	15	7	0	0

Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Kognitive Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
Ribociclib	100	82	76	70	64	61	50	35	25	11	4	4	1	1	0
Placebo	105	68	54	46	40	36	29	22	11	6	4	4	1	0	0

Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Kognitive Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie

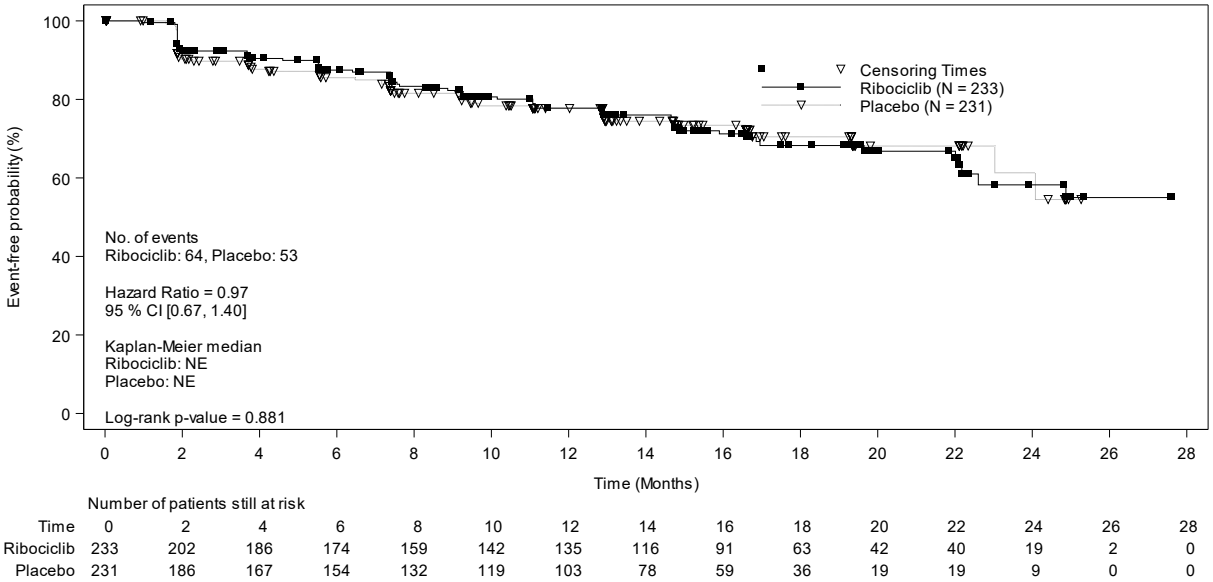


Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Soziale Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie

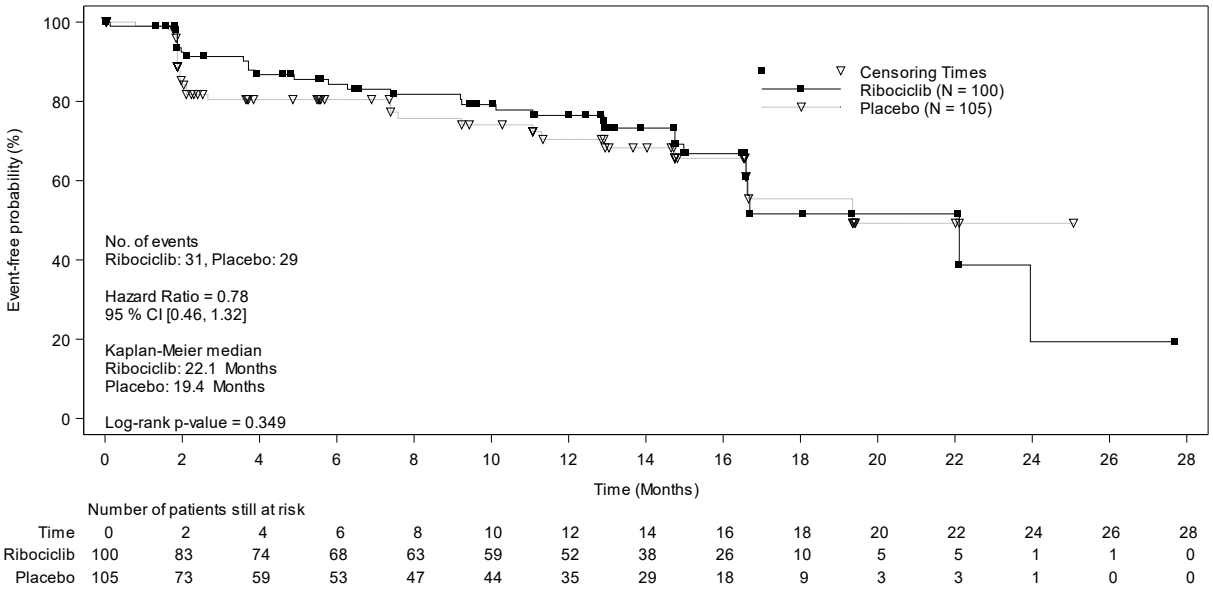


Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Soziale Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie

Tabelle 4-93: Subgruppenanalysen nach vorheriger (neo)adjuvanter endokriner Therapie für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt **Subgruppe**	**IA-Test** **p-Wert[+]**	**N**	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI** **Median [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSA** **Median [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**Ribociclib vs. Placebo** **HR [95 %-KI][*]** **p-Wert[**]**
Zeit bis zur Verschlechterung[++] der gesundheitsbezogenen Lebensqualität						
Körperbild						
keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie	0,377	233	n.e. [22,2; n.e.] 66 (28,3)	231	24,9 [19,4; 27,6] 62 (26,8)	0,96 [0,68; 1,36] 0,804
Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie		100	24,0 [13,0; 27,7] 36 (36,0)	105	16,6 [11,1; n.e.] 38 (36,2)	0,73 [0,45; 1,17] 0,196
Sexuelle Funktion						
keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie	0,799	233	n.e. [24,9; n.e.] 53 (22,7)	231	n.e. [n.e.; n.e.] 50 (21,6)	0,86 [0,58; 1,27] 0,457
Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie		100	n.e. [16,9; n.e.] 20 (20,0)	105	n.e. [n.e.; n.e.] 22 (21,0)	0,81 [0,44; 1,48] 0,487

Endpunkt **Subgruppe**	**IA-Test** **p-Wert**[+]	**N**	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI** **Median [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSA** **Median [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**Ribociclib vs. Placebo** **HR [95 %-KI]**[*] **p-Wert**[**]
Sexueller Genuss						
keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie	0,566	233	n.e. [22,4; n.e.] 19 (8,2)	231	n.e. [22,3; n.e.] 15 (6,5)	1,05 [0,53; 2,08] 0,900
Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie		100	n.e. [n.e.; n.e.] 7 (7,0)	105	n.e. [16,6; n.e.] 9 (8,6)	0,77 [0,28; 2,14] 0,613
Zukunftsperspektive						
keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie	0,256	233	n.e. [n.e.; n.e.] 41 (17,6)	231	n.e. [24,8.; n.e.] 40 (17,3)	0,87 [0,56; 1,35] 0,541
Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie		100	24,0 [24,0; n.e.] 16 (16,0)	105	n.e. [14,8; n.e.] 25 (23,8)	0,49 [0,25; 0,96] 0,032

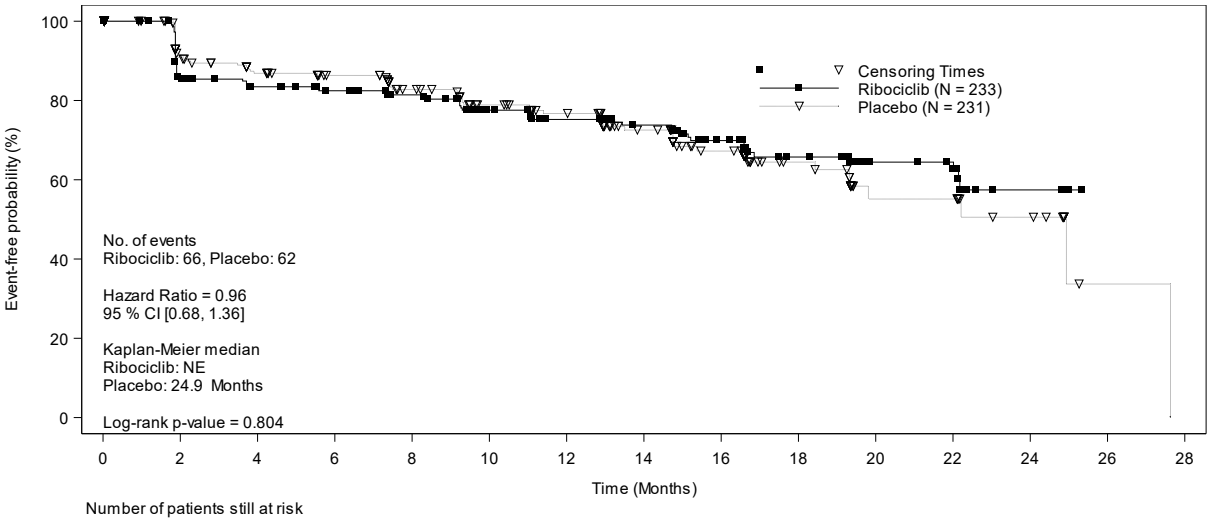
[+] Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable

[++] Eine Verminderung des Scores um 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.

* Hazard-Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein), vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein) und dem endokrinen Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin).

** p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein), vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein) und dem endokrinen Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin).

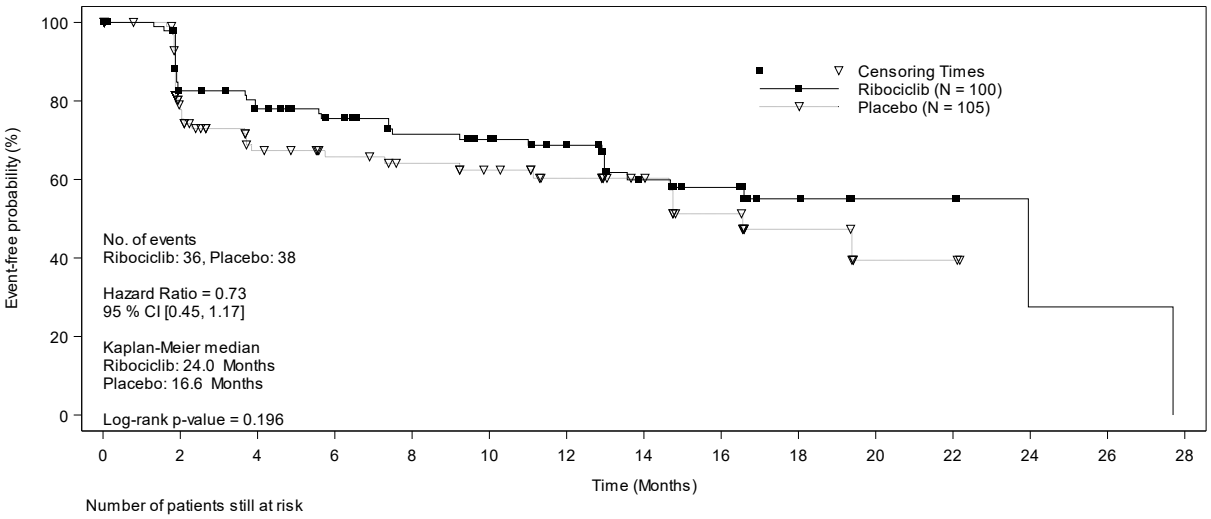
Abkürzungen: EORTC QLQ-BR23, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23HR, Hazard Ratio; IA-Test, Interaktionstest; KI, Konfidenzintervall; N, Anzahl der Patientinnen; n. e., nicht erreicht; NSAI, nichtsteroidale Aromatasehemmer



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
Ribociclib	233	185	171	163	152	135	124	103	81	55	36	34	15	0	0
Placebo	231	184	167	154	133	115	102	77	56	34	17	17	10	1	0

Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23): Körperbild“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
Ribociclib	100	74	67	60	53	50	44	31	23	10	5	5	1	1	0
Placebo	105	66	47	41	37	33	27	21	14	7	2	2	0	0	0

Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23): Körperbild“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie

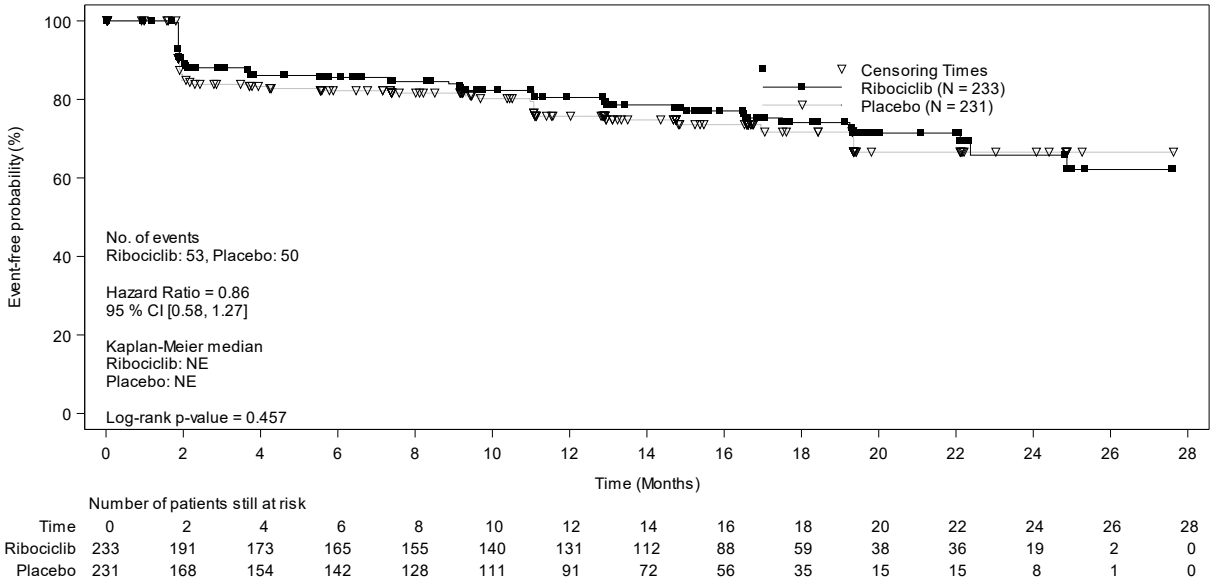


Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23): Sexuelle Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie

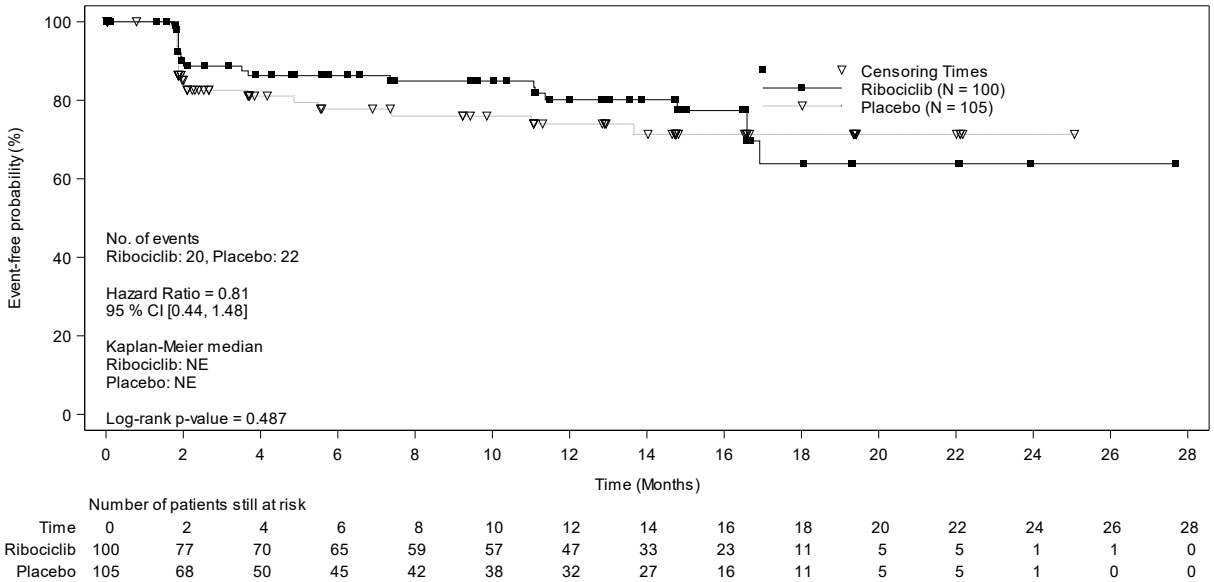


Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23): Sexuelle Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie

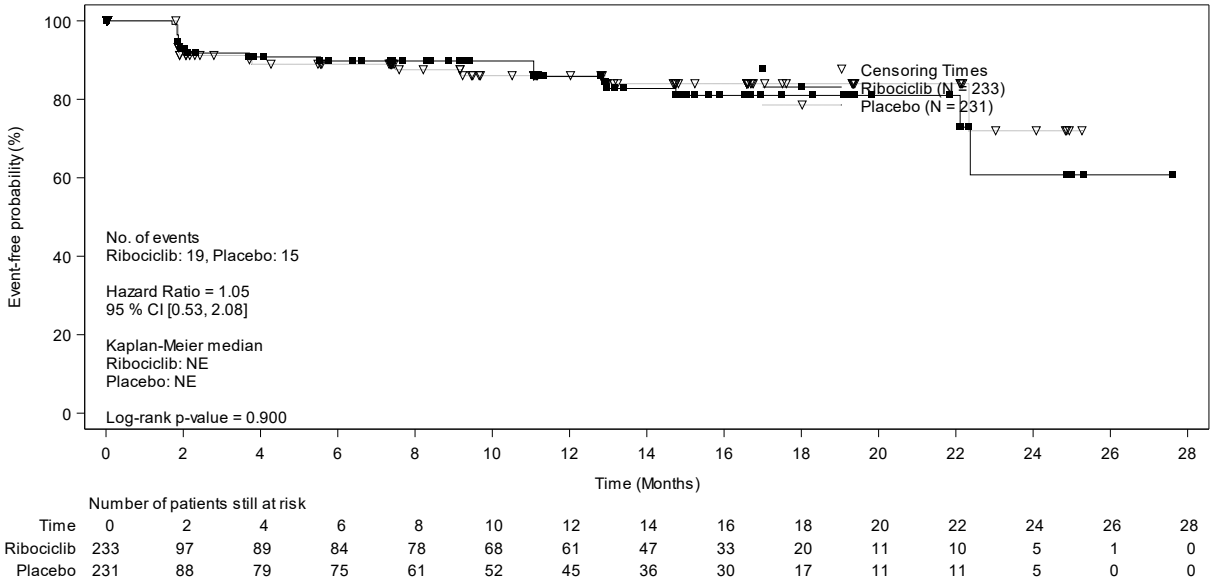


Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23): Sexueller Genuss“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie

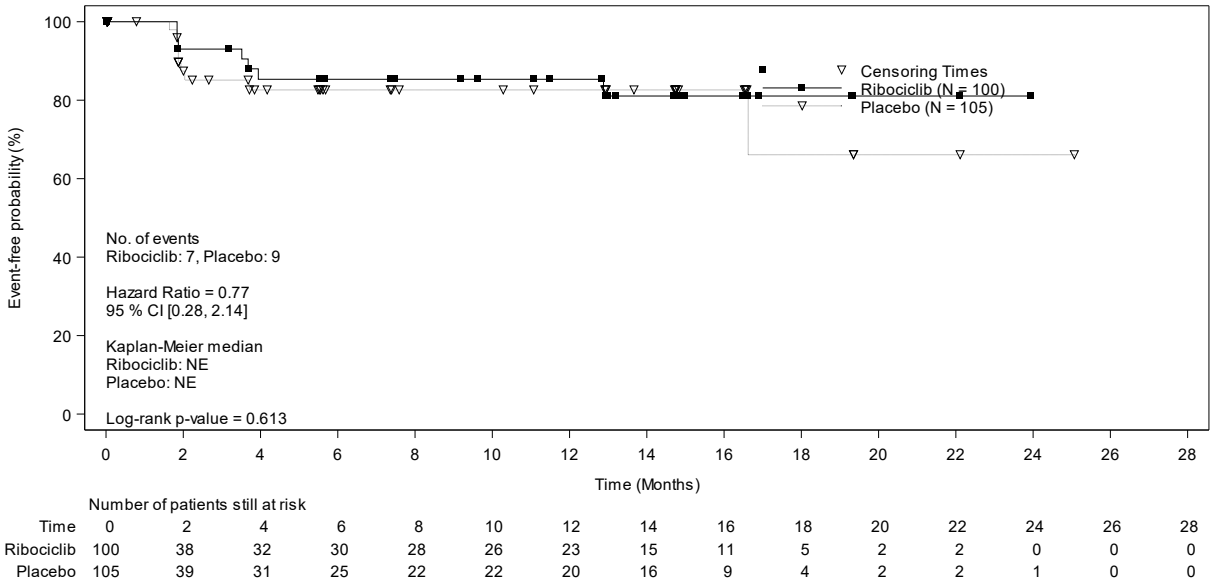


Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23): Sexueller Genuss“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie

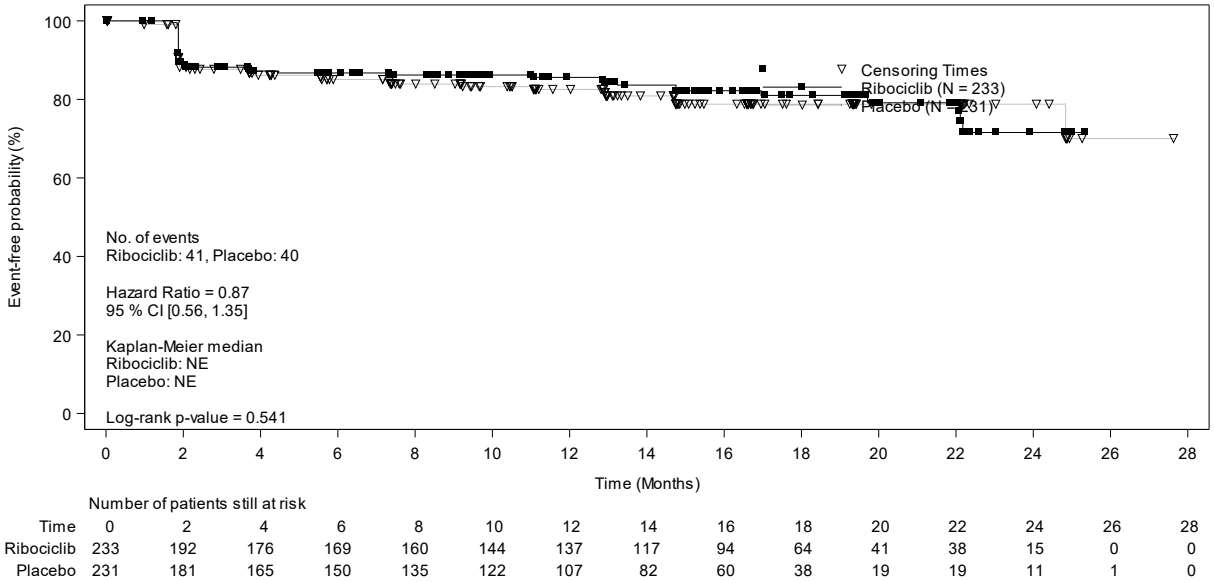


Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23): Zukunftsperspektive“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie

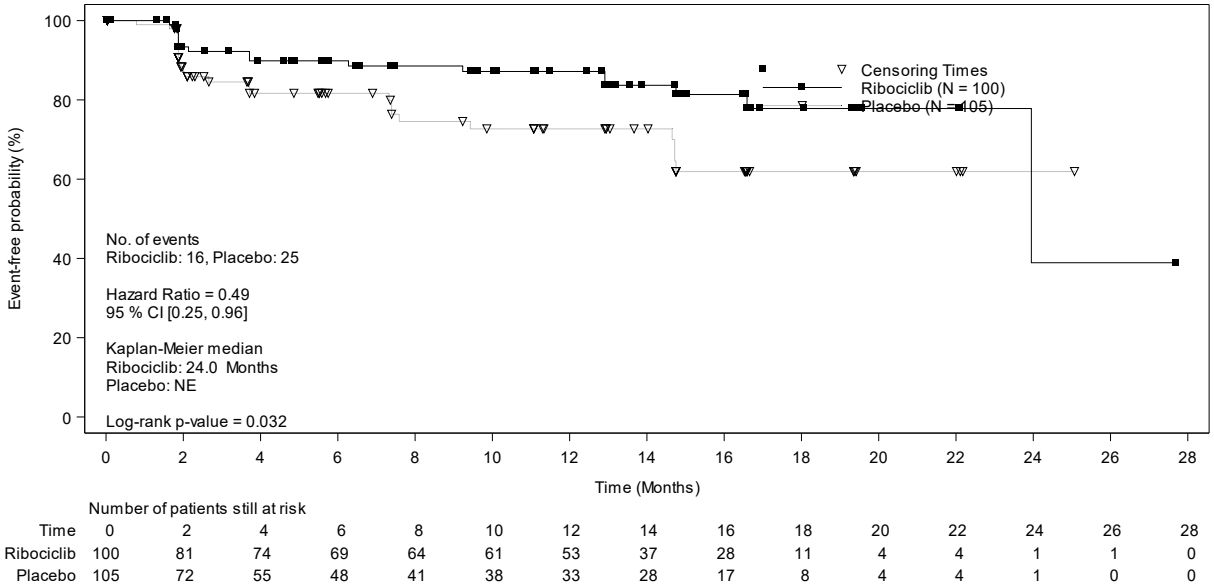


Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23): Zukunftsperspektive“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie

Tabelle 4-94: Subgruppenanalysen nach vorheriger (neo)adjuvanter endokriner Therapie für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse unterschiedlichen Schweregrads

Endpunkt	**IA-Test**	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI**		**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI**		**Ribociclib vs. Placebo**
Merkmal **Subgruppe**	**p-Wert**[+]	**N**	**Median [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Median [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**HR [95 %-KI]**[*] **p-Wert**[**]
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)						
keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie	0,796	233	1,9 [0,99; 2,66] 178 (76,4)	231	n.e. [23,13; n.e.] 68 (29,4)	4,28 [3,23; 5,68] <0,001
Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie		100	1,0 [0,95; 2,17] 77 (77,0)	105	n.e. [15,97; n.e.] 32 (30,5)	3,77 [2,48; 5,72] <0,001
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse						
keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie	0,213	233	27,3 [n.e.; n.e.] 43 (18,5)	231	n.e. [n.e.; n.e.] 24 (10,4)	1,75 [1,06; 2,88] 0,027
Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie		100	n.e. [n.e.; n.e.] 17 (17,0)	105	n.e. [n.e.; n.e.] 15 (14,3)	1,04 [0,52; 2,10] 0,904
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch[***] führten						
keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie	0,470	233	n.e. [n.e.; n.e.] 16 (6,9)	231	n.e. [n.e.; n.e.] 8 (3,5)	1,86 [0,80; 4,36] 0,145
Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie		100	n.e. [n.e.; n.e.] 5 (5,0)	105	n.e. [n.e.; n.e.] 4 (3,8)	1,01 [0,27; 3,84] 0,983

Endpunkt	**IA-Test**	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI**		**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI**		**Ribociclib vs. Placebo**
Merkmal **Subgruppe**	**p-Wert**[+]	**N**	**Median [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Median [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**HR [95 %-KI]**[*] **p-Wert**[**]

[+] Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable

[*] Hazard-Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein), vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein) und dem endokrinen Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin).

[**] p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein), vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein) und dem endokrinen Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin).

[***] Therapieabbruch definiert als Beendigung der Therapie mit Ribociclib bzw. Placebo, eine alleinige Beendigung der Fulvestrant-Behandlung war im Rahmen der Studie nicht gestattet.

Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR, Hazard Ratio; IA-Test, Interaktionstest; KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht

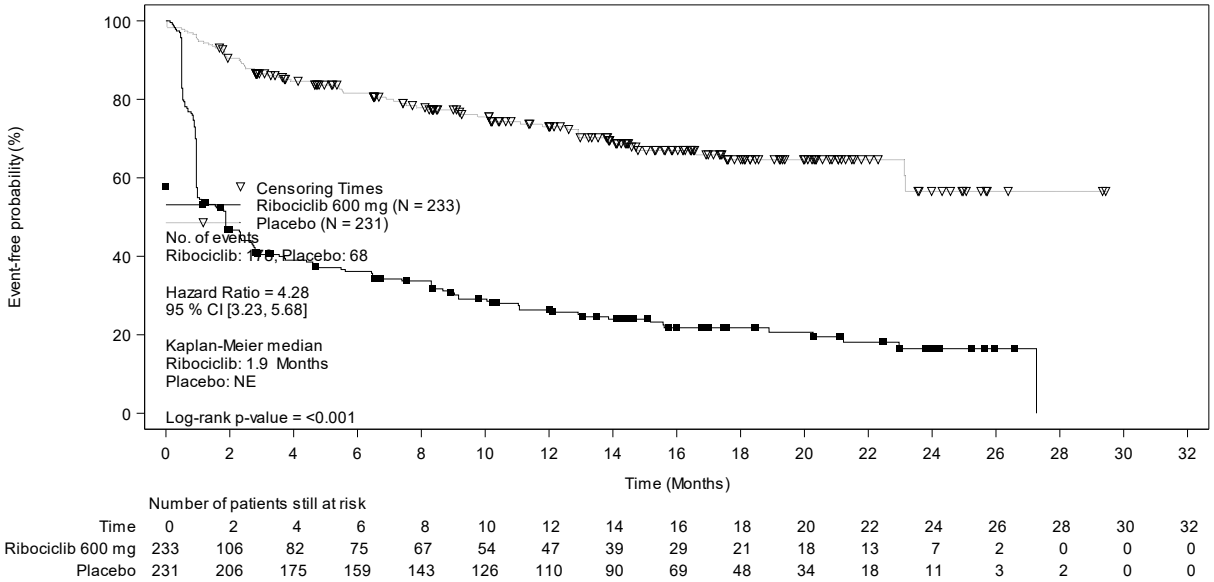


Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie

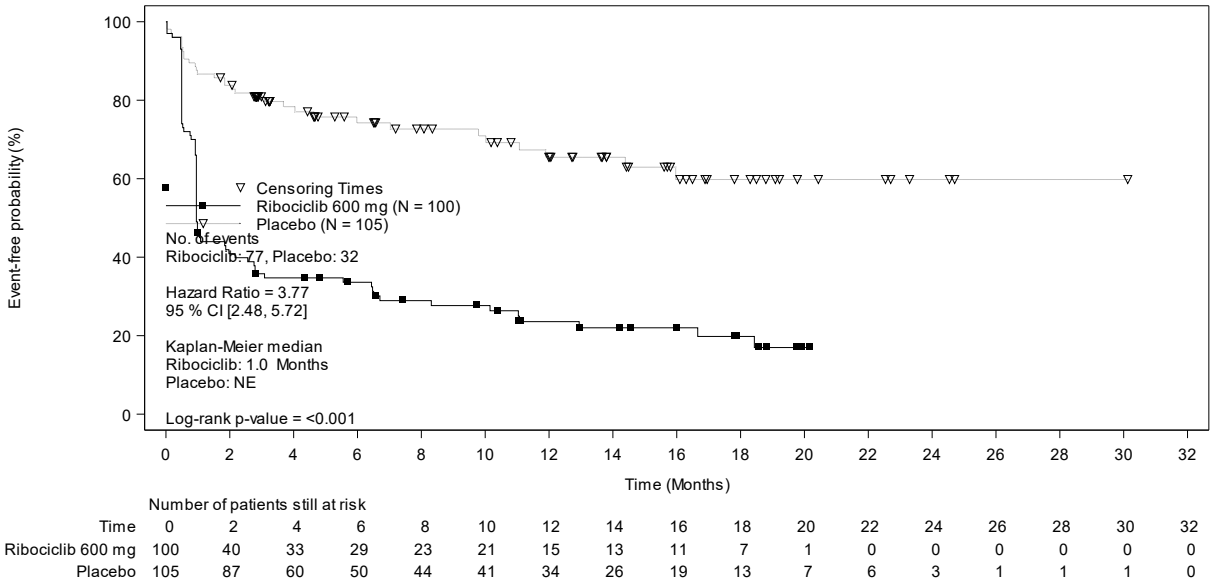


Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie

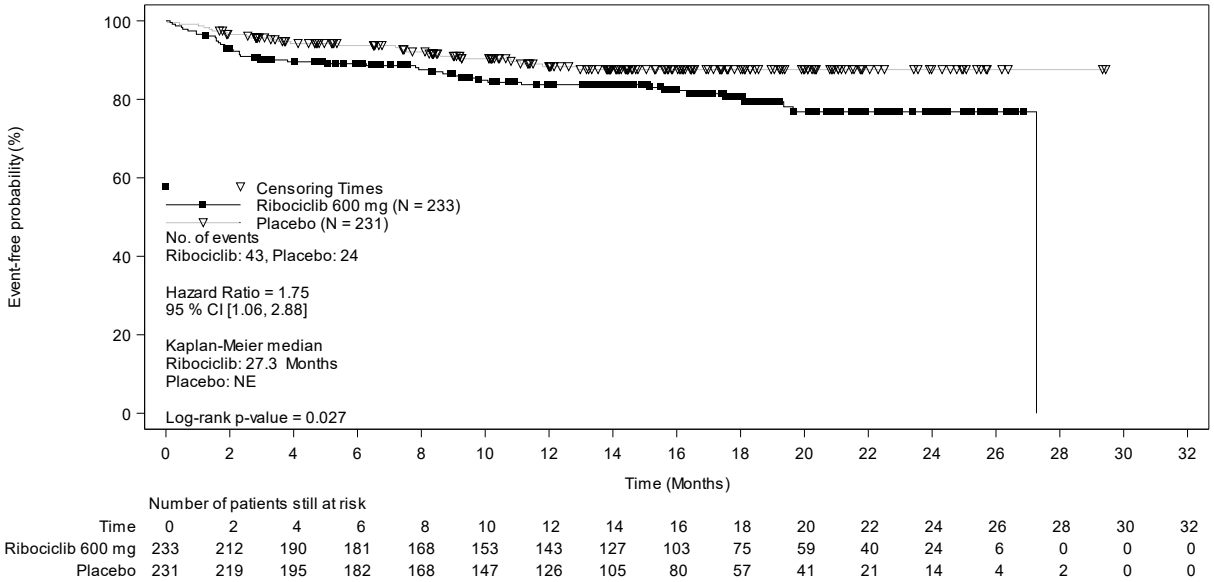


Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie

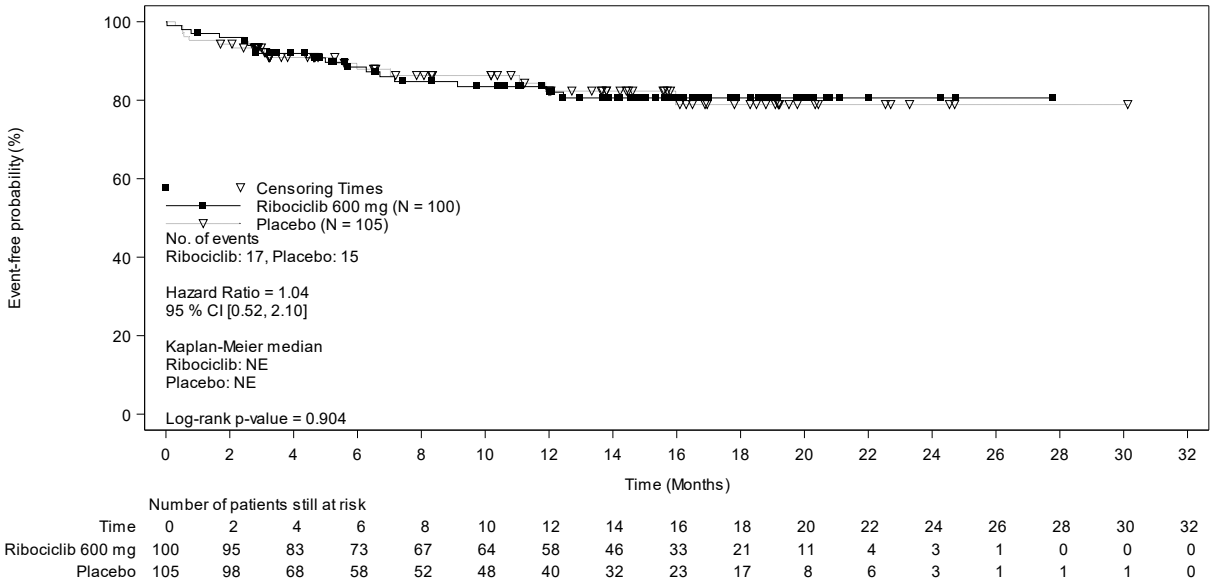


Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie

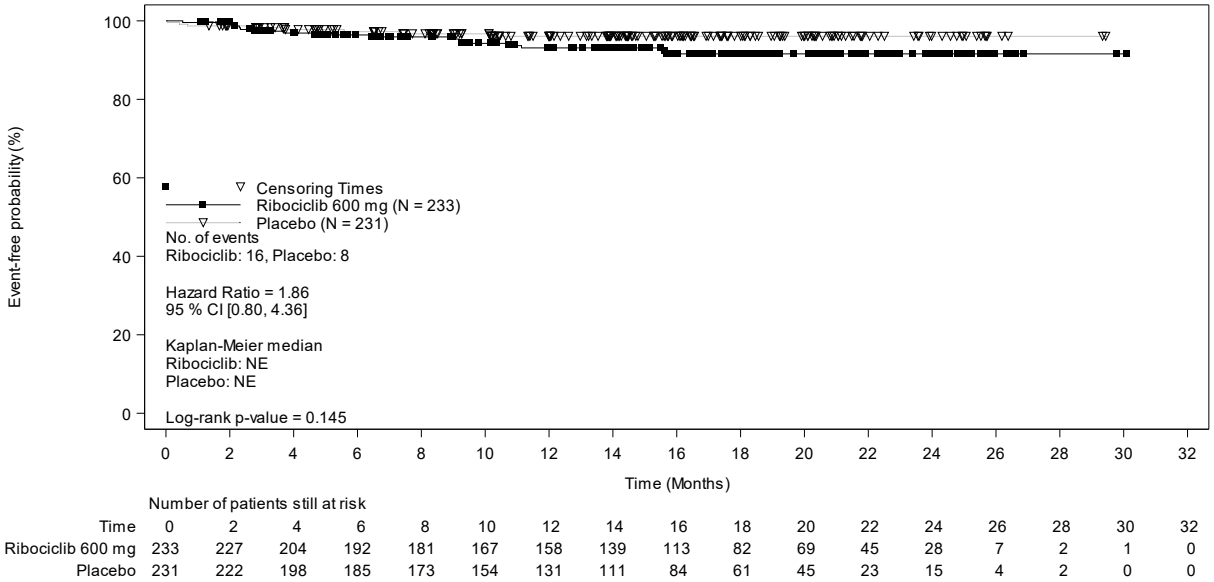


Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie

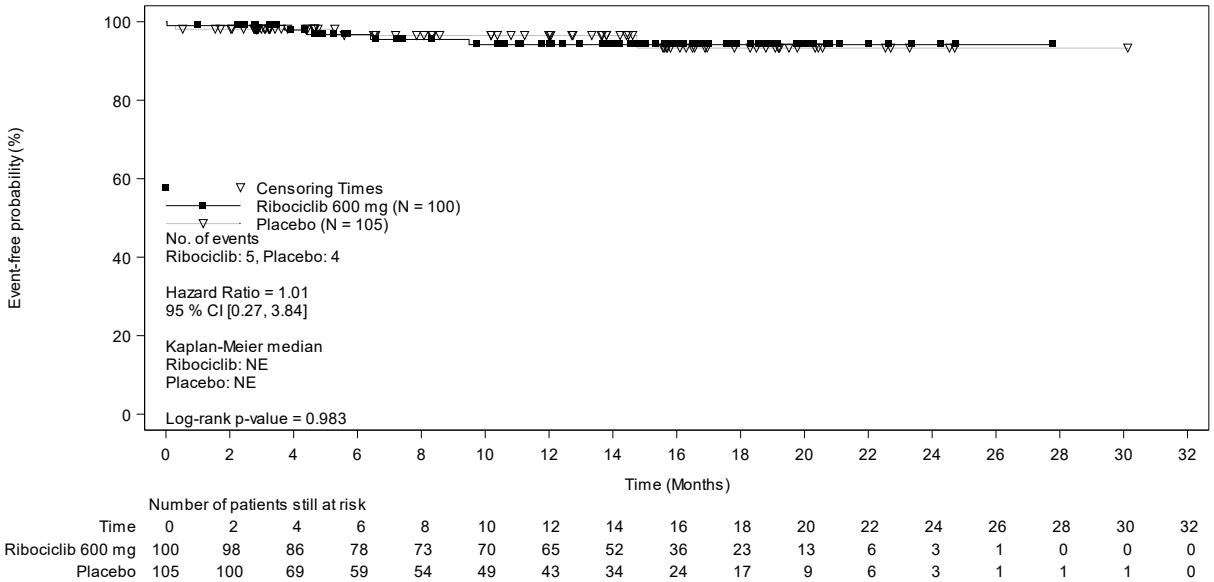


Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie

Tabelle 4-95: Subgruppenanalysen nach vorheriger (neo)adjuvanter endokriner Therapie für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Spezifische unerwünschte Ereignisse

Endpunkt	**IA-Test**	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI**		**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSA**		**Ribociclib vs. Placebo**
Merkmal **Subgruppe**	**p-Wert**[+]	**N**	**Median [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Median [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**HR [95 %-KI]**[*] **p-Wert**[**]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, CTCAE-Grad 3/4)						
keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie	0,626	233	n.e. [19,29; n.e.] 93 (39,9)	231	n.e. [n.e.; n.e.] 10 (4,3)	11,37 [5,92; 21,85] <0,001
Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie		100	10,1 [0,99; n.e.] 53 (53,0)	105	n.e. [n.e.; n.e.] 5 (4,8)	14,04 [5,60; 35,24] <0,001
Untersuchungen (SOC, CTCAE-Grad 3/4)						
keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie	0,690	233	20,3 [15,90; n.e.] 101 (43,3)	231	n.e. [n.e.; n.e.] 25 (10,8)	4,62 [2,98; 7,16] <0,001
Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie		100	n.e. [18,43; n.e.] 32 (32,0)	105	n.e. [n.e.; n.e.] 9 (8,6)	3,80 [1,81; 8,00] <0,001

Endpunkt **Merkmal** **Subgruppe**	**IA-Test** **p-Wert**[+]	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI** **N**	**Median [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSA** **N**	**Median [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**Ribociclib vs. Placebo** **HR [95 %-KI]**[*] **p-Wert**[**]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)						
keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie	0,991	233	17,1 [12,19; 20,17] 109 (46,8)	231	19 [14,72; n.e.] 88 (38,1)	1,15 [0,87; 1,52] 0,337
Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie		100	12,8 [9,23; n.e.] 45 (45,0)	105	16,6 [9,99; n.e.] 35 (33,3)	1,13 [0,72; 1,78] 0,574
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, CTCAE-Grad 3/4)						
keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie	0,991	233	27,3 [27,27; n.e.] 8 (3,4)	231	n.e. [n.e.; n.e.] 4 (1,7)	1,63 [0,48; 5,48] 0,425
Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie		100	n.e. [n.e.; n.e.] 5 (5,0)	105	n.e. [n.e.; n.e.] 0 (0,0)	$24 \cdot 10^6$ [0,00; n.e.] 0,051
Erkrankungen der Leber und Gallenblase (SOC)						
keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie	0,261	233	n.e. [n.e.; n.e.] 7 (3,0)	231	n.e. [n.e.; n.e.] 8 (3,5)	0,82 [0,29; 2,25) 0,693
Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie		100	n.e. [n.e.; n.e.] 2 (2,0)	105	n.e. [n.e.; n.e.] 6 (5,7)	0,26 [0,05; 1,32] 0,081

Endpunkt **Merkmal** **Subgruppe**	**IA-Test** **p-Wert**[+]	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI** **N**	**Median [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSA** **N**	**Median [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**Ribociclib vs. Placebo** **HR [95 %-KI]**[*] **p-Wert**[**]
Herzerkrankungen (SOC)						
keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie	0,310	233	n.e. [n.e.; n.e.] 18 (7,7)	231	n.e. [n.e.; n.e.] 13 (5,6)	1,22 [0,60; 2,50] 0,581
Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie		100	n.e. [n.e.; n.e.] 9 (9,0)	105	n.e. [n.e.; n.e.] 3 (2,9)	2,71 [0,73; 10,15] 0,123
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)						
keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie	0,629	233	10,4 [5,82; 14,06] 131 (56,2)	231	5,1 [3,94; 8,11] 141 (61,0)	0,82 [0,65; 1,04] 0,104
Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie		100	6,5 [4,73; 10,38] 60 (60,0)	105	4,0 [2,89; 6,21] 66 (62,9)	0,74 [0,52; 1,06] 0,099
Übelkeit (PT)						
keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie	0,196	233	n.e. [n.e.; n.e.] 73 (31,3)	231	n.e. [n.e.; n.e.] 50 (21,6)	1,50 [1,05; 2,16] 0,026
Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie		100	n.e. [n.e.; n.e.] 32 (32,0)	105	n.e. [n.e.; n.e.] 15 (14,3)	2,49 [1,34; 4,62] 0,003

Endpunkt **Merkmal** **Subgruppe**	**IA-Test** **p-Wert**[+]	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI** **N**	**Median [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSA** **N**	**Median [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**Ribociclib vs. Placebo** **HR [95 %-KI]**[*] **p-Wert**[**]
Haarausfall (PT)						
keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie	0,017	233	n.e. [n.e.; n.e.] 31 (13,3)	231	n.e. [n.e.; n.e.] 28 (12,1)	1,07 [0,64; 1,78] 0,806
Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie		100	n.e. [18,43; n.e.] 32 (32,0)	105	n.e. [n.e.; n.e.] 11 (10,5)	2,78 [1,40; 5,54] 0,002
Fieber (PT)						
keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie	0,048	233	n.e. [n.e.; n.e.] 32 (13,7)	231	n.e. [n.e.; n.e.] 19 (8,2)	1,57 [0,89; 2,78] 0,115
Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie		100	n.e. [n.e.; n.e.] 18 (18,0)	105	n.e. [n.e.; n.e.] 8 (7,6)	1,89 [0,81; 4,39] 0,132

[+] Basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable

[*] Hazard-Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein), vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein) und dem endokrinen Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin).

[**] p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein), vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein) und dem endokrinen Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin).

[***] Therapieabbruch definiert als Beendigung der Therapie mit Ribociclib bzw. Placebo, eine alleinige Beendigung der Fulvestrant-Behandlung war im Rahmen der Studie nicht gestattet.

Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR, Hazard Ratio; IA-Test, Interaktionstest; KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht

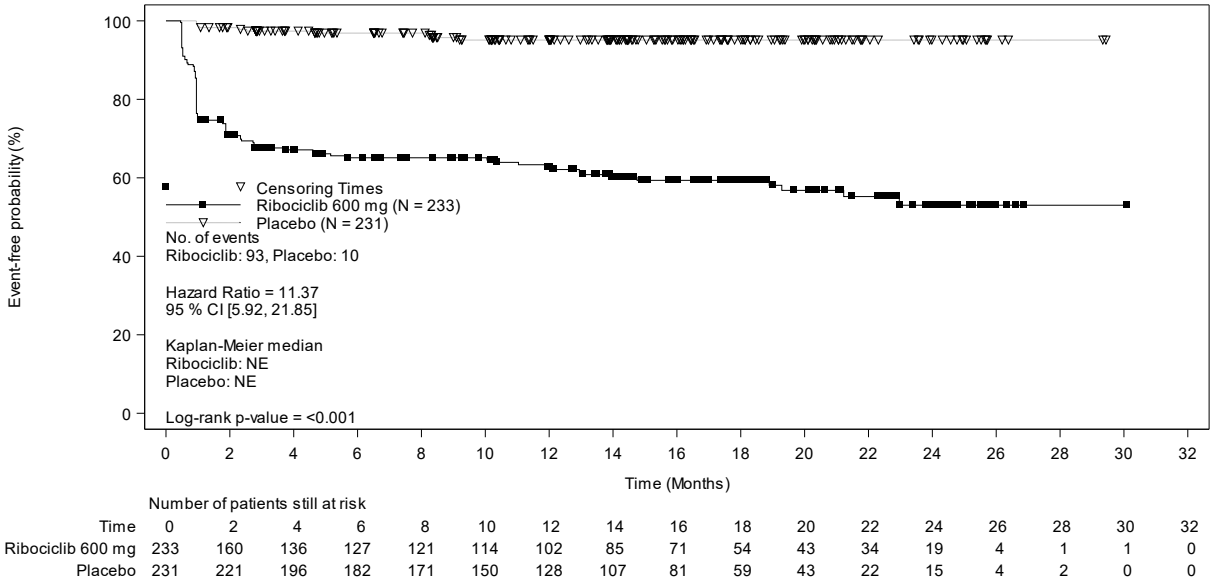


Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie)

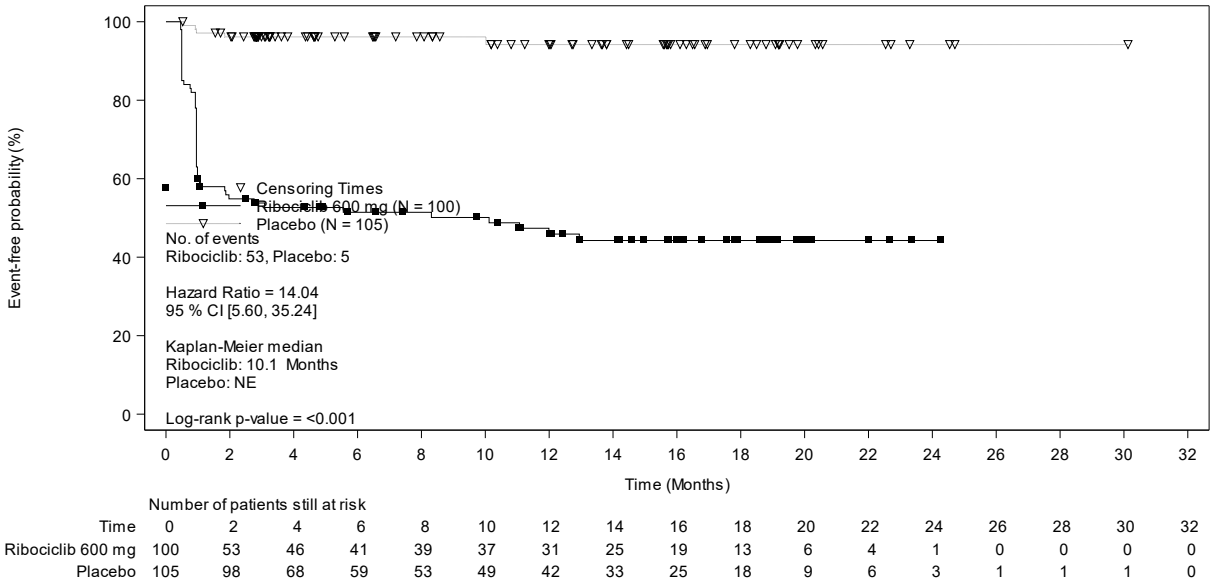


Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie

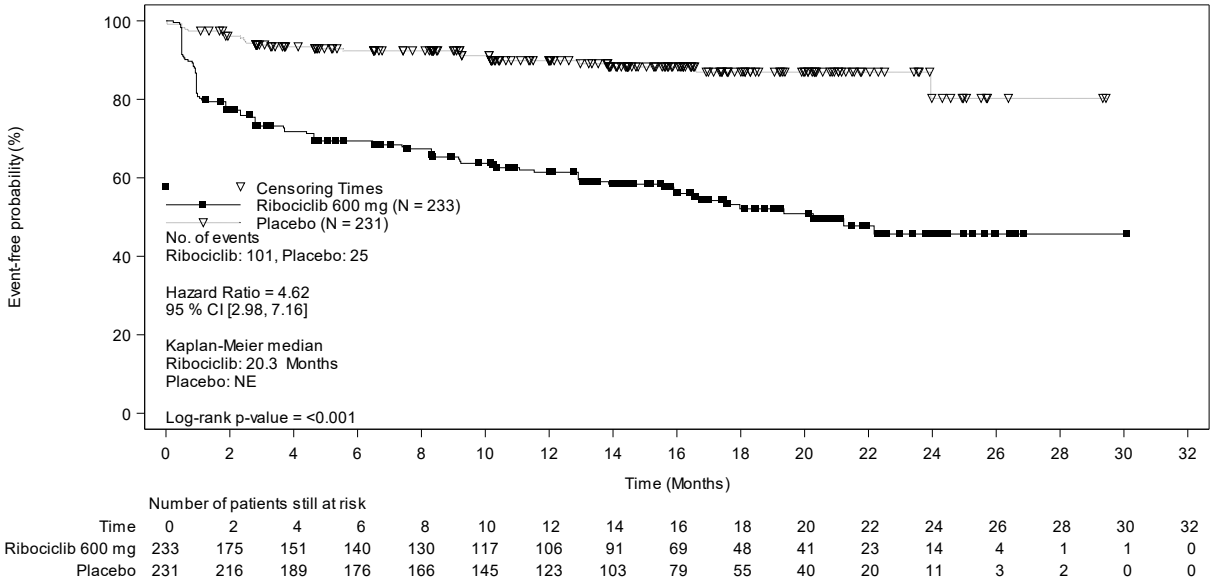


Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Untersuchungen (SOC, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie

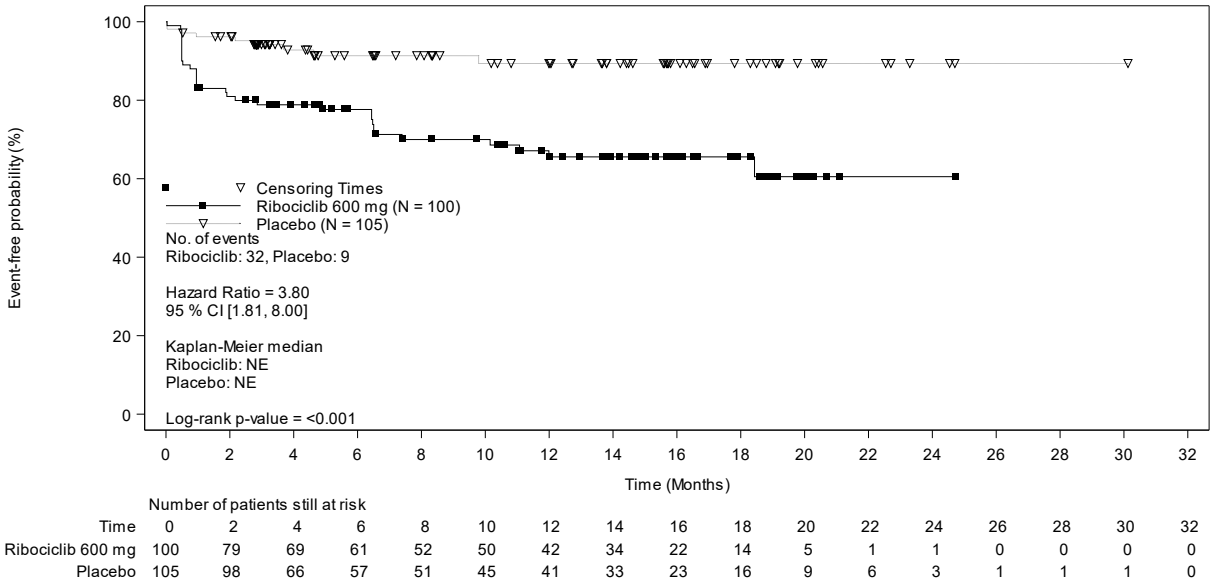


Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Untersuchungen (SOC, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie

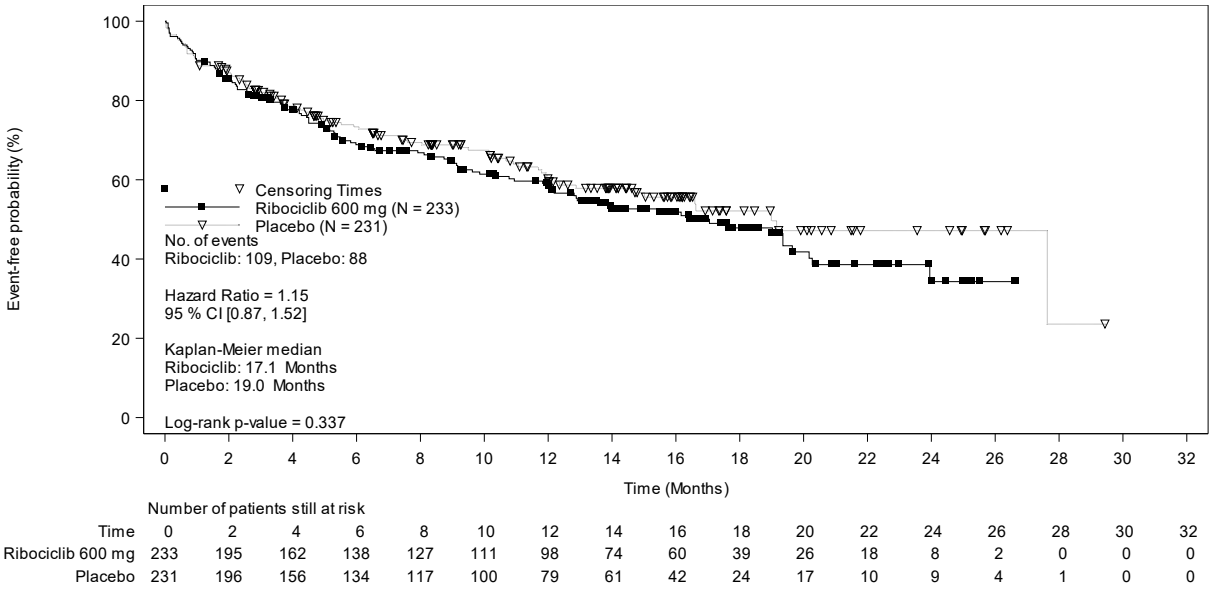


Abbildung 4-145: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie

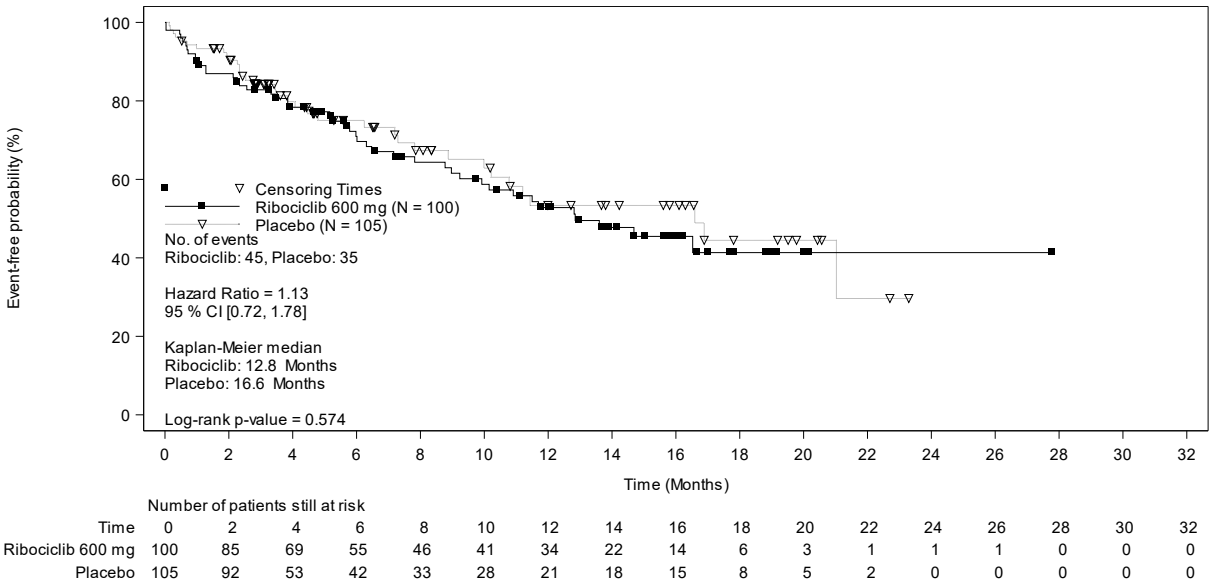


Abbildung 4-146: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie

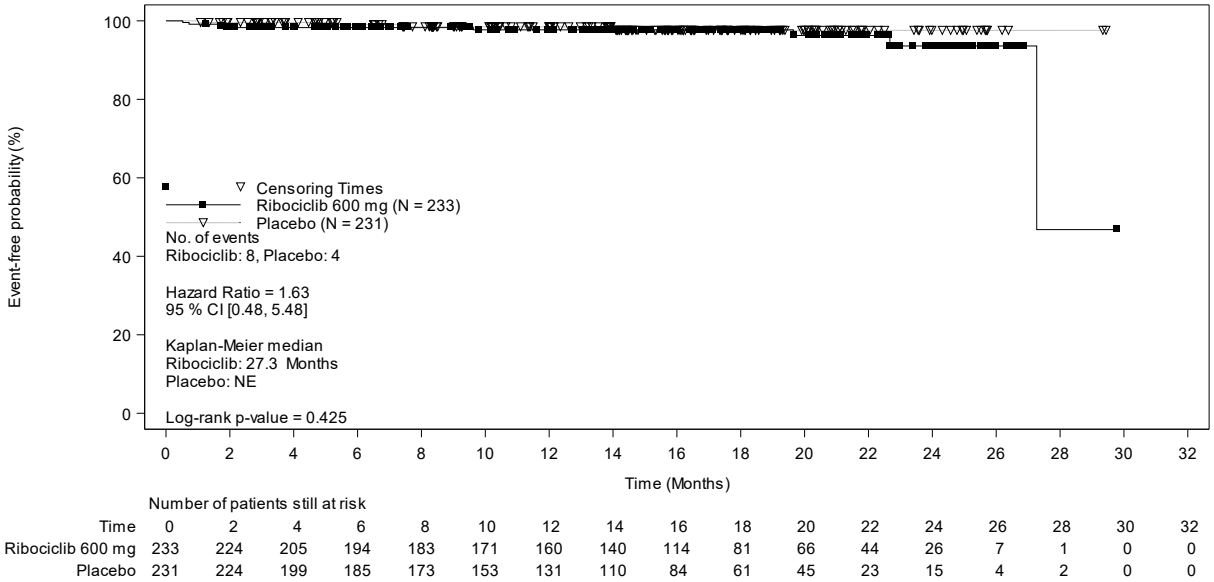


Abbildung 4-147: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie

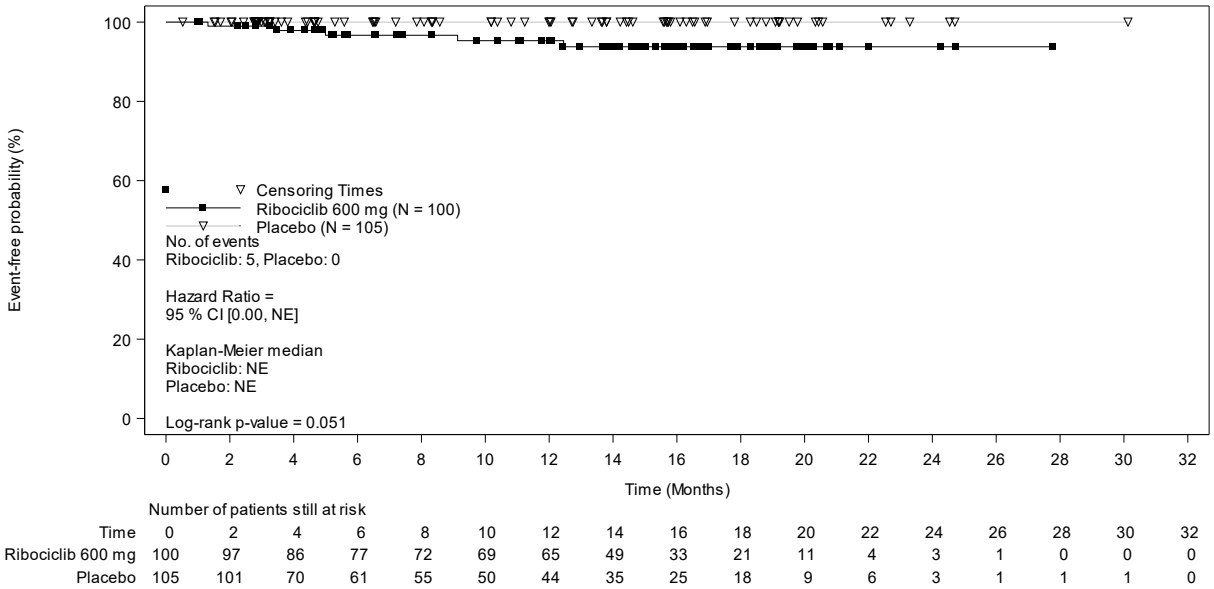


Abbildung 4-148: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie

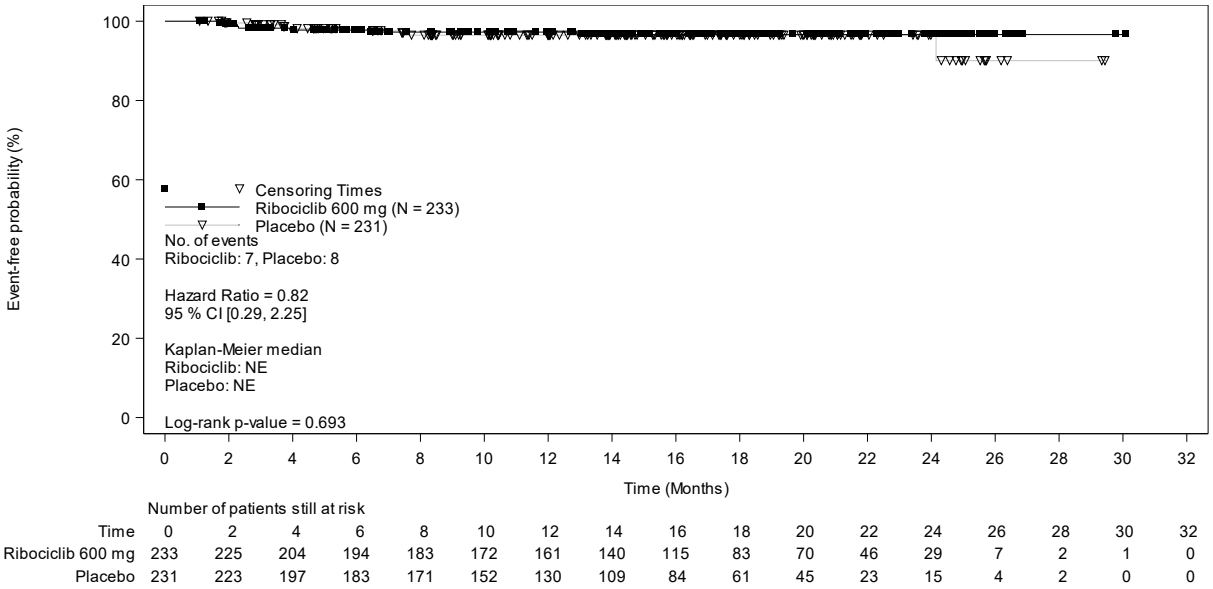


Abbildung 4-149: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen der Leber und Gallenblase (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie

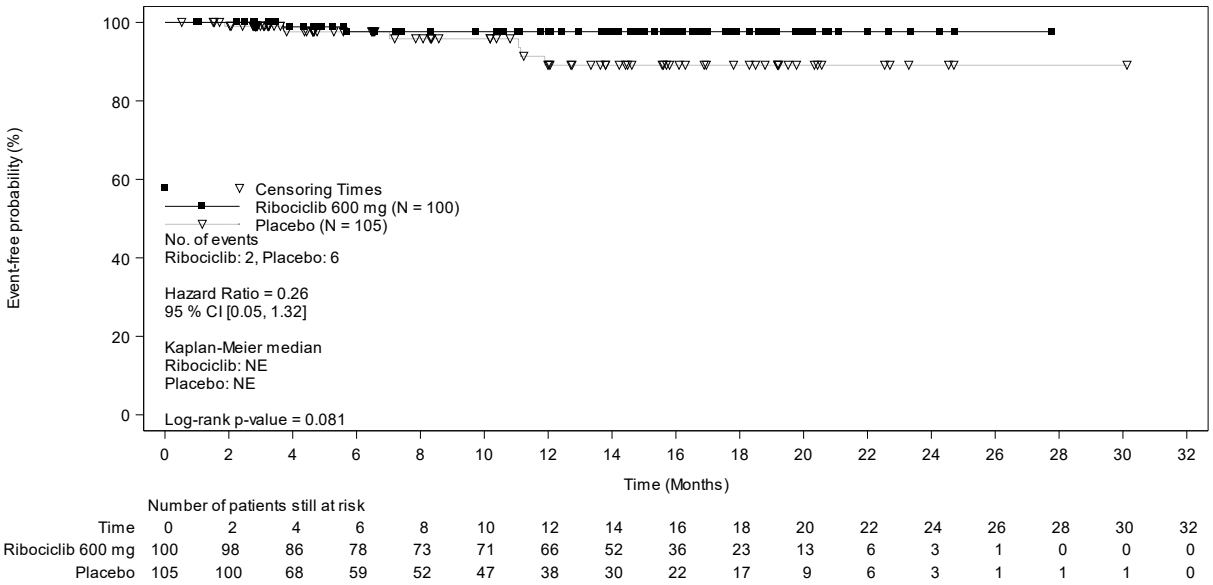


Abbildung 4-150: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen der Leber und Gallenblase (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie

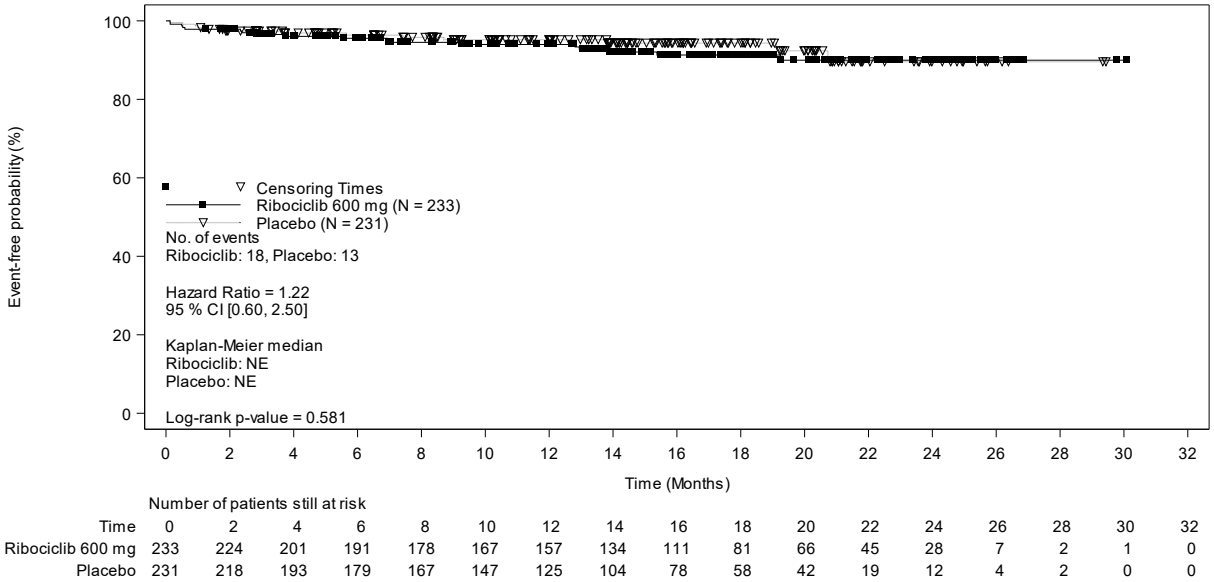


Abbildung 4-151: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Herzerkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie

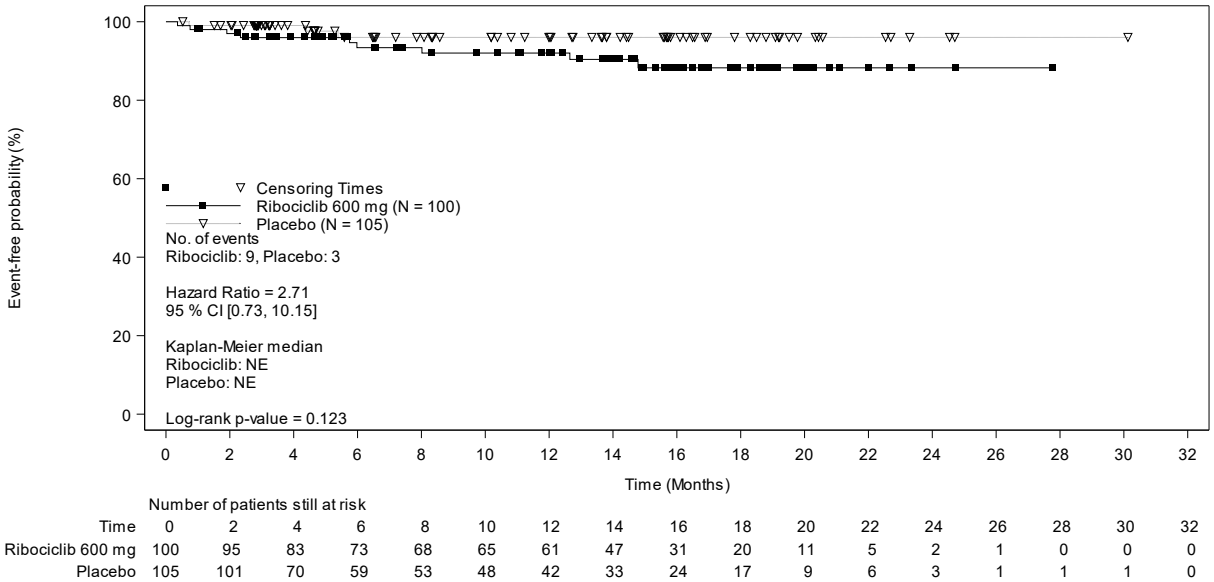


Abbildung 4-152: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Herzerkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie

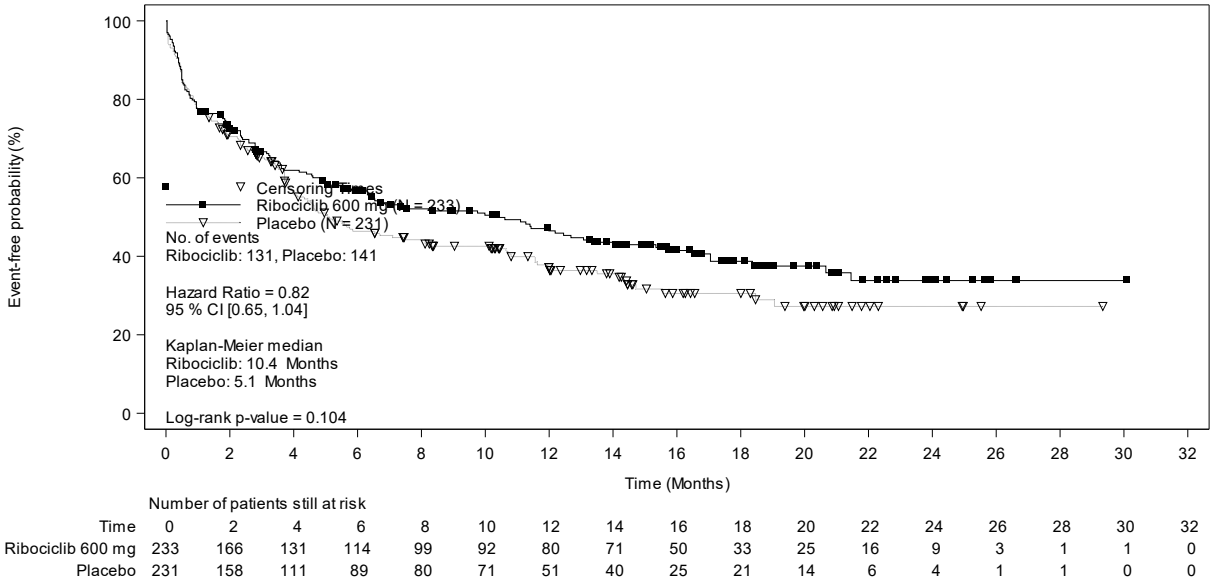


Abbildung 4-153: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie

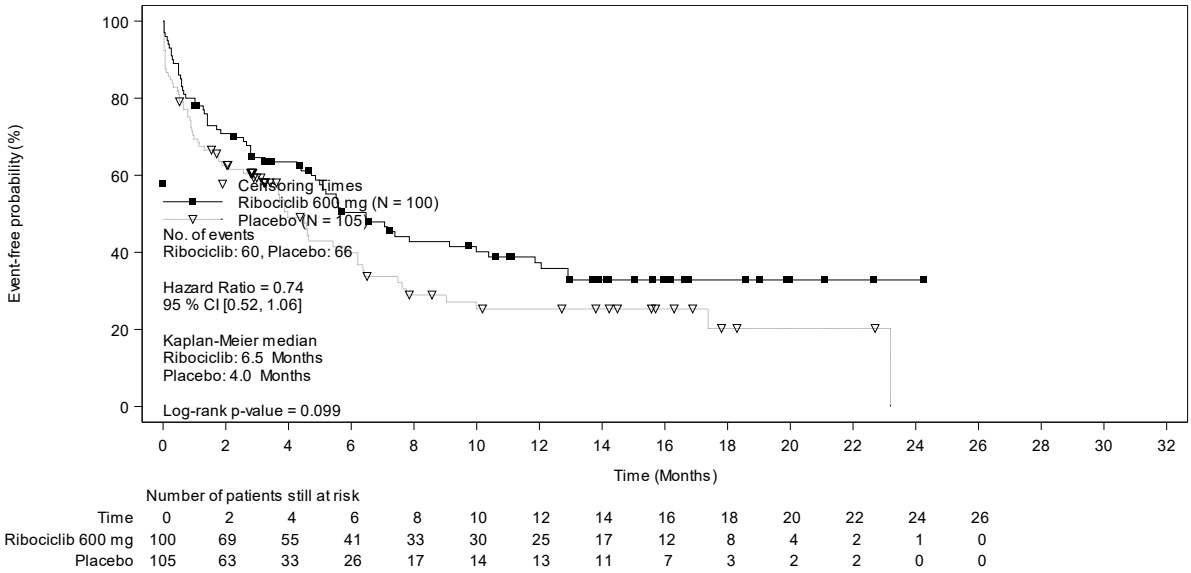


Abbildung 4-154: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie

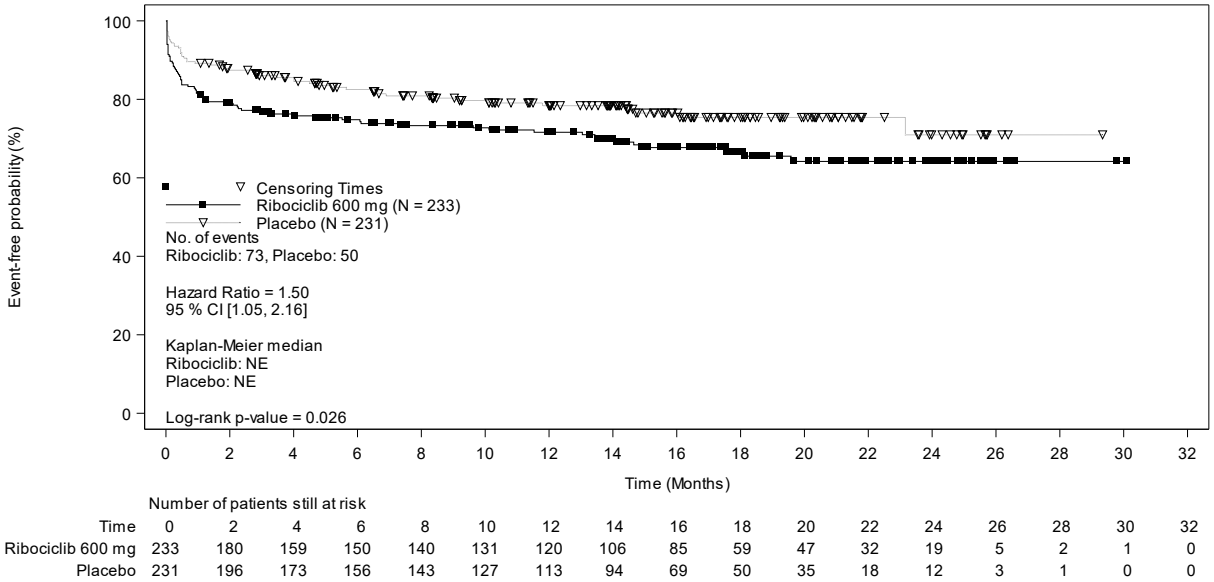


Abbildung 4-155: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Übelkeit (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie

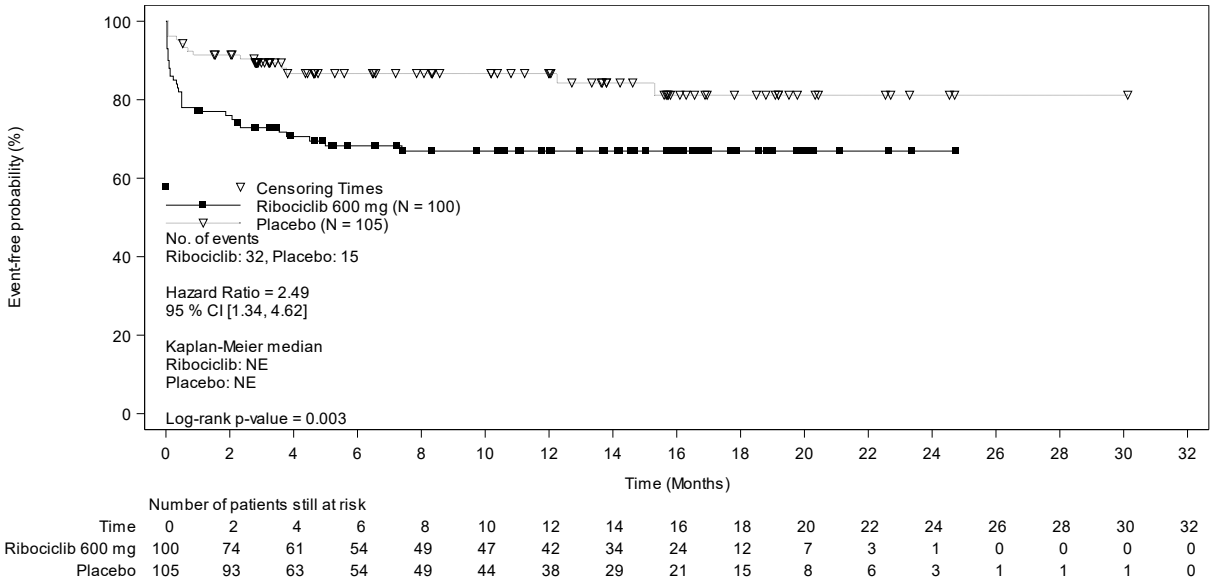


Abbildung 4-156: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Übelkeit (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie

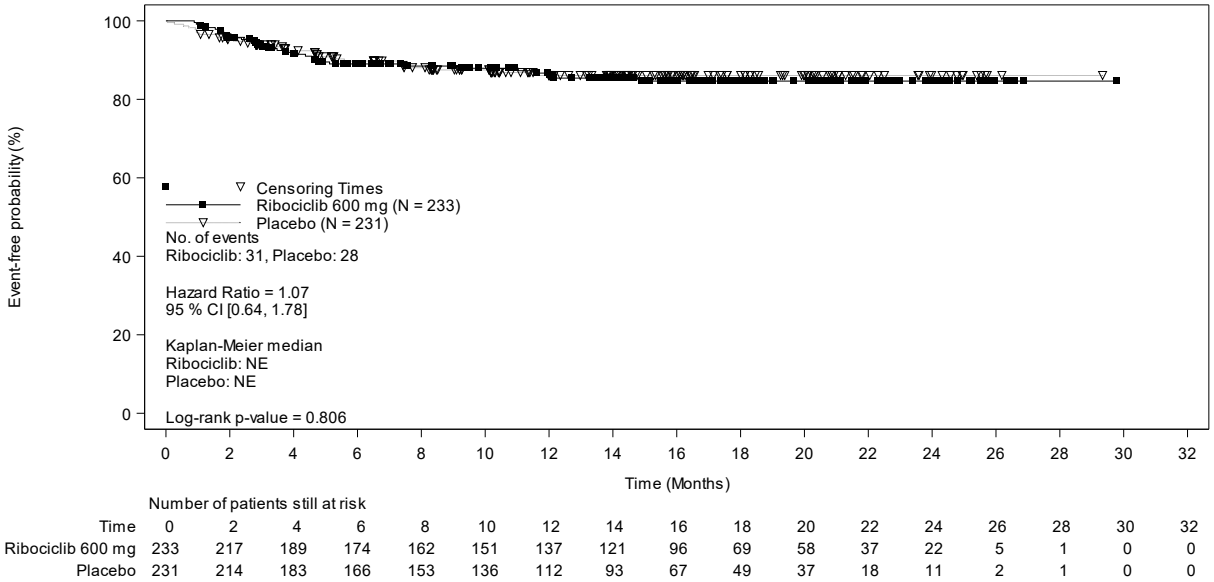


Abbildung 4-157: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Haarausfall (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie

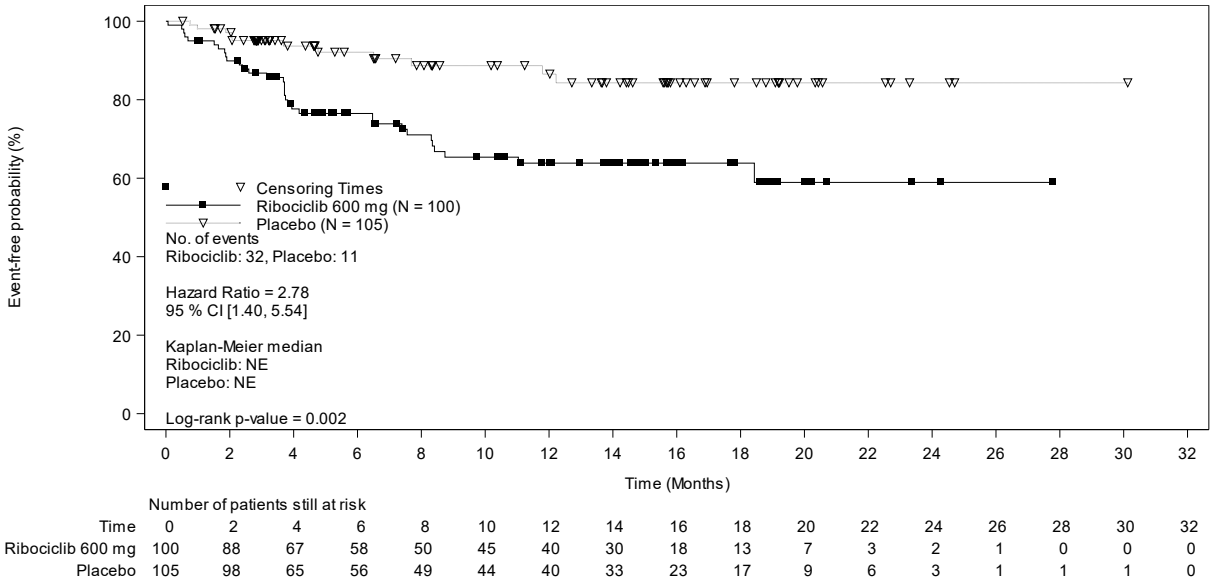


Abbildung 4-158: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Haarausfall (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie

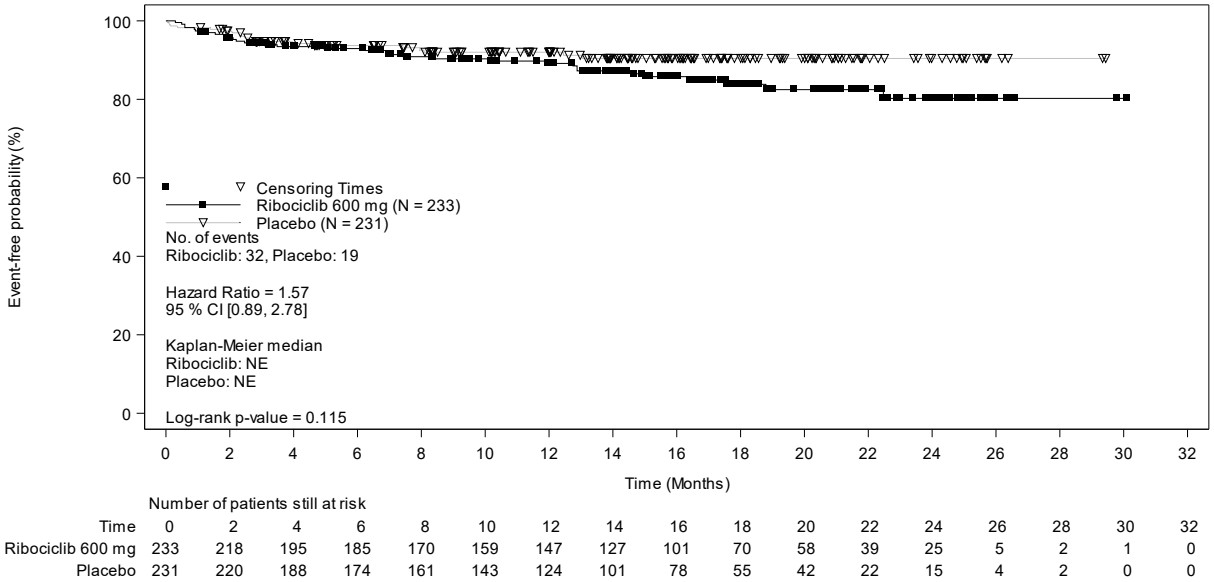


Abbildung 4-159: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Fieber (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie

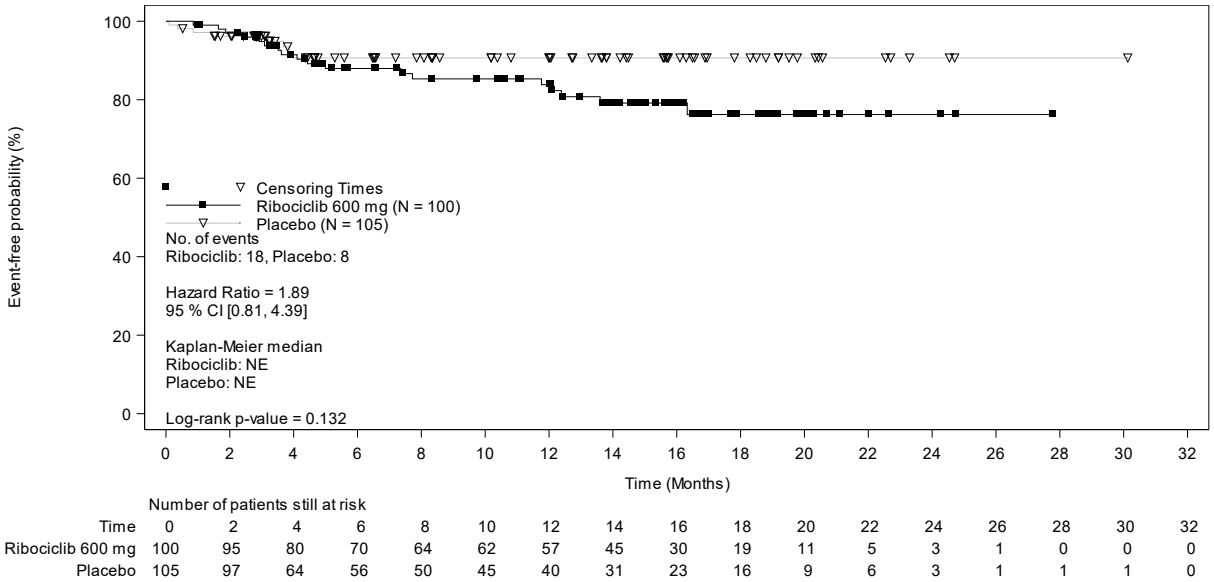


Abbildung 4-160: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Fieber (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subgruppenmerkmal „Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“: Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie

4.3.1.3.5 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-7, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Ribociclib in Kombination mit Goserelin und Tamoxifen oder NSAI (Anastrozol oder Letrozol) gegenüber der alleinigen Therapie mit Goserelin und Tamoxifen oder NSAI bei prä- oder perimenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem Brustkrebs mit oder ohne vorangegangene endokrine Therapie in der (neo)adjuvanten Situation untersucht wurden.

Obwohl die Zulassungsindikation von Ribociclib ausschließlich eine Kombination mit Aromatasehemmern oder Fulvestrant (jeweils zusammen mit einem LHRH-Agonisten zur Ovarialsuppression) vorsieht, erhielten im Interventionsarm der Studie 26 % der Patientinnen Ribociclib in Kombination mit Tamoxifen und Goserelin. Umfangreiche Sensitivitätsanalysen ergaben jedoch, dass die Effektschätzer der patientenrelevanten Endpunkte nicht wesentlich durch den Einsatz von Tamoxifen im Interventionsarm der Studie beeinflusst werden und somit die Ergebnisse der Gesamtpopulation auf die Behandlungssituation innerhalb der Zulassungindikation von Ribociclib anwendbar sind.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Die Studie MONALEESA-7 umfasst die beiden Anwendungsgebiete A2 (Behandlung von prä- und perimenopausalen Patientinnen als initiale endokrine Therapie) und B2 (Behandlung von prä- und perimenopausalen Patientinnen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten), zwischen denen der G-BA bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterschieden hat.

Patientinnen im Anwendungsgebiet B2 erhielten im Vergleichsarm der Studie basierend auf der Entscheidung des zuständigen Prüfarztes überwiegend Letrozol (81,9 %) oder Tamoxifen (3,8 %) (jeweils in Kombination mit Goserelin), was der vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie für dieses Anwendungsgebiet festgelegten „endokrinen Therapie nach Maßgabe des Arztes“ entspricht.

Patientinnen im Anwendungsgebiet A2 erhielten neben Tamoxifen (in Kombination mit Goserelin), der vom G-BA für dieses Anwendungsgebiet festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, basierend auf der Entscheidung des Prüfarztes Letrozol oder Anastrozol (ebenfalls jeweils in Kombination mit Goserelin). Da der Einsatz von Letrozol und Anastrozol bei Patientinnen im Anwendungsgebiet A2 sowohl den aktuell gültigen Leitlinienempfehlungen sowie der in der Versorgung etablierten Anwendung entspricht und aufgrund der

funktionellen Gleichwertigkeit einer Goserelin-induzierten künstlichen Postmenopause und einer natürlichen Postmenopause sowie der bei postmenopausalen Patientinnen gezeigten Überlegenheit von Letrozol und Anastrozol gegenüber Tamoxifen nicht von einer Unterbehandlung der Patientinnen im Vergleichsarm der MONALEESA-7-Studie auszugehen ist, ist aus Sicht von Novartis auch der Vergleich gegenüber Letrozol und Anastrozol für die Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Die im Kontrollarm der Studie eingesetzten endokrinen Therapien entsprechen damit jeweils einer zweckmäßigen Vergleichstherapie im betreffenden Anwendungsgebiet. Im Rahmen der vorgelegten Subgruppenanalysen zeigte sich zudem lediglich für drei der untersuchten Endpunkte, das EORTC QLQ-C30-Symptom „Fatigue“, den Gesundheitszustand gemessen mittels EQ 5D-VAS sowie den PT-Begriff „Haarausfall“, eine Effektmodifikation durch das Merkmal „vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“[31], was bei den insgesamt 41 durchgeführten Interaktionstests zum Signifikanzniveau $\alpha = 0{,}05$ im Bereich der zu erwartenden Zufallsbefunde liegt. Tatsächlich ergab auch die Betrachtung der Ergebnisse in den beiden Subgruppen keine relevanten (die Gesamtbeurteilung beeinflussenden) Unterschiede. Somit kann 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 der Studie für die Nutzenbewertung von Ribociclib in beiden Anwendungsgebieten herangezogen werden können.

Die vorliegenden Ergebnisse beruhen auf der Primäranalyse vom 20. August 2017 nach einem medianen Follow-up von 19,2 Monaten. Zu den patientenrelevanten Endpunkten lassen sie sich wie folgt zusammenfassen

Gesamtüberleben (OS)

Der Anteil der Todesfälle zum Zeitpunkt des Datenschnitts lag bei lediglich 12,8 % in der Ribociclib-Gruppe bzw. bei 13,6 % in der Placebo-Gruppe, ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen war bislang nicht festzustellen (HR = 0,92 [0,60; 1,40]; p = 0,682). Das mediane Gesamtüberleben unter der Vergleichstherapie lag bei 29,4 Monaten, für den Ribociclib-Arm konnte bislang noch keine Schätzung vorgenommen werden.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Für den primären Studienendpunkt, das progressionsfreie Überleben, ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Therapie mit Ribociclib. So verlängerte sich das mediane progressionsfreie Überleben um 10,8 Monate von 13,0 Monaten im Placebo-Arm auf

[31] Zur Abbildung der beiden Anwendungsgebiete A2 und B2 wurde die Subgruppenanalyse „vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie“ mit den beiden Subgruppen „keine vorherige (neo)adjuvante Therapie oder Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie“ und „Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie“ herangezogen. Eine ausführliche Begründung für diese Vorgehensweise findet sich in Abschnitt 4.2.5.5.

23,8 Monate im Ribociclib-Arm, was einer Senkung des Risikos für Progression oder Tod unter Ribociclib um 45% entspricht (HR = 0,55 [0,44; 0,69]; p < 0,001).

Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie

In Bezug auf das Progressionsfreie Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie zeigte sich bislang kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR = 0,84 [0,60; 1,18]; p = 0,320), allerdings war der Anteil der Patientinnen mit einem PFS2-Ereignis mit 18,8 % im Ribociclib-Arm vs. 21,4 % im Placebo-Arm zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts noch gering.

Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie

Wie die Analyse der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie ergab, war die Einleitung einer Chemotherapie im Ribociclib-Arm statistisch signifikant später erforderlich als im Kontrollarm der Studie (HR = 0,58 [0,44; 0,77]; p < 0,001). Die mediane Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie unter der Kontrolltherapie lag bei 28,2 Monaten, im Ribociclib-Arm konnte wegen der geringen Zahl der Ereignisse bislang noch keine Schätzung vorgenommen werden.

Tumoransprechen

Sowohl die Gesamtansprechrate als auch die klinische Nutzenrate waren mit 40,9 % (vs. 29,7 %) und 79,1 % (vs. 69,7 %) in der Ribociclib -Gruppe statistisch signifikant höher als in der Vergleichsgruppe (p = 0,002 bzw. p = 0,005) und bestätigen damit die Überlegenheit der Therapie mit Ribociclib. Die Auswertung der Dauer des Ansprechens belegt außerdem die Nachhaltigkeit der erzielten Remissionen. So behielten über 70 % der Patientinnen in der Ribociclib-Gruppe ein bereits erreichtes Ansprechen bis zum Datenschnitt für die vorliegende Analyse bei. Die mediane Dauer des Ansprechens betrug 21,3 Monate unter der Ribociclib-Kombination, aber nur 17,5 Monate unter der Vergleichstherapie.

Krankheitssymptomatik

Die krankheitsbedingten Symptome wurden in der Studie MONALEESA-7 mittels der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 sowie über das indikationsspezifische Ergänzungsmodul EORTC QLQ-BR23 erfasst. Aufgrund der variablen Beobachtungszeiten in den Studienarmen erfolgte die Auswertung für alle patientenberichteten Zielgrößen auf Basis von Überlebenszeitanalysen. Für die Zeit bis zur Verschlechterung konnte eine statistisch signifikante Überlegenheit von Ribociclib gegenüber Placebo für die EORTC QLQ-C30-Symptome „Fatigue“ (HR = 0,70 [0,52; 0,94]; p = 0,018) und „Schmerz“ (HR = 0,63 [0,44; 0,90]; p = 0,011) sowie für das EORTC QLQ-BR23-Item „Armsymptome“ (HR = 0,67 [0,46; 0,99]; p = 0,042) nachgewiesen werden. Die Auswertung der weiteren Symptome ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass der Anteil der Patientinnen mit einer klinisch relevanten Verschlechterung für die Mehrzahl dieser Symptome bislang noch bei unter 10 % lag.

Gesundheitszustand

Auch eine Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D trat unter der Therapie mit Ribociclib statistisch signifikant später ein als unter Placebo. Sowohl die Auswertung basierend auf der Zeit bis zur Verschlechterung um 7 Punkte als auch die Sensitivitätsanalyse basierend auf einem Responsekriterium von 10 Punkten belegen die klare Überlegenheit von Ribociclib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (HR = 0,65 [0,49; 0,85]; p = 0,002 bzw. HR = 0,67 [0,50; 0,88]; p = 0,004).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie MONALEESA-7 mittels der Lebensqualitätsskalen des EORTC QLQ-C30 sowie über das indikationsspezifische Ergänzungsmodul EORTC QLQ-BR23 erfasst. Basierend auf der Zeit bis zur Verschlechterung zeigte sich sowohl für die Globalskala „Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität“ (HR = 0,70 [0,53; 0,92]; p = 0,009) als auch für die Funktionsskala „emotionale Funktion“ (HR = 0,74 [0,56; 0,97]; p = 0,030) ein statistisch signifikanter Vorteil von Ribociclib. Darüber hinaus zeichnete sich für die Funktionsskalen „körperliche Funktion“ und „Rollenfunktion“ sowie für das EORTC QLQ-BR23-Item „Zukunftsperspektive“ ein deutlicher Trend zu einer verlängerten Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität unter Ribociclib ab (HR = 0,74 [0,54; 1,01]; p = 0,056 bzw. HR = 0,77 [0,58; 1,02]; p = 0,067 bzw. HR = 0,74 [0,52; 1,06]; p = 0,099). In Bezug auf alle weiteren Items waren keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festzustellen.

Verträglichkeit

Da die mediane Behandlungs- und damit Beobachtungsdauer im Ribociclib-Arm länger war als im Vergleichsarm (medianes Follow-up: 15,7 Monate vs. 12,4 Monate), wurde für alle Operationalisierungen eine Auswertung der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses mit Hilfe von Überlebenszeitanalysen durchgeführt. Schwere unerwünschte Ereignisse der CTCAE-Grade 3/4 traten unter Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI signifikant früher auf als im Vergleichsarm (HR = 4,14 [3,28; 5,23]; p < 0,001). Für die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse sowie unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, war dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festzustellen (HR = 1,43 [0,95; 2,14]; p = 0,084 bzw. HR = 1,66 [0,82; 3,38]; p = 0,158). Der beobachtete Effekt bezüglich der Grad-3/4-Ereignisse wird dabei 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 signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In Bezug auf weitere im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung untersuchte spezifische unerwünschte Ereignisse auf Basis von Systemorganklassen und Preferred Terms zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede sowohl zugunsten als auch zuungunsten von Ribociclib

(Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: HR = 0,79 [0,65; 0,97]; p = 0,021; Übelkeit: HR = 1,68 [1,23; 2,28]; p < 0,001; Haarausfall: HR = 1,57 [1,05; 2,34]; p = 0,026; Fieber: HR = 1,71 [1,07; 2,72]; p = 0,024).

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-Arm nicht zu einer Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des Gesundheitszustandes, im Gegenteil, im Vergleich zu Placebo war die Ribociclib-Therapie sogar mit einer Verbesserung verschiedener Lebensqualitätsparameter sowie des allgemeinen Gesundheitszustandes verbunden. 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 + Goserelin + Tamoxifen/NSAI gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu statistisch signifikanten Verbesserungen, insbesondere einer deutlichen Senkung des Progressionsrisikos, einer klaren Verbesserung des Tumoransprechens, einer verzögerten Notwendigkeit zum Einsatz einer zytotoxischen Chemotherapie sowie zu einer Verbesserung der Krankheitssymptomatik, des Gesundheitszustands und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei gleichzeitig gut kontrollierbarem Sicherheitsprofil.

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 4-96: 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 4-97: 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 4-98: 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 4-99: 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 4-100: 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 4-101: 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 4-102: 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 4-103: 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 4-104: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

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 Phase-III-Studie MONALEESA-7, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Ribociclib als Kombinationstherapie mit Goserelin und Tamoxifen oder NSAI (Anastrozol oder Letrozol) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei prä- oder perimenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem Brustkrebs mit oder ohne vorangegangene endokrine Therapie in der (neo)adjuvanten Situation 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-7 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-7 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:

<u>Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie</u>

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 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.

Krankheitssymptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität

Eine systematische Erhebung patientenberichteter Zielgrößen fand in der MONALEESA-7-Studie nur bis zum Zeitpunkt der Progression statt[32]. Aufgrund der längeren progressionsfreien Zeit im Ribociclib-Arm kann eine Verzerrung der Ergebnisse durch die Unterschiede in der medianen Beobachtungsdauer zwischen den beiden Studienarmen sowie eine damit einhergehende mögliche informative Zensierung von Beobachtungen nicht ausgeschlossen werden. Auch wenn man von einem Vorliegen informativer Zensierungen in relevantem Umfang ausgeht, ist jedoch zu beachten, dass sich eine hierdurch bedingte Verzerrung der Ergebnisse zuungunsten von Ribociclib auswirken würde, da eine Progression der Erkrankung in der Regel mit einer Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptome sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden ist, Progressionsereignisse im Vergleichsarm deutlich früher eintraten als im Ribociclib-Arm und zugleich davon auszugehen ist, dass Ereignisse, die erst nach der Progression auftraten, überwiegend nicht erfasst wurden[45,157]. Im Falle der für diese Endpunkte beobachteten statistisch signifikanten Vorteile von Ribociclib kann aufgrund der bekannten Richtung der Verzerrung somit eine Aussage dahingehend abgeleitet werden, dass der Effekt zugunsten von Ribociclib auch bei Auflösung der Verzerrung bestehen bleiben bzw. sogar noch größer ausfallen würde. Eine Herabstufung der Ergebnissicherheit ist deshalb nicht gerechtfertigt. Darüber hinaus korrelieren sowohl Richtung als auch Größe der beobachteten Effekte mit denen von Zielgrößen mit niedrigem Verzerrungspotenzial wie dem progressionsfreien Überleben und dem Tumoransprechen, die wiederum in direktem Zusammenhang mit der belastenden Kranheitssymptomatik, der Verschlechterung des Gesundheitszustandes und der Einschränkung der Lebensqualität stehen. Die Bewertung des Zusatznutzens für die Endpunkte „Krankheitssymptomatik“, „Gesundheitszustand“ und „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ ist 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-Arm aufgrund der längeren progressionsfreien Zeit relevant über der im Placebo-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

[32] Prinzipiell konnten patientenberichtete Zielgrößen auch nach dem Zeitpunkt der Progression zusätzlich noch einmal bei der Visite für den Safety-Follow-Up (d.h. mindestens 30 Tage nach Behandlungsende) erhoben werden, wenn die Visite für den Safety-Follow-Up nicht bereits vor dem Zeitpunkt der Progression stattfand, weil die Patientin die Behandlung aus einem anderen Grund vorzeitig beeendet hatte. Tatsächlich war der Anteil der Patientinnen, für die eine Erhebung auch nach Behandlungsende vorlag, jedoch in beiden Studienarmen gering, weshalb davon auszugehen ist, dass Ereignisse, die erst nach der Progression auftraten, überwiegend nicht erfasst wurden.

„Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ im Ribociclib-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 [79]. 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 von Ribociclib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet als „hoch“ einzustufen. Weitere endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Herabstufung der Aussagesicherheit führen würden, liegen lediglich für einige Operationalisierungen des Endpunktes „Verträglichkeit“ vor. Da sich eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse jedoch in allen Fällen zuungunsten von Ribociclib auswirkt, führt dies eher zu einer Unterschätzung des Vorteils bzw. einer Überschätzung des Nachteils durch Ribociclib. Insgesamt ist eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens auf Grundlage der erbrachten Nachweise deshalb mit hoher Ergebnissicherheit möglich.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*

- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf der randomisierten kontrollierten, multizentrischen Phase-III-Studie MONALEESA-7, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Ribociclib als Kombinationstherapie mit Goserelin und Tamoxifen oder NSAI (Anastrozol oder Letrozol) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei prä- oder perimenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem Brustkrebs mit oder ohne vorangegangene endokrine Therapie in der (neo)adjuvanten Situation untersucht 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 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Hinblick auf die Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit dabei wie folgt:

Mortalität

In Bezug auf das Gesamtüberleben zeigte sich bislang kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR = 0,92 [0,60; 1,40]; p = 0,682), allerdings lag der Anteil der Todesfälle zum Zeitpunkt des Datenschnitts lediglich bei 12,8 % in der Ribociclib-Gruppe bzw. bei 13,6 % in der Placebo-Gruppe. Der Zusatznutzen von Ribociclib in der Kategorie „Mortalität“ wird daher als **nicht belegt** eingestuft.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben und Tumoransprechen

Für den primären Studienendpunkt, das progressionsfreie Überleben, zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Ribociclib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit einer Reduktion des Progressions- bzw. Mortalitätsrisikos um 45 % sowie einer klinisch relevanten Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens um 10,8 Monate von 13,0 Monaten Placebo-Arm auf 23,8 Monate im Ribociclib-Arm (HR = 0,55 [0,44; 0,69]; p < 0,001). Auch

die Gesamtansprechrate und die klinische Nutzenrate waren mit 40,9 % (vs. 29,7 %) und 79,1 % (vs. 69,7 %) in der Ribociclib-Gruppe statistisch signifikant höher als in der Vergleichsgruppe (p = 0,002 bzw. p = 0,005). Die Auswertung 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 [13]. Diese Beobachtung stimmt überein mit Untersuchungen, die zeigen, dass alleine aufgrund des Wissens um eine drohende Krankheitsprogression Ängste und Depressionen auftreten können [14,15]. 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-7-Studie zeigen, ist die Verzögerung der Krankheitsprogression und die anhaltende Reduktion der Tumorlast zudem mit einer statistisch signifikanten Verbesserung der Krankheitssymptomatik, des Gesundheitszustandes und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden (siehe unten). Die Überlegenheit von Ribociclib in Bezug auf das progressionsfreie Überleben und das Tumoransprechen wird somit direkt in weitere Vorteile bei der Morbidität sowie der gesundheitbezogenen Lebensqualität umgesetzt.

Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie

Die Einleitung einer zytotoxischen Chemotherapie war im Ribociclib-Arm statistisch signifikant später erforderlich als im Kontrollarm der Studie (HR = 0,58 [0,44; 0,77]; p < 0,001). 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
Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie konnte unter Ribociclib zudem eine länger andauernde Kontrolle der Krankheitssymptomatik nachgewiesen werden. Für die Bewertung genereller Symptome einer Krebserkrankung wurden in der MONALEESA-7-Studie die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 herangezogen, während spezifische Brustkrebs-Symptome über den indikationsspezifischen Fragebogen EORTC QLQ-BR23 erfasst wurden. Auf Basis der Zeit bis zur Verschlechterung konnte eine statistisch signifikante Überlegenheit von Ribociclib gegenüber Placebo für die EORTC QLQ-C30-Symptome „Fatigue“ (HR = 0,70 [0,52; 0,94]; p = 0,018) und „Schmerz“ (HR = 0,63 [0,44; 0,90]; p = 0,011) sowie für das EORTC QLQ-BR23-Item „Armsymptome“ (HR = 0,67 [0,46; 0,99]; p = 0,042) nachgewiesen werden. Dagegen ergab die Auswertung für keines der untersuchten Symptome einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Ribociclib.

Die Verzögerung der Tumorprogression, die Reduktion der Tumorlast und die Kontrolle der Krankheitssymptome unter Ribociclib spiegeln sich zudem in einem für die Patientinnen spürbar längeren Erhalt des allgemeinen Gesundheitszustandes wider. So belegt die Auswertung basierend auf einem Responsekriterium sowohl von 7 Punkten als auch von 10 Punkten eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes unter Ribociclib (HR = 0,65 [0,49; 0,85]; p = 0,002 bzw. HR = 0,67 [0,50; 0,88]; p = 0,004).

Die Symptome der Erkrankung sowie insbesondere die mit der Progression verbundene Verschlechterung der Symptomatik und des Gesundheitszustandes stellen eine für die Patientinnen bedeutende Krankheitslast dar. Mit der gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erreichten Verbesserung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustandes kommt es somit zu einer für die Patientinnen spürbaren Linderung der Erkrankung.

Zusammenfassung
Nach den Kriterien der AM-NutzenV und der Bewertungspraxis des G-BA [16] ergibt sich insgesamt in der Nutzenkategorie „Morbidität“ ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Ribociclib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Erhebung von Lebensqualitätsparametern mit Hilfe der Lebensqualitätsskalen des EORTC QLQ-C30 und des indikationsspezifischen Ergänzungsmoduls EORTC QLQ-BR23 ergab, dass die Ribociclib-Therapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einen spürbar längeren Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bewirkt. Statistisch signifikante Vorteile für Ribociclib ergaben sich basierend auf der Zeit bis zur Verschlechterung sowohl für die Globalskala „Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität“ (HR = 0,70 [0,53; 0,92]; p = 0,009) als auch für die Funktionsskala „emotionale Funktion“ (HR = 0,74 [0,56; 0,97]; p = 0,030). Für die Funktionsskalen „körperliche Funktion“ und „Rollenfunktion“ sowie für das QLQ-BR23-Item „Zukunftsperspektive“ zeichnete sich außerdem ein klarer Trend zu einer verlängerten Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität unter Ribociclib ab (HR = 0,74 [0,54; 1,01]; p = 0,056 bzw. HR = 0,77 [0,58; 1,02]; p = 0,067 bzw. HR = 0,74 [0,52; 1,06];

p = 0,099). Statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Ribociclib wurden dagegen nicht beobachtet.

Insgesamt zeichnet sich die Therapie mit Ribociclib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie somit durch positive Effekte hinsichtlich verschiedenster Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus. Die Vorteile von Ribociclib in der Nutzendimension „Lebensqualität“ unterstützen damit die Ergebnisse zu den Morbiditätsendpunkten und bestätigen die für die Patientinnen spürbare Linderung der Erkrankung unter der Ribociclib-Therapie. Dies ist insbesondere deshalb von Bedeutung, da einem Erhalt der Lebensqualität in der palliativen Therapiesituation, in der gewöhnlich keine Heilung mehr zu erwarten ist, ein hoher Stellenwert beigemessen wird [17,47,18].

Gemäß den Kriterien der AM-NutzenV sowie der Bewertungspraxis des G-BA [16] ergibt sich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie deshalb auch im Hinblick auf die Nutzenkategorie „Lebensqualität“ ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Ribociclib.

Verträglichkeit

Für den Endpunkt „schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ribociclib (HR = 4,14 [3,28; 5,23]; p < 0,001). Für die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse sowie unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, war dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festzustellen (HR = 1,43 [0,95; 2,14]; p = 0,084 bzw. HR = 1,66 [0,82; 3,38]; p = 0,158). Der beobachtete Effekt bezüglich der Grad-3/4-Ereignisse wurde 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 statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Insbesondere führten die unerwünschten Ereignisse im Vergleich zur alleinigen Therapie mit Goserelin + Tamoxifen/NSAI nicht zu einer Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Im Gegenteil, die Therapie mit Ribociclib war sogar mit einer Verbesserung verschiedener Lebensqualitätsparameter und des allgemeinen Gesundheitszustandes verbunden.

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 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der Behandlung von prä- oder perimenopausalen 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 deutlichen Senkung des Progressionsrisikos, der Erhöhung der Remissionsraten, der verzögerten Notwendigkeit zum Einsatz einer zytotoxischen Chemotherapie sowie der Verbesserung der Krankheitssymptomatik, des Gesundheitszustands und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei gleichzeitig gut kontrollierbarem Sicherheitsprofil. In der Gesamtschau verbleiben also überwiegend positive Effekte, wobei eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV erzielt wird. Dabei ist vor allem die Tatsache, dass die Verzögerung der Krankheitsprogression nicht mit Einbußen in der Lebensqualität erkauft, sondern sogar mit einer längeren Stabilisierung von Lebensqualitätsparametern verbunden ist, von hohem patientenrelevantem Nutzen. So stellt der Erhalt der Lebensqualität neben der Verlängerung des Gesamtüberlebens, der Verzögerung der Krankheitsprogression und der Symptomkontrolle in der Palliativsituation im vorliegenden Anwendungsgebiet ein zentrales Therapieziel dar [19]. 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 4-105: Ausmaß des Zusatznutzens Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI vs. Goserelin + Tamoxifen/NSAI

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI vs.** **Goserelin + Tamoxifen/NSAI** **Effektschätzer [95%-KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit***	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Mortalität		
Gesamtüberleben (OS)	Median (Monate): n. e. vs. 29,4 HR: 0,92 [0,60; 1,40] p = 0,682	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben (PFS)	Median (Monate): 23,8 vs. 13,0 HR: 0,55 [0,44; 0,69] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch	**Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich**
Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie (PFS2)	Median (Monate): n. e. vs. n.e. HR: 0,84 [0,60; 1,18] p = 0,320	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie	Median (Monate): n. e. vs. 28,2 HR: 0,58 [0,44; 0,77] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch+	**Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich**

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI vs. Goserelin + Tamoxifen/NSAI** **Effektschätzer [95%-KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit***	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Tumoransprechen		**Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich**
Gesamtansprechrate (ORR)	40,9 % vs. 29,7 % RR: 1,4 [1,1; 1,7] p = 0,002	
Klinische Nutzenrate (CBR)	79,1 % vs. 69,7 % RR: 1,1 [1,0; 1,2] p = 0,005	
	Wahrscheinlichkeit: hoch	
Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung**		**Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich**
Fatigue	Median (Monate): 24,9 vs. 24,9 HR: 0,70 [0,52; 0,94] p = 0,018	
Dyspnoe	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,98 [0,46; 2,06] p = 0,950	
Schmerzen	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,63 [0,44; 0,90] p = 0,011	
Schlaflosigkeit	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,81 [0,49; 1,34] p = 0,413	
Appetitverlust	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,79 [0,38; 1,65] p = 0,535	
Übelkeit/Erbrechen	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,97 [0,43; 2,17] p = 0,933	
Obstipation	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 1,28 [0,62; 2,65] p = 0,506	
Diarrhö	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 1,74 [0,32; 9,59] p = 0,518	

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI vs.** **Goserelin + Tamoxifen/NSAI** **Effektschätzer [95%-KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit***	**Ausmaß des Zusatznutzens**
	Wahrscheinlichkeit: hoch++	
Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23) – Zeit bis zur Verschlechterung**		**Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich**
Nebenwirkungen der systemischen Behandlung	Median (Monate): 19,3 vs. 16,6 HR: 1,01 [0,79; 1,28] p = 0,953	
Brustsymptome	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,69 [0,45; 1,07] p = 0,094	
Armsymptome	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,67 [0,46; 0,99] p = 0,042	
Belastung durch Haarausfall	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 1,14 [0,47; 2,78] p = 0,770	
	Wahrscheinlichkeit: hoch++	
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – Zeit bis zur Verschlechterung***		**Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich**
7 Punkte-Kriterium	Median (Monate): 24,9 vs. 22,1 HR: 0,65 [0,49; 0,85] p = 0,002	
10 Punkte-Kriterium	Median (Monate): n.e. vs. 22,1 HR: 0,67 [0,50; 0,88] p = 0,004	
	Wahrscheinlichkeit: hoch++	

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI vs.** **Goserelin + Tamoxifen/NSAI** **Effektschätzer [95%-KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit***	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung****		**Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich**
Allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität	Median (Monate): n.e. vs. 21,2 HR: 0,70 [0,53; 0,92] p = 0,009	
Körperliche Funktion	Median (Monate): n.e. vs. n. e. HR: 0,74 [0,54; 1,01] p = 0,056	
Rollenfunktion	Median (Monate): n.e. vs. 24,9 HR: 0,77 [0,58; 1,02] p = 0,067	
Emotionale Funktion	Median (Monate): 22,1 vs. n.e. HR: 0,74 [0,56; 0,97] p = 0,030	
Kognitive Funktion	Median (Monate): 22,1 vs. 19,4 HR: 0,88 [0,68; 1,13] p = 0,347	
Soziale Funktion	Median (Monate): 24,9 vs. n.e. HR: 0,93 [0,69; 1,25] p = 0,633	
	Wahrscheinlichkeit: hoch++	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-BR23) – Zeit bis zur Verschlechterung****		Zusatznutzen nicht belegt
Körperbild	Median (Monate): 27,7 vs. 22,2 HR: 0,87 [0,66; 1,15] p = 0,312	
Sexuelle Funktion	Median (Monate): n.e. vs. n. e. HR: 0,85 [0,61; 1,18] p = 0,332	
Sexueller Genuss	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 1,02 [0,59; 1,78] p = 0,930	

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI vs. Goserelin + Tamoxifen/NSAI** **Effektschätzer [95%-KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit***	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Zukunftsperspektive	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,74 [0,52; 1,06] p = 0,099	
Verträglichkeit – Zeit bis zum (ersten) Ereignis		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)	Median (Monate): 1,6 vs. n. e. HR: 4,14 [3,28; 5,23] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	**Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Median (Monate): 27,3 vs. n. e. HR: 1,43 [0,95; 2,14] p = 0,084	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch§ führten	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 1,66 [0,82; 3,38] p = 0,158	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Spezifische unerwünschte Ereignisse		
Erkrankungen der Blutes und Lymphsystems (SOC, CTCAE-Grad 3/4)	Median (Monate): 23,0 vs. n.e. HR: 12,41 [7,29; 21,14] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	**Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens**
Untersuchungen (SOC, CTCAE-Grad 3/4)	Median (Monate): 22,2 vs. n.e. HR: 4,38 [3,00; 6,38] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	**Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	Median (Monate): 16,2 vs. 19,0 HR: 1,13 [0,89; 1,43] p = 0,327	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, CTCAE-Grad 3/4)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 2,47 [0,79; 7,72] p = 0,108	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen der Leber und Gallenblase (SOC)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,60 [0,26; 1,38] p = 0,223	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Herzerkrankungen (SOC)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 1,51 [0,81; 2,81] p = 0,189	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI vs. Goserelin + Tamoxifen/NSAI** **Effektschätzer [95%-KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit***	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)	Median (Monate): 7,5 vs. 4,6 HR: 0,79 [0,65; 0,97] p = 0,021 Wahrscheinlichkeit: hoch$	**Geringerer Schaden, Ausmaß: gering**
Übelkeit (PT)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 1,68 [1,23; 2,28] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	**Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens**
Haarausfall (PT)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 1,57 [1,05; 2,34] p = 0,026 Wahrscheinlichkeit: niedrig	**Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens**
Fieber (PT)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 1,71 [1,07; 2,72] p = 0,024 Wahrscheinlichkeit: niedrig	**Größerer Schaden; keine Herabstufung des Zusatznutzens**

* Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen

** Eine Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.

*** Eine Verminderung des Scores um mindestens 7 Punkte bzw. 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.

**** Eine Verminderung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.

+ Einstufung der Ergebnissicherheit als „hoch“, da sowohl Richtung als auch Größe des beobachteten Effekts mit denen objektiv erfasster Zielgrößen wie dem progressionsfreien Überleben und dem Tumoransprechen korrelieren, die wiederum in direktem Zusammenhang mit dem Beginn einer nachfolgenden Chemotherapie stehen (vgl. Abschnitt 4.4.1)

++ Einstufung der Ergebnissicherheit als „hoch“, da sich eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse zuungunsten von Ribociclib auswirkt und der beobachtete Effekt somit auch bei Auflösung der Verzerrung bestehen bleiben würde. Darüber hinaus korrelieren sowohl Richtung als auch Größe der beobachteten Effekte mit denen objektiv erfasster Zielgrößen wie dem progressionsfreien Überleben und dem Tumoransprechen, die wiederum in direktem Zusammenhang mit der Verschlechterung der Symptomatik, des Gesundheitszustands und der Lebensqualität stehen (vgl. Abschnitt 4.4.1)

§ Therapieabbruch definiert als Beendigung der Therapie mit Ribociclib bzw. Placebo, eine alleinige Beendigung der Tamoxifen/NSAI-Behandlung war im Rahmen der Studie nicht gestattet.

$ Einstufung der Ergebnissicherheit als „hoch“, da trotz der längeren Beobachtungsdauer im Ribociclib-Arm weniger Ereignisse auftraten (vgl. Abschnitt 4.4.1)

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI vs.** **Goserelin + Tamoxifen/NSAI** **Effektschätzer [95%-KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit***	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Abkürzungen: 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; EORTC QLQ-BR23, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Breast Cancer 23; 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; PT, Preferred Term; RR, Risk Ratio; SOC, System Organ Class; VAS, Visual analogue scale		

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 4-106: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Prä- oder perimenopausale Frauen 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 2005[33], Molenberghs 2010[34]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[35]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der

[33] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[34] *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.*
[35] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*

quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95 %-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[36]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

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).

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

Tabelle 4-107: Für die Nutzenbewertung berücksichtigte Studien und Untersuchungen

Studie / Untersuchung	Studienbezeichnung und Quellen
MONALEESA-7	MONALEESA-7 • Studienbericht [37] • Studienprotokoll [78] • Publikation [135,136] • Studienregistereinträge [137–142]

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. biomo pharma GmbH (2017): Fachinformation letrozol-biomo® 2,5 mg Filmtabletten [Zugriff: 19.12.2018] URL: https://www.lauer-fischer.de.
3. biomo pharma GmbH (2015): Fachinformation anastrozol-biomo® 1 mgFilmtabletten [Zugriff: 9.1.2019] URL: https://www.lauer-fischer.de.
4. Hexal AG (2016): Fachinformation Tamoxifen HEXAL® Filmtabletten [Zugriff: 19.12.2018] URL: https://www.lauer-fischer.de.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Cardoso F, Costa A, Senkus E et al (2017): 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). Ann Oncol; 28(1): 16–33.
9. Paluch-Shimon S, Pagani O, Partridge AH et al (2017): ESO-ESMO 3rd international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY3). Breast; 35: 203–217.
10. Wuerstlein R, Ettl J, Haidinger R et al (2017): Highlights from ABC4 - Bridging the Gap. Breast Care (Basel); 12(6): 415–419.
11. Hartkopf AD, Huober J, Volz B et al (2018): Treatment landscape of advanced breast cancer patients with hormone receptor positive HER2 negative tumors - Data from the German PRAEGNANT breast cancer registry. Breast; 37: 42–51.

12. iOMEDICO Tumorregister Mammakarzinom TMK (2013): Sonderauswertung, Anteil und Behandlung prämenopausaler, hormonrezeptor- positiver Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom, Datenstand 31.10.2013 [VERTRAULICH]
13. 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.
14. Herschbach P, Dinkel A (2014): Fear of progression. Recent Results Cancer Res; 197: 11–29.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Europäische Kommission (2018): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC Kisqali® 200 mg Filmtabletten [Zugriff: 9.1.2019] URL: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20181217143325/anx_143325_de.pdf.
21. 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.

22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. Pazdur R (2008): Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. Oncologist; 13 Suppl 2: 19–21.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. iOMEDICO Tumorregister Mammakarzinom TMK (2017): Sonderauswertung 2017: Gesamtüberleben bezüglich des PFS [VERTRAULICH]
33. iOMEDICO Tumorregister Mammakarzinom TMK (2017): Sonderauswertung 2017: Gesamtüberleben, Anzahl Behandlungslinien, Behandlungsdauer pro Linie [VERTRAULICH]
34. 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.
35. 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.
36. 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.

37. 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]
38. 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.
39. 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/.
40. 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.
41. Eniu A, Palmieri FM, Perez EA (2005): Weekly administration of docetaxel and paclitaxel in metastatic or advanced breast cancer. Oncologist; 10(9): 665–685.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.

49. 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.
50. Possinger K, Regierer AC (2012): Mammakarzinom. In: Dietel M, Suttorp N, Zeitz M (Hrsg.) Harrisons Innere Medizin, 18. Aufl.. ABW Wissenschaftsverlag, S. 807–817
51. 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.
52. 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.
53. iOMEDICO Tumorregister Mammakarzinom TMK (2017): Ergänzungen zur Sonderauswertung 2017: Gesamtüberleben bezüglich des PFS [VERTRAULICH]
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.

61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. Baxter Oncology GmbH (2017): Fachinformation Onkotrone® [Zugriff: 19.12.2018] URL: https://www.fachinfo.de/suche/fi/003037.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. 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.

74. 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]
75. 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]
76. 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.
77. 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.
78. Novartis (2017): Clinical study protocol 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]
79. 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.
80. 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.
81. 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.
82. 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.
83. 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.
84. 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.
85. 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.
86. 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.
87. 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.
88. 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.
89. Sprangers MA, Groenvold M, Arraras JI et al (1996): The European Organization for Research and Treatment of Cancer breast cancer-specific quality-of-life questionnaire module: first results from a three-country field study. J Clin Oncol; 14(10): 2756–2768.
90. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Palbociclib. [Zugriff: 17.12.2018] URL: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-2947/2017-05-18_AM-RL-XII_Palbociclib_D-264.pdf.
91. 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.
92. Ousmen A, Conroy T, Guillemin F et al (2016): Impact of the occurrence of a response shift on the determination of the minimal important difference in a health-related quality of life score over time. Health Qual Life Outcomes; 14(1): 167.
93. Rabin R, Charro F de (2001): EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. Ann Med; 33(5): 337–343.
94. 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.
95. 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.
96. 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.
97. 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.

98. 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.
99. 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.
100. 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.
101. 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.
102. 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.
103. 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.
104. 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.
105. 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.
106. 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.
107. 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.

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. 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.
110. 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.
111. 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.
112. 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.
113. 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.
114. 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.
115. 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.
116. 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.
117. 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.
118. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2018): IQWiG-Berichte – Nr. 619: Ocrelizumab (multiple Sklerose) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [Zugriff: 17.12.2018] URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2278/2018-02-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Ocrelizumab-D-332.pdf.
119. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2016): IQWiG-Berichte – Nr. 380: Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralafenamid - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [Zugriff: 17.12.2018] URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1319/2016-03-30_Nutzenbewertung-IQWiG_Elvitegravir-Kombi.pdf.
120. 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.
121. 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.
122. 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.
123. 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.
124. 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.
125. 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.
126. Rothwell PM (2005): Treating individuals 2. Subgroup analysis in randomised controlled trials: importance, indications, and interpretation. Lancet; 365(9454): 176–186.
127. Bestehorn M, Tunder R (2013): AMNOG – Erste Erfahrungen und mögliche Auswirkungen auf die Klinische Forschung. Pharmacoecon Ger Res Artic; 11(1): 3–11.

128. Cook DI, Gebski VJ, Keech AC (2004): Subgroup analysis in clinical trials. Med J Aust; 180(6): 289–291.
129. 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.
130. Oxman AD, Guyatt GH (1992): A consumer's guide to subgroup analyses. Ann Intern Med; 116(1): 78–84.
131. 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.
132. 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.
133. Sun X, Briel M, Busse JW et al (2012): Credibility of claims of subgroup effects in randomised controlled trials: systematic review. BMJ; 344: e1553.
134. Kleist P (2007): Vorsicht bei Subgruppenanalysen! Swiss Med Forum; 07(39): 794–799.
135. Tripathy D, Im S-A, Colleoni M et al (2018): Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol; 19(7): 904-915.
136. NCT02278120 (2014): Study of Efficacy and Safety in Premenopausal Women With Hormone Receptor Positive, HER2-negative 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-01549836.
137. clinicaltrials.gov (2014): Study of Efficacy and Safety in Premenopausal Women With Hormone Receptor Positive, HER2-negative Advanced Breast Cancer (MONALEESA-7) [Zugriff: 17.12.2018] URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02278120?term=MONALEESA-7&rank=1.
138. PharmNet.Bund (2014): A Phase III randomized, double-blind, placebo-controlled study of LEE011 or placebo in combination with tamoxifen and goserelin or a non-steroidal aromatase inhibitor (NSAI) and goserelin for the treatment of premenopausal women with hormone receptor positive, HER2-negative, advanced breast cancer [Zugriff: 23.11.2018] URL: http://www.pharmnet-bund.de.
139. EU-Clinical Trials Register (2014): A Phase III randomized, double-blind, placebo-controlled study of LEE011 or placebo in combination with tamoxifen and goserelin or a non-steroidal aromatase inhibitor (NSAI) and goserelin for the treatment of premenopausal women with hormone receptor positive, HER2-negative, advanced breast cancer [Zugriff: 17.12.2018] URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-001931-36.

140. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) (2014): A Phase III randomized, double-blind, placebo-controlled study of LEE011 or placebo in combination with tamoxifen and goserelin or a non-steroidal aromatase inhibitor (NSAI) and goserelin for the treatment of premenopausal women with hormone receptor positive, HER2-negative, advanced breast cancer - Monaleesa-7 [Zugriff: 17.12.2018] URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001931-36-HU.
141. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) (2014): A Phase III Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of LEE011 or Placebo in Combination With Tamoxifen and Goserelin or a Non-steroidal Aromatase Inhibitor (NSAI) and Goserelin for the Treatment of Premenopausal Women With Hormone Receptor Positive, HER2-negative, Advanced Breast Cancer [Zugriff: 17.12.2018] URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02278120.
142. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) (2015): A Phase III randomized, double-blind, placebo controlled study of LEE011 or placebo in combination with tamoxifen and goserelin or a non-steroidal aromatase inhibitor (NSAI)and goserelin for the treatment of premenopausal women with hormone receptor positive, HER2-negative, advanced breast cancer [Zugriff: 17.12.2018] URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/07/005991.
143. Novartis Pharma GmbH (2017): Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Femara® 2,5 mg [Zugriff: 19.12.2018] URL: https://www.fachinfo.de/suche/fi/000898.
144. AstraZeneca GmbH (2015): Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Zoladex® 3,6 mg Implantat [Zugriff: 19.12.2018] URL: https://www.fachinfo.de/suche/fi/002382.
145. 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.
146. Nabholtz JM, Buzdar A, Pollak M et al (2000): Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. J Clin Oncol; 18(22): 3758–3767.
147. Bonneterre J, Thürlimann B, Robertson JF et al (2000): Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. J Clin Oncol; 18(22): 3748–3757.
148. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y et al (2001): Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. J Clin Oncol; 19(10): 2596–2606.
149. Tumorregister München (2017): Spezielle Auswertungen C50: Mammakarzinom (Frauen) Krankheitsbild [Zugriff: 4.6.2018] URL: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C50f__02_20170330_krank.pdf.
150. 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.

151. Novartis (2018): Zusatzanalysen (MONALEESA-7) [VERTRAULICH]
152. 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.
153. 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.
154. European Medicines Agency (EMA) (2018): CHMP extension of variation assessment report. Invented name Kisqali. International non-proprietary name: ribociclib [VERTRAULICH]
155. Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen e.V. (2004): G-2 Gutachten: Aussagekraft von Subgruppenanalysen [Zugriff: 17.12.2018] URL: https://www.mds-ev.de/fileadmin/dokumente/Publikationen/GKV/Begutachtungsgrundlagen_GKV/subgruppen-gutachten.pdf.
156. Victor A, Elsässer A, Hommel G et al (2010): Judging a plethora of p-values: how to contend with the problem of multiple testing--part 10 of a series on evaluation of scientific publications. Dtsch Arztebl Int; 107(4): 50–56.
157. Müller V, Nabieva N, Haberle L et al (2018): Impact of disease progression on health-related quality of life in patients with metastatic breast cancer in the PRAEGNANT breast cancer registry. Breast; 37: 154–160.

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[37]] – 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

[37] 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

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

Tabelle 4-108: 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	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	14 remove duplicates from 13	155

Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Tabelle 4-109: 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 4-110: 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), 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 4-111: 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 4-112: 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 4-113: 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 4-114: 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 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.
20. 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.
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 Ribocilcib (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: E1.
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: *SOLTI1402*. 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: E1.

67. ClinicalTrialsGOV 2018. *Study of Efficacy and Safety of LEE011 in Men and Postmenopausal Women With Advanced Breast Cancer*: *NCT02422615 / 2015-000617-43*. Studiennummer des Sponsors: *CLEE011F2301*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02422615, 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 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.

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 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.
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 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.
88. 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.
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, 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.
91. 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.

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 advanc…*: *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 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.
98. 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.

99. 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: E1.

100. 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.

101. 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.

102. 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.

103. EU-Clinical Trials Register 0. *COMPLEEMENT-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.

104. 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.

105. 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.

106. 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.

107. EU-Clinical Trials Register 0. *MONALEESA-3: 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…*: *2015-000617-43*. Studiennummer des Sponsors: *CLEE011F2301*. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000617-43, 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 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: E1.

117. 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.

118. PharmnetBund 0. *MONALEESA-3: A randomized double-blind, placebocontrolled study of ribociclib in combination with fulvestrant for the treatment of men and postmenopausal women with hormone receptor positive, HER2-negative, advanced breast cancer who have received no or only one line of prior endocrine treatment*: *2015-000617-43*. Studiennummer des Sponsors: *CLEE011F2301.* Novartis Pharma Services,A.G. (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. *Neadjuvant Multi-agent Chemotherapy or Letrozole Plus Ribociclib in Luminal B/HER2-negative Breast Cancer*: *NCT03248427*. Studiennummer des Sponsors: *SOLTI1402.* 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 Efficacy and Safety of LEE011 in Men and Postmenopausal Women With Advanced Breast Cancer*: *NCT02422615*. Studiennummer des Sponsors: *CLEE011F2301*. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02422615, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.

139. 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.

140. 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.

141. 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.

142. 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.

143. 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.

144. WHO ICTRP 2018. *A phase I study of LEE011 in Asian patients with advanced solid tumors*. Studiennummer des Sponsors: *JPRN-JapicCTI-132168*. 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.

145. 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.

146. 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.

147. 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.

148. 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.

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 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.

151. 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.

152. 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.

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 Ribocilcib (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: *CLEE011O12301C.* 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- 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.
160. 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.
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: E1.

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; BGJ398; 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: *CLSZ102X2101*. 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*. 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 1 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: E1.

200. WHO ICTRP 2018. *Study of Efficacy and Safety of LEE011 with endocrine treatment in men and Postmenopausal Women with Advanced Breast Cancer*: *2015-000617-43*. Studiennummer des Sponsors: *CLEE011F2301*. Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000617-43-SE, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.

201. 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.

202. 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.
203. 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.
204. 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.
205. WHO ICTRP 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: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02429089, abgerufen am: 23.11.2018.
Ausschlussgrund: E1.
206. 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.
207. 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.
208. 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.
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 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.

211. 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.

212. 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.

213. 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.

214. 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.

215. 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 4-115 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-115 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-115 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MONALEESA-7

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
-	**Studienziel**	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit der Kombinationsbehandlung mit Ribociclib und Goserelin und NSAI oder Tamoxifen im Vergleich zu Placebo und Goserelin und NSAI oder Tamoxifen bei prä- und perimenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem Brustkrebs. Primäres Studienziel: Vergleich der Kombinationsbehandlung mit Ribociclib und Goserelin und NSAI oder Tamoxifen gegenüber Placebo und Goserelin und NSAI oder Tamoxifen bezüglich des progressionsfreien Überlebens. Sekundäre Studienziele: Vergleich der beiden Behandlungsarme in Bezug auf das Gesamtüberleben, die Gesamtansprechrate, die Dauer des Ansprechens, Symptomatik und Lebensqualität. Charakterisierung des Sicherheitsprofils der Kombinationstherapie mit Goserelin und Tamoxifen oder NSAI.
-	**Methoden**	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, internationale, multizentrische, doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit der Kombinationsbehandlung von Ribociclib und Goserelin und Tamoxifen oder NSAI im Vergleich zu Placebo und Goserelin und Tamoxifen oder NSAI bei der Behandlung von prä- oder perimenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem Brustkrebs. Randomisierung der Patientinnen im Verhältnis 1:1 (Verumarm: Placeboarm), stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein), vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein) und dem endokrinen Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Interventionsgruppe: Ribociclib (600 mg oral qd) an Tag 1-21 innerhalb eines 28-tägigen Zyklus und Goserelin (3,6 mg subkutanes Implantat) an Tag 1 eines 28-tägigen Zyklus und Tamoxifen (20 mg oral qd) oder NSAI (Letrozol 2,5 mg oral qd oder Anastrozol 1 mg oral qd). - Kontrollgruppe: Placebo (oral qd) an Tag 1-21 innerhalb eines 28-tägigen Zyklus und Goserelin (3,6 mg subkutanes Implantat) an Tag 1 eines 28-tägigen Zyklus und Tamoxifen (20 mg oral qd) oder NSAI (Letrozol 2,5 mg oral qd oder Anastrozol 1 mg oral qd). Die Behandlung wurde bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Widerruf der Einwilligungserklärung oder „Loss to follow-up“ fortgesetzt. Ein Wechsel zwischen den endokrinen Kombinationspartern (d.h. zwischen Tamoxifen und NSAI sowie umgekehrt oder ein Wechsel zwischen Letrozol und Anastrozol sowie umgekehrt) war nicht zulässig. Patienten in der Placebo-Behandlungsgruppe durften bei Progression **nicht** in den anderen Studienarm wechseln.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das Studienprotokoll wurde insgesamt viermal geändert (erste Fassung 30.07.2014). Folgende wesentliche Änderungen ergaben sich: <u>Amendment 1 vom 28.04.2015</u> - Verbesserung und Erläuterungen der Sicherheitsüberwachungen vor allem in Bezug auf die QTc-Verlängerung, hepatischen Toxizitäten und Neutropenien. - Protokollanpassungen auf Grundlage neuer klinischer Erkenntnisse (die Überwachung der Schilddrüse wurde als nicht mehr verpflichtend ausgewiesen und eine monatliche Urinanalyse und Bestimmung des Blut-Harnstoff-Stickstoff bei jeder Blutwert-Bestimmung eingeführt). - Änderung der Zuteilungskriterien zur Behandlungsgruppe (Patientinnen, welche innerhalb von 12 Monaten vor Randomisierung Fulvestrant erhielten, wurden nun der NSAI- und nicht der Tamoxifen-Behandlungsgruppe zugeteilt). <u>Amendment 2 vom 17.02.2016</u> - Aktualisierung und Vereinheitlichung der Sicherheitsüberwachungen aller Studien mit Ribociclib vor allem in Bezug auf die QTc-Verlängerung und hepatischen Toxizitäten. <u>Amendment 3 vom 24.06.2016</u> - Ursprünglich geplante Futility-Zwischenanalyse wurde entfernt. - BIRC-Bewertung des PFS wurde statt auf Basis aller verfügbaren Daten auf Basis einer Audit-Stichprobe durchgeführt. 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 auf die Studienbehandlung nachfolgenden Therapielinie oder bis zum Tod durch jedwede Ursache wurde als exploratives Ziel ergänzt. - Die Protokollanpassungen berücksichtigten die neuen Novartis-Leitlinien zur Umsetzung der RECIST 1.1 Kriterien.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Amendment 4 vom 24.02.2017 - Wirksamkeits-Zwischenanalyse (geplant bei 80 % PFS-Ereignissen) wurde aus dem Studienprotokoll entfernt - Aktualisierung der klinischen Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten von Ribociclib auf Basis neuer Erkenntnisse
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien Patienten waren nur bei Zutreffen **aller** Kriterien für den Studieneinschluss geeignet. 1. Erwachsene prä- oder perimenopausale Frauen (≥ 18 und < 60 Jahren) mit einer unterschriebenen Einwilligungserklärung. 2. Negativer Schwangerschaftstest (beta-humanes Choriongonadotropin, β-hCG) vor Studienbeginn oder vorausgegangene Hysterektomie. 3. Patientin war zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses prä- oder perimenopausal: - Der prämenopausale Status war wie folgt definiert: ▪ Letzte Menstruation innerhalb der letzten 12 Monate, oder ▪ Wenn innerhalb der letzten 14 Tage Tamoxifen oder Toremifen genommen worden war, musste sich der follikelstimulierende Hormon (FSH)- und/oder der Plasmaöstradiol-Spiegel im prämenopausalen Normalbereich befinden. ▪ Im Falle einer therapieinduzierten Amenorrhoe mussten sich der FSH- und/oder Plasmaöstradiol-Spiegel im prämenopausalen Normalbereich befinden. - Patientinnen mit einer bilateralen Ovarektomie waren nicht geeignet. - Perimenopausaler Status war definiert als nicht prämenopausal oder postmenopausal (siehe Ausschlusskriterium 3). 4. Patientinnen mit fortgeschrittenem (lokoregionär rezidivierendem oder metastasierendem) Brustkrebs und ohne Eignung für kurative Therapien (z.B. Operation und/oder Strahlentherapie). 5. Patientinnen, die eine (neo)adjuvante Therapie gegen Brustkrebs erhalten hatten, konnten eingeschlossen werden: - Wenn die Patientin nie zuvor eine endokrine Therapie erhalten hatte oder ≥ 12 Monate seit der letzten Dosis der (neo)adjuvanten Therapie vergangen waren, konnte die Patientin nach Wahl des Prüfarztes entweder Goserelin und Tamoxifen oder Goserelin und einen NSAI erhalten. - Wenn Tamoxifen oder Fulvestrant die letzte vorherige (neo)adjuvante Therapie darstellte und deren letzte Dosis < 12 Monate vor der Randomisierung verabreicht worden war, kam die Patientin zur Behandlung mit Goserelin und einem NSAI für fortgeschrittenen Brustkrebs in Frage. - Wenn Letrozol, Anastrozol oder Exemestan die letzte vorherige (neo)adjuvante Therapie darstellte und deren letzte Dosis < 12 Monate vor der Randomisierung verabreicht

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		worden war, kam die Patientin für eine Behandlung mit Goserelin und Tamoxifen für fortgeschrittenen Brustkrebs in Frage. 6. Einschlussberechtigt waren Patientinnen, welche ≤ 14 Tage vor der Randomisierung Tamoxifen oder einen NSAI (Letrozol oder Anastrozol, mit oder ohne Goserelin) oder ≤ 28 Tage vor der Randomisierung Goserelin für fortgeschrittenen Brustkrebs erhalten hatten. Patientinnen mussten die Behandlung mit dem gleichen Wirkstoff und Goserelin während der Studie fortsetzen. Für diese Patientinnen war vor der Randomisierung keine Behandlungsunterbrechung erforderlich. **Anmerkung:** Patientinnen, welche Goserelin aus anderen Gründen als zur Behandlung des fortgeschrittenen Brustkrebses erhalten hatten (z. B. Endometriose), waren einschlussberechtigt. Patientinnen, die für ≤ 28 Tage Goserelin für fortgeschrittenen Brustkrebs erhalten hatten, waren einschlussberechtigt. 7. Patientinnen, welche maximal eine Chemotherapie für fortgeschrittenen Brustkrebs erhalten hatten und diese 28 Tage vor der Randomisierung beendeten, waren einschlussberechtigt. 8. Histologische und/oder zytologische Diagnose eines HR-positiven (Östrogenrezeptor und/oder Progesteronrezeptor) Brustkrebses. 9. 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. 10. Patientinnen hatten entweder - einen messbaren Tumor, d. h. mindestens eine messbare Läsion nach den RECIST 1.1-Kriterien, oder - mindestens eine überwiegend lytische Knochenläsion, wenn keine messbare Läsion vorhanden war (Patientinnen ohne messbare Läsion und mit nur einer vorwiegend lytischen Knochenläsion, die zuvor bestrahlt wurde, konnten in die Studie eingeschlossen werden, wenn ein Progress der Knochenläsion nach der Bestrahlung belegt und dokumentiert war). 11. ECOG-Performance-Status 0 oder 1 12. Adäquate Knochenmark- und Organfunktion, definiert über die folgenden Laborwerte: - Absolute Neutrophilenzahl ≥ $1{,}5\times10^9$/L. - Thrombozyten ≥ 100×10^9/L. - Hämoglobin ≥ 9,0 g/dL. - Kalium, Natrium, Kalzium (korrigiert in Bezug auf Serumalbumin) und Magnesium innerhalb des Normalbereichs. - International Normalized Ratio (INR) ≤ 1,5. - Serum-Kreatinin < 1,5 mg/dL.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST) < 2,5× ULN (upper limit of normal), bei Vorliegen von Lebermetastasen: ALT und AST < 5× ULN. - Gesamtserumbilirubin < ULN; für Patienten mit Gilbert's Syndrome ≤ 3,0× ULN oder direktes Bilirubin ≤ 1,5× ULN. 13. Patientinnen mussten in der Lage sein, die Studienmedikation zu schlucken. 14. Patientinnen mussten in der Lage sein, mit dem Prüfarzt zu kommunizieren und die Studienprozedur zu befolgen. 15. Patientin musste dazu bereit sein, sich für die protokollspezifizierten Visiten am Studienort aufzuhalten. <u>Ausschlusskriterien:</u> Für die Studie geeignete Patienten erfüllten **keines** der folgenden Kriterien: 1. Vorbehandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor. 2. Patientinnen mit einer bekannten Überempfindlichkeit gegen einen der Inhaltsstoffe von Ribociclib oder Goserelin oder der zugewiesenen Hormontherapie (Tamoxifen oder NSAI (Letrozol oder Anastrozol)). 3. Postmenopausale Patientinnen. Der postmenopausale Status bestand, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt wurde: - Vorherige bilaterale Oophorektomie. - Alter ≥ 60 Jahre oder - 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. - Wenn Tamoxifen oder Toremifen eingenommen wurden und die Patientin < 60 Jahre war, dann mussten sich FSH- und Plasmaöstradiol-Spiegel im postmenopausalen Normalbereich befinden. **Anmerkung:** Bei Frauen mit therapieinduzierter Amenorrhoe waren fortlaufende Bestimmungen des FSH- und/oder des Östradiolspiegels nötig, um den Menopausenstatus kontinuierlich zu verifizieren (NCCN Guidelines Version 3.2014). 4. Patientinnen mit entzündlichem Brustkrebs während des Screenings. 5. Patientinnen, welche eine vorhergehende hormonelle Antikrebstherapie für fortgeschrittenen Brustkrebs erhalten hatten. Ausgenommen war die Einnahme von Tamoxifen ≤ 14 Tage vor der Randomisierung oder Einnahme von NSAI oder Goserelin ≤ 28 Tage vor der Randomisierung für fortgeschrittenen Brustkrebs. 6. Akute toxische Effekte einer vorhergehenden Antikrebstherapie waren nicht bis zu NCI CTCAE Version 4.03 Grade ≤ 1 zurückgegangen (Ausnahme Haarausfall und andere toxische Effekte, die nach Einschätzung des Prüfarztes kein Sicherheitsrisiko darstellten). 7. Patientinnen mit einer weiteren, gleichzeitig vorliegenden, malignen Erkrankung oder mit einer malignen Erkrankung innerhalb von drei Jahren vor Randomisierung, mit Ausnahme von

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		einem ausreichend behandelten Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom, nicht-melanozytärem Hautkrebs oder einem kurativ resezierten Zervixkarzinom. 8. Patientinnen mit Metastasierung im zentralen Nervensystem (ZNS). **Anmerkung:** Falls eine Patientin Anzeichen oder Symptome von potentiellen ZNS-Metastasen hatte, musste eine Beteiligung des ZNS durch Begutachtung ausgeschlossen werden. 9. Patientinnen 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, Malabsorptionssyndrom oder Dünndarmresektion). 10. Bekannte Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) (Test nicht vorgeschrieben). 11. Schwere und/oder unkontrollierte gesundheitliche Beschwerden, die nach Einschätzung des Prüfarztes gegen die Teilnahme an der Studie sprachen (z. B. chronische Pankreatitis, chronische aktive Hepatitis, etc.) 12. Patientinnen mit klinisch signifikanter, unkontrollierbarer Herzerkrankung und/oder einerkardialen Dysfunktion, einschließlich: - 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). - Klinisch signifikante Herzrhythmusstörungen (z.B. ventrikuläre Tachykardie), vollständiger Linksschenkelblock, hochgradiger atrioventrikulärer (AV) Block (z.B. bifaszikulärer Block, Mobitz Typ II und AV Block dritten Grades). - Long-QT-Syndrom oder familiäre Vorgeschichte von idiopathischem plötzlichen Tod oder angeborenem Long-QT-Syndrom oder Zutreffen von einem der folgenden Aspekte: ▪ Risikofaktoren für Torsade-de-pointes (TdP)-Tachykardie einschließlich nicht eingestellter Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie, Vorgeschichte von Herzversagen oder signifikanter/symptomatischer Bradykardie. ▪ Ruhepuls < 50 bpm gemessen durch EKG (Mittelwert von drei Messungen). ▪ Ruhepuls > 90 bpm gemessen durch EKG (Mittelwert von drei Messungen). ▪ Systolischer Blutdruck >160 mmHg oder < 90 mmHg. - Wenn zum Zeitpunkt des Screenings das QTcF-Intervall durch EKG nicht bestimmt werden konnte (d. h.: unlesbar

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		oder nicht interpretierbar) oder QTcF > 450 ms (unter Verwendung der Fridericia-Korrekturformel) wurde dieses anhand des Mittelwerts von drei EKG-Messungen bestimmt. 13. Einnahme eine der folgenden Substanzen ohne die Möglichkeit, diese 7 Tage vor Start der Studienbehandlung abzusetzen: - Bekannte starke CYP3A4/5- Induktoren oder Inhibitoren, einschließlich Grapefruit, Grapefruit-Hybriden, Pampelmuse, Sternfrucht und Bitterorangen. - Medikamente mit einem bekannten Risiko, QT-Intervalle zu verlängern oder Torsades de Pointe (TdP) auszulösen, welche nicht abgesetzt oder gegen eine sichere Alternative ausgetauscht werden konnten (z.B. innerhalb von 5 Halbwertszeiten oder 7 Tage vor Studienbeginn) - Medikamente mit enger therapeutischer Breite, die überwiegend über CYP3A4/5 metabolisiert werden. - Für Patientinnen, die Tamoxifen erhielten: bekannte starke CYP2D6-Induktoren oder -Inhibitoren. - Pflanzliche Zubereitungen/Medikamente und Nahrungsergänzungsmittel (ausgenommen Vitamine). 14. Größerer operativer Eingriff innerhalb von 14 Tagen vor Studienbeginn oder noch keine Erholung von schwereren Nebenwirkungen eines operativen Eingriffs. 15. Einnahme von Warfarin oder ein anderes Cumarin-Derivat als Antikoagulanzien zur Behandlung, zur Prophylaxe oder aus anderen Gründen erhielten. Behandlung mit Heparin, niedermolekularem Heparin (LMWH) oder Fondaparinux war erlaubt. 16. Patientin erhielt gleichzeitig oder hatte innerhalb von 2 Wochen vor Beginn der Studientherapie systemische Kortikosteroide erhalten und hatte sich noch nicht vollständig von den Nebenwirkungen einer solchen Behandlung erholt. **Anmerkung:** Die Verwendung folgender Kortikosteroide war erlaubt: Einzeldosen, topische Applikationen (z. B. zur Behandlung eines Ausschlags), Inhalationspräparate (z. B. für die Behandlung von obstruktiven Atemwegserkrankungen), Augentropfen oder lokale Injektionen (z. B. intra-artikulär). 17. Gleichzeitige Einnahme anderer antineoplastischer Mittel (außer Einnahme von Tamoxifen ≤ 14 Tage oder NSAI oder Goserelin ≤ 28 Tage vor Randomisierung für fortgeschrittenen Brustkrebs). 18. Patientinnen, welche eine Strahlentherapie ≤ 4 Wochen oder eine lokal begrenzte palliative Strahlentherapie ≤ 2 Wochen vor Randomisierung erhalten und sich nicht bis ≤ Grad 1 von den behandlungsbedingten Nebenwirkungen (mit Ausnahme Haarausfall) erholt hatten und/oder Patientinnen, bei denen ≥ 25 % des Knochenmarks bestrahlt wurde. 19. Schwangere oder stillende Frauen. „Schwanger“ war dabei definiert als Zeit zwischen Empfängnis und Ende der Schwangerschaft in ihrem natürlichen Verlauf. Schwangerschaft musste durch einen positiven hCG-Labortest nachgewiesen werden.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		20. Gebärfähige Frauen, definiert als alle Frauen, die physiologisch in der Lage waren, schwanger zu werden, außer sie verwendeten während der Studienteilnahme und für 21 Tage nach Studienbeendung eine hochwirksame Methode der Schwangerschaftsverhütung. Als hochwirksame Methoden der Schwangerschaftsverhütung galten: - Völlige Abstinenz (wenn dies im Einklang mit der bevorzugten und üblichen Lebensweise der Teilnehmerin stand). Nicht-akzeptierte Verhütungsmethoden waren periodische Abstinenz (z. B. Kalender, Ovulation, sympto-thermal, nach dem Eisprung) und *coitus interruptus*. - Totale Hysterektomie oder Tubenligatur mindestens sechs Wochen vor Beginn der Studienbehandlung. - Männliche Sterilisierung (mindestens 6 Monate vor Screening). Für weibliche Studienteilnehmer sollte der vasektomierte männliche Partner der ausschließliche Partner sein. - Kombinationen der folgenden: ▪ Platzierung eines Intrauterinpessars (IUP = intrauterine device) oder eines intrauterinen Systems (IUS = intra-uterine system). ▪ Barrieremethoden der Empfängnisverhütung: Kondom oder Verschlusskappe (Diaphragma oder Gebärmutter-halskappen mit Spermizidschaum/ Gel/ Film/ Creme/ Vaginalzäpfchen. 21. 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. 22. Nicht in der Lage, Studienanweisungen und -anforderungen zu verstehen und zu befolgen. 23. Patientinnen mit symptomatischer, viszeraler Erkrankung oder einer Krankheitslast, die nach Ermessen des Prüfarztes gegen eine endokrine Therapie sprach.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	188 Studienzentren in 30 Ländern haben Patientinnen in die Studie eingeschlossen. Länder und Anzahl der Zentren: Argentinien (3), Australien (5), Belgien (4), Brasilien (7), Bulgarien (3), Deutschland (12), Frankreich (8), Griechenland (2), Hongkong (3), Indien (4), Italien (21), Kanada (6), Kolumbien (2), Libanon (6), Malaysia (2), Mexiko (3), Polen (2), Portugal (5), Republik Korea (6), Russische Föderation (2), Saudi-Arabien (1), Schweiz (1), Singapur (2), Spanien (17), Taiwan (8), Thailand (2), Türkei (6), Ungarn (6), Vereinigte Arabische Emirate (1), Vereinigte Staaten von Amerika (38).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Interventionsgruppe:</u> Ribociclib (600 mg, 1x täglich) zur oralen Anwendung wurde an den Tagen 1-21 eines 28-Tage-Zyklus verabreicht. Tamoxifen (20 mg, 1x täglich) oder NSAI (Letrozol: 2,5 mg, Anastrozol: 1 mg, jeweils1x täglich) wurden kontinuierlich während des 28-Tage-Zyklus verabreicht. Goserelin (3,6 mg) wurde jeweils am

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		ersten Tag eines 28-Tage-Zyklus als subkutanes Implantat verabreicht. <u>Kontrollgruppe:</u> Placebo (1x täglich) zur oralen Anwendung wurde an den Tagen 1-21 eines 28-Tage-Zyklus verabreicht. Tamoxifen (20 mg, 1x täglich) oder NSAI (Letrozol: 2,5 mg, Anastrozol: 1 mg, jeweils 1x täglich) wurden kontinuierlich während des 28-Tage-Zyklus verabreicht. Goserelin (3,6 mg) wurde jeweils am ersten Tag eines 28-Tage-Zyklus als subkutanes Implantat verabreicht. Patientinnen bekamen die Studienmedikation (Ribociclib/Placebo) in ausreichender Menge zur Selbstverabreichung bis mindestens zum nächsten Besuchstermin ausgegeben. Goserelin und NSAI wurden gemäß Fachinformation verabreicht. Die Medikationen wurden als festgesetzte Dosis verabreicht und nicht in Abhängigkeit des Körpergewichtes oder der Körperoberfläche. Die Behandlung wurde bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Widerruf der Einwilligungserklärung oder „Loss-to-Follow-up“ fortgesetzt. Patientinnen wurden angewiesen, die Kombination der oralen verabreichten Studienmedikamente (Ribociclib/Placebo und Tamoxifen oder NSAI) mit einem großen Glas Wasser (~250 ml) ungefähr zur gleichen Zeit jeden Tag einzunehmen. Sobald die pharmakokinetischen Bewertungen beendet waren, konnten Patientinnen entscheiden, ob sie die Einnahme der Studienmedikation morgens oder abends vorzogen. Die Einnahme konnte unabhängig von einer Mahlzeit erfolgen. Die Patientinnen wurden angewiesen, weder die Kapseln noch die Tabletten zu kauen, zu zerdrücken oder zu öffnen, sondern im Ganzen zu schlucken. Übergaben sich Patientinnen während der Behandlung, war keine zusätzliche Dosierung bis zur nächsten geplanten Einnahme erlaubt. Das Auftreten und die Häufigkeit von Erbrechen während eines Behandlungszyklus waren in den Abschnitt „Unerwünschte Ereignisse“ des eCRF aufzunehmen. 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. Das Goserelin-Implantat wurde gemäß Fachinformation unter ärztlicher Überwachung und unter Einhaltung aseptischer Technik als subkutane Injektion verabreicht. 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 Goserelin, Tamoxifen oder NSAI war nicht vorgesehen.
6	Zielkriterien	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primäres Studienziel</u> 1. Progressionsfreies Überleben (progression-free survival, PFS) bewertet durch Prüfarzt - 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 <u>Sekundäre Studienziele:</u> 1. Gesamtüberleben (overall survival, OS) - 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 und BIRC) a. Gesamtansprechrate (overall response rate, ORR) - Anteil der Patienten mit einem besten Gesamt-ansprechen in Form von einem bestätigten kompletten (complete response, CR) oder partiellen Ansprechen (partial response, PR); nach RECIST 1.1 b. Klinische Nutzenrate (clinical benefit rate, CBR) - 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 - Zeit von der Randomisierung bis zum ersten dokumentiertem Ansprechen (CR oder PR mit anschließender Bestätigung); nach RECIST 1.1 - Patienten ohne bestätigtes Ansprechen werden zum Zeitpunkt ihrer längsten Nachbeobachtungszeit zensiert d. Dauer des Ansprechens - Zeit vom dokumentierten Ansprechen (bestätigte 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 dauerhaften Verschlechterung des ECOG PS - Zeit von der Randomisierung bis zur dauerhaften Verschlechterung des ECOG PS

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- 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 - Kontinuierliche Überwachung und Klassifikation unerwünschter Ereignisse (UEs) nach NCI (National Cancer Institute) CTCAE Version 4.03 bis 30 nach der letzten Behandlung. 5. Patientenberichtete Endpunkte - Erhebung mit Hilfe der Fragebögen EORTC QLQ 30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life)-Fragebogens, dem spezifischen Modul EORTC QLQ BR23 (Brust), dem EQ-5D-5L (EuroQoL 5-level, Version 4) und dem WPAI-GH (Work Productivity and Activity Impairment- General Health, Version 2.0). <u>Erhebungszeitpunkte</u> Eine Tumorevaluation fand in der Studie während der Screeningphase 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. Alle Patientinnen wurden für mindestens 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation (Ribociclib/Placebo und Goserelin und Tamoxifen/ NSAI) für Sicherheitsanalysen nachverfolgt (Safety follow-up period). Patientinnen, deren Behandlung unterbrochen oder endgültig beendet wurde (durch einen UE und/oder wegen abnormalen Laborwerten), wurden nachverfolgt bis zur Auflösung oder der Stabilisierung des Ereignisses, je nachdem was zuerst eintrat. Weitere Angaben zu Erhebungszeitpunkten sind in die Beschreibungen der Operationalisierungen der einzelnen Endpunkte in Abschnitt 4.3.1.3.1 integriert.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	- 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	Geplante Rekrutierungszahl: N = 660

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Zahl der tatsächlich rekrutierten Patientinnen: N = 672 (nach einer Randomisierung im Verhältnis 1:1 wurden 335 Patientinnen dem Interventionsarm und 337 Patientinnen dem Kontrollarm zugewiesen)
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Berechnung beruht auf der Schätzung, dass die mediane Dauer des PFS in der Kontrollgruppe 9 Monate beträgt. 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. 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 329 PFS-Ereignisse erforderlich. Ausgehend von einer 18-monatigen Rekrutierungsdauer bei gleichbleibender Rekrutierungsrate wurde berechnet, dass n = 600 Patienten in einem Verhältnis von 1:1 in die Behandlungsarme randomisiert werden müssen Unter der Annahme einer Dropout-Rate von 10 % bis zum Zeitpunkt der finalen PFS-Analyse wäre die Randomisierung von 660 Patienten erforderlich. Damit würde man ca. 22 Monate nach der Randomisierung der ersten Patientin insgesamt 329 PFS-Ereignisse beobachten. Neben dem PFS wird das Gesamtüberleben (OS) untersucht, wobei eine hierarchische Teststrategie angewendet wird. Das mediane Gesamtüberleben für die Kontrollgruppe wurde auf 33 Monate geschätzt. Es wurde angenommen, dass die Behandlung mit Ribociclib zu einer 30 %-igen Reduktion der Hazard Rate im Gesamtüberleben führt. Dies entspricht einer Verlängerung des medianen Überlebens auf 47 Monate. Um ein Hazard Ratio (HR) von 0,7 zu zeigen, wären auf Basis des Logrank-Tests und einem dreistufigen gruppensequentiellen Design bei einer Power von 80 % und einem einseitigen Gesamt-Signifikanzniveau von 2,5 % insgesamt 252 Ereignisse erforderlich. Unter den genannten Voraussetzungen wurde geschätzt, dass die erforderlichen 252 Ereignisse etwa 40 Monate nach Randomisierung des ersten Patienten beobachtet würden. Die Fallzahlberechnungen wurden anhand des Softwarepaketes East 6.3 durchgeführt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurde keine Zwischenanalyse für den primären Endpunkt PFS geplant (s. Item 3b). 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). <u>OS-Zwischenanalysen</u> Maximal 3 Analysen für das Gesamtüberleben wurden geplant: Eine Analyse zum Zeitpunkt der finalen Analyse von PFS, eine weitere Analyse nach etwa 189 Todesfällen und eine finale Analyse nach 252 Todesfällen. <u>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch</u> 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.
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)	Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 und war stratifiziert nach 1. Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein) 2. Vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein) 3. Endokrinem Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI (Letrozol/Anastrozol) und Goserelin)
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 Patientinnen noch Sponsor oder Prüfpersonal waren über die Zuteilung informiert. Jeder Patientin wurde mit Hilfe des IRT eine Randomisierungsnummer zugeteilt, über die die Patientin einem Behandlungsarm zugewiesen wurde und eine eindeutige Medikationsnummer erhielt, die den Behälter mit der ersten Studienmedikation identifizierte.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, 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, welches die Patientin infolgedessen einem der beiden Studienarme zuwies.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
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 Patientinnen 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 Patientinnen über ihre Randomisierungsnummer zugeteilt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Siehe 11a In beiden Studienarmen erhielten die Patientinnen Goserelin und Tamoxifen oder NSAI in gleicher Dosierung. Kombiniert wurde Goserelin und Tamoxifen oder NSAI mit Ribociclib 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 (*Full Analysis Set*)-Population Auswertung aller randomisierten Patienten entsprechend dem Intention-to-treat (ITT)-Prinzip 2. Sicherheitspopulation (*Safety Set*) Auswertung aller Patienten, die mindestens eine Dosis der vorgesehenen Studienmedikation erhalten hatten und für die zumindest ein Sicherheits-Assessment nach Baseline vorlag, entsprechend der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation („as treated“) 3. PPS (*Per-Protocol Set*)Population Auswertung aller Patienten des FAS ohne relevante Protokollverletzungen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen hatten <u>Statistische Methoden zur Bewertung primärer und sekundärer Zielkriterien:</u> 1. Progressionsfreies Überleben - 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 2. Gesamtüberleben - 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 %

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- 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) 3. Gesamtansprechrate und Klinische Nutzenrate - 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 verwendet (Strata entsprechend Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung) 4. Zeit bis zum Ansprechen - Schätzung der Zeit bis zum Ansprechen mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode 5. Dauer des Ansprechens - Schätzung der Dauer des Ansprechens mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode (nur Responder) 6. Sicherheit - Zusammenfassung der Daten mittels deskriptiver Statistik 7. Patientenberichtete Endpunkte (EORTC QLQ C30, EORTC QLQ BR23, EQ-5D-5L) - Analyse der Änderungen gegenüber Baseline für EORTC QLQ C-30, EORTC QLQ BR23 und EQ-5D-5L VAS mittels eines linearen gemischten Modells mit Messwiederholungen. Für definierte Zeitpunkte: Adjustierung des Modells für definierte Zeitpunkte für Kovariaten (Behandlung, Stratifizierungsfaktoren und Base-line-Werten) - 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 %
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<u>Subgruppenanalysen:</u> Um Erkenntnisse über die Konsistenz des Therapieeffekts zu erhalten, sollte bei Vorliegen einer statistischen Signifikanz für den primären Endpunkt PFS (und im Falle einer statistischen Signifikanz auch für das Gesamtüberleben) eine Analyse des Effekts in folgenden präspezifizierten Subgruppen durchgeführt werden: - Endokriner Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin); Subgruppen basierend auf zugewiesener Behandlung im CFR (CFR = case report form) - Baseline ECOG-Performance-Status (0 vs. 1) - Alter (< 40 Jahre und ≥ 40 Jahre)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Rasse (asiatisch vs. nicht-asiatisch) - Vorherige Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein) - (Neo)adjuvante Chemotherapie (ja vs. nein) bei Patientinnen ohne vorhergehende Chemotherapie für die metastasierte Erkrankung - (Neo)adjuvante Hormontherapie (ja vs. nein) - Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus (++ vs. andere) - Region (Europa/Australien vs. Nordamerika vs. Asien vs. Lateinamerika vs. andere) - Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein) - Ausschließliches Vorliegen von Knochenläsionen (ja vs. nein) - Anzahl der Metastasenlokalisationen (<3 oder ≥3) - Krankheitsfreies Intervall (de novo, ≤12 Monate, >12 Monate) - Vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie (keine vorherige (neo)adjuvante Therapie vs. Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie vs. Progression ≥ 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie) - 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) - PIK3CA basierend auf ctDNA (mutierter vs. Wildtyp) - ESR1 (mutierter vs. Wildtyp) Für das Tumoransprechen sollten außerdem Subgruppenanalysen nach endokrinem Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin) durchgeführt werden. Zusätzlich wurden für Sicherheitsendpunkte folgende Subgruppenanalysen prädefiniert: - Endokriner Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin) - Alter (< 40 Jahre und ≥ 40 Jahre) - Rasse (asiatisch vs. nicht-asiatisch) - Region (Europa/Australien vs. Nordamerika vs. Asien vs. Lateinamerika vs. andere) - Vorherige Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein) Diese Analysen sollten für folgende Sicherheitsendpunkte durchgeführt werden:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		▪ 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) <u>Adjustierte Analysen:</u> Im Fall einer statistischen Signifikanz des Gesamtüberlebens sollte neben den oben beschriebenen Subgruppenanalysen auch eine adjustierte Analyse des Gesamtüberlebens durchgeführt werden. Das entsprechende Cox-Proportional-Hazard-Modell war gemäß Randomisierung stratifiziert und für folgende Faktoren adjustiert: ECOG-PS (0 vs. 1), ausschließliches Vorliegen von Knochenläsionen (ja vs. nein), Alter (< 40 vs. ≥ 40), vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie (keine vorherige (neo)adjuvante Therapie vs. Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie vs. Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie). <u>Sensitivitätsanalysen:</u> Für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ wurden außerdem folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt: - 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Adjustierung nach Baseline-Variablen (Alter (< 40 vs. ≥ 40 Jahre), Baseline ECOG-Performance-Status (0 vs. ≥ 1), ausschließlich Knochenläsionen (ja vs. nein), vorherige (neo)adjuvante endokrine Therapie (keine vorherige (neo)adjuvante Therapie vs. Progression > 12 Monate nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie vs. Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Therapie) - 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) - Keine Zensierung bei Erhalt einer weiteren antineoplastischen Therapie Für das Tumoransprechen sollten außerdem folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden: • Bewertung basierend auf einem Audit-Sample durch ein verblindetes unabhängiges Expertenkomitee (BIRC) • Auswertung ausschließlich für Patientinnen mit messbarer Erkrankung 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 aufs einem verteilungsbasierten Ansatz. <u>Adjustierung für multiples Testen:</u> 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 analysiert werden. Für OS wurden bis zu drei Auswertungen geplant (siehe 7b). Der Typ I-Fehler wurde mittels eines dreistufigen gruppensequenziellen Designs kontrolliert, unter Verwendung einer „α-spending function“ nach Lan-DeMets (Abbruchgrenzen nach O’Brien-Fleming). Bei signifikanter Überlegenheit des OS bei einer Zwischenanalyse erlaubte die Abbruchregel die vorzeitige Beendigung der Studie.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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.
-	**Resultate**	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Anzahl der randomisierten Patientinnen (N = 672) <u>Interventionsgruppe (n = 335)</u> - Ribociclib und Goserelin und Tamoxifen: n = 90 - Ribociclib und Goserelin und NSAI: n = 245 <u>Kontrollgruppe (n = 337)</u> - Placebo und Goserelin und Tamoxifen: n = 89 - Placebo und Goserelin und NSAI: n = 248 b) Anzahl der tatsächlich behandelten Patientinnen (N = 672) <u>Interventionsgruppe (n = 335)</u> - Ribociclib und Goserelin und Tamoxifen: n = 90 - Ribociclib und Goserelin und NSAI: n= 245 <u>Kontrollgruppe (n = 337)</u> - Placebo und Goserelin und Tamoxifen: n = 89 - Placebo und Goserelin und NSAI: n = 248 c) Anzahl der bei der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigten Patientinnen (N = 672) <u>Interventionsgruppe (n = 335)</u> - Ribociclib und Goserelin und Tamoxifen: n = 90 - Ribociclib und Goserelin und NSAI: n = 245 <u>Kontrollgruppe (n = 337)</u> - Placebo und Goserelin und Tamoxifen: n = 89 - Placebo und Goserelin und NSAI: n = 248
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Datenschnitt 20. August 2017** <u>Interventionsgruppe (FAS):</u> Gründe für Beendigung der Therapie mit Ribociclibnach Einnahme mindestens einer Dosis der Studienmedikation (161/335, 48,1 %): - Krankheitsprogression n=122 (36,4 %) - Unerwünschte Ereignisse: n=12 (3,6 %) - Patientenentscheidung: n=14 (4,2 %) - Prüfarztentscheidung: n=8 (2,4 %) - Lost to Follow-up: n=2 (0,6 %) - Tod: n=3 (0,9 %) <u>Kontrollgruppe (FAS):</u>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Gründe für Beendigung der Therapie mit Placebonach Einnahme mindestens einer Dosis der Studienmedikation (216/337, 64,1 %): - Krankheitsprogression n=174 (51,6 %) - Unerwünschte Ereignisse: n=10 (3,0 %) - Patientenentscheidung: n=8 (2,4 %) - Prüfarztentscheidung: n=19 (5,6 %) - Protokollverletzung: n=2 (0,6 %) - Tod: n=3 (0,9 %)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die erste Patientin wurde am 20. November 2014 in die Studie aufgenommen (FPFV = first patient first visit) und die letzte Patientin am 11. Juli 2016 (LPFV = last patient first visit). Der Randomisierungszeitraum war zwischen 17. Dezember 2014 und 01. August 2016. Die Rekrutierung ist abgeschlossen und die Studie läuft bis zur finalen Auswertung für das Gesamtüberleben. Datenschnitt für primäre PFS-Analyse: 20. August 2017 Die Studie läuft noch.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

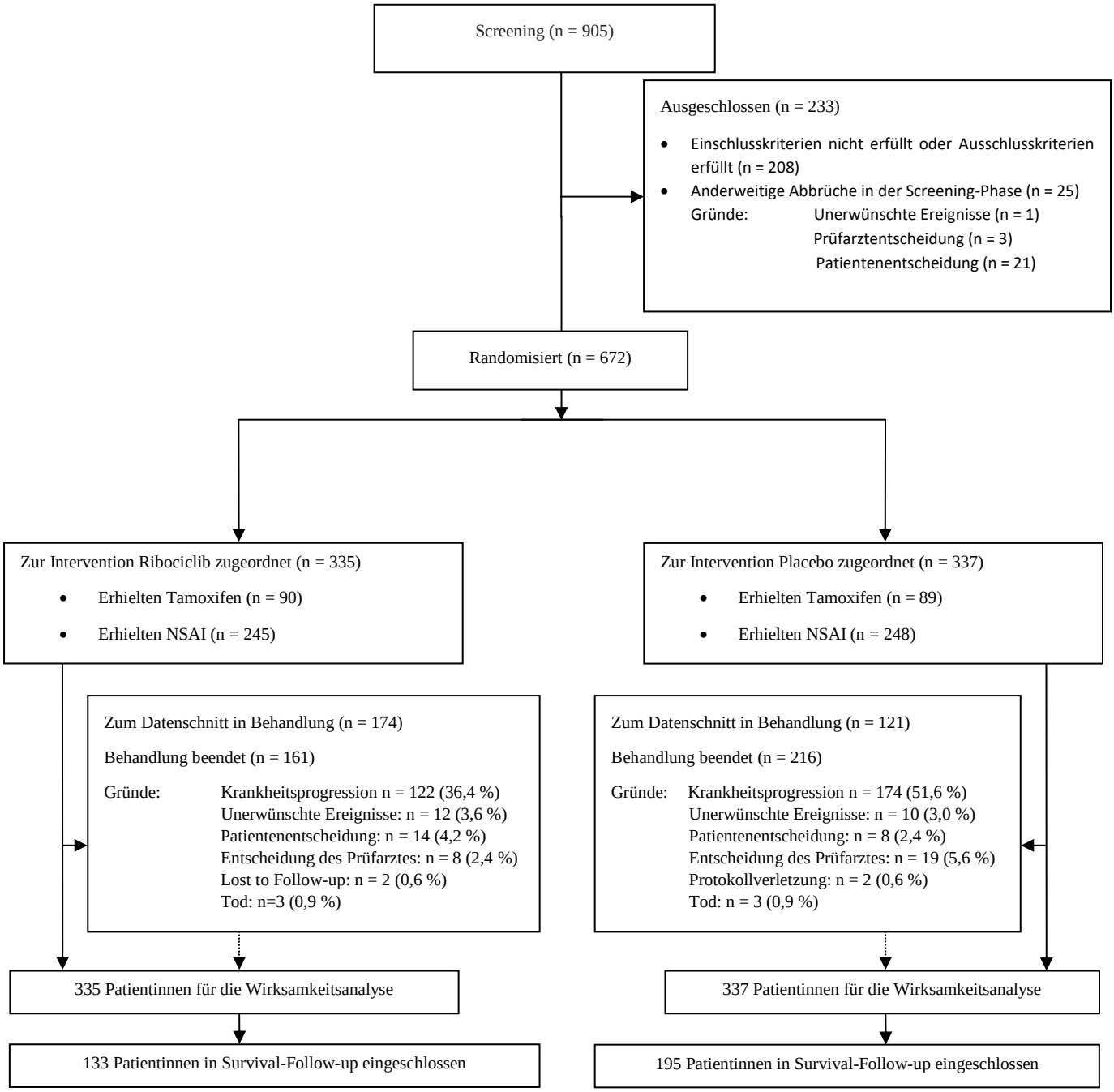


Abbildung 4-161: Flow-Chart der Studie MONALEESA-7 (Datenschnitt 20. August 2017)

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 4-116 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MONALEESA-7

Studie: MONALEESA-7

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	**Kürzel**
Studienbericht, MONALEESA-7	CSR MONALEESA-7 [37]
Publikation der wesentlichen Ergebnisse der Studie MONALEESA-7	Tripathy et al. 2018 [135]
Studienprotokoll der Studie MONALEESA-7	CSP MONALEESA-7 [78]

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.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.
<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

In beiden Studienarmen erhielten die Patientinnen die gleiche Dosierung von Goserelin mit Tamoxifen oder einem NSAI (Letrozol oder Anastrozol). Kombiniert wurde die Behandlung (Goserelin + Tamoxifen/NSAI) mit äußerlich nicht unterscheidbaren Ribociclib- oder Placebo-Kapseln.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

In beiden Studienarmen erhielten die Patientinnen die gleiche Dosierung von Goserelin mit Tamoxifen oder einem NSAI (Letrozol oder Anastrozol). Kombiniert wurde die Behandlung Goserelin + Tamoxifen/NSAI mit Ribociclib- oder Placebo-Kapseln, die äußerlich nicht unterscheidbar waren. 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, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> 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 gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und es konnten keine weiteren, das Verzerrungspotenzial erhöhenden Aspekte identifiziert werden.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben (overall survival, OS)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In beiden Studienarmen erhielten die Patientinnen die gleiche Dosierung von Goserelin mit Tamoxifen oder einem NSAI (Letrozol oder Anastrozol). Kombiniert wurde die Behandlung Goserelin + Tamoxifen/NSAI mit Ribociclib- oder Placebo-Kapseln, die äußerlich nicht unterscheidbar waren. 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:

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 worden 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 Patientinnen die gleiche Dosierung von Goserelin mit Tamoxifen oder einem NSAI (Letrozol oder Anastrozol). Kombiniert wurde die Behandlung Goserelin + Tamoxifen/NSAI mit Ribociclib- oder Placebo-Kapseln, die äußerlich nicht unterscheidbar waren. 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:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des progressionsfreien Überlebens wird insgesamt als niedrig verzerrt eingestuft. Die Erhebung erfolgte verblindet über die objektiven RECIST-Kriterien. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, alle Patientinnen wurden in der Gruppe ausgewertet, in die sie randomisiert worden 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 (progression-free survival 2, PFS2)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In beiden Studienarmen erhielten die Patientinnen die gleiche Dosierung von Goserelin mit Tamoxifen oder einem NSAI (Letrozol oder Anastrozol). Kombiniert wurde die Behandlung Goserelin + Tamoxifen/NSAI mit Ribociclib- oder Placebo-Kapseln, die äußerlich nicht unterscheidbar waren. 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** ☐ **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 Endpunktes „Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie“ wird insgesamt als potenziell niedrig verzerrt eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, alle Patientinnen wurden in der Gruppe ausgewertet, in die sie randomisiert worden waren. Es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sowohl Patientinnen als auch Prüfärzte 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** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In beiden Studienarmen erhielten die Patientinnen die gleiche Dosierung von Goserelin mit Tamoxifen oder einem NSAI (Letrozol oder Anastrozol). Kombiniert wurde die Behandlung Goserelin + Tamoxifen/NSAI mit Ribociclib- oder Placebo-Kapseln, die äußerlich nicht unterscheidbar waren. 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** ☒ **nein**

Angaben 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 worden 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 Aspekte vor.

Endpunkt: Tumoransprechen

Der Endpunkt „Tumoransprechen“ wurde für das vorliegende Dossier in vier unterschiedlichen Operationalisierungen ausgewertet:

• Gesamtansprechrate (ORR)

• Klinische Nutzenrate (CBR)

• Zeit bis zum Ansprechen

• Dauer des Ansprechens

Grundsätzlich können die unterschiedlichen Operationalisierungen durch unterschiedliche Aspekte potentiell verzerrt sein, von einer generell gleichen Verzerrung wird nicht ausgegangen. Im Folgenden werden die vier Operationalisierungen dennoch gemeinsam bewertet, da sie unterschiedliche Aspekte des gleichen Endpunktes abdecken. Sollten einzelne Aspekte nicht für alle Operationalisierungen gleichermaßen zutreffen, so wird differenzierend darauf hingewiesen.

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In beiden Studienarmen erhielten die Patientinnen die gleiche Dosierung von Goserelin mit Tamoxifen oder einem NSAI (Letrozol oder Anastrozol). Kombiniert wurde die Behandlung Goserelin + Tamoxifen/NSAI mit Ribociclib- oder Placebo-Kapseln, die äußerlich nicht unterscheidbar waren. 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:

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 im vorliegenden Fall nicht sinnvoll.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Tumoransprechens wird insgesamt als niedrig verzerrt eingestuft. Die Erhebung erfolgte verblindet über die objektiven RECIST-Kriterien. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt (s. auch Angaben zu Punkt 2), alle Patientinnen wurden in der Gruppe ausgewertet, in die sie randomisiert worden 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 Patientinnen die gleiche Dosierung von Goserelin mit Tamoxifen oder einem NSAI (Letrozol oder Anastrozol). Kombiniert wurde die Behandlung Goserelin + Tamoxifen/NSAI mit Ribociclib- oder Placebo-Kapseln, die äußerlich nicht unterscheidbar waren. 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:

Der Fragebogen wurde nur bis zum Zeitpunkt der Progression bzw. danach gegebenenfalls zusätzlich noch einmal bei der Visite für den Safety-Follow-Up (d.h. mindestens 30 Tage nach Behandlungsende) ausgefüllt, wenn die Visite für den Safety-Follow-Up nicht bereits vor dem Zeitpunkt der Krankheitsprogression stattfand, weil die Patientin die Behandlung aus einem anderen Grund vorzeitig beeendet hatte. Da Progressionsereignisse im Ribociclib-Arm deutlich später eintraten als im Kontrollarm, kommt es hierduch 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. Darüber hinaus war der Anteil der Patientinnen, für die eine Erhebung auch nach Behandlungsende vorlag, in beiden Studienarmen gering, weshalb davon auszugehen ist, dass Ereignisse, die erst nach der Progression auftraten, überwiegend 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 gesundheitsbezongenen Lebensqualität erhoben mittels EORTC QLQ C30 wird insgesamt als hoch verzerrt eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, alle Patientinnen wurden in der Gruppe ausgewertet, in die sie randomisiert worden 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 und gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In beiden Studienarmen erhielten die Patientinnen die gleiche Dosierung von Goserelin mit Tamoxifen oder einem NSAI (Letrozol oder Anastrozol). Kombiniert wurde die Behandlung Goserelin + Tamoxifen/NSAI mit Ribociclib- oder Placebo-Kapseln, die äußerlich nicht unterscheidbar waren. 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:

Der Fragebogen wurde nur bis zum Zeitpunkt der Progression bzw. danach gegebenenfalls zusätzlich noch einmal bei der Visite für den Safety-Follow-Up (d.h. mindestens 30 Tage nach Behandlungsende) ausgefüllt, wenn die Visite für den Safety-Follow-Up nicht bereits vor dem Zeitpunkt der Krankheitsprogression stattfand, weil die Patientin die Behandlung aus einem anderen Grund vorzeitig beeendet hatte. Da Progressionsereignisse im Ribociclib-Arm deutlich später eintraten als im Kontrollarm, kommt es hierduch 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. Darüber hinaus war der Anteil der Patientinnen, für die eine Erhebung auch nach Behandlungsende vorlag, in beiden Studienarmen gering, weshalb davon auszugehen ist, dass Ereignisse, die erst nach der Progression auftraten, überwiegend 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 BR23 wird insgesamt als hoch verzerrt eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, alle Patientinnen wurden in der Gruppe ausgewertet, in die sie randomisiert worden 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: Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In beiden Studienarmen erhielten die Patientinnen die gleiche Dosierung von Goserelin mit Tamoxifen oder einem NSAI (Letrozol oder Anastrozol). Kombiniert wurde die Behandlung Goserelin + Tamoxifen/NSAI mit Ribociclib- oder Placebo-Kapseln, die äußerlich nicht unterscheidbar waren. 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:

Der Fragebogen wurde nur bis zum Zeitpunkt der Progression bzw. danach gegebenenfalls zusätzlich noch einmal bei der Visite für den Safety-Follow-Up (d.h. mindestens 30 Tage nach Behandlungsende) ausgefüllt, wenn die Visite für den Safety-Follow-Up nicht bereits vor dem Zeitpunkt der Krankheitsprogression stattfand, weil die Patientin die Behandlung aus einem anderen Grund vorzeitig beeendet hatte. Da Progressionsereignisse im Ribociclib-Arm deutlich später eintraten als im Kontrollarm, kommt es hierduch 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. Darüber hinaus war der Anteil der Patientinnen, für die eine Erhebung auch nach Behandlungsende vorlag, in beiden Studienarmen gering, weshalb davon auszugehen ist, dass Ereignisse, die erst nach der Progression auftraten, überwiegend 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 worden 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: Verträglichkeit

Die Verträglichkeit wird im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung in verschiedenen Operationalisierungen untersucht:

- Schwere UE (CTCAE-Grad 3/ 4)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
- 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 entsprechende Kodierung nach MedDRA

zugrunde. Aspekte, die für einzelne Operationalisierungen unterschiedlich bewertet werden, werden entsprechend angeführt.

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In beiden Studienarmen erhielten die Patientinnen die gleiche Dosierung von Goserelin mit Tamoxifen oder einem NSAI (Letrozol oder Anastrozol). Kombiniert wurde die Behandlung Goserelin + Tamoxifen/NSAI mit Ribociclib- oder Placebo-Kapseln, die äußerlich nicht unterscheidbar waren. 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 (15,7 Monate versus 12,4 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 potentiell hoch verzerrt eingestuft. Die Auswertung erfolgte internationalen Standards entsprechend anhand der Sicherheitspopulation, 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.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

_____

_____

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   _____

   _____

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

   ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
   - Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

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 (≥ 15% in mindestens einem Studienarm), schweren unerwünschten Ereignisse der CTCAE-Grade 3/4 (≥ 5% in mindestens einem Studienarm), schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, (jeweils ≥ 2% in mindestens einem Studienarm) jeweils auf SOC- und PT-Ebene dargestellt.

Tabelle 4-117: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse nach SOC

Verträglichkeit	**MONALEESA-7**	
Datenschnitt 20. August 2017	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 335)**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 337)**
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	207/335 (61,8)	57/337 (16,9)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	2,3 [1,0; 5,2]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI]*	5,06 [3,77; 6,80]	
p-Wert**	<0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	218 (65,1)	183 (54,3)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	2,9 [1,8; 5,0]	7,8 [5,1; 12,6]
Hazard Ratio [95%-KI]*	1,36 [1,12; 1,66]	
p-Wert**	0,002	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	175/335 (52,2)	159/337 (47,2)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	12,0 [8,3; 15,0]	12,1 [8,1; 24,3]
Hazard Ratio [95%-KI]*	1,05 [0,85; 1,31]	
p-Wert**	0,650	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	156/335 (46,6)	124/337 (36,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	16,2 [12,2; 19,4]	19,0 [14,7; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI]*	1,13 [0,89; 1,43]	
p-Wert**	0,327	

Verträglichkeit	**MONALEESA-7**	
Datenschnitt 20. August 2017	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 335)**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 337)**
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Untersuchungen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	205/335 (61,2)	108/337 (32,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	5,6 [2,8; 8,6]	n.e. [23,0; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI][*]	2,34 [1,85; 2,95]	
p-Wert[**]	<0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	82/335 (24,5)	82/337 (24,3)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [25,9; n.e.]	28,6 [28,6; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI][*]	0,95 [0,70; 1,30]	
p-Wert[**]	0,758	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	192/335 (57,3)	208/337 (61,7)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	7,5 [5,6; 11,9]	4,6 [3,9; 5,8]
Hazard Ratio [95%-KI][*]	0,79 [0,65; 0,97]	
p-Wert[**]	0,021	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen des Nervensystems		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	139/335 (41,5)	139/337 (41,2)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	20,7 [16,4; n.e.]	18,7 [9,3; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI][*]	0,94 [0,74; 1,19]	
p-Wert[**]	0,609	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Psychiatrische Erkrankungen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	76/335 (22,7)	80/337 (23,7)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [25,1; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI][*]	0,86 [0,62; 1,17]	
p-Wert[**]	0,336	

Verträglichkeit	**MONALEESA-7**	
Datenschnitt 20. August 2017	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 335)**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 337)**
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brust		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	57/335 (17,0)	48/337 (14,2)
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]*	1,13 [0,77; 1,66]	
p-Wert**	0,530	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	108/335 (32,2)	83/337 (24,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [24,7; n.e.]	n.e. [24,1; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI]*	1,25 [0,93; 1,66]	
p-Wert**	0,136	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	153/335 (45,7)	108/337 (32,0)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	15,0 [9,7; n.e.]	28,6 [21,1; 28,6]
Hazard Ratio [95%-KI]*	1,52 [1,19; 1,95]	
p-Wert**	< 0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Gefäßerkrankungen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	137/335 (40,9)	132/337 (39,2)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [18,4; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI]*	0,98 [0,77; 1,25]	
p-Wert**	0,874	

Dargestellt sind unerwünschte Ereignisse nach SOC mit einer Häufigkeit von ≥ 15 % in mindestens einem Behandlungsarm

* Hazard Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein), vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein) und dem endokrinen Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin).

** p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Tests stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein), vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein) und dem endokrinen Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin).

Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall; n, Anzahl der Patientinnen mit einem Ereignis, N, Anzahl der Patientinnen in der Sicherheitspopulation; n. e., nicht erreicht; NSAI, nichtsteroidale Aromatasehemmer; SOC, System Organ Class

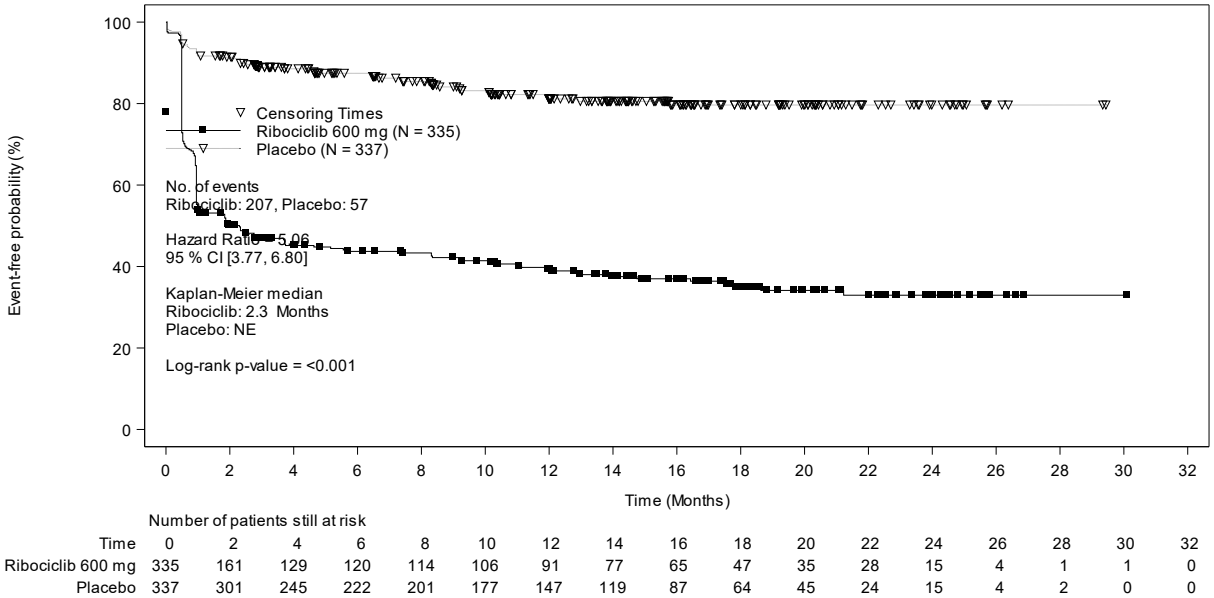


Abbildung 4-162: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

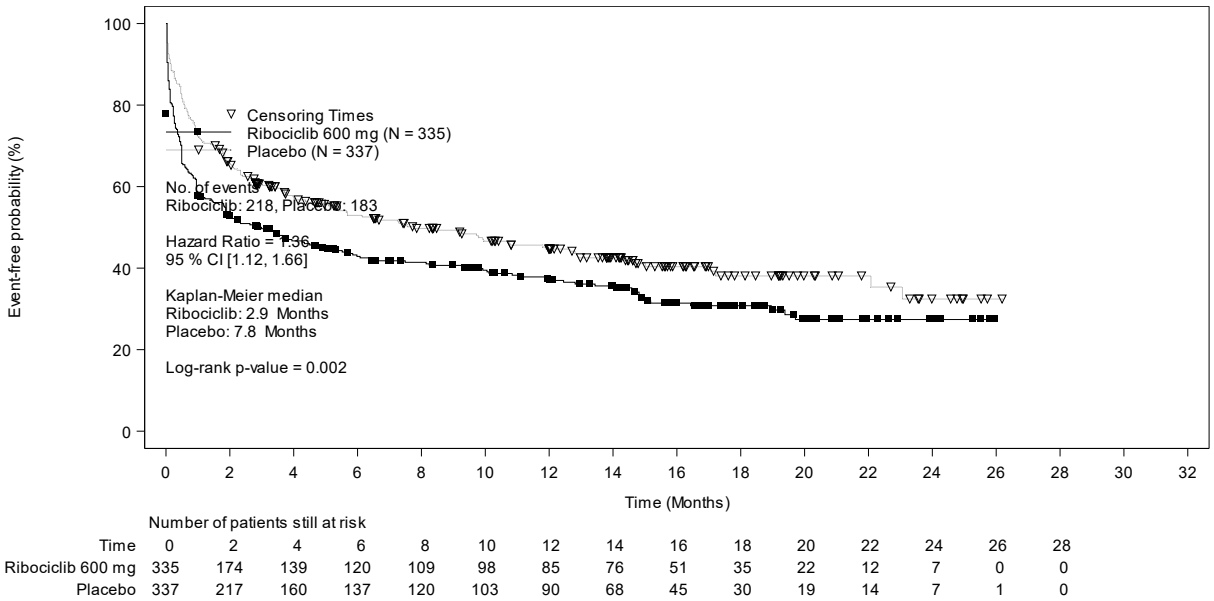


Abbildung 4-163: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

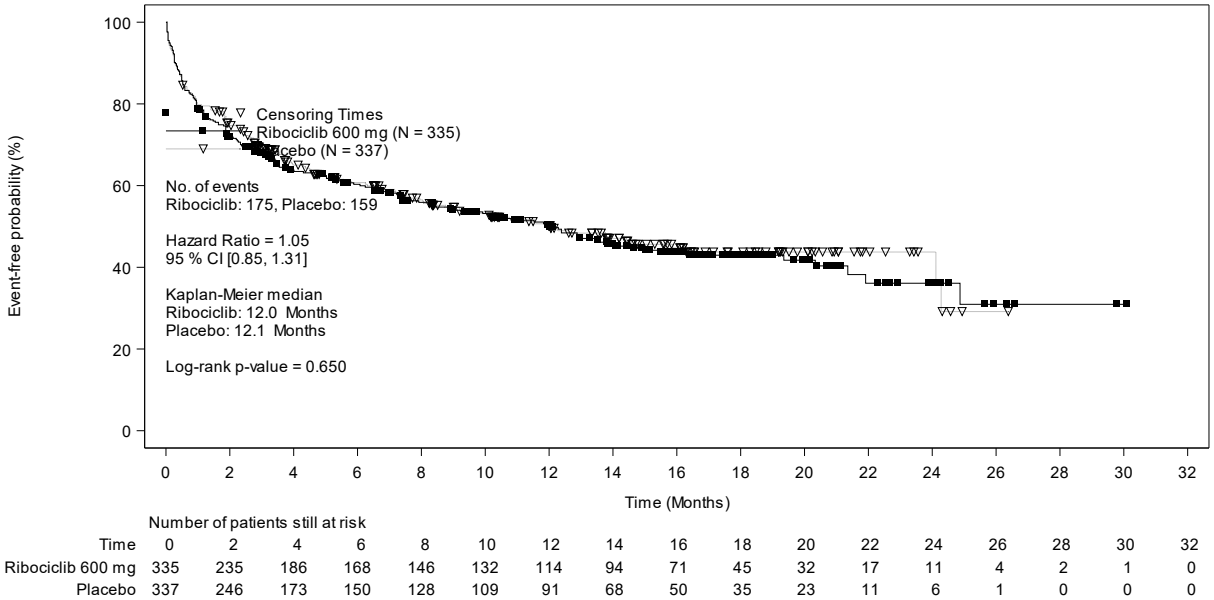


Abbildung 4-164: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

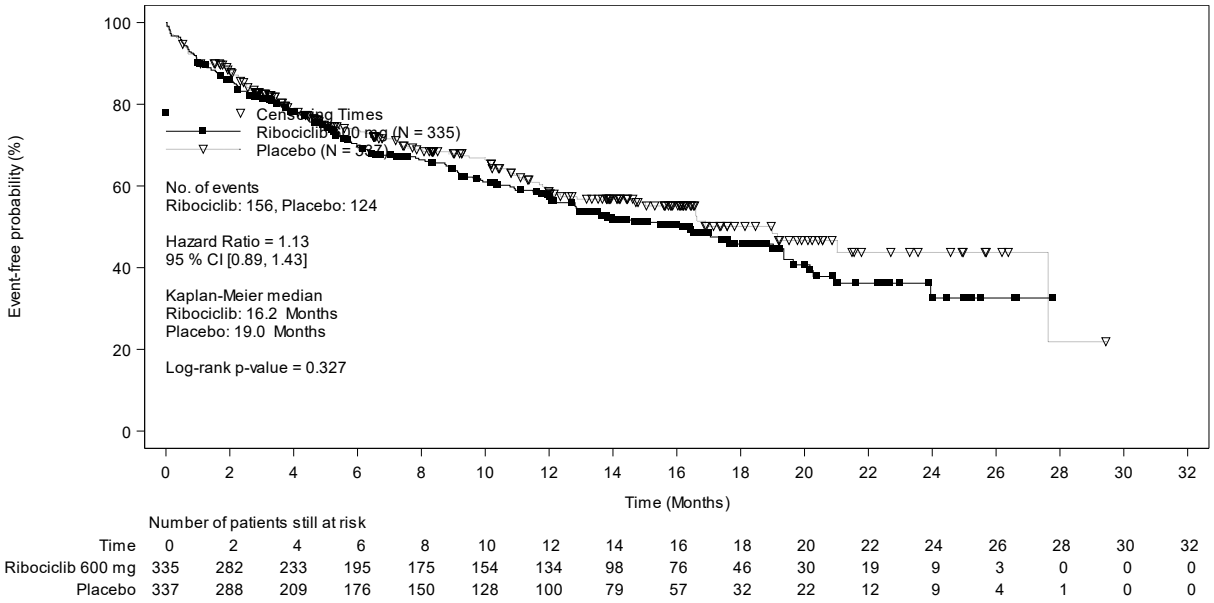


Abbildung 4-165: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

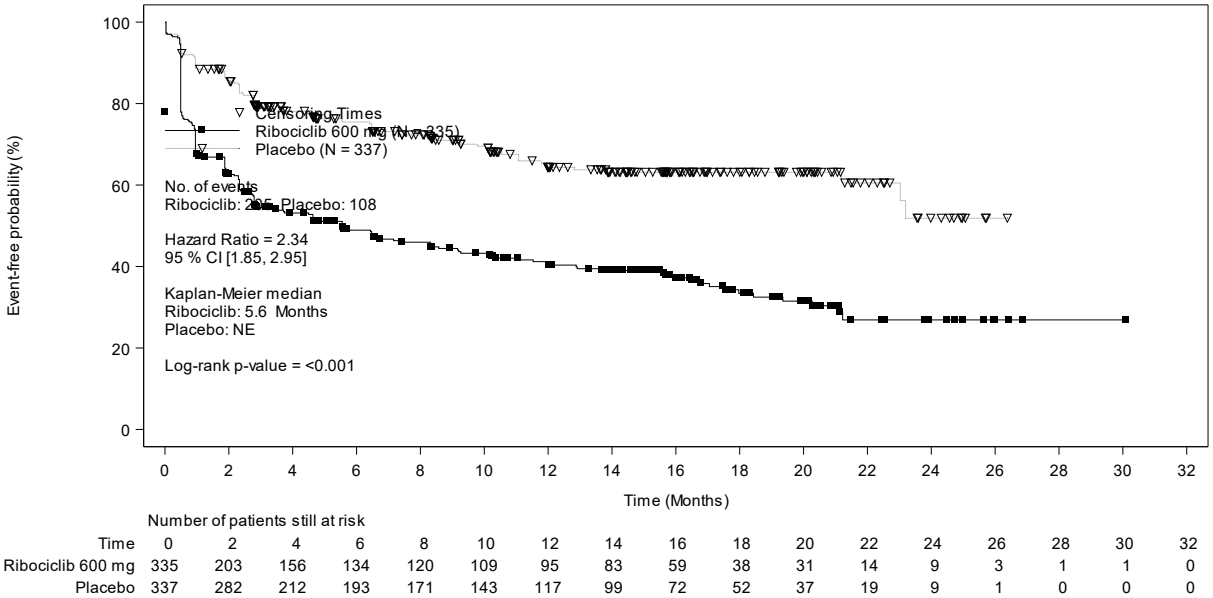


Abbildung 4-166: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Untersuchungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

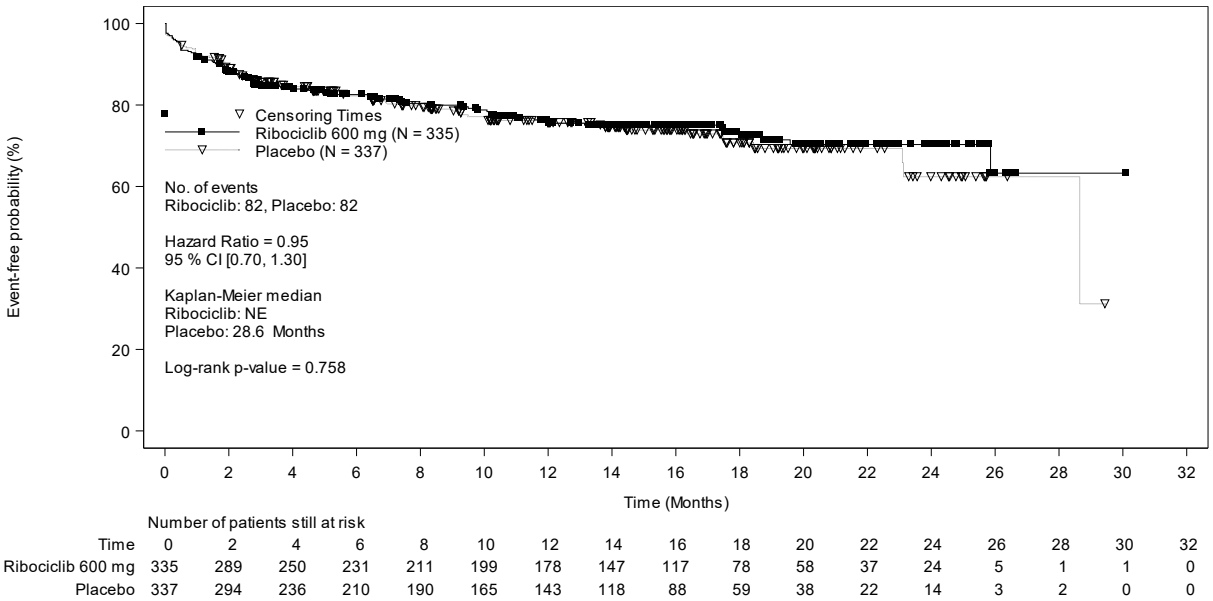


Abbildung 4-167: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

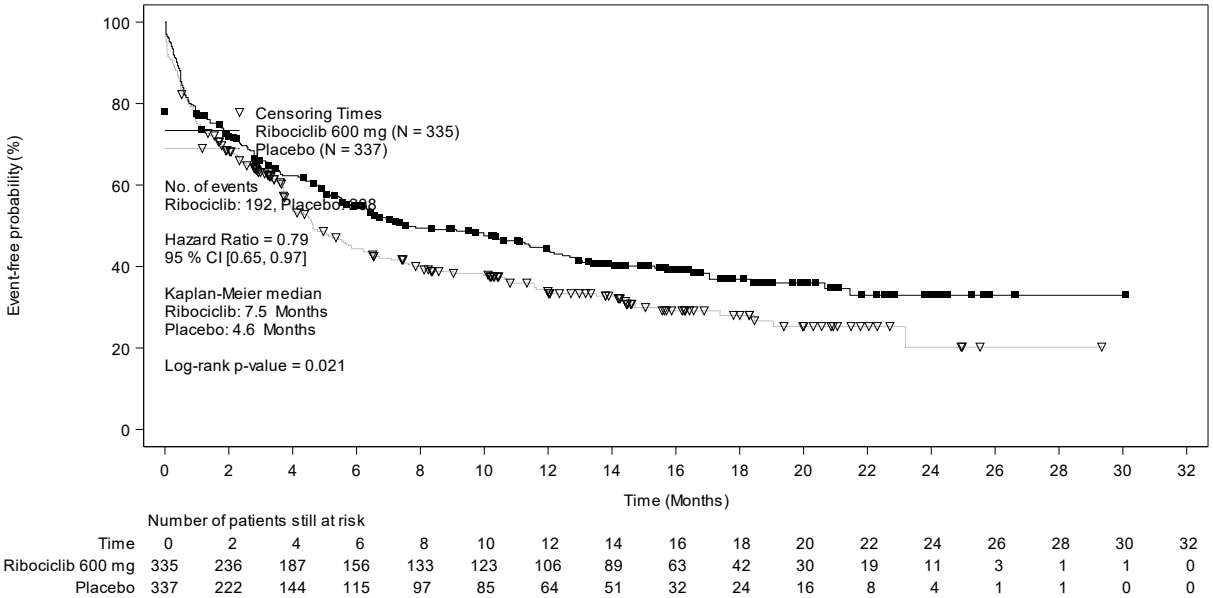


Abbildung 4-168: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

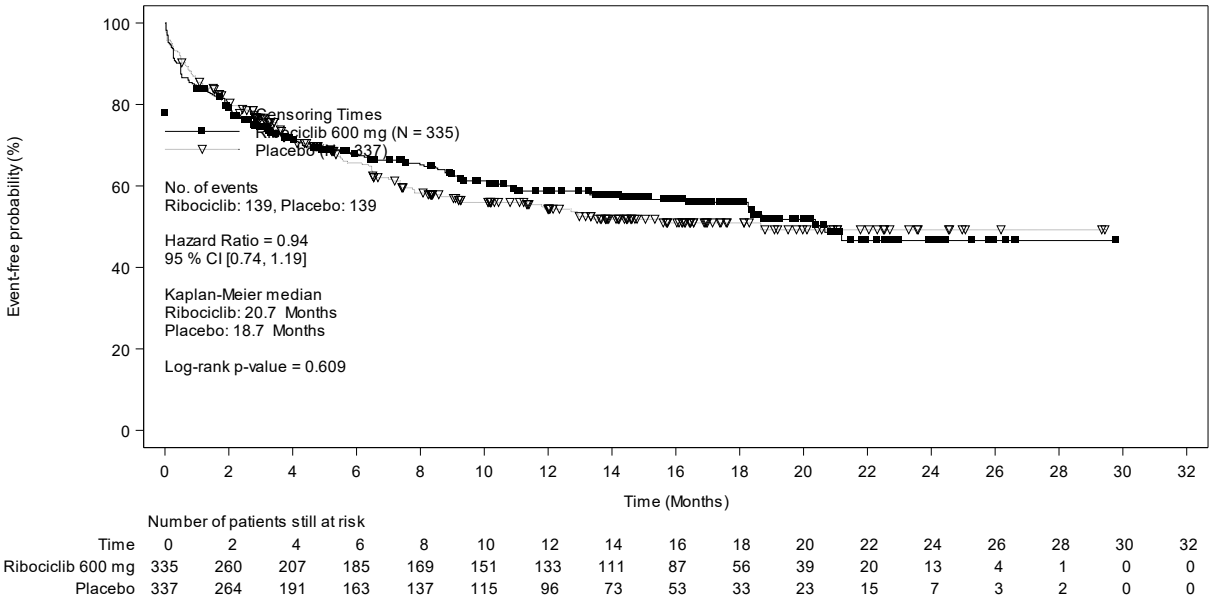
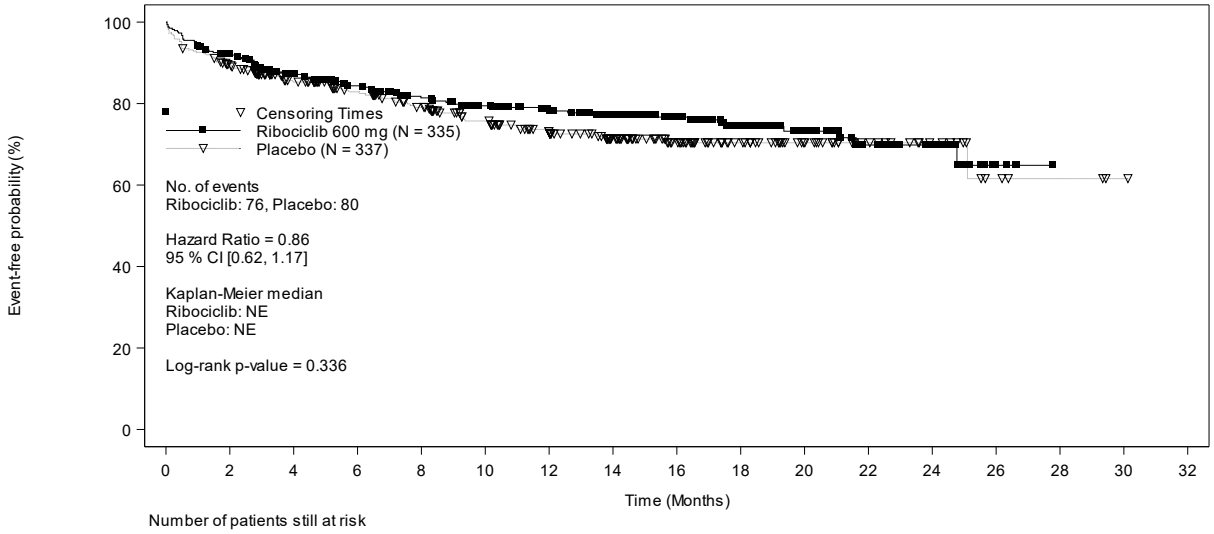


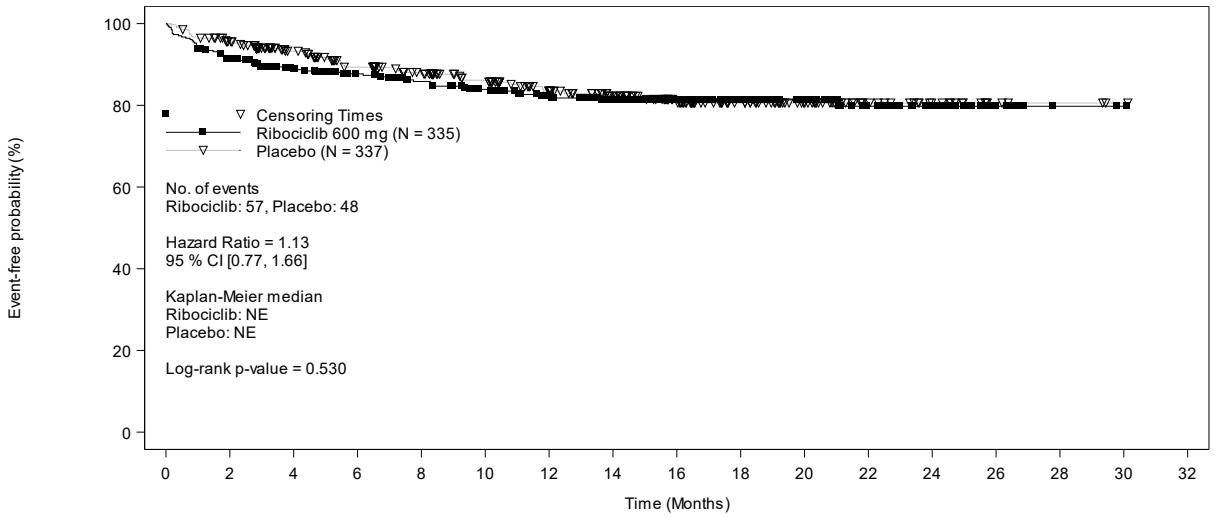
Abbildung 4-169: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32
Ribociclib 600 mg	335	301	258	233	212	196	180	153	118	78	59	37	23	4	0	0	0
Placebo	337	295	231	204	180	153	129	103	74	51	34	21	13	5	3	1	0

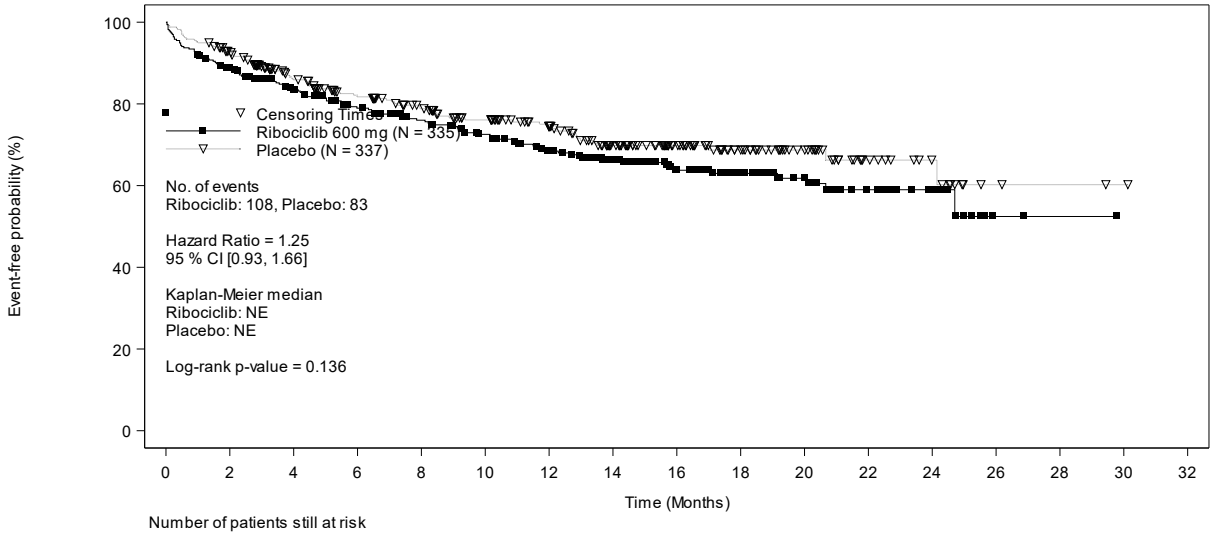
Abbildung 4-170: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Psychiatrische Erkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32
Ribociclib 600 mg	335	299	264	242	224	209	191	162	125	88	69	43	28	8	2	1	0
Placebo	337	312	250	221	200	175	147	123	91	65	44	25	15	5	3	1	0

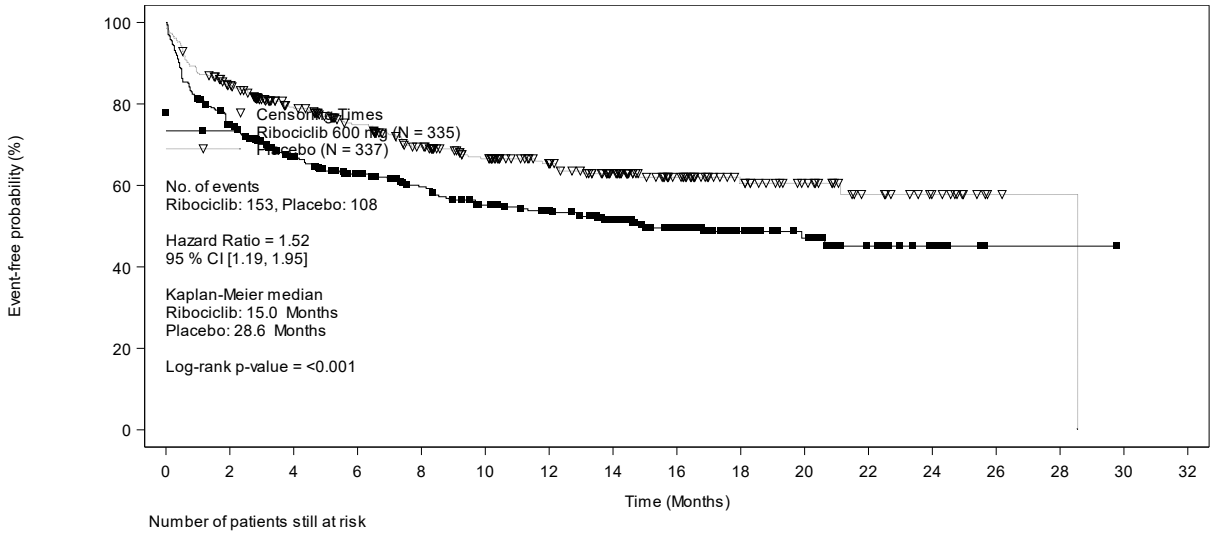
Abbildung 4-171: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brust (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32
Ribociclib 600 mg	335	290	249	220	201	183	161	129	97	65	49	25	15	2	1	0	0
Placebo	337	304	236	207	184	159	137	105	77	53	36	18	11	3	2	1	0

Abbildung 4-172: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32
Ribociclib 600 mg	335	245	193	166	148	130	116	95	65	40	29	16	6	1	1	0	0
Placebo	337	276	212	184	157	134	111	87	60	41	30	18	11	2	1	0	0

Abbildung 4-173: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

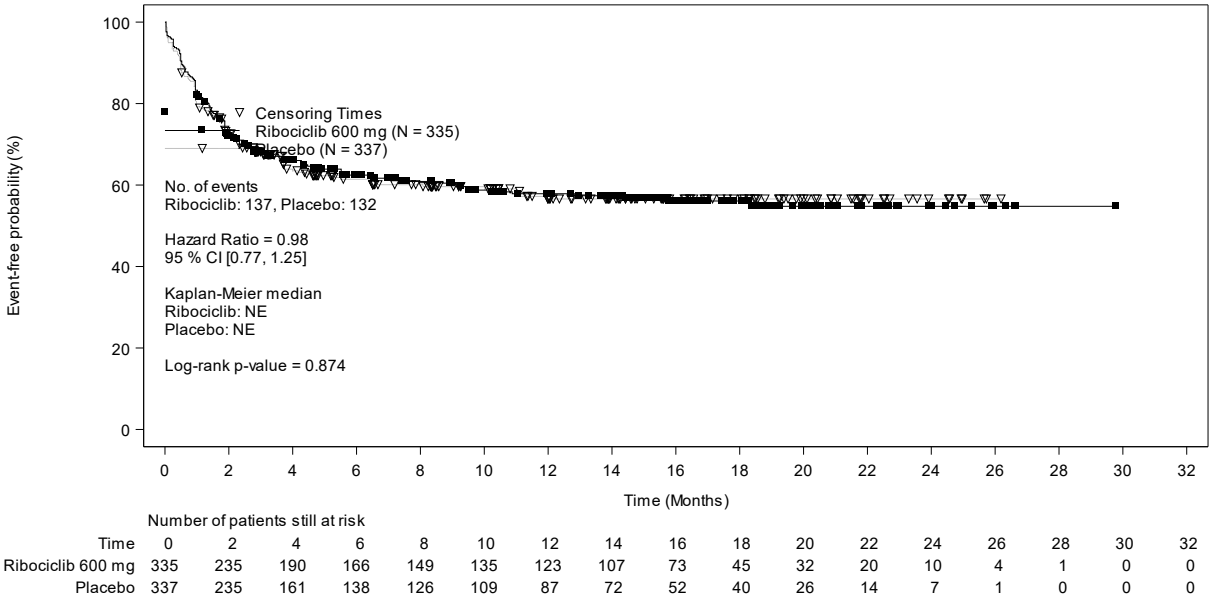


Abbildung 4-174: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Gefäßerkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-118: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse nach PT

Verträglichkeit	**MONALEESA-7**	
Datenschnitt 20. August 2017	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 335)**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 337)**
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Haarausfall		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	63/335 (18,8)	39/337 (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]*	1,57 [1,05; 2,34]	
p-Wert**	0,026	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Anämie		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	66/335 (19,7)	32/337 (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]*	2,12 [1,39; 3,23]	
p-Wert**	< 0,001	

Verträglichkeit	**MONALEESA-7**	
Datenschnitt 20. August 2017	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 335)**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 337)**
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Arthralgie		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	100/335 (29,9)	92/337 (27,3)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [24,4; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI]*	1,00 [0,75; 1,32]	
p-Wert**	0,982	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Rückenschmerzen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	60/335 (17,9)	65/337 (19,3)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [26,3; n.e.]	29,2 [29,2; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI]*	0,84 [0,59; 1,19]	
p-Wert**	0,321	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Obstipation		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	55/335 (16,4)	42/337 (12,5)
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]*	1,28 [0,85; 1,91]	
p-Wert**	0,238	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Diarrhö		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	68/335 (20,3)	63/337 (18,7)
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]*	1,01 [0,72; 1,43]	
p-Wert**	0,937	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Ermüdung		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	79/335 (23,6)	83/337 (24,6)
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]*	0,90 [0,66; 1,23]	
p-Wert**	0,507	

Verträglichkeit	**MONALEESA-7**	
Datenschnitt 20. August 2017	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 335)**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 337)**
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Kopfschmerz		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	77/335 (23,0)	82/337 (24,3)
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]*	0,87 [0,64; 1,20]	
p-Wert**	0,394	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Hitzewallung		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	114/335 (34,0)	113/337 (33,5)
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]*	0,98 [0,75; 1,27]	
p-Wert**	0,872	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Leukopenie		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	55/335 (16,4)	11/337 (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]*	5,06 [2,64; 9,69]	
p-Wert**	< 0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Übelkeit		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	106/335 (31,6)	66/337 (19,6)
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]*	1,68 [1,23; 2,28]	
p-Wert**	< 0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Neutropenie		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	182/335 (54,3)	19/337 (5,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	10,2 [2,7; 14,0]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI]*	12,96 [8,07; 20,81]	
p-Wert**	< 0,001	

Verträglichkeit	**MONALEESA-7**	
Datenschnitt 20. August 2017	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 335)**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 337)**
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Neutrophilenzahl erniedrigt		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	107/335 (31,9)	5/337 (1,5)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI]*	24,35 [9,93; 59,70]	
p-Wert**	< 0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Fieber		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	51/335 (15,2)	27/337 (8,0)
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 [1,07; 2,72]	
p-Wert**	0,024	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erbrechen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	64/335 (19,1)	56/337 (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]*	1,08 [0,75; 1,55]	
p-Wert**	0,669	

Dargestellt sind unerwünschte Ereignisse nach PT mit einer Häufigkeit von ≥ 15 % in mindestens einem Behandlungsarm

* Hazard Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein), vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein) und dem endokrinen Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin).

** p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Tests stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein), vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein) und dem endokrinen Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin).

Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall; n, Anzahl der Patientinnen mit einem Ereignis, N, Anzahl der Patientinnen in der Sicherheitspopulation; n. e., nicht erreicht; NSAI, nichtsteroidale Aromatasehemmer; PT, Preferred Term

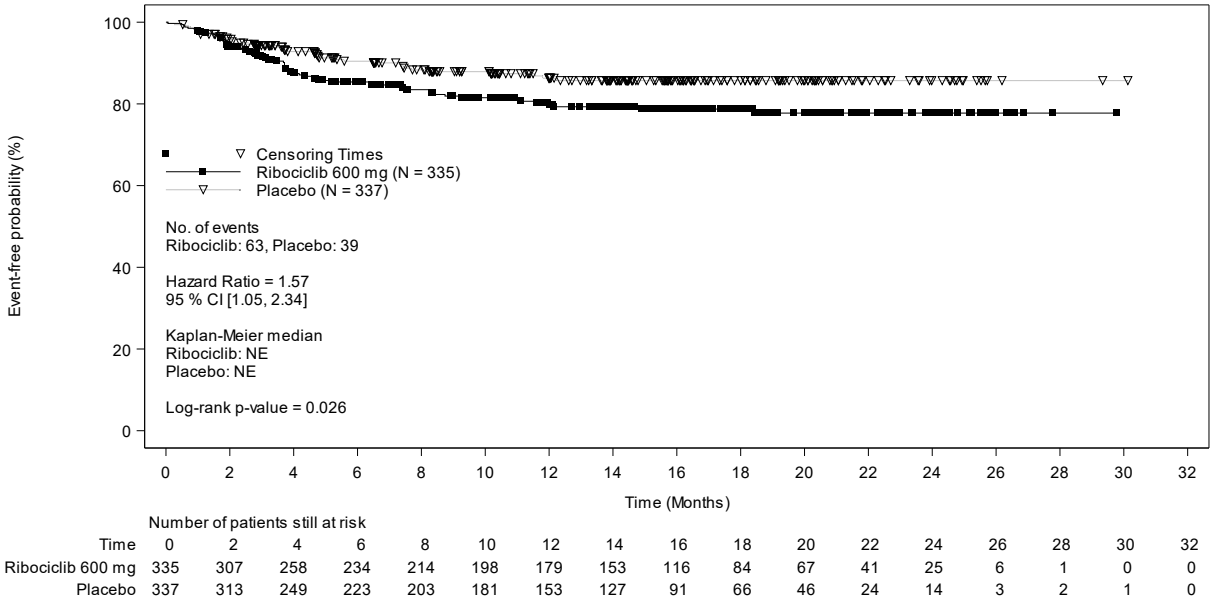


Abbildung 4-175: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Haarausfall (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

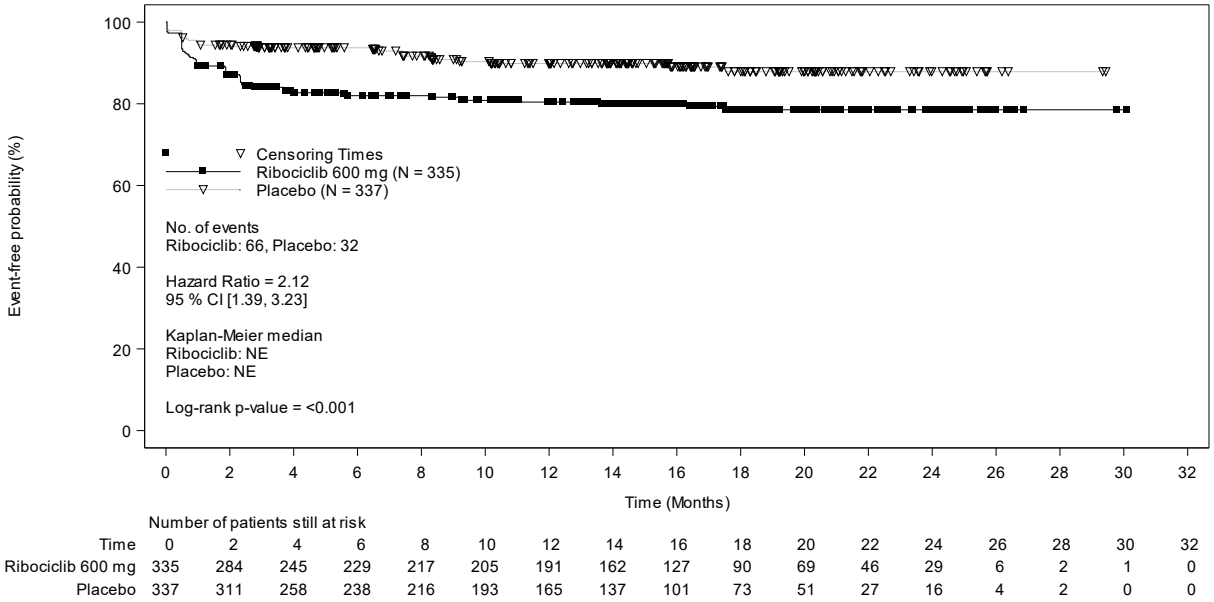
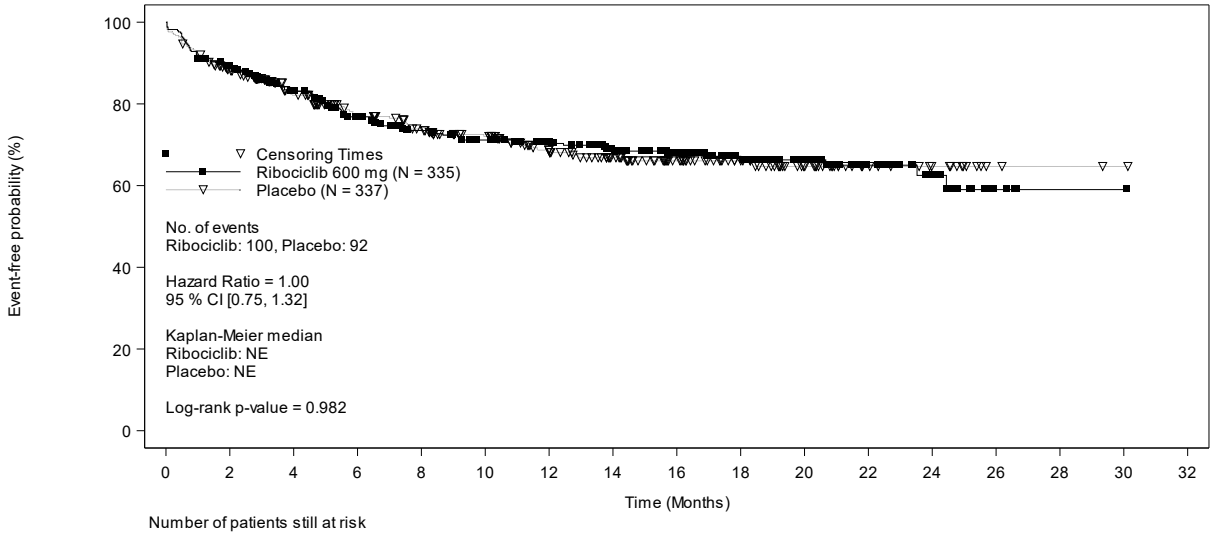


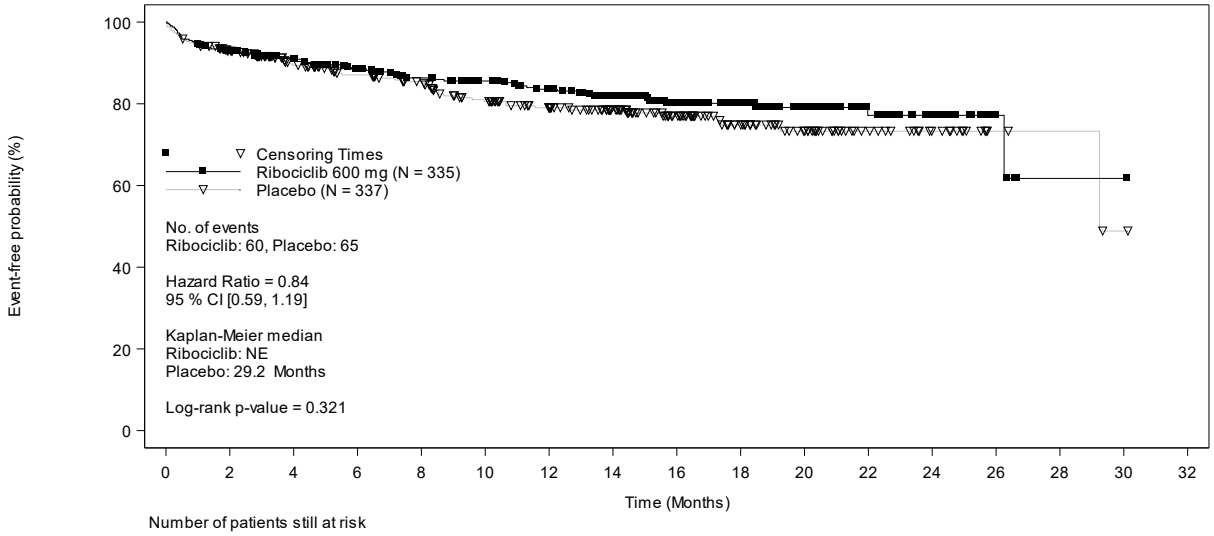
Abbildung 4-176: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Anämie (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32
Ribociclib 600 mg	335	292	247	212	191	178	165	140	112	77	59	37	22	4	1	1	0
Placebo	337	286	217	187	166	146	115	93	70	52	34	18	12	3	2	1	0

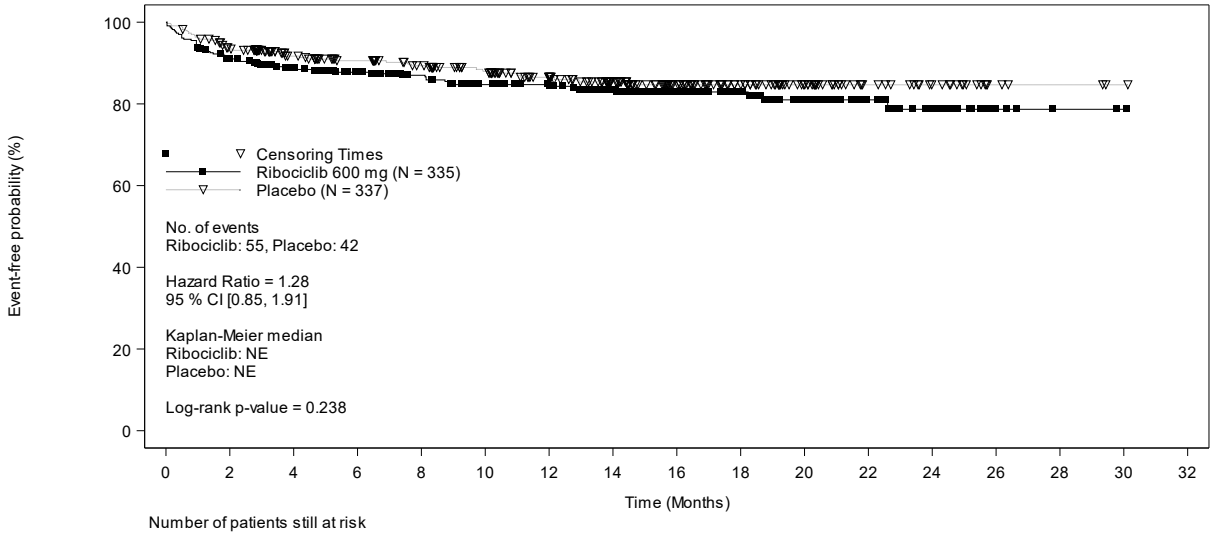
Abbildung 4-177: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Arthralgie (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32
Ribociclib 600 mg	335	303	273	250	232	219	202	168	125	85	64	40	24	5	1	1	0
Placebo	337	303	242	220	203	173	149	122	90	63	44	25	15	4	3	1	0

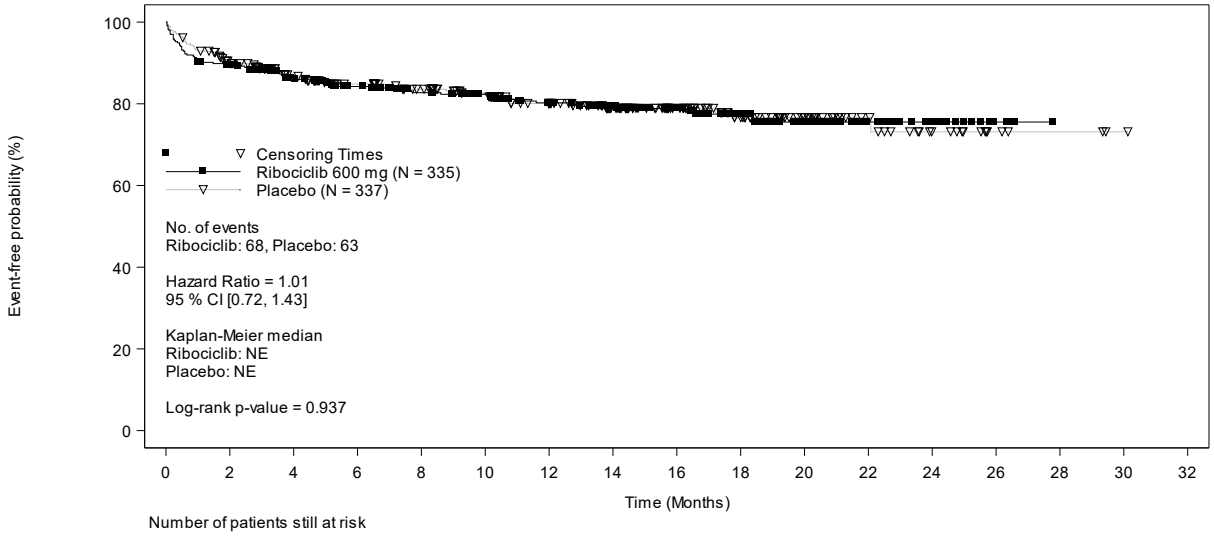
Abbildung 4-178: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Rückenschmerzen (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32
Ribociclib 600 mg	335	297	264	246	229	212	200	171	131	91	69	40	24	5	2	1	0
Placebo	337	307	252	231	214	190	161	131	97	71	48	26	17	5	3	1	0

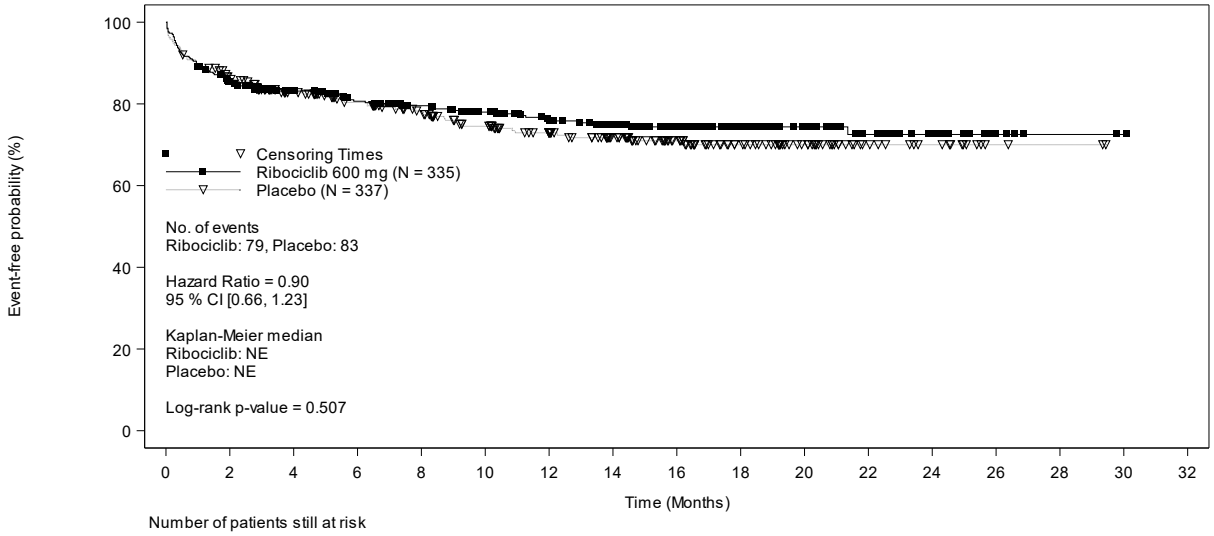
Abbildung 4-179: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Obstipation (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32
Ribociclib 600 mg	335	294	255	234	214	202	184	160	124	85	63	34	18	4	0	0	0
Placebo	337	293	235	211	194	171	146	118	87	63	41	23	13	5	3	1	0

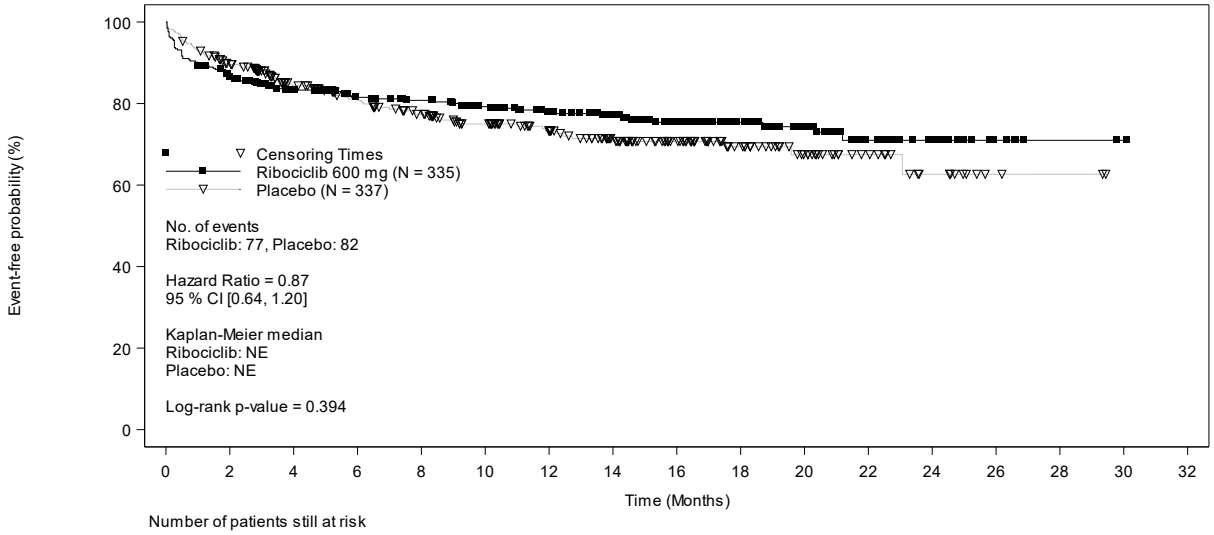
Abbildung 4-180: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Diarrhö (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32
Ribociclib 600 mg	335	279	243	224	207	191	172	148	115	80	62	36	22	5	2	1	0
Placebo	337	282	222	197	177	152	129	105	78	55	37	18	12	3	2	0	0

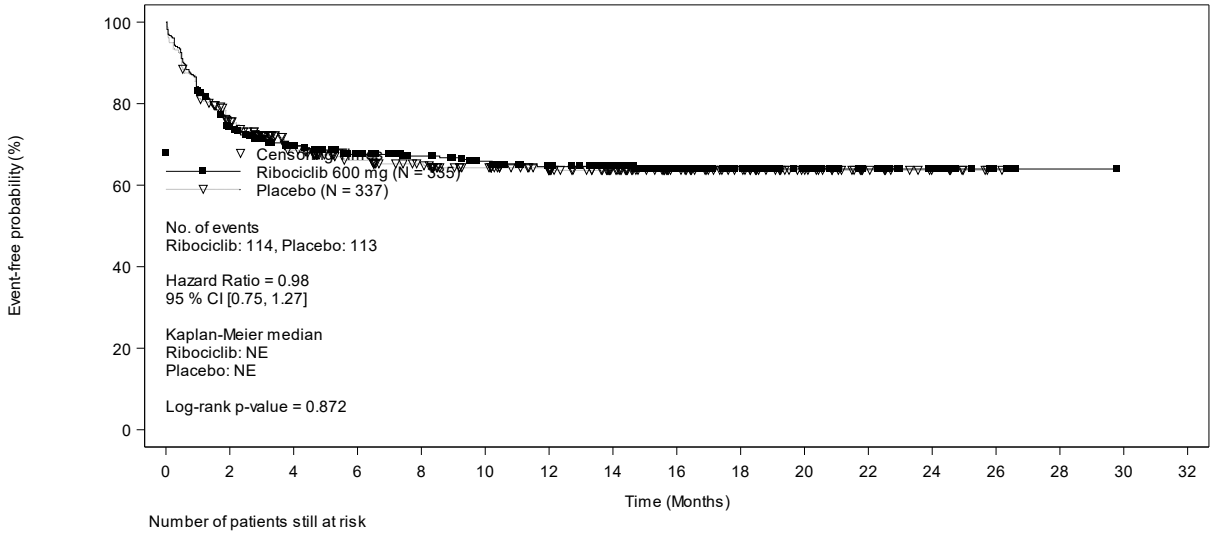
Abbildung 4-181: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Ermüdung (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32
Ribociclib 600 mg	335	285	245	225	213	198	180	149	116	79	62	32	19	6	2	1	0
Placebo	337	292	225	196	176	150	126	99	74	49	32	19	10	3	2	0	0

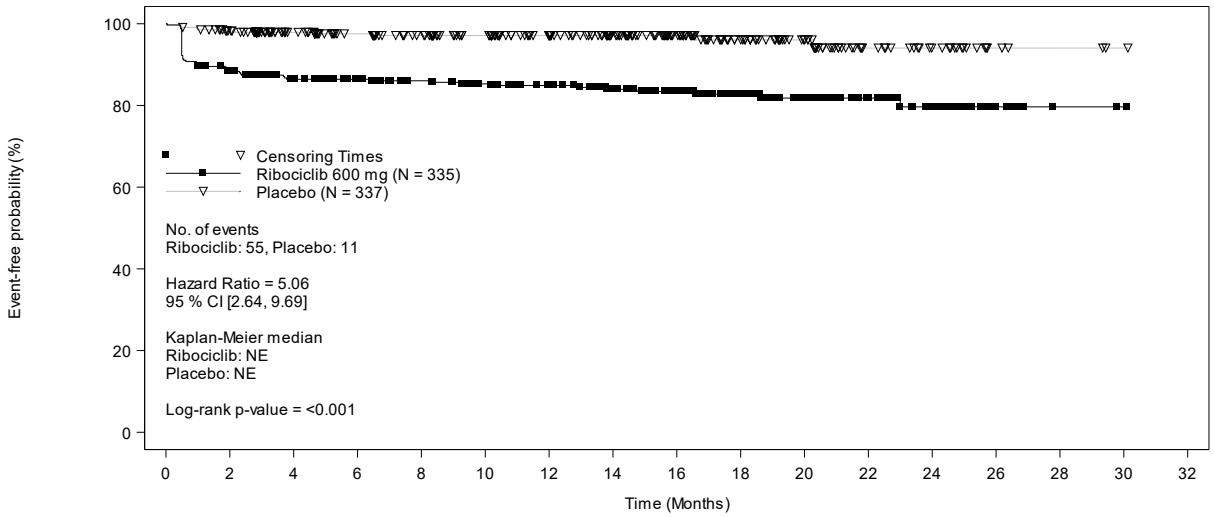
Abbildung 4-182: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Kopfschmerz (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32
Ribociclib 600 mg	335	241	201	180	164	152	138	121	84	53	40	26	16	5	1	0	0
Placebo	337	245	175	150	137	119	100	81	58	44	29	15	7	1	0	0	0

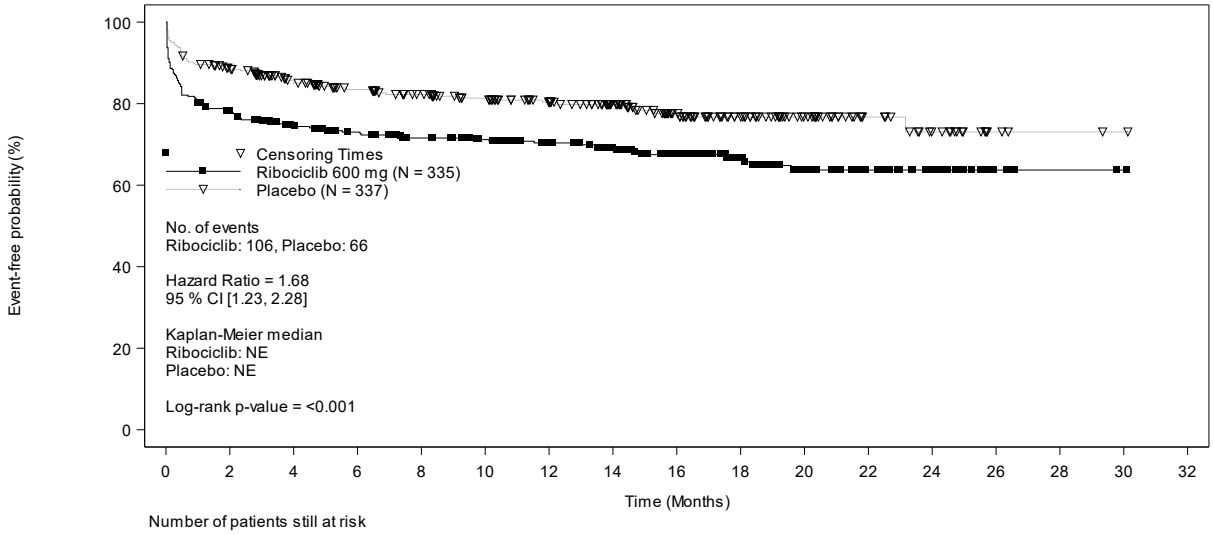
Abbildung 4-183: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Hitzewallung (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32
Ribociclib 600 mg	335	289	256	240	226	214	199	169	135	96	76	51	31	8	2	1	0
Placebo	337	321	264	242	224	199	170	140	107	75	52	27	17	5	3	1	0

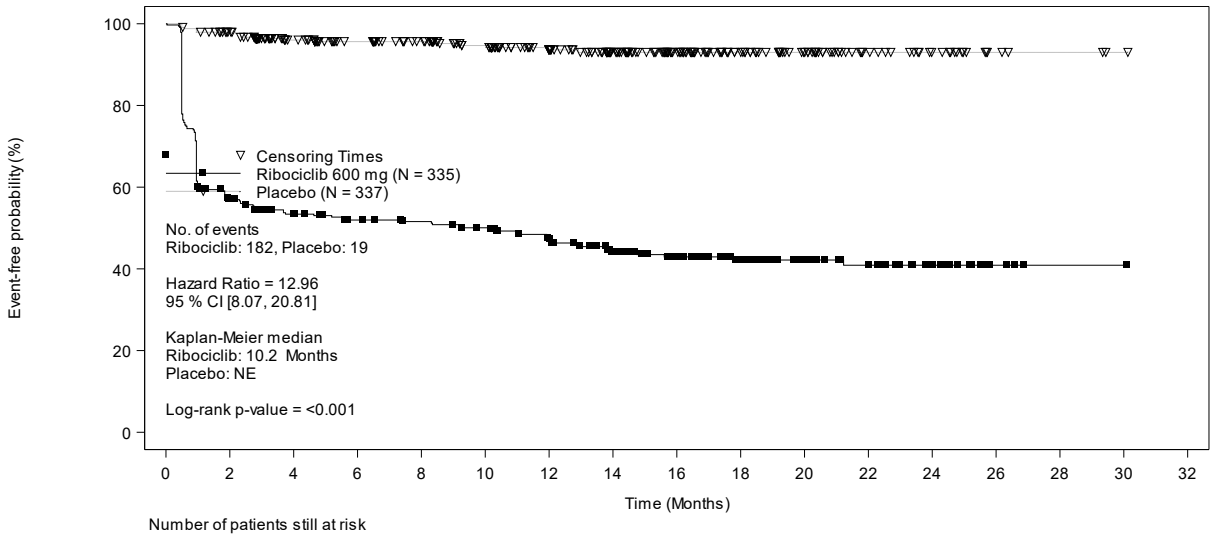
Abbildung 4-184: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Leukopenie (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32
Ribociclib 600 mg	335	256	222	206	191	180	164	142	111	73	55	35	20	5	2	1	0
Placebo	337	289	236	210	192	171	151	123	90	65	43	24	15	4	2	1	0

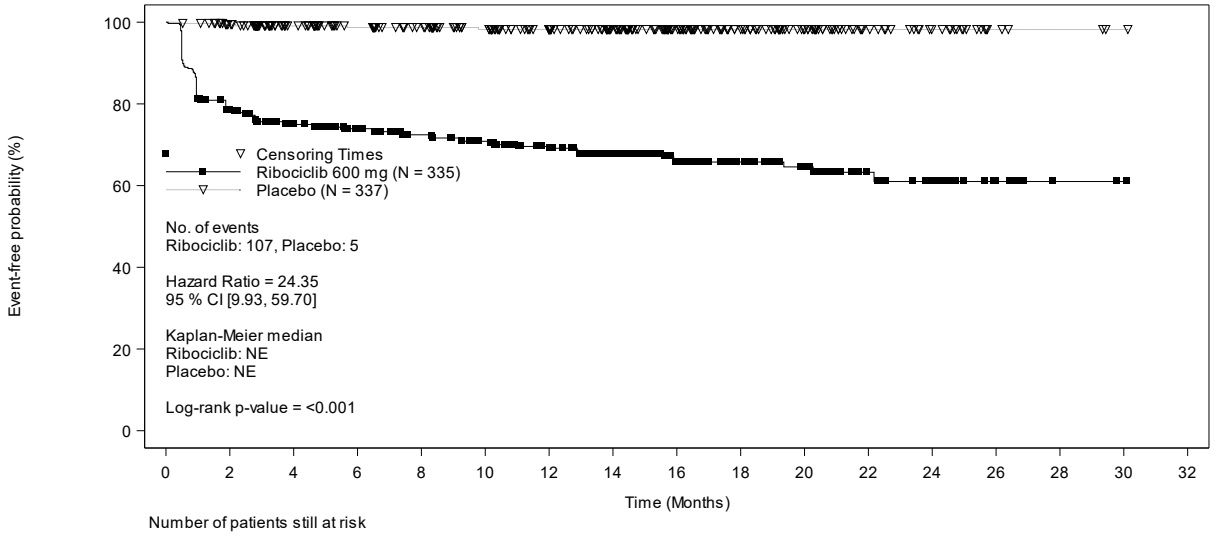
Abbildung 4-185: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Übelkeit (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32
Ribociclib 600 mg	335	184	153	142	136	129	112	91	73	54	41	32	17	4	1	1	0
Placebo	337	320	258	235	219	193	162	132	99	68	48	26	16	5	3	1	0

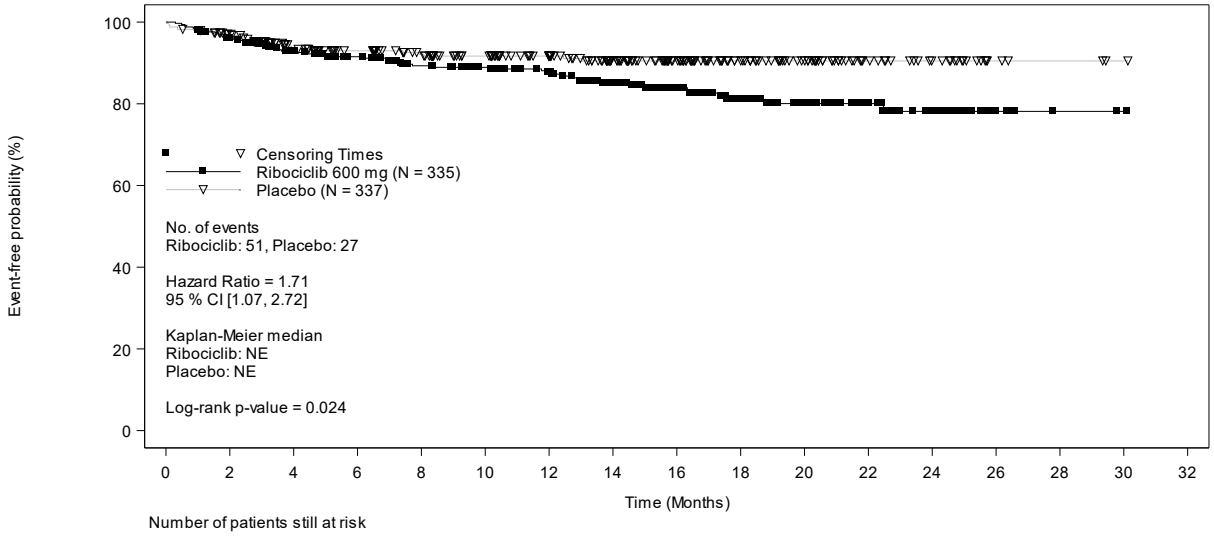
Abbildung 4-186: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Neutropenie (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32
Ribociclib 600 mg	335	255	222	203	186	172	156	130	97	65	52	28	20	7	2	1	0
Placebo	337	324	269	246	229	203	176	147	110	79	54	29	18	5	3	1	0

Abbildung 4-187: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Neutrophilenzahl erniedrigt (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32
Ribociclib 600 mg	335	315	277	257	236	223	206	174	133	90	70	45	29	6	2	1	0
Placebo	337	318	253	231	212	189	165	133	102	71	51	28	18	5	3	1	0

Abbildung 4-188: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Fieber (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

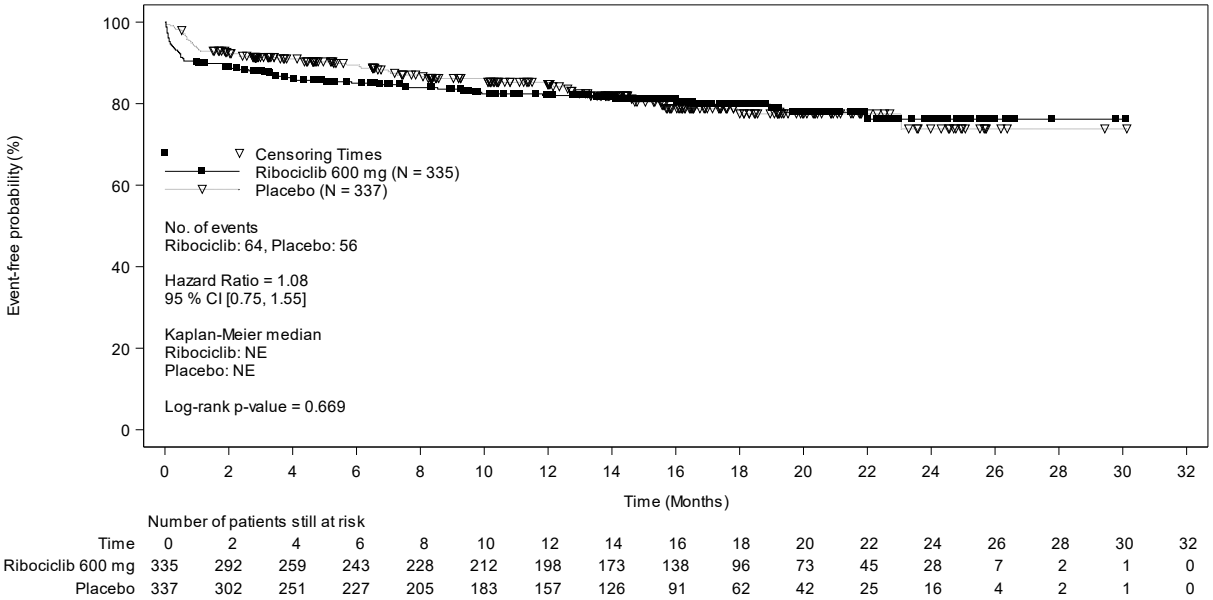


Abbildung 4-189: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erbrechen (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-119: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4) nach SOC

Verträglichkeit	**MONALEESA-7**	
Datenschnitt 20. August 2017	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 335)**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 337)**
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	147/335 (43,9)	15/337 (4,5)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	23,0 [14,0; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI]*	12,41 [7,29; 21,14]	
p-Wert**	<0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Untersuchungen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	133/335 (39,7)	34/337 (10,1)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	22,2 [18,0; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI]*	4,38 [3,00; 6,38]	
p-Wert**	<0,001	

Verträglichkeit	**MONALEESA-7**	
Datenschnitt 20. August 2017	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 335)**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 337)**
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	18/335 (5,4)	18/337 (5,3)
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]*	0,92 [0,48; 1,78]	
p-Wert**	0,808	

Dargestellt sind schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4) nach SOC mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in mindestens einem Behandlungsarm

* Hazard Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein), vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein) und dem endokrinen Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin).

** p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Tests stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein), vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein) und dem endokrinen Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin).

Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI, Konfidenzintervall; n, Anzahl der Patientinnen mit einem Ereignis, N, Anzahl der Patientinnen in der Sicherheitspopulation; n. e., nicht erreicht; NSAI, nichtsteroidale Aromatasehemmer; SOC, System Organ Class

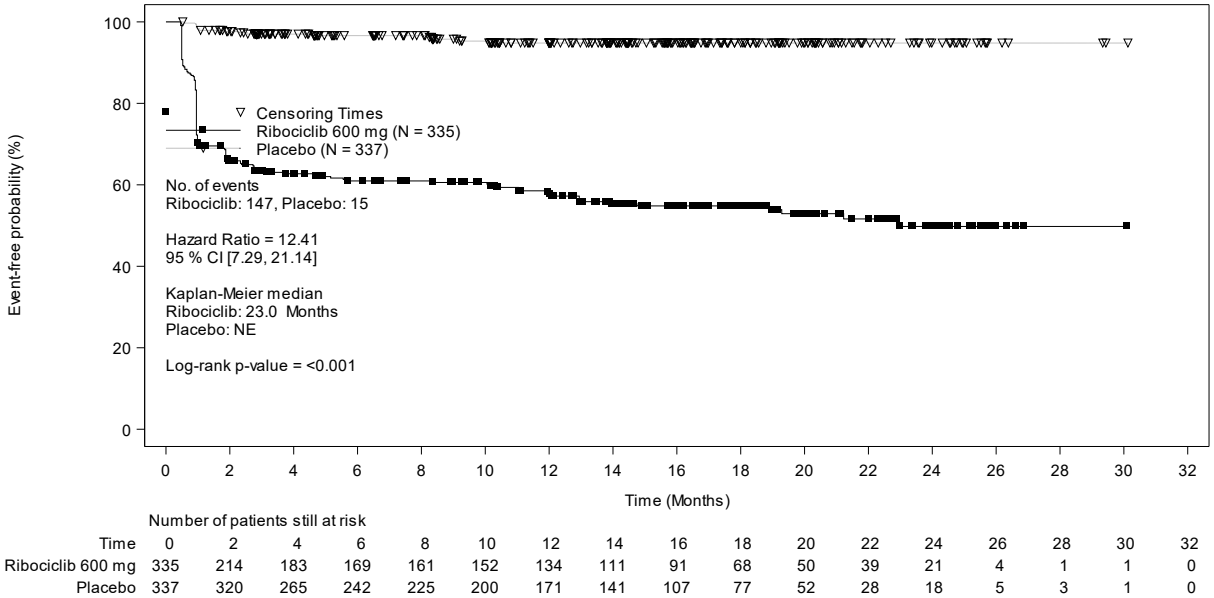


Abbildung 4-190: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

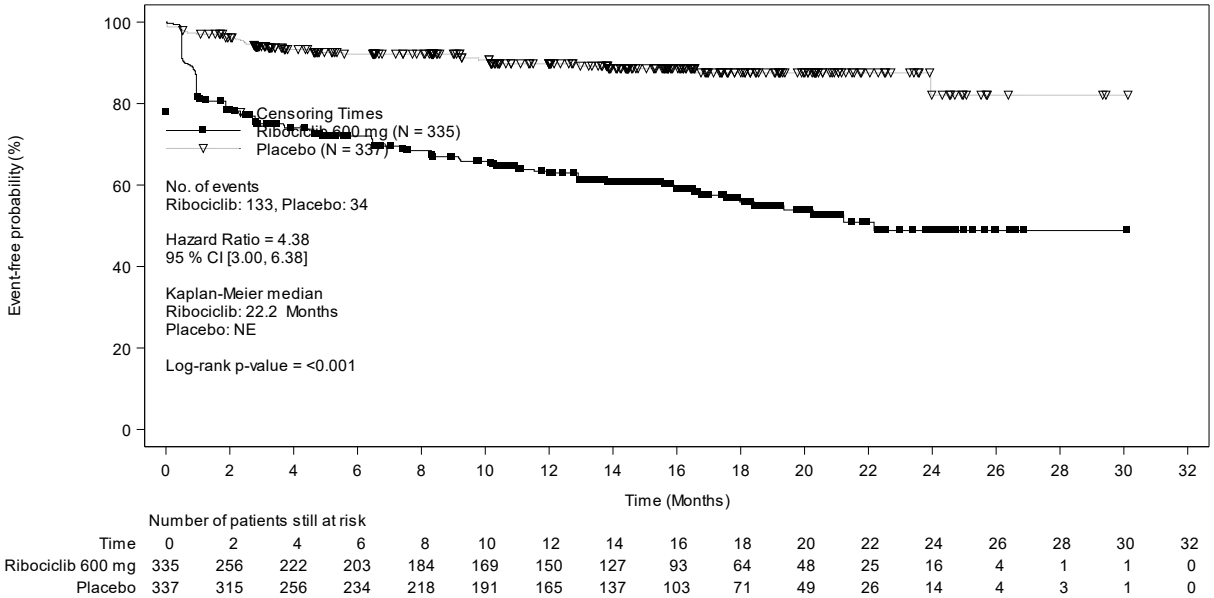


Abbildung 4-191: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Untersuchungen (SOC, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

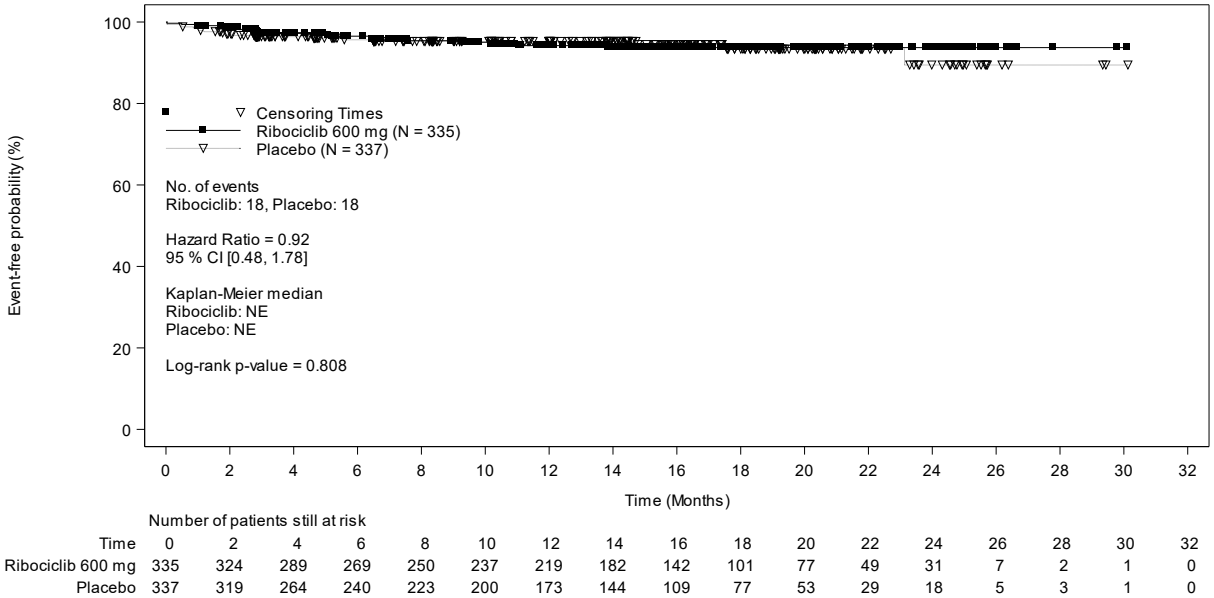


Abbildung 4-192: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-120: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4) nach PT

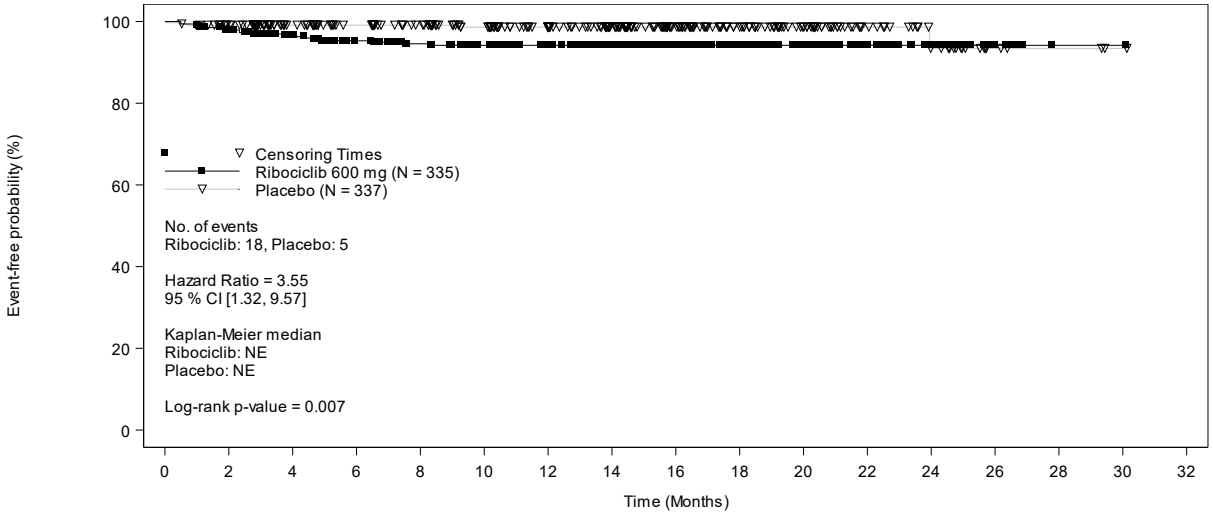
Verträglichkeit	**MONALEESA-7**	
Datenschnitt 20. August 2017	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 335)**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 337)**
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Alaninaminotransferase erhöht		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	18/335 (5,4)	5/337 (1,5)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI]*	3,55 [1,32; 9,57]	
p-Wert**	0,007	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Leukopenie		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	18/335 (5,4)	2/337 (0,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI]*	8,74 [2,02; 37,70]	
p-Wert**	< 0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Neutropenie		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	139/335 (41,5)	7/337 (2,1)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [0,7; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI]*	24,40 [11,41; 52,15]	
p-Wert**	< 0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Neutrophilenzahl erniedrigt		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	88/335 (26,3)	3/337 (0,9)
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]*	31,24 [9,88; 98,74]	
p-Wert**	< 0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Leukozytenzahl erniedrigt		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	20/335 (6,0)	0/337 (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-Grade 3/4) nach PT mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in mindestens einem Behandlungsarm		

Verträglichkeit	**MONALEESA-7**	
Datenschnitt 20. August 2017	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 335)**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 337)**

[*] Hazard Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein), vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein) und dem endokrinen Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin).

[**] p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Tests stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein), vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein) und dem endokrinen Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin).

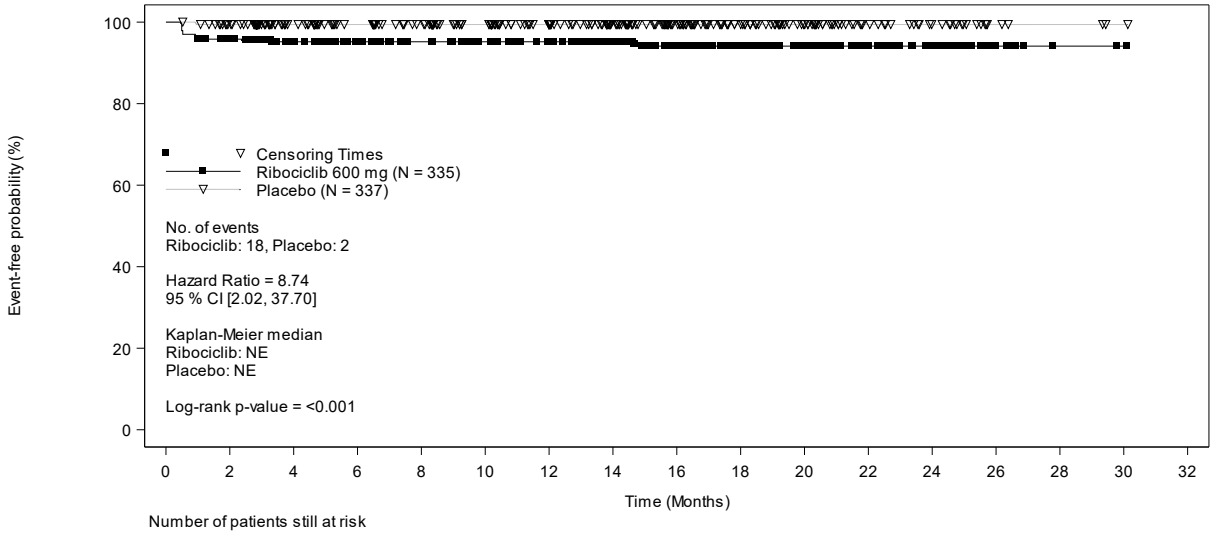
Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI, Konfidenzintervall; n, Anzahl der Patientinnen mit einem Ereignis, N, Anzahl der Patientinnen in der Sicherheitspopulation; n. e., nicht erreicht; NSAI, nichtsteroidale Aromatasehemmer; PT, Preferred Term



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32
Ribociclib 600 mg	335	320	288	267	252	238	224	190	149	103	80	48	29	7	1	1	0
Placebo	337	324	268	246	229	203	174	146	109	78	54	29	17	5	3	1	0

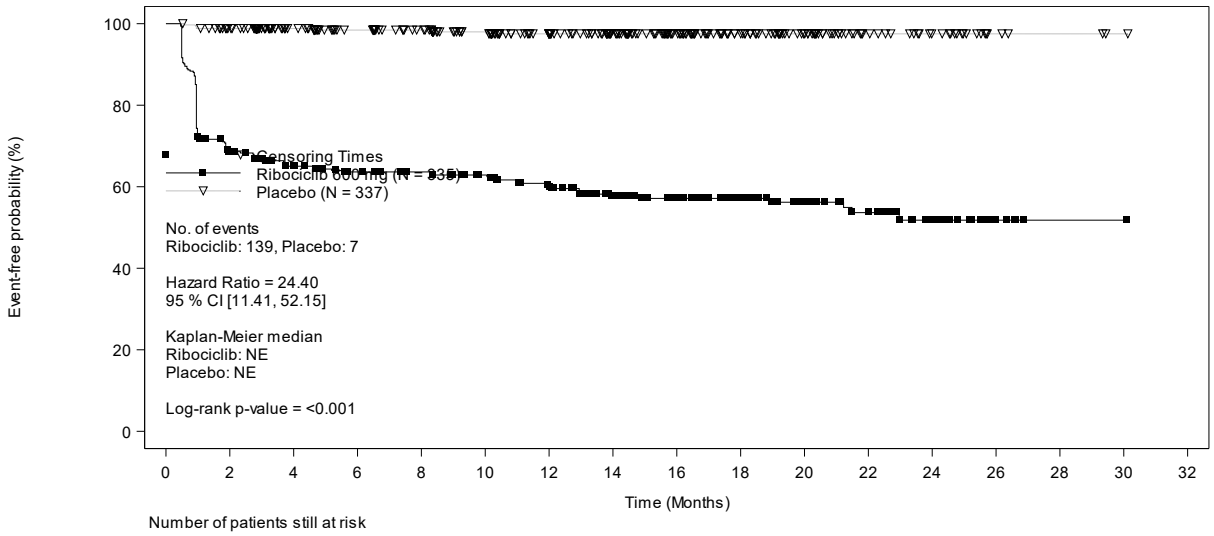
Abbildung 4-193: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Alaninaminotransferase erhöht (PT, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32
Ribociclib 600 mg	335	314	283	264	250	237	223	190	149	106	82	52	33	8	2	1	0
Placebo	337	325	269	247	230	205	176	146	110	79	54	29	18	5	3	1	0

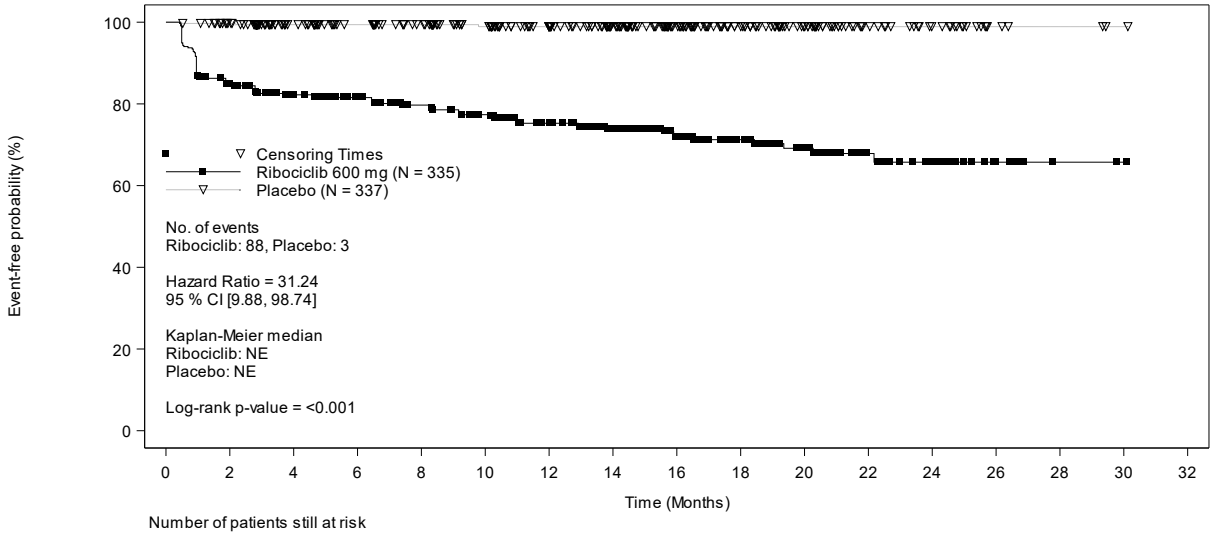
Abbildung 4-194: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Leukopenie (PT, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32
Ribociclib 600 mg	335	223	191	176	168	158	140	115	94	70	53	41	22	5	1	1	0
Placebo	337	323	267	244	227	202	172	142	108	77	52	28	18	5	3	1	0

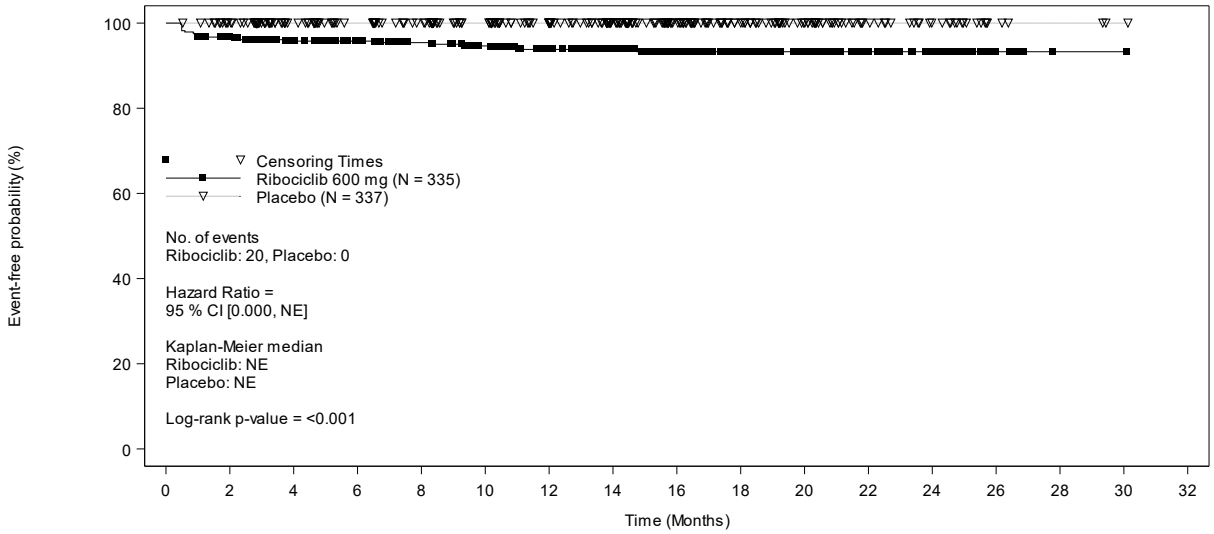
Abbildung 4-195: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Neutropenie (PT, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32
Ribociclib 600 mg	335	276	245	225	207	191	172	145	110	75	58	32	22	7	2	1	0
Placebo	337	325	269	247	230	204	177	147	110	79	54	29	18	5	3	1	0

Abbildung 4-196: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Neutrophilenzahl erniedrigt (PT, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32
Ribociclib 600 mg	335	316	284	267	251	237	219	187	147	103	80	50	31	6	1	1	0
Placebo	337	326	270	248	231	206	177	147	110	79	54	29	18	5	3	1	0

Abbildung 4-197: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Leukozytenzahl erniedrigt (PT, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-121: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC

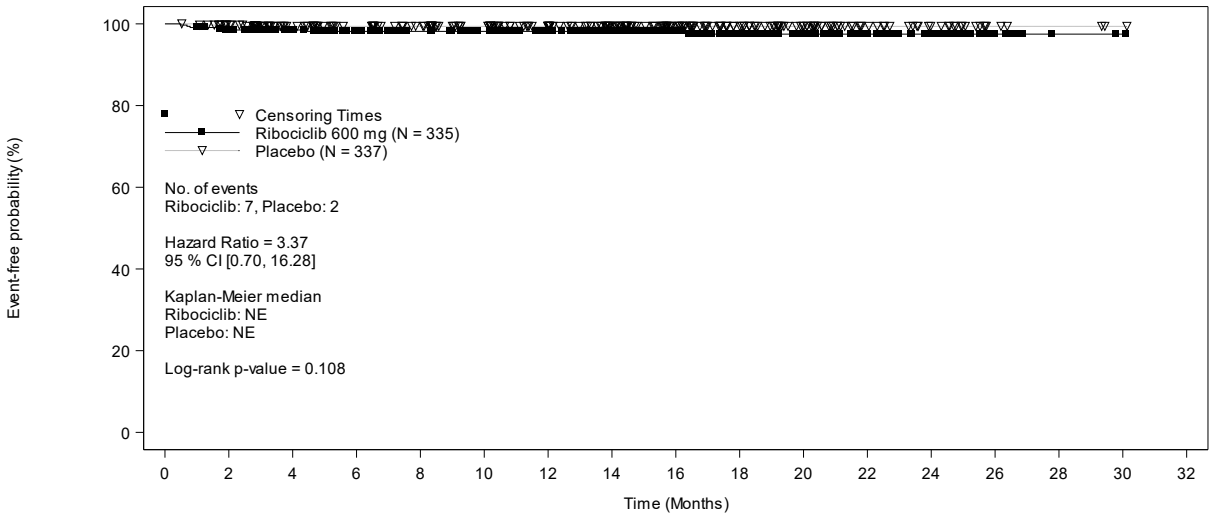
Verträglichkeit	**MONALEESA-7**	
Datenschnitt 20. August 2017	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 335)**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 337)**
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	7/335 (2,1)	2/337 (0,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI][*]	3,37 [0,70; 16,28]	
p-Wert[**]	0,108	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	13/335 (3,9)	4/337 (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][*]	2,82 [0,91; 8,67]	
p-Wert[**]	0,060	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	14/335 (4,2)	5/337 (1,5)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [27,3; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI][*]	2,26 [0,80; 6,38]	
p-Wert[**]	0,112	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	10/335 (3,0)	6/337 (1,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI][*]	1,52 [0,55; 4,19]	
p-Wert[**]	0,415	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	12/335 (3,6)	7/337 (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][*]	1,61 [0,63; 4,10]	
p-Wert[**]	0,313	
Dargestellt sind schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC mit einer Häufigkeit von ≥ 2 % in mindestens einem Behandlungsarm		

Verträglichkeit	**MONALEESA-7**	
Datenschnitt 20. August 2017	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 335)**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 337)**

[*] Hazard Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein), vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein) und dem endokrinen Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin).

[**] p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Tests stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein), vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein) und dem endokrinen Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin).

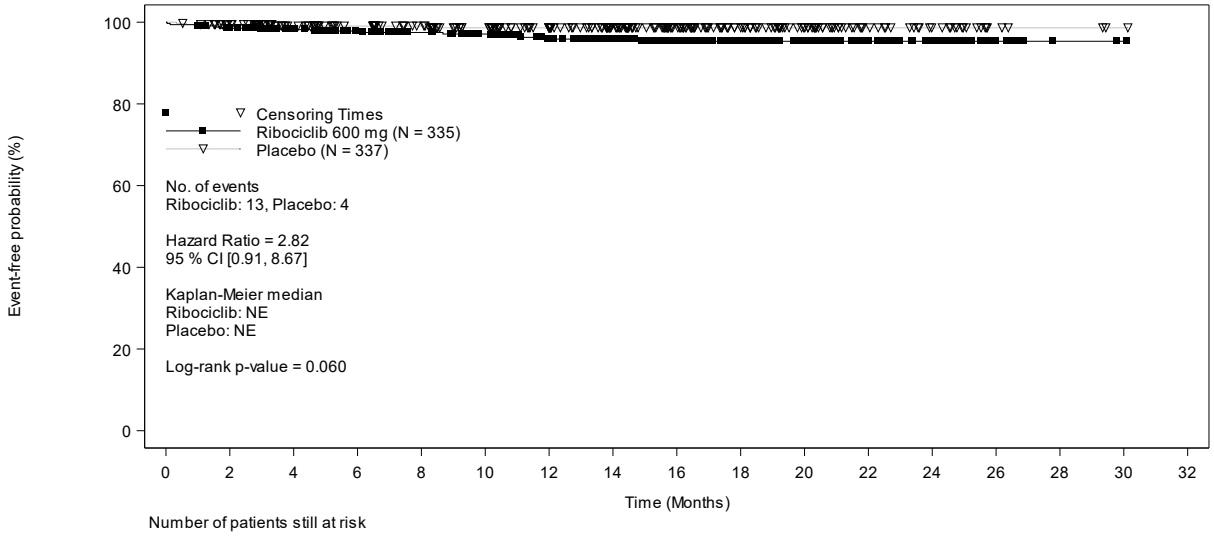
Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall; n, Anzahl der Patientinnen mit einem Ereignis, N, Anzahl der Patientinnen in der Sicherheitspopulation; n. e., nicht erreicht; NSAI, nichtsteroidale Aromatasehemmer; SOC, System Organ Class



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32
Ribociclib 600 mg	335	322	293	273	258	245	229	194	152	107	83	52	32	8	2	1	0
Placebo	337	326	270	248	231	206	177	147	110	79	54	29	18	5	3	1	0

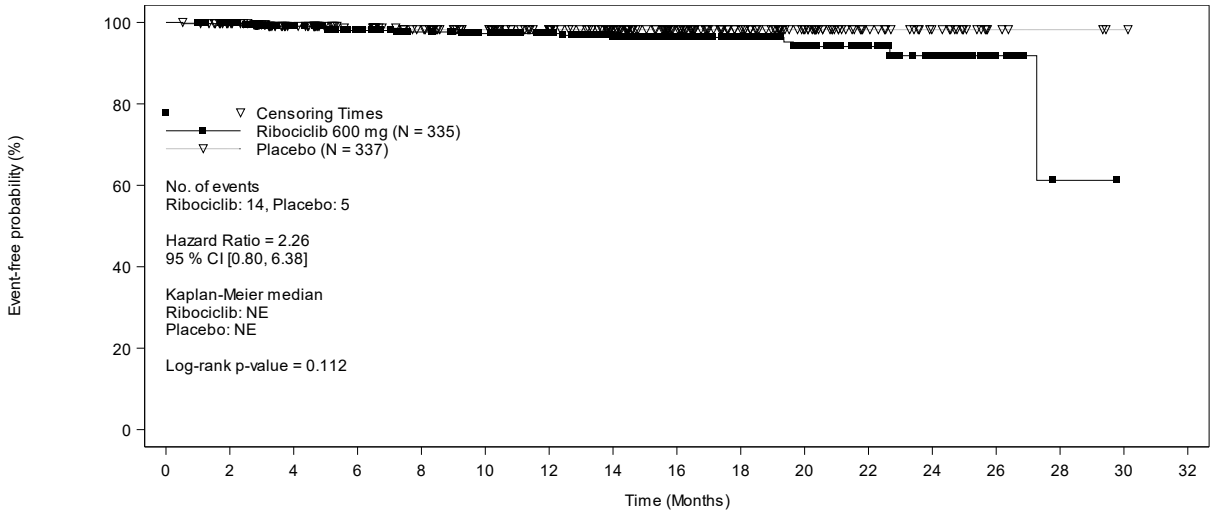
Abbildung 4-198: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32
Ribociclib 600 mg	335	324	294	274	258	244	225	194	151	107	83	51	31	8	2	1	0
Placebo	337	324	270	248	231	206	177	147	110	79	54	29	18	5	3	1	0

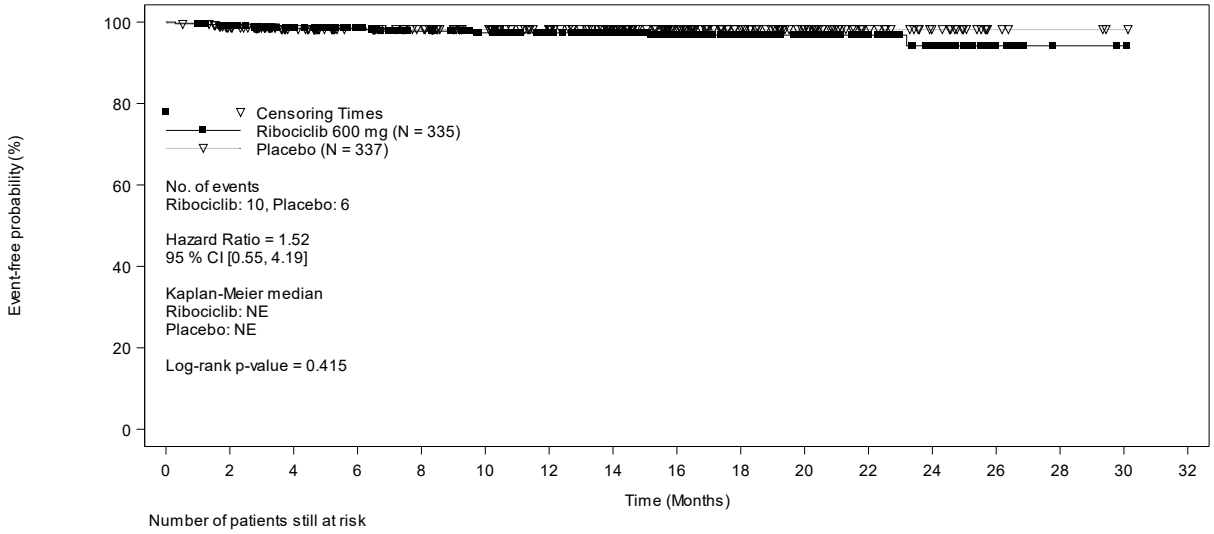
Abbildung 4-199: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32
Ribociclib 600 mg	335	327	295	273	257	243	227	189	150	106	80	51	32	8	1	0	0
Placebo	337	326	269	246	228	203	175	146	110	79	54	29	18	5	3	1	0

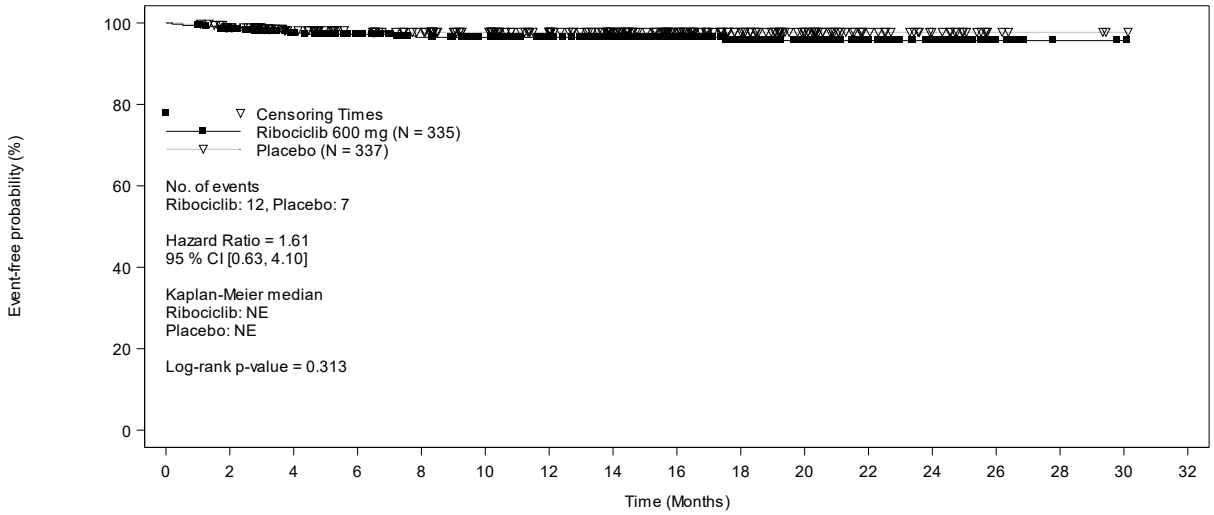
Abbildung 4-200: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32
Ribociclib 600 mg	335	324	294	276	258	244	229	193	152	107	83	52	31	8	2	1	0
Placebo	337	322	269	247	230	206	177	147	110	79	54	29	18	5	3	1	0

Abbildung 4-201: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32
Ribociclib 600 mg	335	323	291	273	256	243	227	192	152	107	83	51	32	8	2	1	0
Placebo	337	324	269	247	230	206	177	147	110	79	54	29	18	5	3	1	0

Abbildung 4-202: 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 4-122: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch[+] führten, nach SOC

Verträglichkeit	**MONALEESA-7**	
Datenschnitt 20. August 2017	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 335)**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 337)**
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Untersuchungen		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	11/335 (3,3)	5/337 (1,5)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI][*]	1,97 [0,68; 5,69]	
p-Wert[**]	0,202	

Dargestellt sind unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC mit mit einer Häufigkeit von ≥ 2 % in mindestens einem Behandlungsarm

Therapieabbruch war definiert als Beendigung der Therapie mit Ribociclib bzw. Placebo, eine alleinige Beendigung der Tamoxifen/NSAI-Behandlung war im Rahmen der Studie nicht gestattet.

[*] Hazard Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein), vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein) und dem endokrinen Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin).

[**] p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Tests stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein), vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein) und dem endokrinen Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin).

Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall; n, Anzahl der Patientinnen mit einem Ereignis, N, Anzahl der Patientinnen in der Sicherheitspopulation; n. e., nicht erreicht; NSAI, nichtsteroidale Aromatasehemmer; SOC, System Organ Class

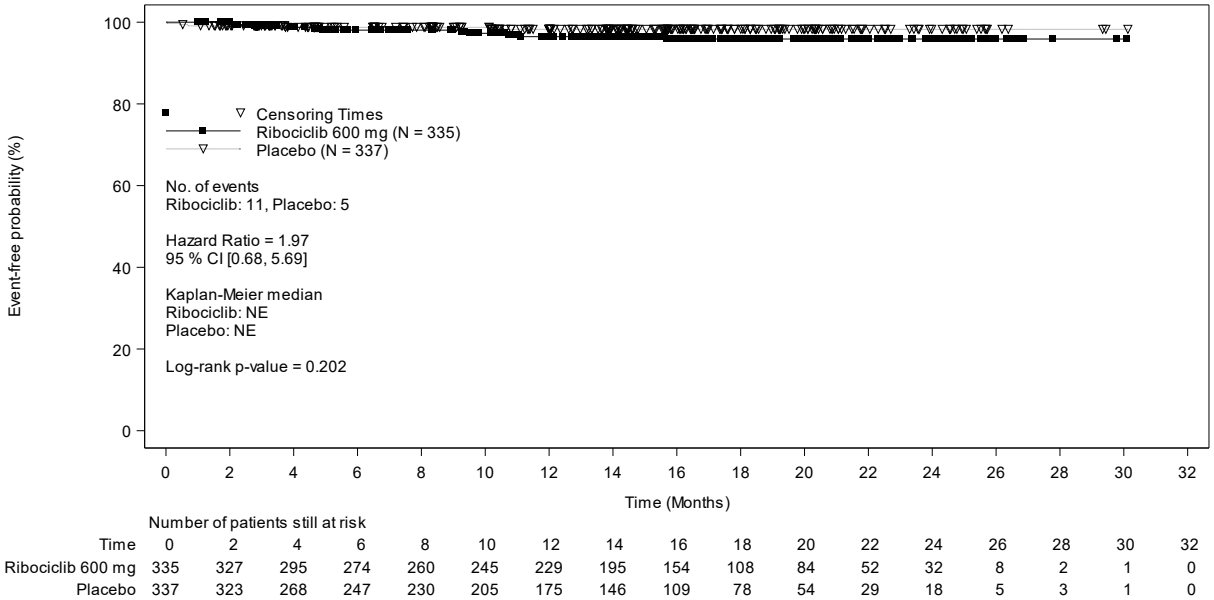


Abbildung 4-203: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Untersuchungen (SOC, Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-123: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch[+] führten, nach PT

Verträglichkeit	**MONALEESA-7**	
Datenschnitt 20. August 2017	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 335)**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 337)**
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Alaninaminotransferase erhöht		
Patientinnen mit Ereignis (n, %)	8/335 (2,4)	2/337 (0,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
Hazard Ratio [95%-KI][*]	3,69 [0,78; 17,42]	
p-Wert[**]	0,077	

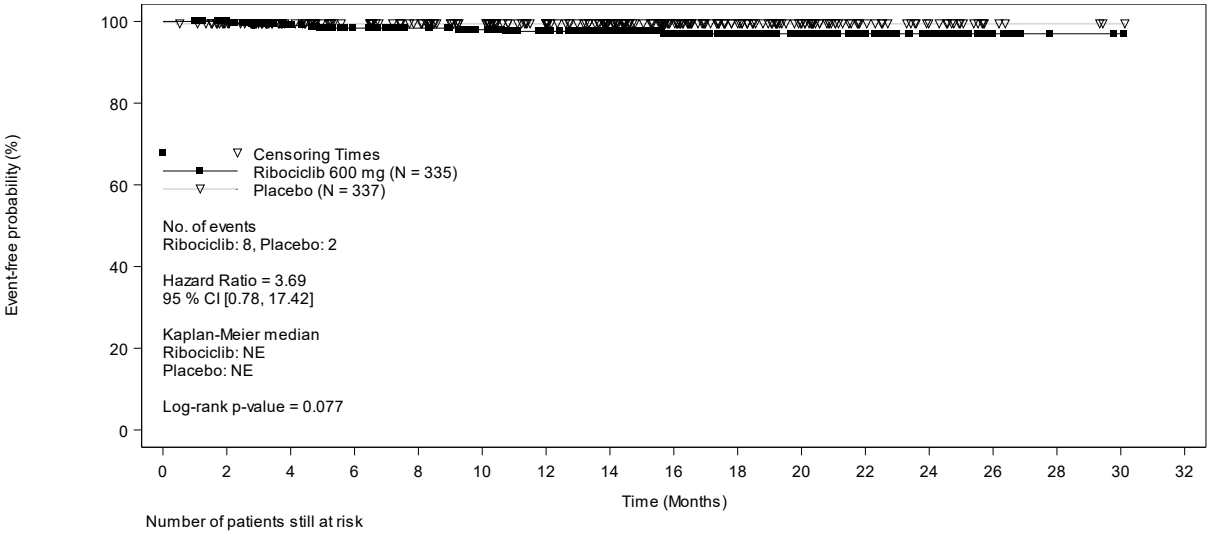
Dargestellt sind unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, mit einer Häufigkeit von ≥ 2 % in mindestens einem Behandlungsarm

Therapieabbruch war definiert als Beendigung der Therapie mit Ribociclib bzw. Placebo, eine alleinige Beendigung der Tamoxifen/NSAI-Behandlung war im Rahmen der Studie nicht gestattet.

[*] Hazard Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein), vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein) und dem endokrinen Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin).

[**] p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Tests stratifiziert nach dem Vorhandensein von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja vs. nein), vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation (ja vs. nein) und dem endokrinen Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin).

Verträglichkeit	**MONALEESA-7**	
Datenschnitt 20. August 2017	**Ribociclib + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 335)**	**Placebo + Goserelin + Tamoxifen/NSAI (N = 337)**
Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall; n, Anzahl der Patientinnen mit einem Ereignis, N, Anzahl der Patientinnen in der Sicherheitspopulation; n. e., nicht erreicht; NSAI, nichtsteroidale Aromatasehemmer; PT, Preferred Term		

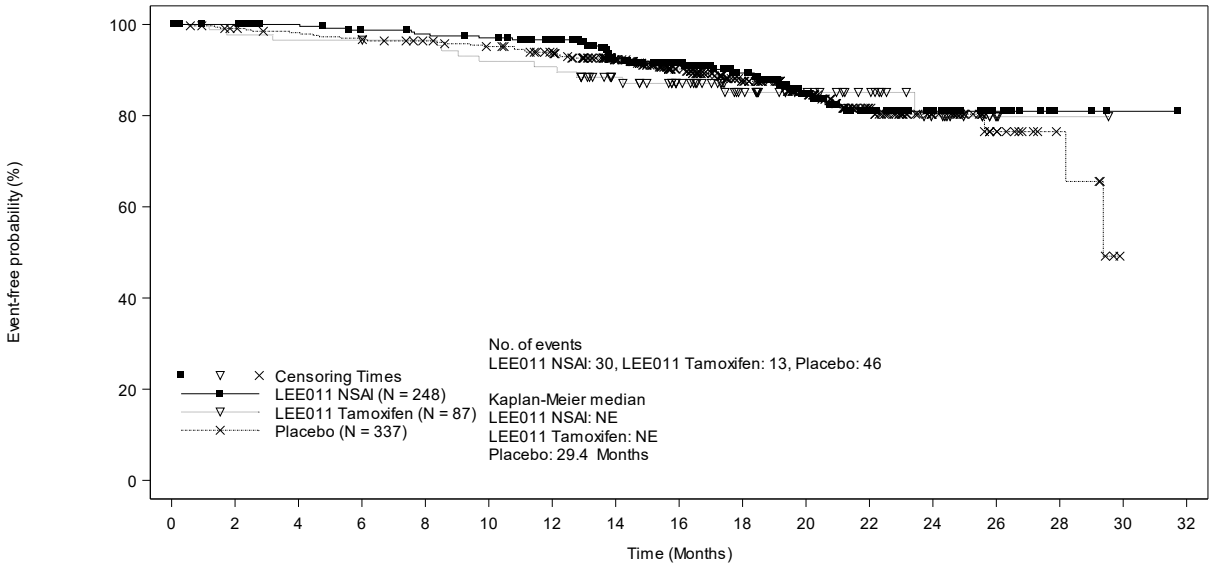


Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32
Ribociclib 600 mg	335	327	295	274	260	246	231	196	154	108	84	52	32	8	2	1	0
Placebo	337	324	269	247	230	205	176	146	109	78	54	29	18	5	3	1	0

Abbildung 4-204: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Alaninaminotransferase erhöht (PT, Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

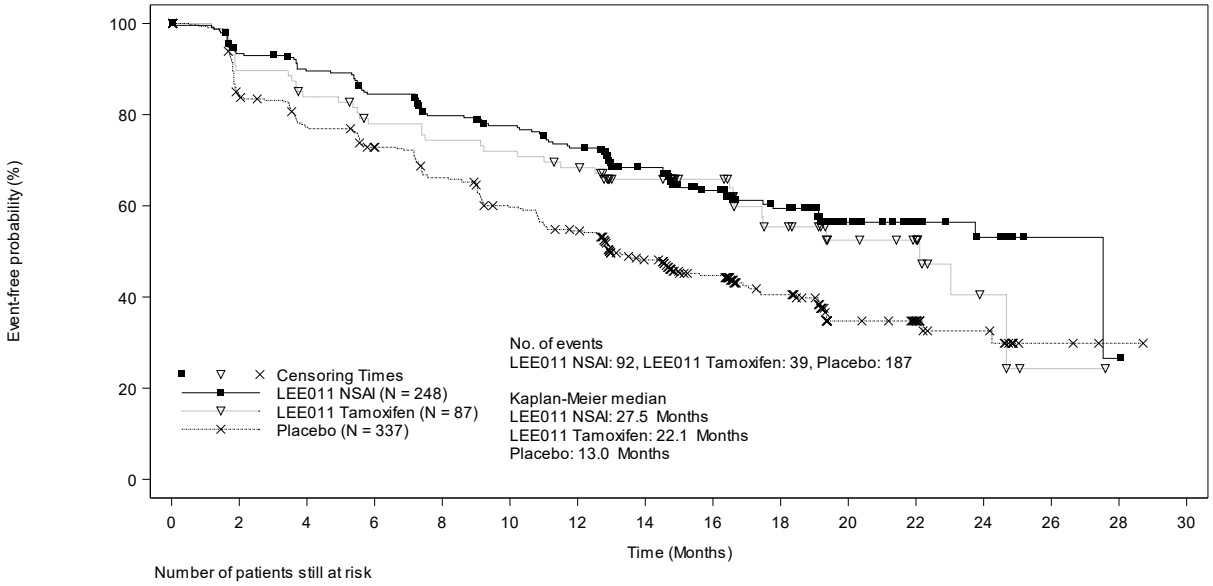
Anhang 4-H: Sensitivitätsanalysen zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners im Interventionsarm der Studie – Kaplan-Meier-Kurven



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32
LEE011 NSAI	248	245	241	235	232	229	220	186	152	112	80	50	27	11	3	1	0
LEE011 Tamoxifen	87	85	84	84	83	79	78	66	55	39	29	22	13	3	1	0	0
Placebo	337	330	325	321	314	307	296	247	190	143	104	63	36	16	7	0	0

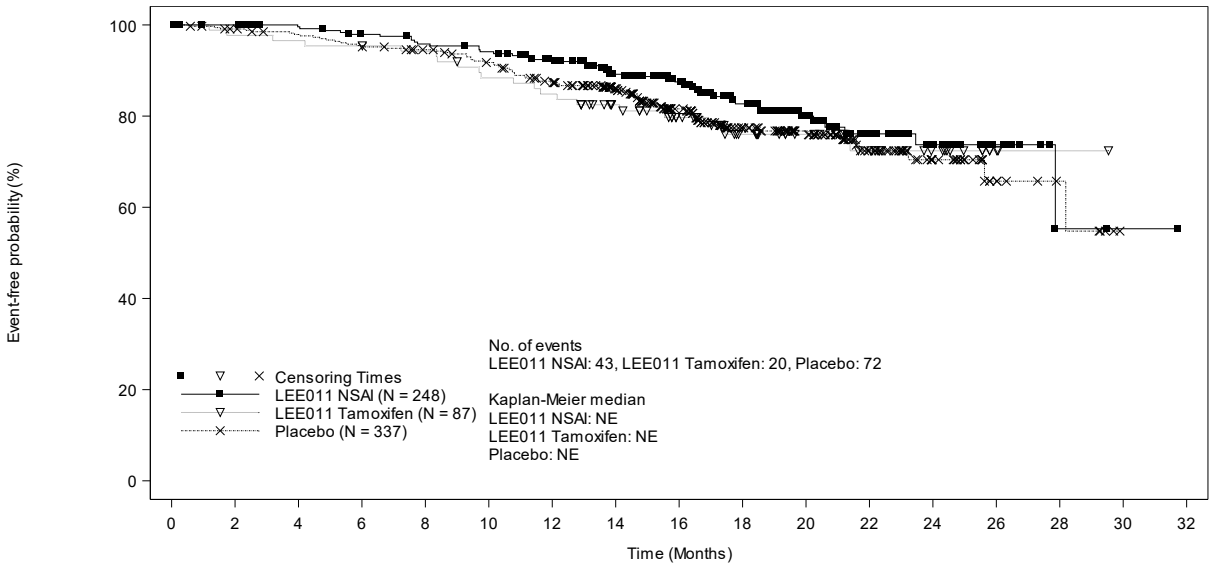
Abbildung 4-205: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ribociclib + NSAI, Ribociclib + Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30
LEE011 NSAI	248	223	212	199	183	175	163	132	100	66	38	27	15	2	1	0
LEE011 Tamoxifen	87	78	72	65	62	60	56	46	36	24	16	13	5	1	0	0
Placebo	337	273	248	230	207	183	165	124	94	62	31	24	13	3	1	0

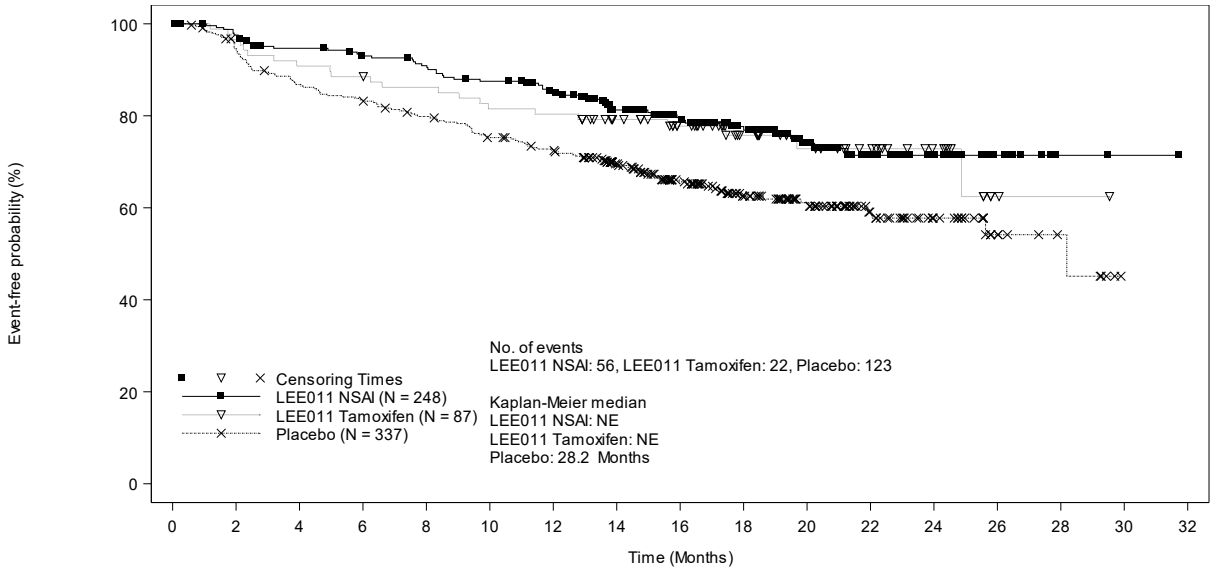
Abbildung 4-206: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ribociclib + NSAI, Ribociclib + Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32
LEE011 NSAI	248	245	240	233	227	222	211	179	146	103	76	46	25	10	2	1	0
LEE011 Tamoxifen	87	85	84	83	81	75	72	61	50	35	26	19	12	3	1	0	0
Placebo	337	330	323	315	306	293	273	230	171	122	91	54	29	11	6	0	0

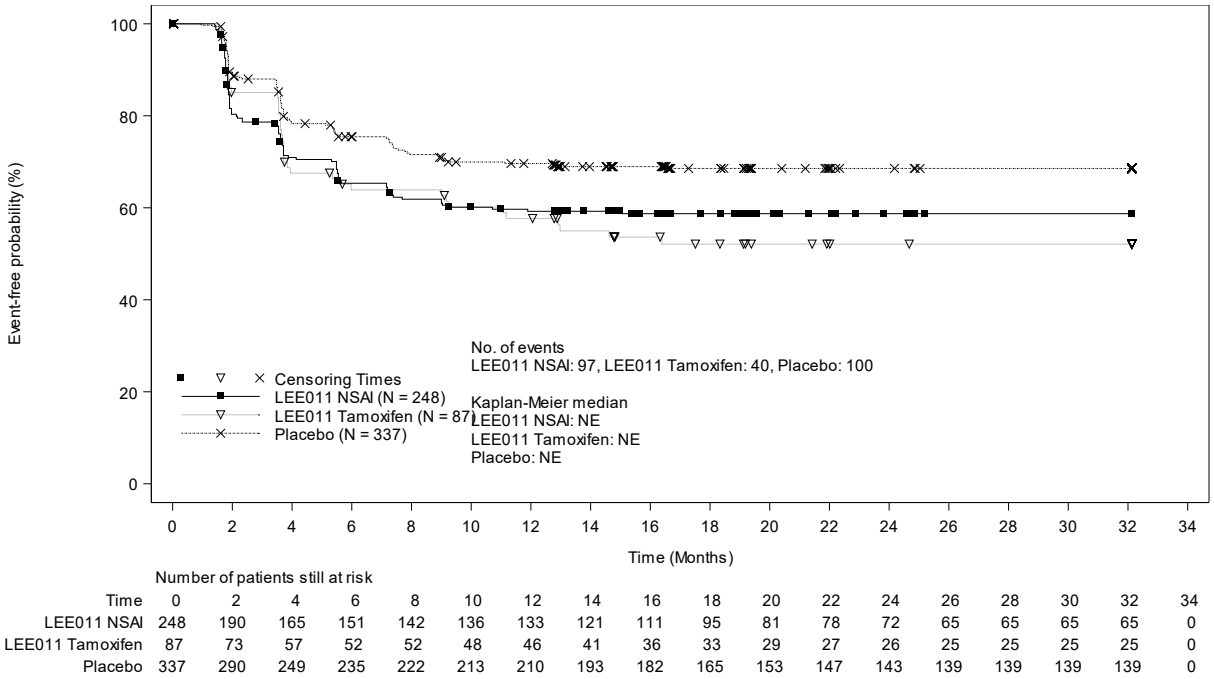
Abbildung 4-207: Sensitivitätsanalyse: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben unter Einschluss der nachfolgenden Therapielinie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ribociclib + NSAI, Ribociclib + Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32
LEE011 NSAI	248	239	228	221	215	206	196	166	134	99	71	43	24	9	2	1	0
LEE011 Tamoxifen	87	84	79	77	74	70	69	59	49	34	25	19	11	2	1	0	0
Placebo	337	315	288	277	262	245	233	192	145	106	78	45	27	11	6	0	0

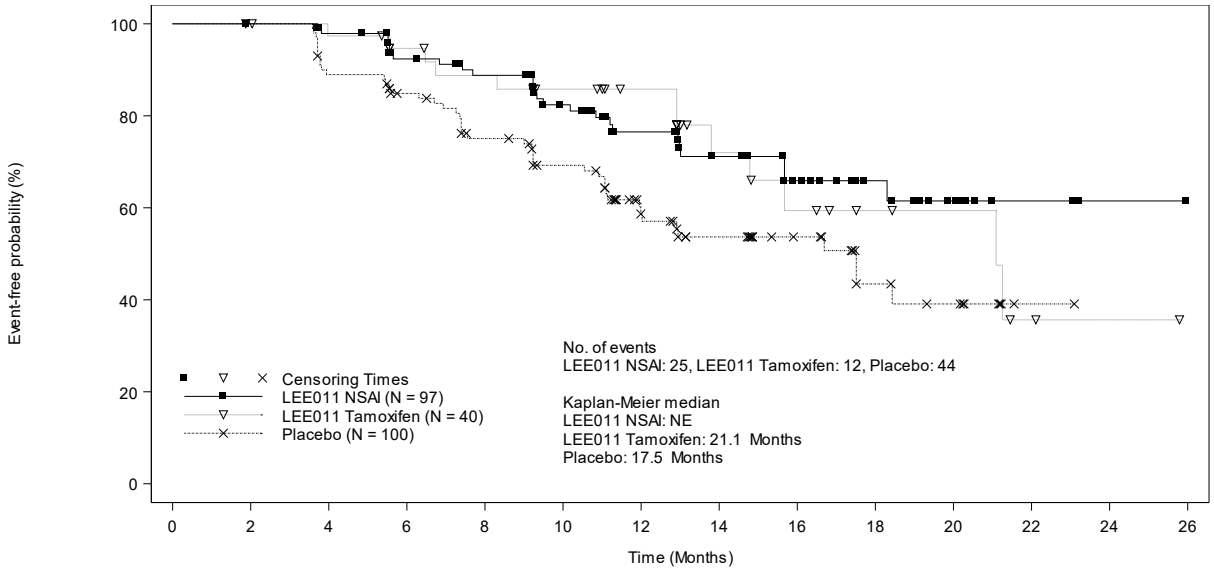
Abbildung 4-208: Sensitivitätsanalyse: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ribociclib + NSAI, Ribociclib + Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34
LEE011 NSAI	248	190	165	151	142	136	133	121	111	95	81	78	72	65	65	65	65	0
LEE011 Tamoxifen	87	73	57	52	52	48	46	41	36	33	29	27	26	25	25	25	25	0
Placebo	337	290	249	235	222	213	210	193	182	165	153	147	143	139	139	139	139	0

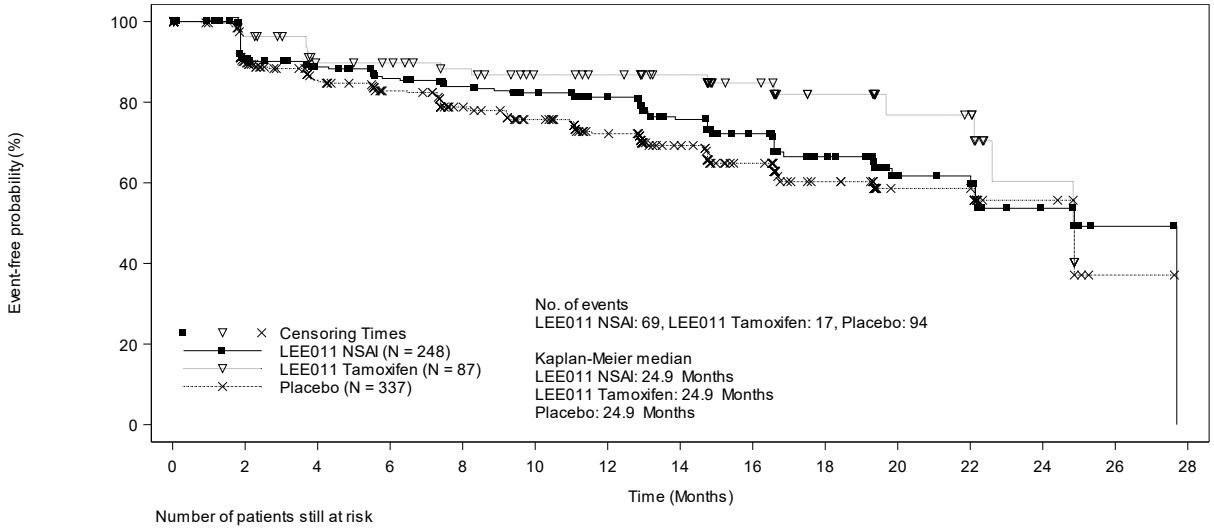
Abbildung 4-209: Sensitivitätsanalyse: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Tumoransprechen: Zeit bis zum ersten Ansprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ribociclib + NSAI, Ribociclib + Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
LEE011 NSAI	97	96	92	80	74	61	47	37	23	15	9	3	1	0
LEE011 Tamoxifen	40	39	37	33	30	26	22	12	9	6	5	2	1	0
Placebo	100	100	88	79	67	57	37	28	20	11	8	1	0	0

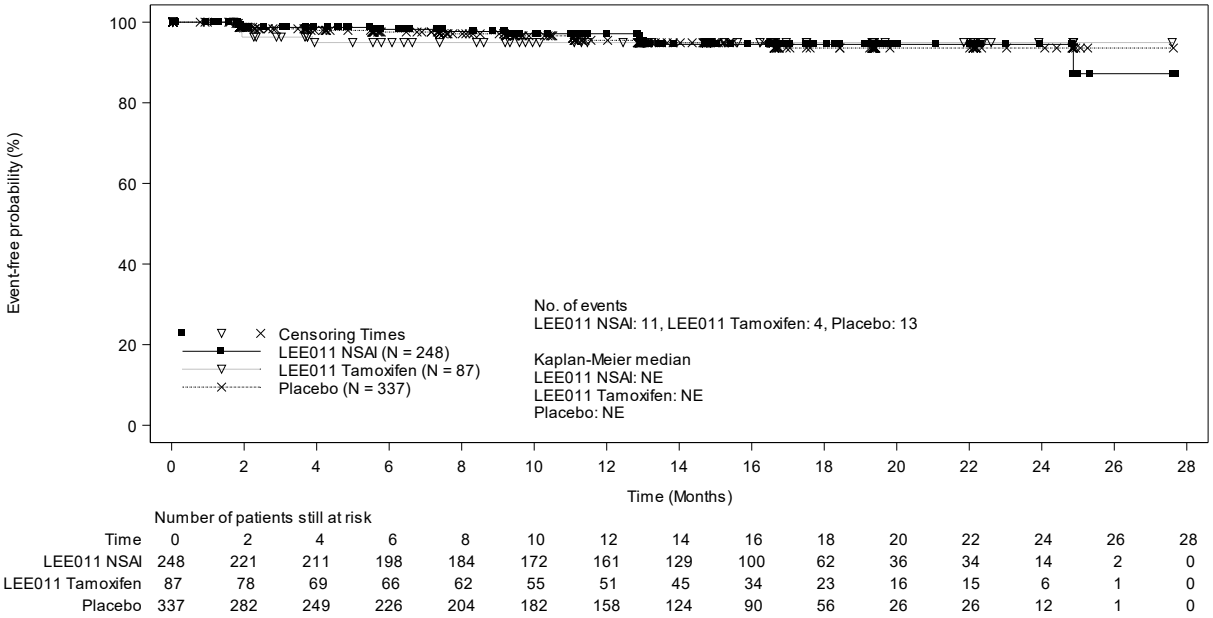
Abbildung 4-210: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Tumoransprechen: Dauer des Ansprechens“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ribociclib + NSAI, Ribociclib + Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
LEE011 NSAI	248	205	191	177	163	155	145	113	85	54	32	30	13	2	0
LEE011 Tamoxifen	87	78	66	64	59	52	49	43	32	22	15	14	6	0	0
Placebo	337	267	232	211	181	162	135	101	70	42	21	21	8	1	0

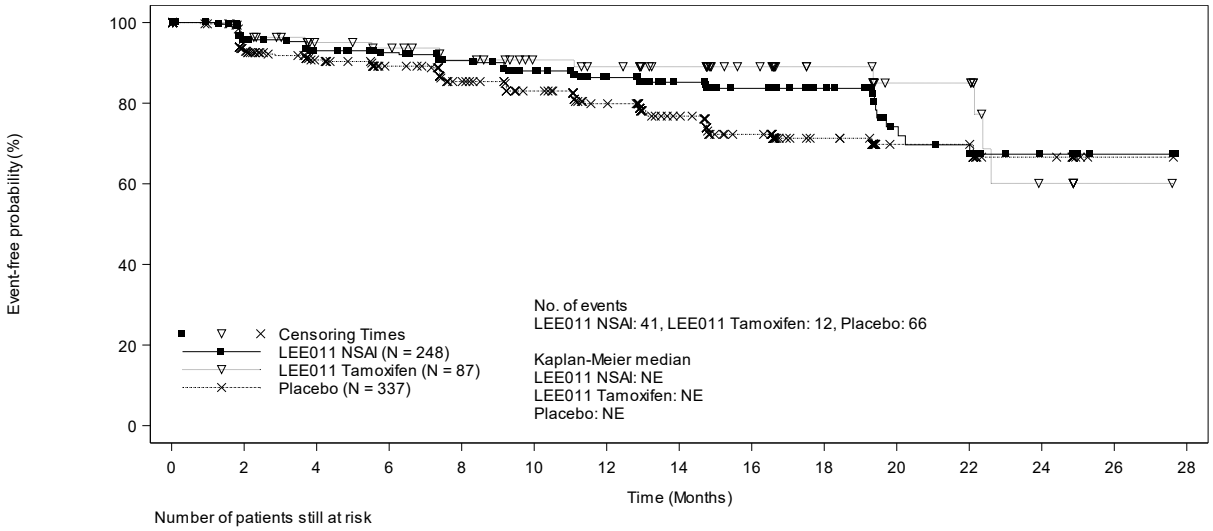
Abbildung 4-211: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Fatigue“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ribociclib + NSAI, Ribociclib + Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
LEE011 NSAI	248	221	211	198	184	172	161	129	100	62	36	34	14	2	0
LEE011 Tamoxifen	87	78	69	66	62	55	51	45	34	23	16	15	6	1	0
Placebo	337	282	249	226	204	182	158	124	90	56	26	26	12	1	0

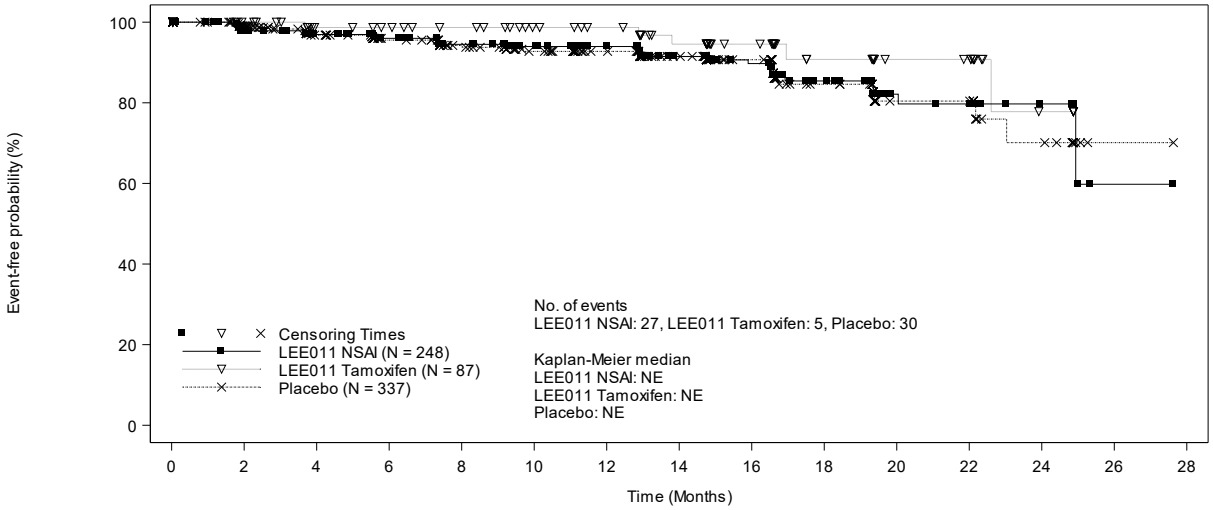
Abbildung 4-212: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Dyspnoe“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ribociclib + NSAI, Ribociclib + Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
LEE011 NSAI	248	218	202	191	179	166	152	121	93	60	33	30	13	2	0
LEE011 Tamoxifen	87	79	70	67	61	54	51	44	33	23	15	15	6	1	0
Placebo	337	272	242	221	190	170	145	112	81	50	23	23	10	1	0

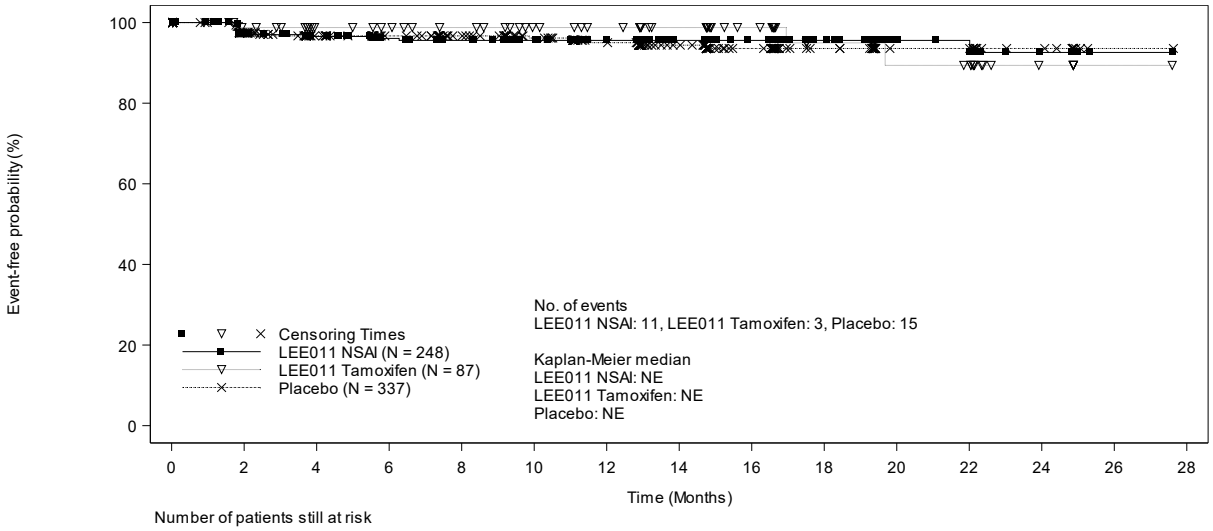
Abbildung 4-213: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Schmerzen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ribociclib + NSAI, Ribociclib + Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
LEE011 NSAI	248	223	210	198	182	171	161	127	98	59	34	32	14	1	0
LEE011 Tamoxifen	87	80	70	67	63	56	52	43	33	22	15	14	5	0	0
Placebo	337	283	248	224	201	179	155	120	88	53	26	26	12	1	0

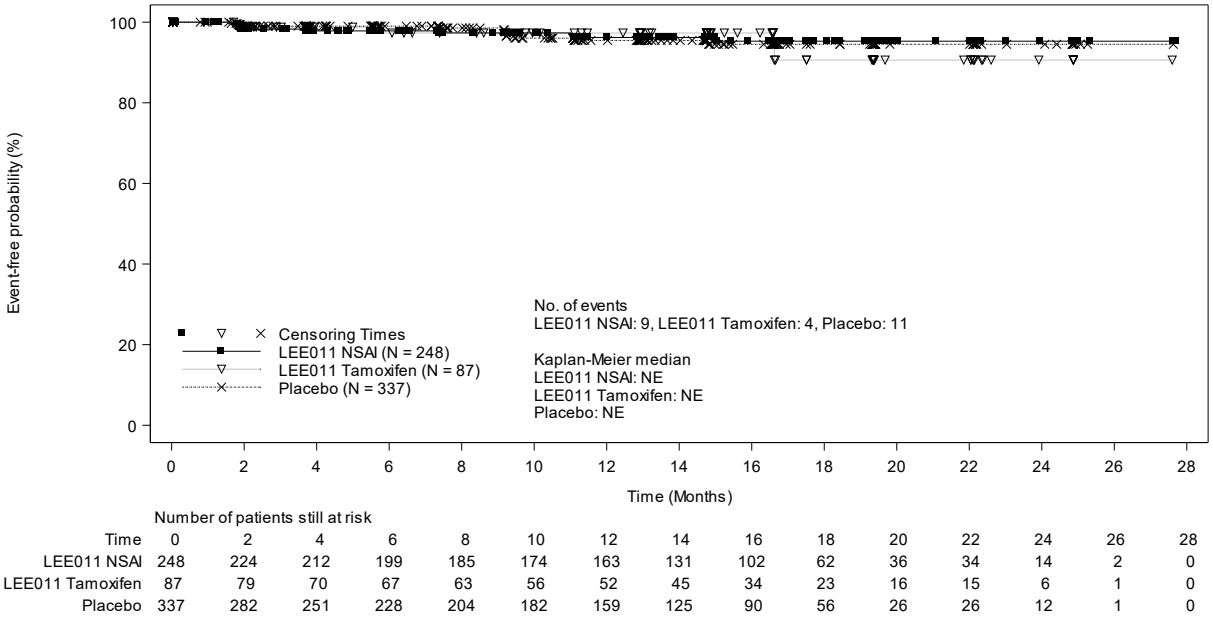
Abbildung 4-214: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Schlaflosigkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ribociclib + NSAI, Ribociclib + Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7



Number of patients still at risk

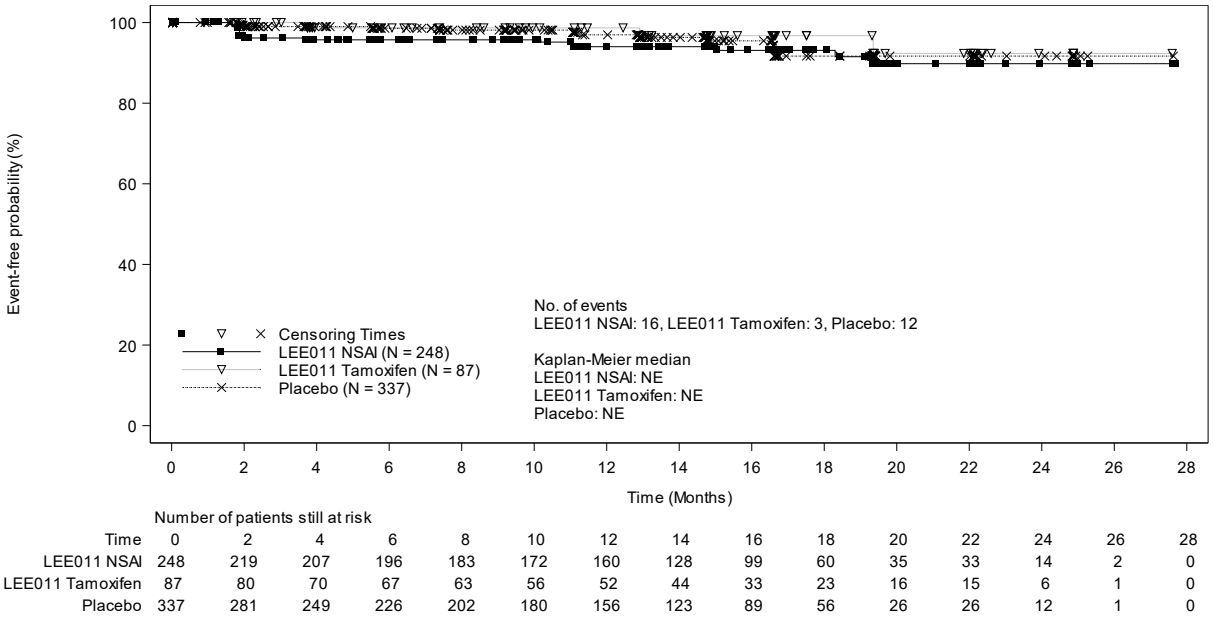
Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
LEE011 NSAI	248	219	208	195	183	172	161	128	99	60	34	32	13	1	0
LEE011 Tamoxifen	87	79	70	67	63	56	52	45	34	23	16	15	6	1	0
Placebo	337	279	246	226	203	182	157	123	88	54	26	26	12	1	0

Abbildung 4-215: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Appetitverlust“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ribociclib + NSAI, Ribociclib + Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7



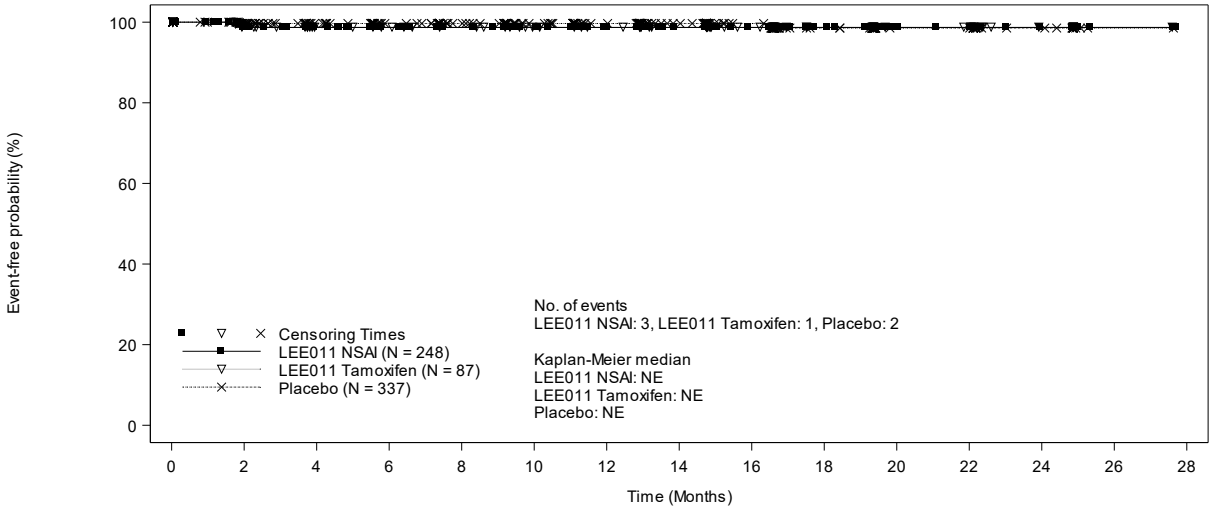
Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
LEE011 NSAI	248	224	212	199	185	174	163	131	102	62	36	34	14	2	0
LEE011 Tamoxifen	87	79	70	67	63	56	52	45	34	23	16	15	6	1	0
Placebo	337	282	251	228	204	182	159	125	90	56	26	26	12	1	0

Abbildung 4-216: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Übelkeit/Erbrechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ribociclib + NSAI, Ribociclib + Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7



Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
LEE011 NSAI	248	219	207	196	183	172	160	128	99	60	35	33	14	2	0
LEE011 Tamoxifen	87	80	70	67	63	56	52	44	33	23	16	15	6	1	0
Placebo	337	281	249	226	202	180	156	123	89	56	26	26	12	1	0

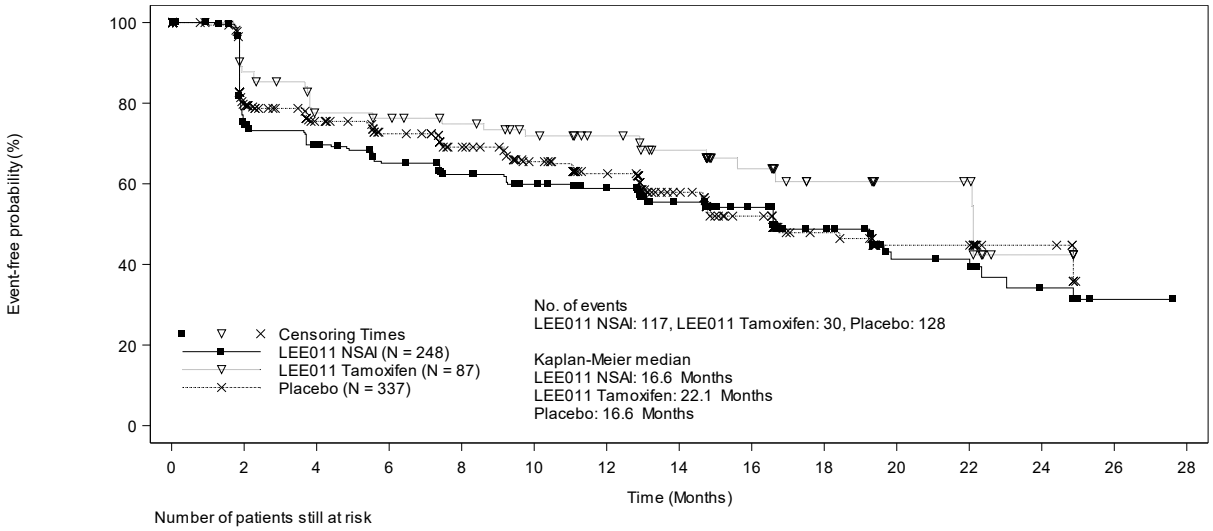
Abbildung 4-217: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Obstipation“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ribociclib + NSAI, Ribociclib + Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
LEE011 NSAI	248	221	210	196	184	173	162	129	101	62	36	34	14	2	0
LEE011 Tamoxifen	87	79	70	67	63	56	52	45	34	23	16	15	6	1	0
Placebo	337	283	250	227	204	181	158	124	89	55	26	26	12	1	0

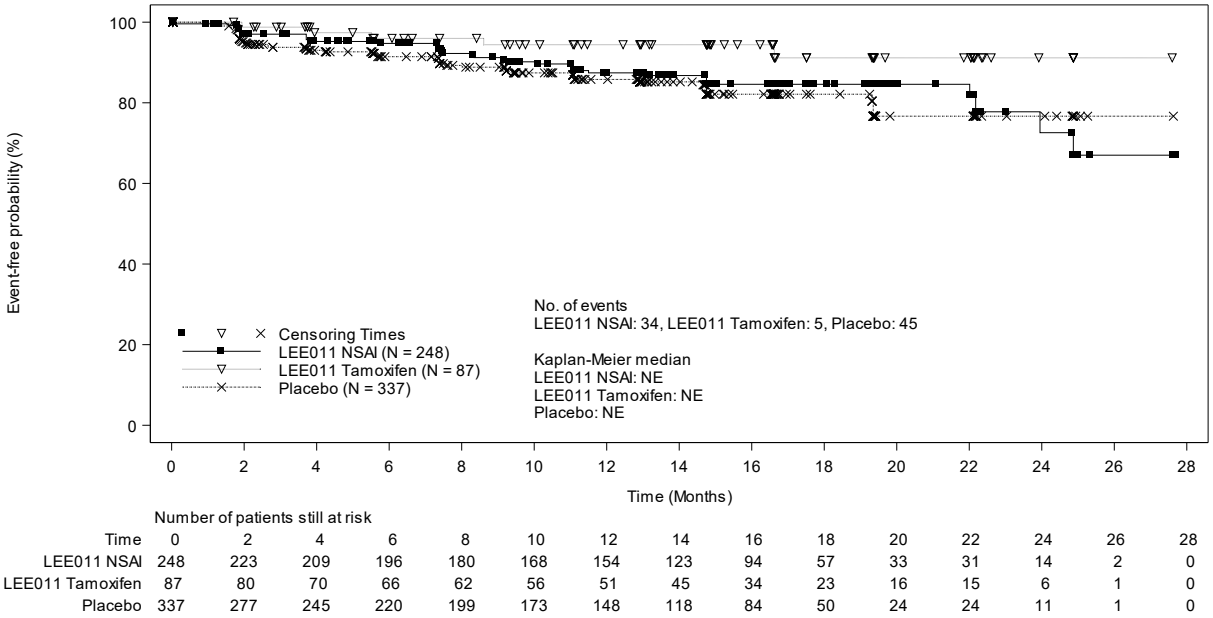
Abbildung 4-218: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30): Diarrhö“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ribociclib + NSAI, Ribociclib + Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
LEE011 NSAI	248	175	157	142	130	121	113	88	67	41	23	22	12	1	0
LEE011 Tamoxifen	87	71	59	57	53	47	42	35	24	16	12	11	3	0	0
Placebo	337	238	204	183	160	138	118	86	60	33	18	18	8	0	0

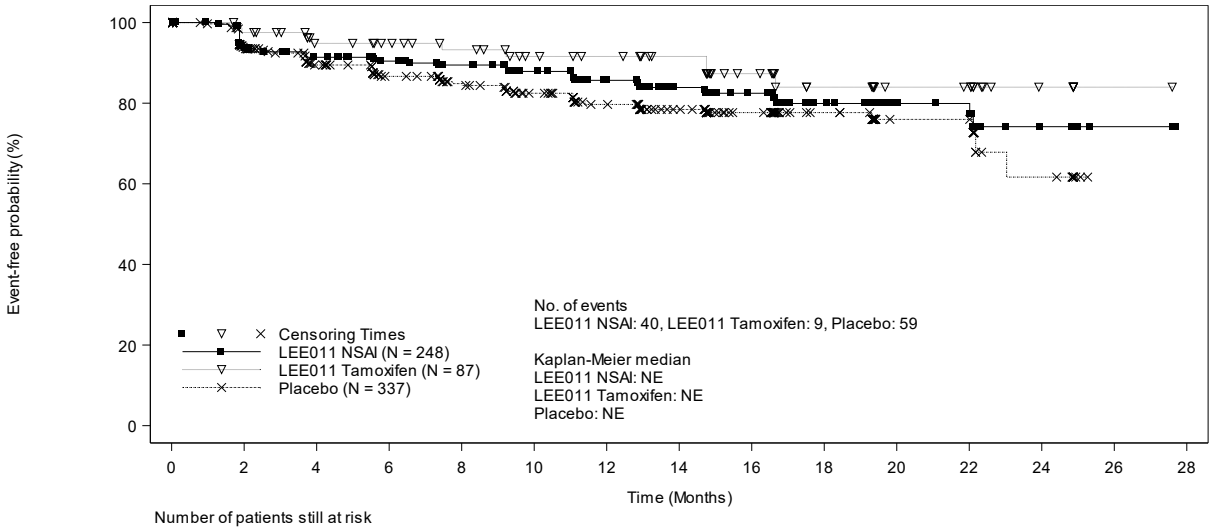
Abbildung 4-219: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23): Nebenwirkung der systematischen Behandlung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ribociclib + NSAI, Ribociclib + Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
LEE011 NSAI	248	223	209	196	180	168	154	123	94	57	33	31	14	2	0
LEE011 Tamoxifen	87	80	70	66	62	56	51	45	34	23	16	15	6	1	0
Placebo	337	277	245	220	199	173	148	118	84	50	24	24	11	1	0

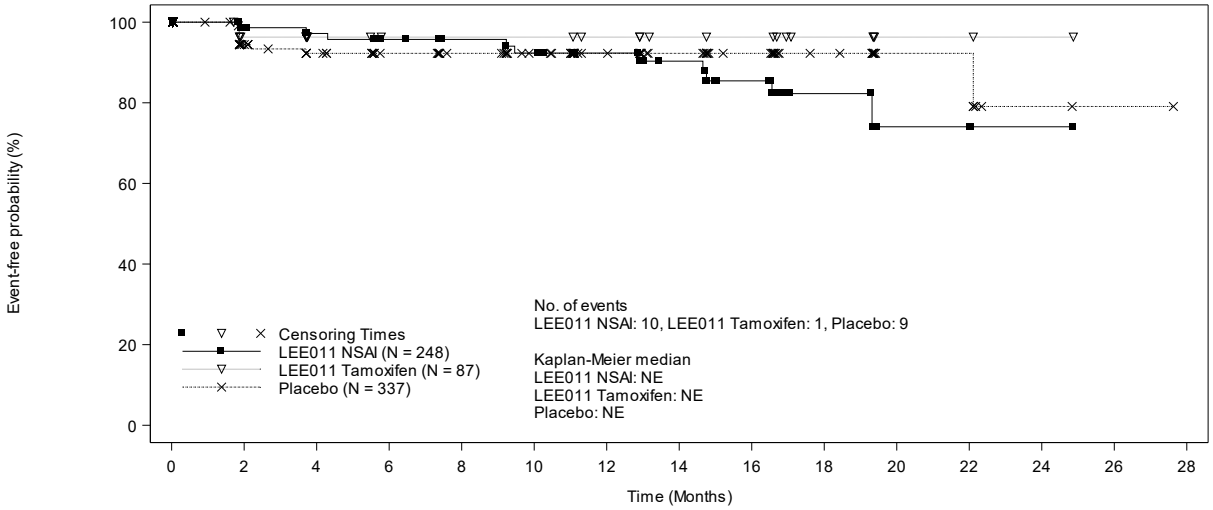
Abbildung 4-220: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23): Brustsymptome“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ribociclib + NSAI, Ribociclib + Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
LEE011 NSAI	248	215	202	189	175	163	149	119	91	56	32	30	14	2	0
LEE011 Tamoxifen	87	79	68	64	59	52	49	43	31	22	15	14	6	1	0
Placebo	337	273	234	205	182	159	135	107	80	49	24	24	10	0	0

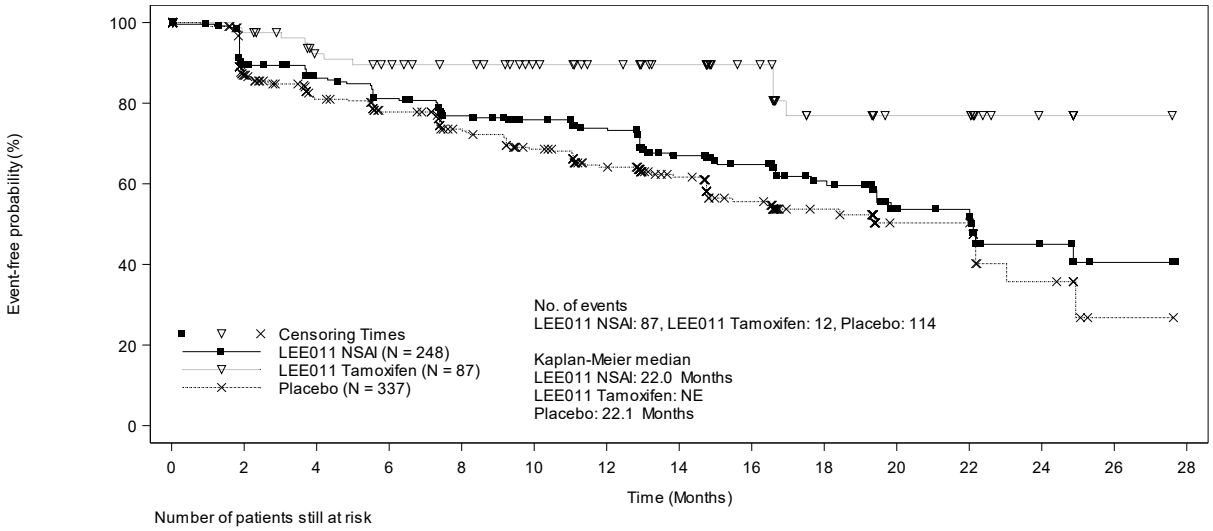
Abbildung 4-221: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23): Armsymptome“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ribociclib + NSAI, Ribociclib + Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
LEE011 NSAI	248	70	66	62	57	54	48	38	29	11	3	3	1	0	0
LEE011 Tamoxifen	87	23	17	15	15	15	13	10	9	5	2	2	1	0	0
Placebo	337	91	80	71	65	56	43	35	26	16	7	7	2	1	0

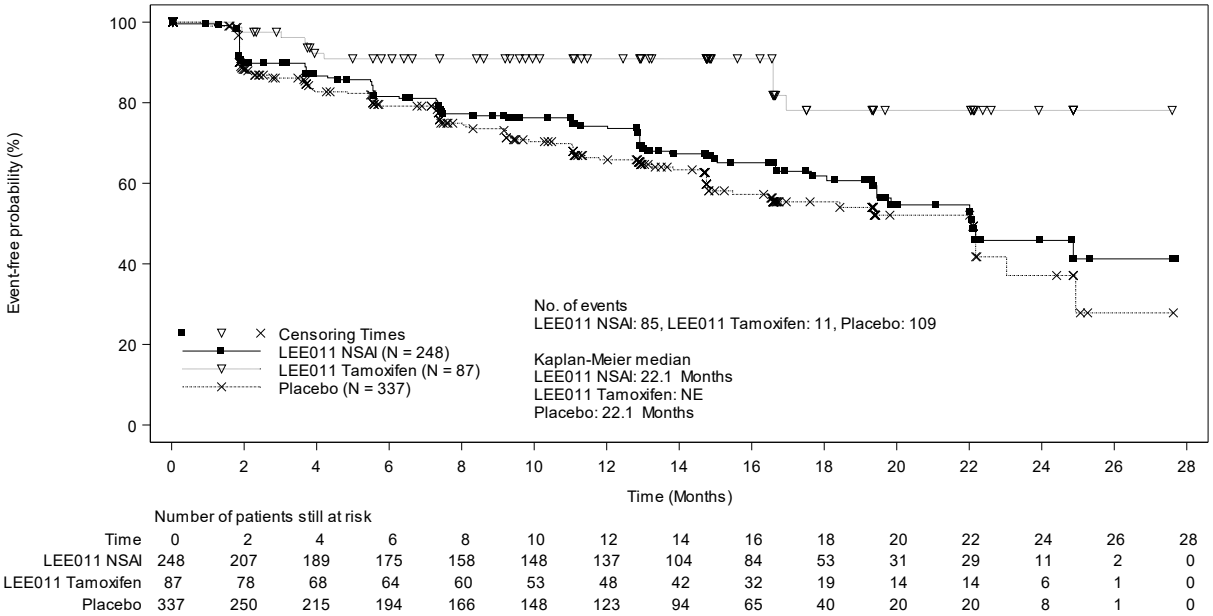
Abbildung 4-222: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23): Belastung durch Haarausfall“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ribociclib + NSAI, Ribociclib + Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7



Number of patients still at risk

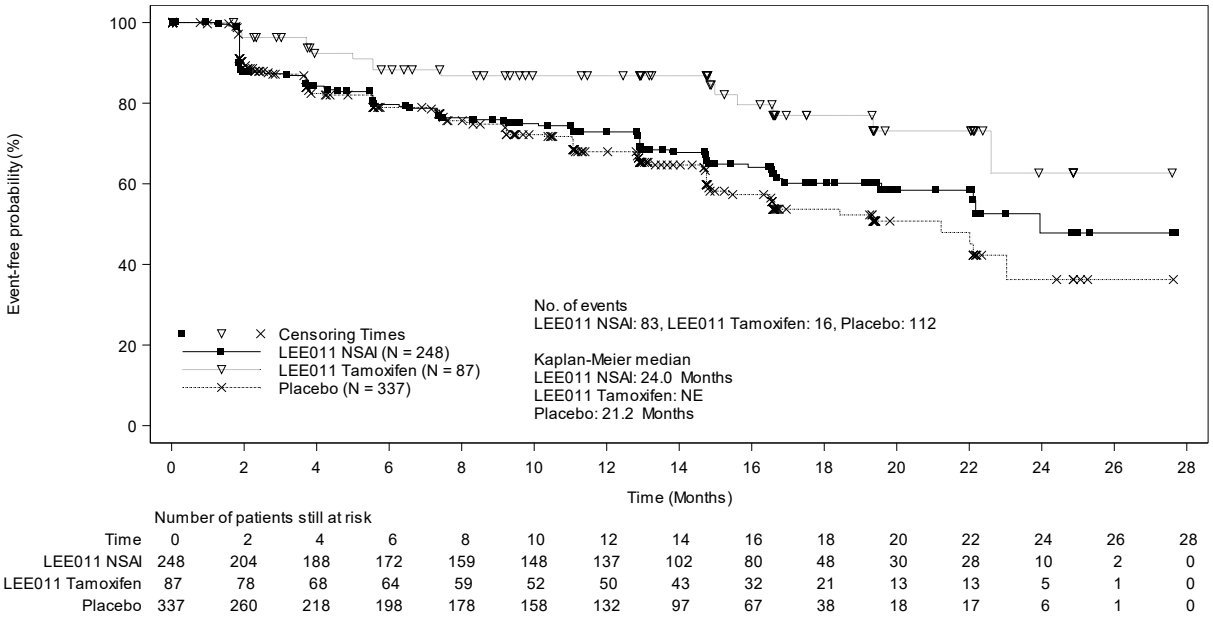
Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
LEE011 NSAI	248	206	188	175	158	148	137	104	84	53	31	29	11	2	0
LEE011 Tamoxifen	87	78	68	64	60	53	48	42	32	19	14	14	6	1	0
Placebo	337	246	210	191	164	146	121	92	63	38	19	19	8	1	0

Abbildung 4-223: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): 7 Punkte-Kriterium“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ribociclib + NSAI, Ribociclib + Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7



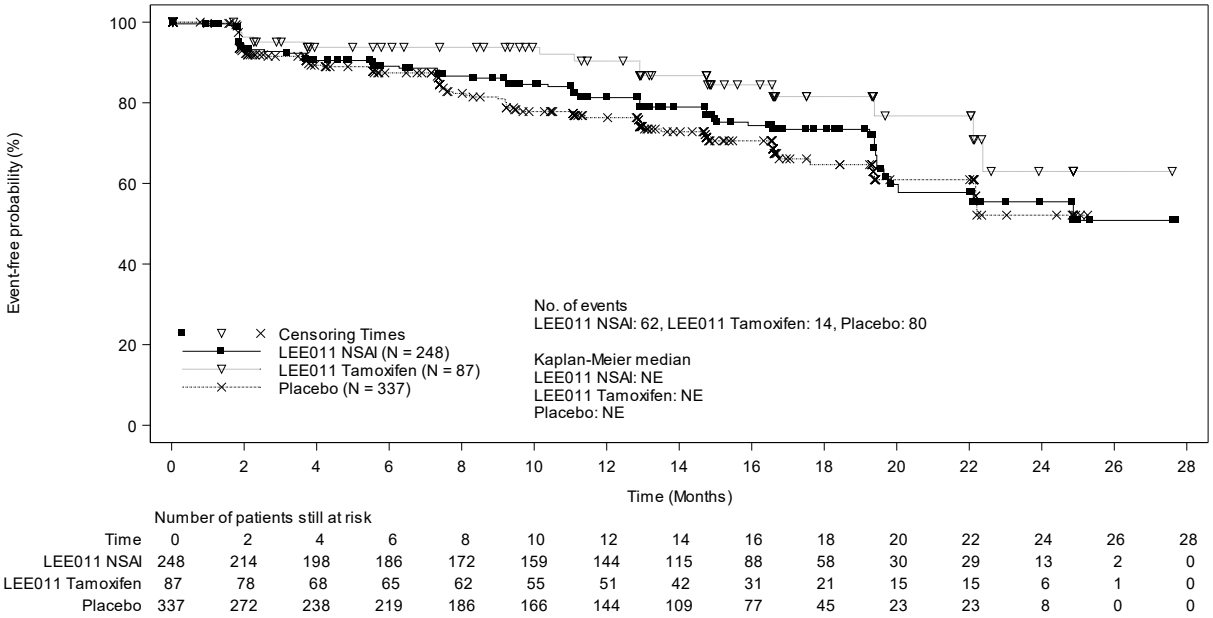
Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
LEE011 NSAI	248	207	189	175	158	148	137	104	84	53	31	29	11	2	0
LEE011 Tamoxifen	87	78	68	64	60	53	48	42	32	19	14	14	6	1	0
Placebo	337	250	215	194	166	148	123	94	65	40	20	20	8	1	0

Abbildung 4-224: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): 10 Punkte-Kriterium“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ribociclib + NSAI, Ribociclib + Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7



Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
LEE011 NSAI	248	204	188	172	159	148	137	102	80	48	30	28	10	2	0
LEE011 Tamoxifen	87	78	68	64	59	52	50	43	32	21	13	13	5	1	0
Placebo	337	260	218	198	178	158	132	97	67	38	18	17	6	1	0

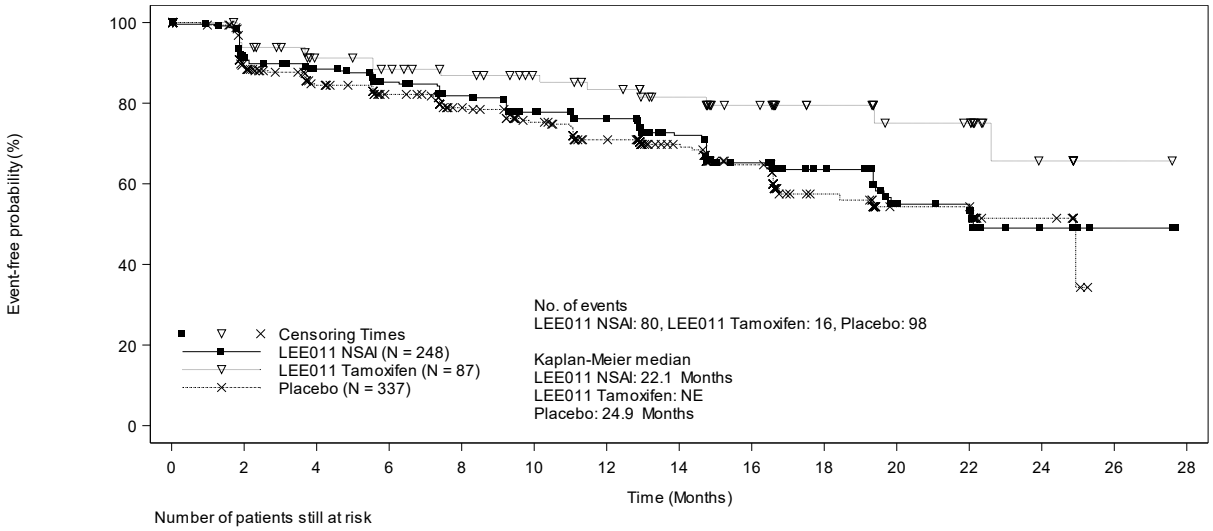
Abbildung 4-225: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Allgemeiner Gesundzustand/Lebensqualität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ribociclib + NSAI, Ribociclib + Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
LEE011 NSAI	248	214	198	186	172	159	144	115	88	58	30	29	13	2	0
LEE011 Tamoxifen	87	78	68	65	62	55	51	42	31	21	15	15	6	1	0
Placebo	337	272	238	219	186	166	144	109	77	45	23	23	8	0	0

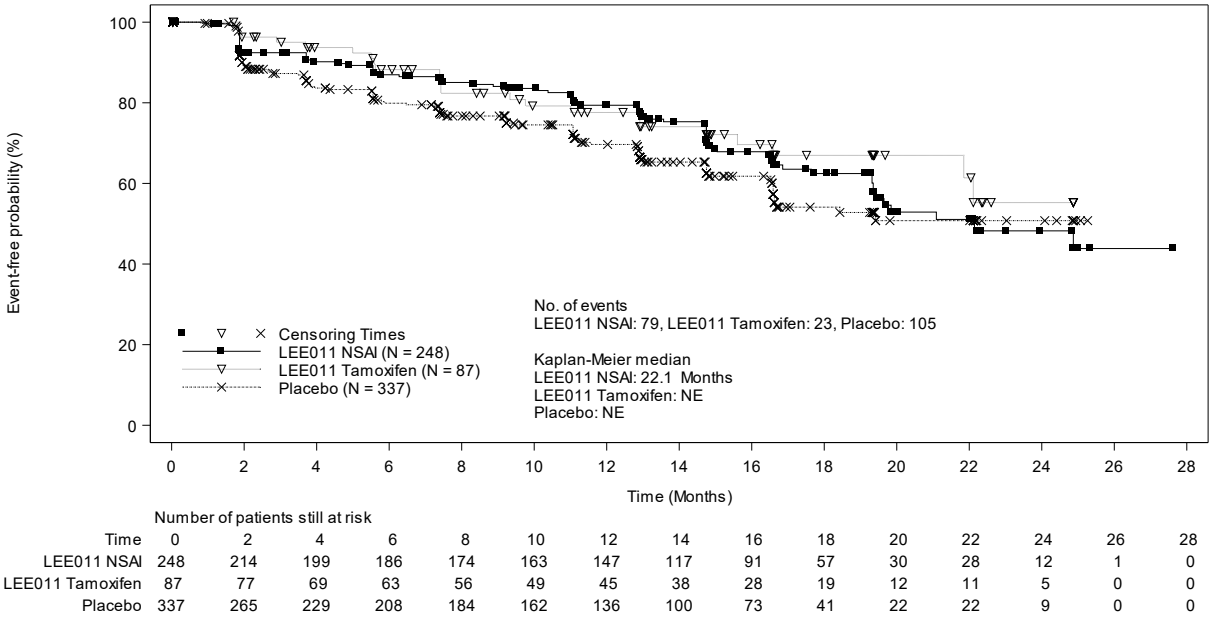
Abbildung 4-226: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Körperliche Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ribociclib + NSAI, Ribociclib + Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
LEE011 NSAI	248	209	195	180	164	148	138	110	83	54	32	30	11	2	0
LEE011 Tamoxifen	87	76	66	62	57	51	47	40	31	22	16	15	6	1	0
Placebo	337	264	230	208	180	161	135	103	71	38	20	20	8	0	0

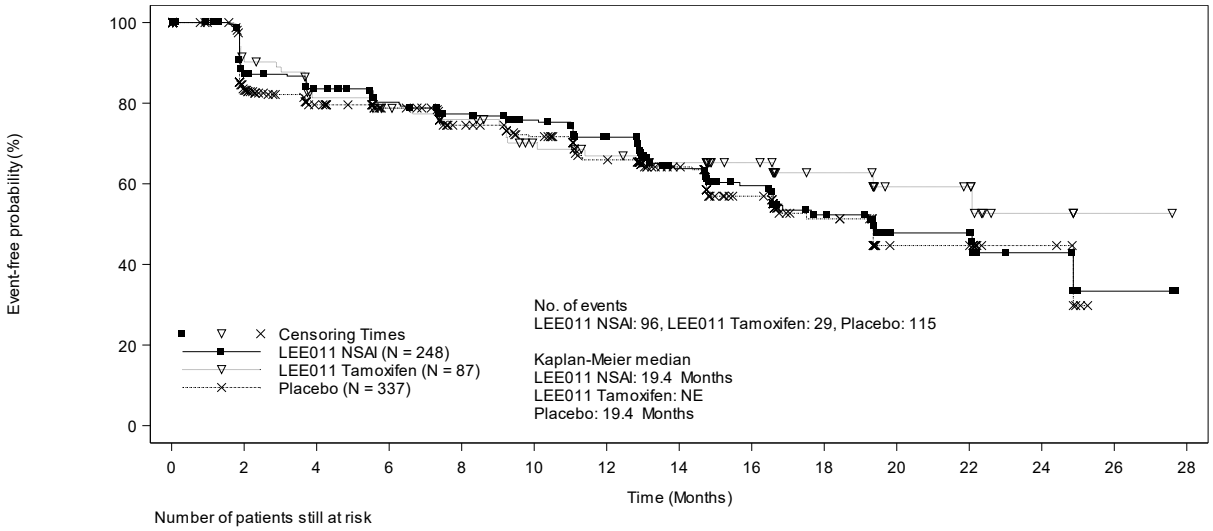
Abbildung 4-227: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Rollenfunktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ribociclib + NSAI, Ribociclib + Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
LEE011 NSAI	248	214	199	186	174	163	147	117	91	57	30	28	12	1	0
LEE011 Tamoxifen	87	77	69	63	56	49	45	38	28	19	12	11	5	0	0
Placebo	337	265	229	208	184	162	136	100	73	41	22	22	9	0	0

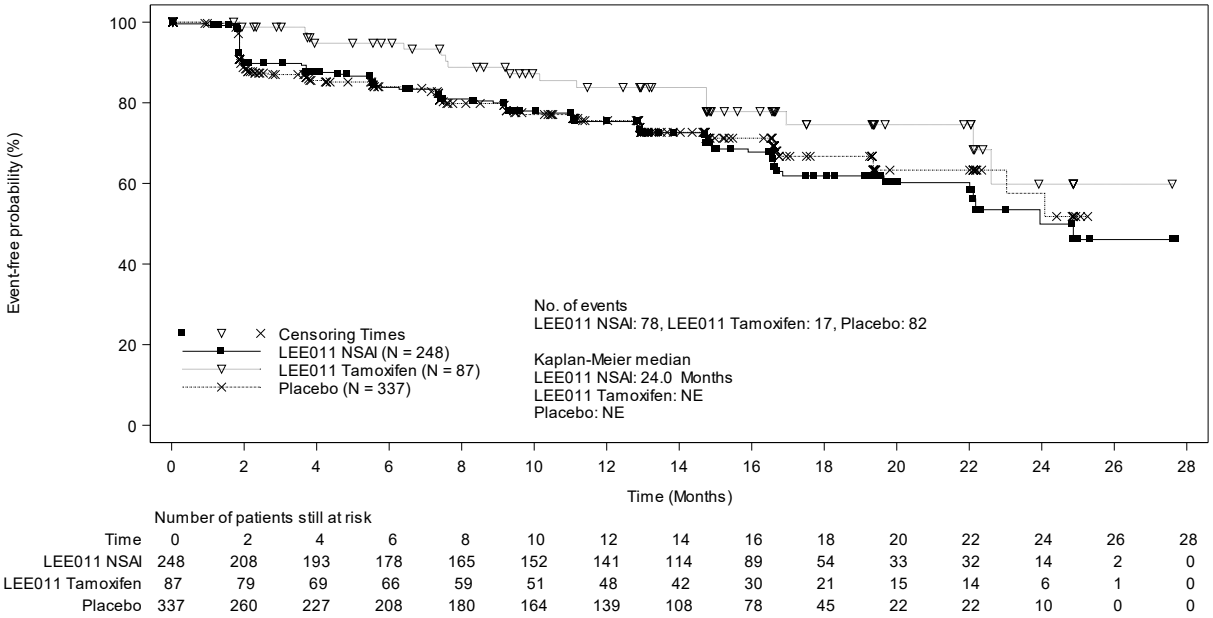
Abbildung 4-228: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Emotionale Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ribociclib + NSAI, Ribociclib + Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
LEE011 NSAI	248	198	183	167	154	145	130	97	76	44	22	22	10	2	0
LEE011 Tamoxifen	87	74	62	58	54	45	41	35	28	19	12	11	4	1	0
Placebo	337	246	212	193	164	148	122	96	64	37	19	19	8	0	0

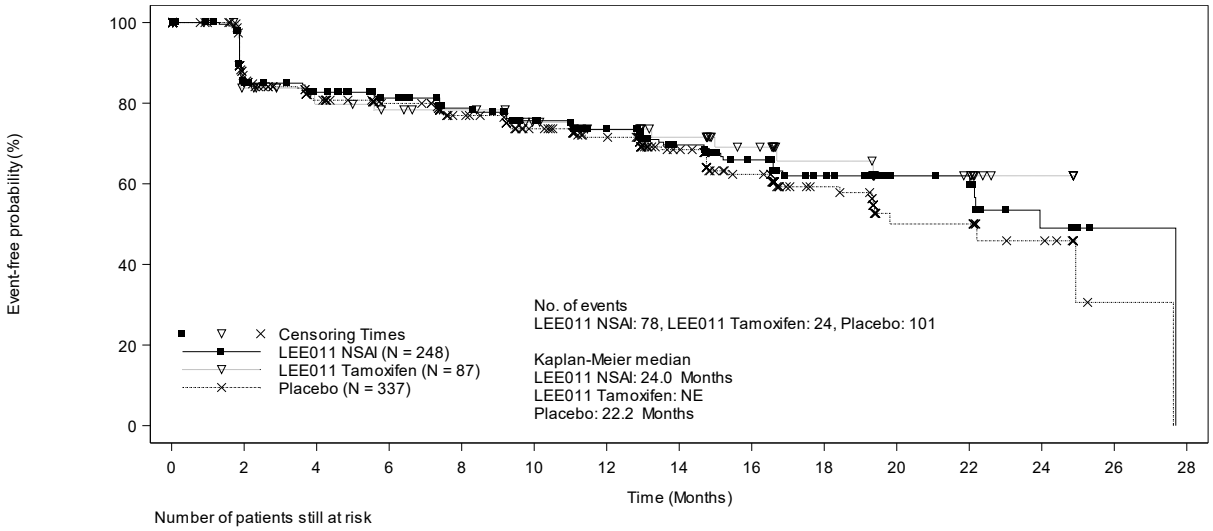
Abbildung 4-229: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Kognitive Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ribociclib + NSAI, Ribociclib + Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
LEE011 NSAI	248	208	193	178	165	152	141	114	89	54	33	32	14	2	0
LEE011 Tamoxifen	87	79	69	66	59	51	48	42	30	21	15	14	6	1	0
Placebo	337	260	227	208	180	164	139	108	78	45	22	22	10	0	0

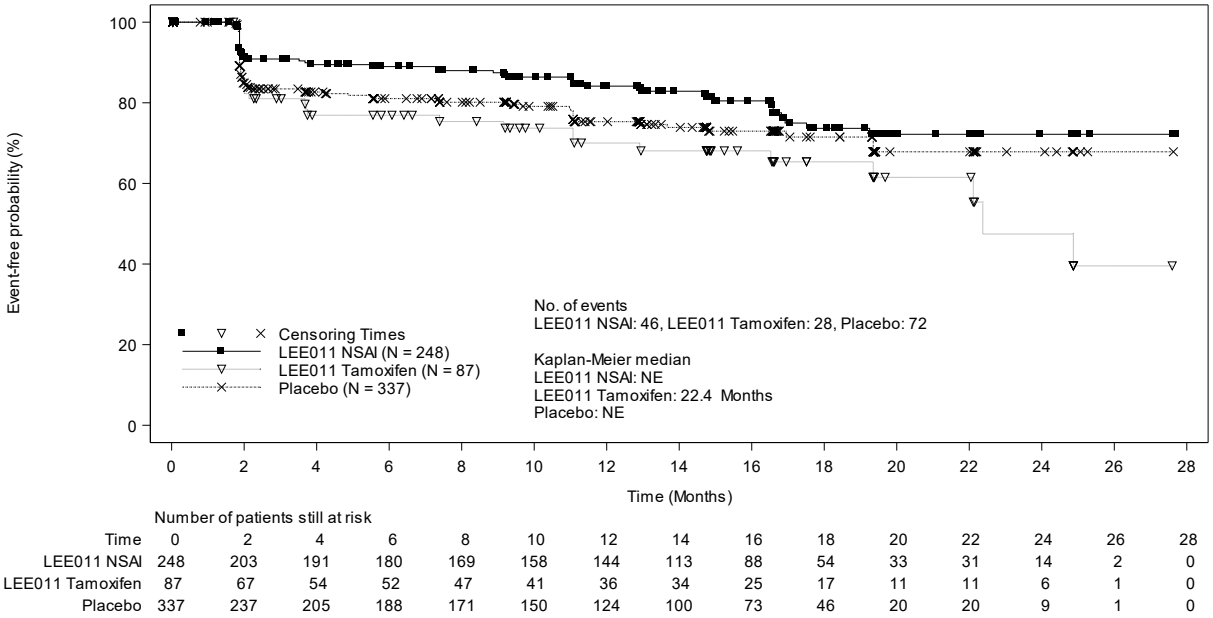
Abbildung 4-230: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): Soziale Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ribociclib + NSAI, Ribociclib + Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
LEE011 NSAI	248	195	181	169	154	141	130	101	79	48	29	28	11	1	0
LEE011 Tamoxifen	87	66	59	56	53	46	40	35	27	19	13	12	5	0	0
Placebo	337	250	214	195	170	148	129	98	70	41	19	19	10	1	0

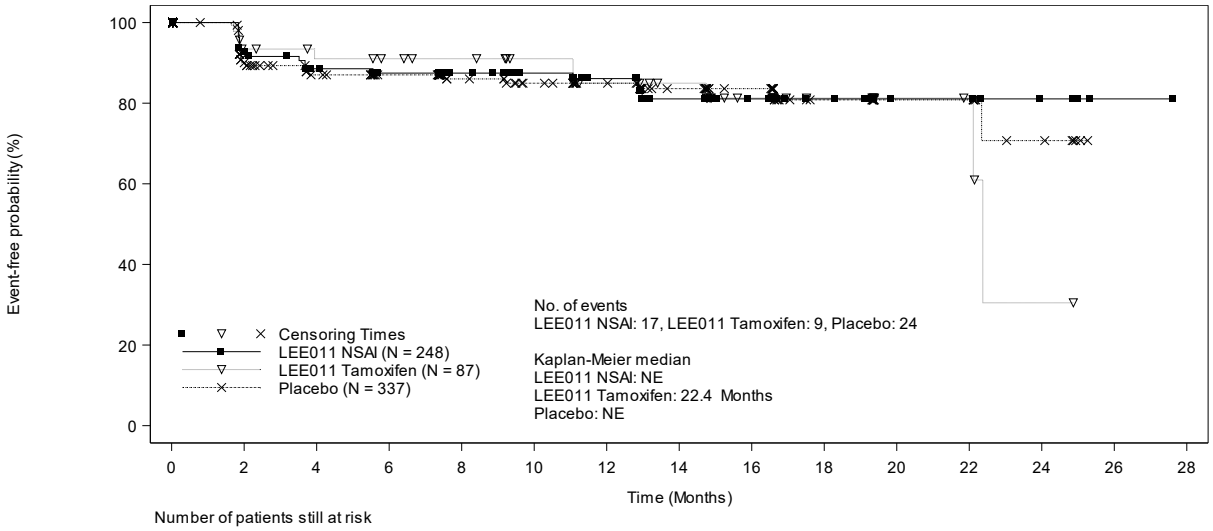
Abbildung 4-231: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23): Körperbild“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ribociclib + NSAI, Ribociclib + Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
LEE011 NSAI	248	203	191	180	169	158	144	113	88	54	33	31	14	2	0
LEE011 Tamoxifen	87	67	54	52	47	41	36	34	25	17	11	11	6	1	0
Placebo	337	237	205	188	171	150	124	100	73	46	20	20	9	1	0

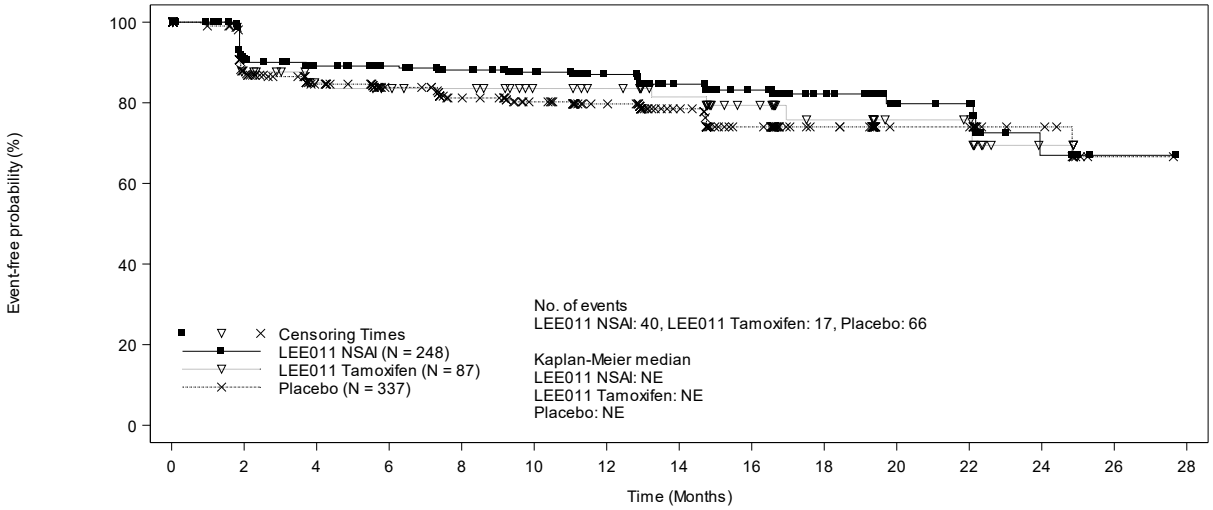
Abbildung 4-232: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23): Sexuelle Funktion“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ribociclib + NSAI, Ribociclib + Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
LEE011 NSAI	248	94	83	78	72	64	58	39	28	16	8	8	4	1	0
LEE011 Tamoxifen	87	41	38	36	34	30	26	23	16	9	5	4	1	0	0
Placebo	337	128	111	101	84	75	66	53	40	21	13	13	6	0	0

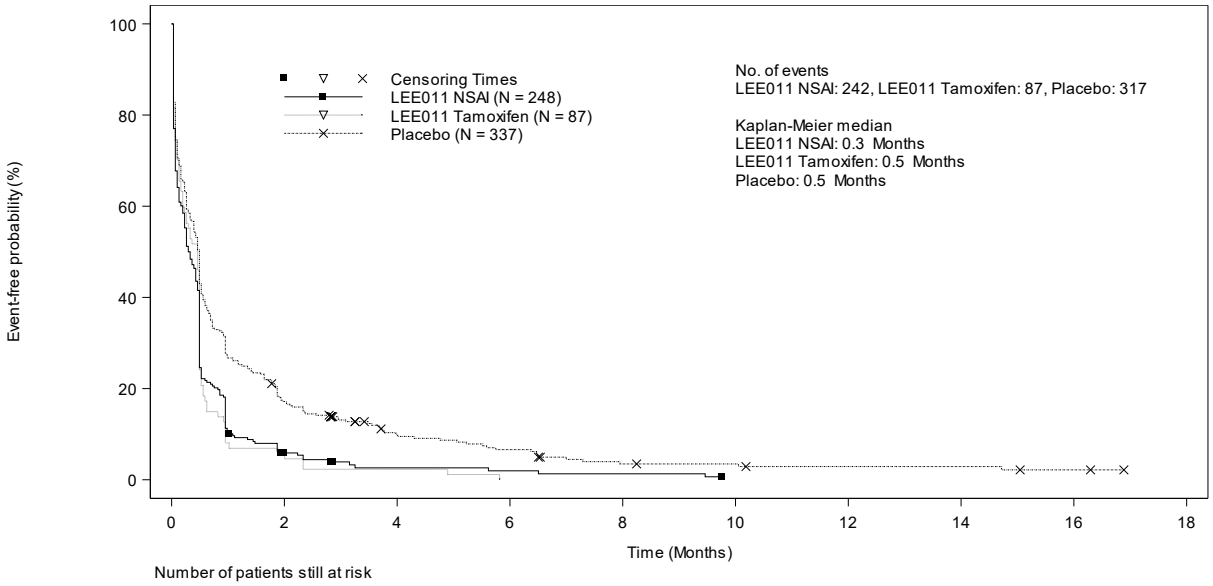
Abbildung 4-233: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23): Sexueller Genuss“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ribociclib + NSAI, Ribociclib + Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
LEE011 NSAI	248	205	192	183	171	159	147	117	95	57	32	30	12	1	0
LEE011 Tamoxifen	87	70	60	57	55	48	45	39	29	20	14	13	4	0	0
Placebo	337	253	220	198	176	160	140	110	77	46	23	23	12	1	0

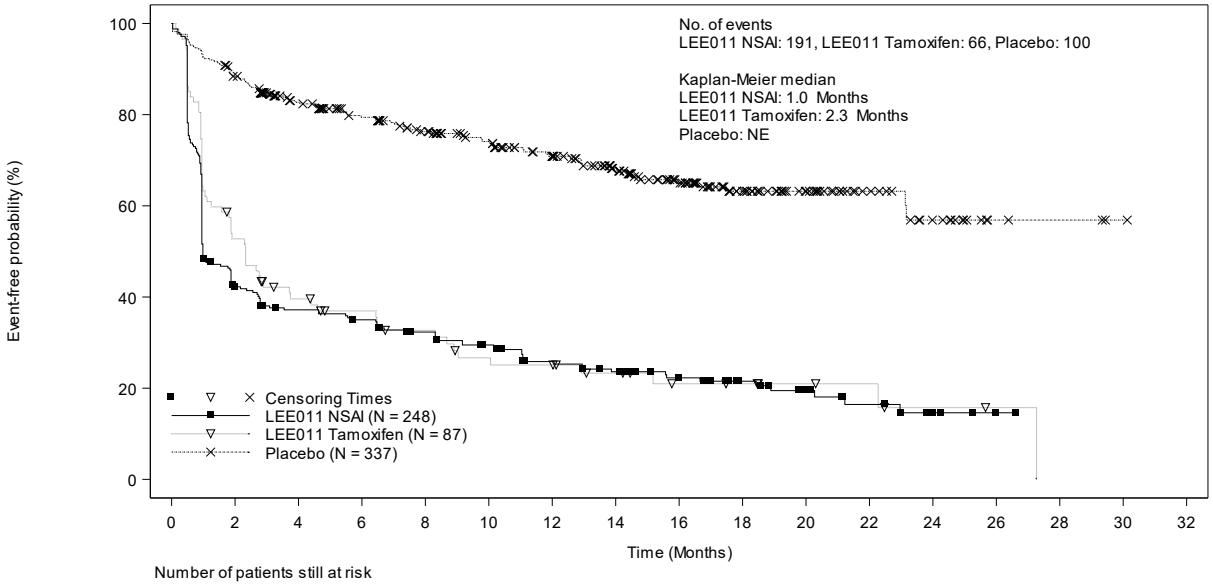
Abbildung 4-234: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23): Zukunftsperspektive“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ribociclib + NSAI, Ribociclib + Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
LEE011 NSAI	248	13	4	3	2	0	0	0	0	0
LEE011 Tamoxifen	87	5	2	0	0	0	0	0	0	0
Placebo	337	57	24	16	7	6	4	4	2	0

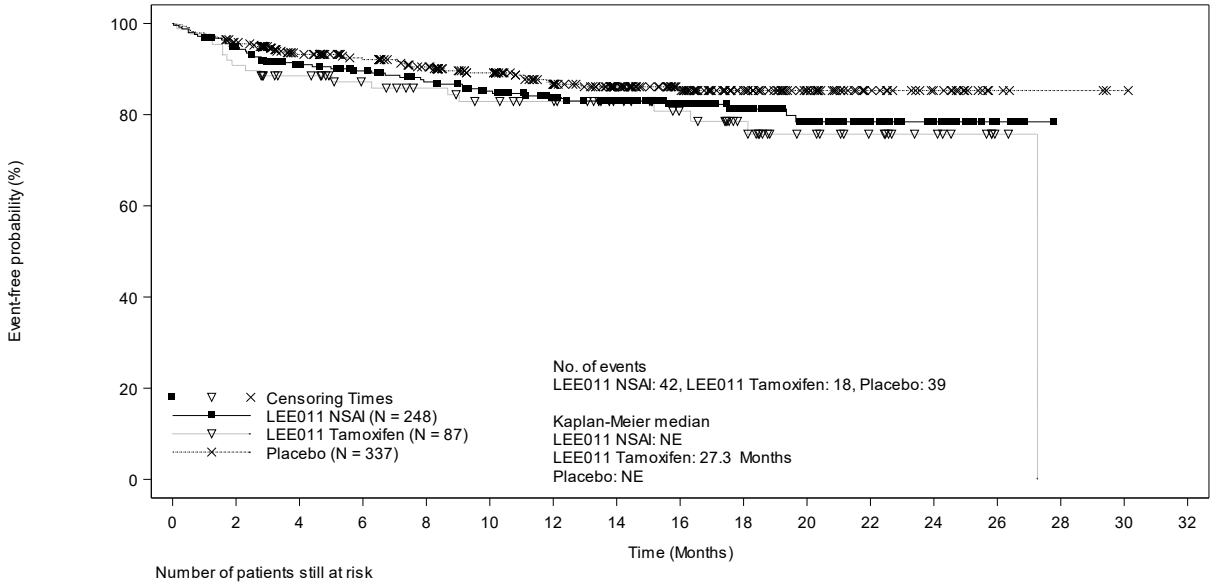
Abbildung 4-235: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ribociclib + NSAI, Ribociclib + Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32
LEE011 NSAI	248	102	85	79	69	59	47	41	33	22	15	10	5	1	0	0	0
LEE011 Tamoxifen	87	45	31	26	22	17	16	12	8	7	5	4	2	1	0	0	0
Placebo	337	294	236	210	188	168	145	117	89	61	41	24	14	4	3	1	0

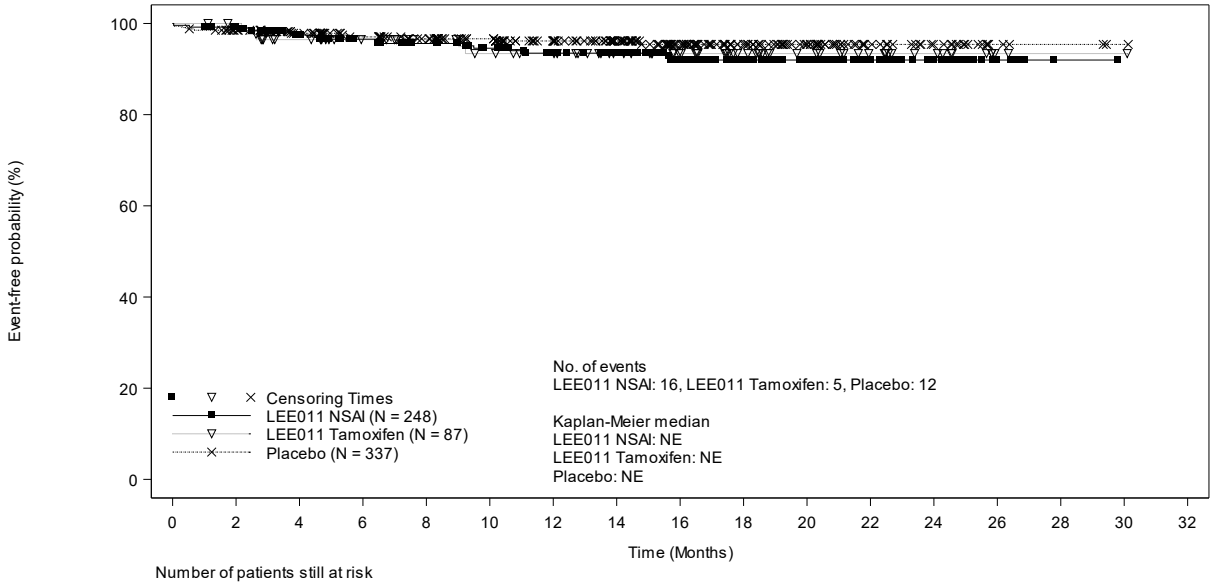
Abbildung 4-236: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ribociclib + NSAI, Ribociclib + Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32
LEE011 NSAI	248	230	203	192	178	164	151	131	102	70	53	31	19	5	0	0	0
LEE011 Tamoxifen	87	79	72	64	59	55	52	44	36	28	19	14	9	2	0	0	0
Placebo	337	318	264	241	221	196	167	138	104	74	49	27	17	5	3	1	0

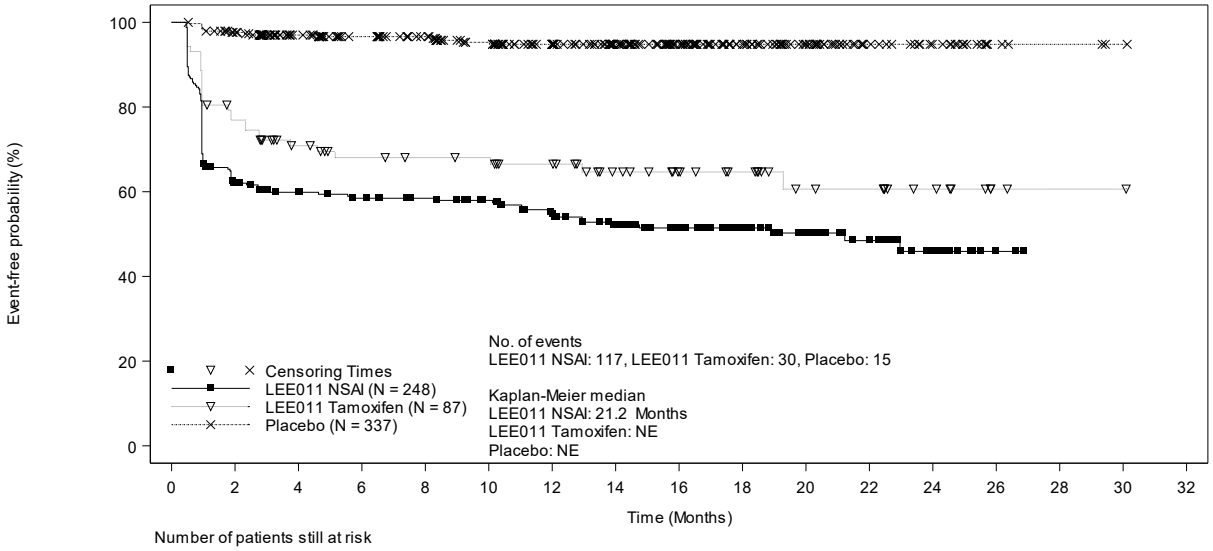
Abbildung 4-237: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ribociclib + NSAI, Ribociclib + Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32
LEE011 NSAI	248	242	216	203	192	179	168	145	111	77	62	36	22	6	1	0	0
LEE011 Tamoxifen	87	85	76	69	64	60	57	48	40	30	22	16	10	2	1	1	0
Placebo	337	323	268	245	228	204	175	146	109	78	54	29	18	5	3	1	0

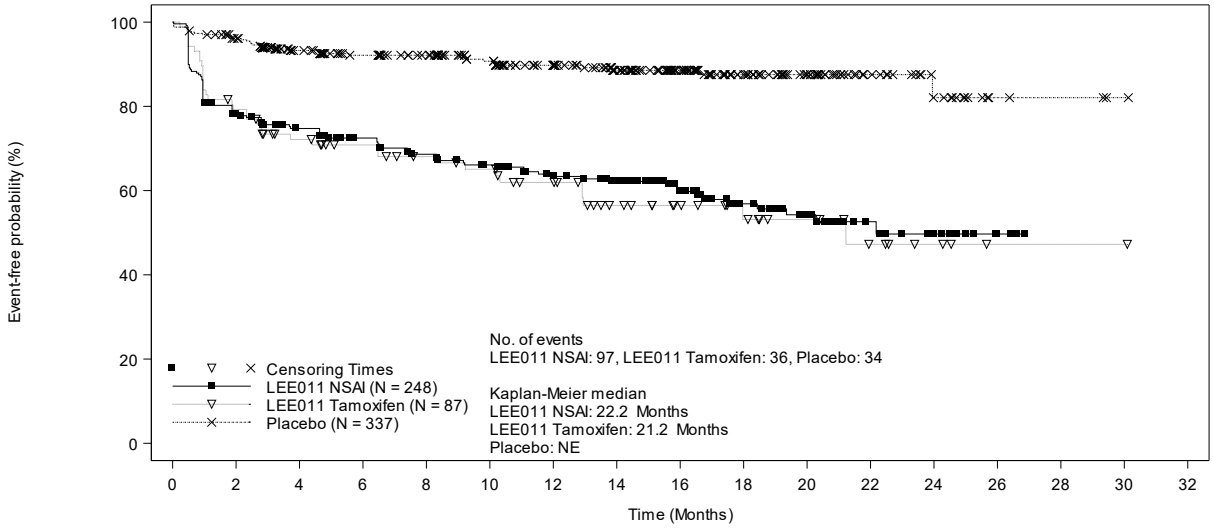
Abbildung 4-238: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ribociclib + NSAI, Ribociclib + Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32
LEE011 NSAI	248	149	130	122	116	108	94	80	66	47	36	26	13	2	0	0	0
LEE011 Tamoxifen	87	65	53	47	45	44	40	31	25	21	14	13	8	2	1	1	0
Placebo	337	320	265	242	225	200	171	141	107	77	52	28	18	5	3	1	0

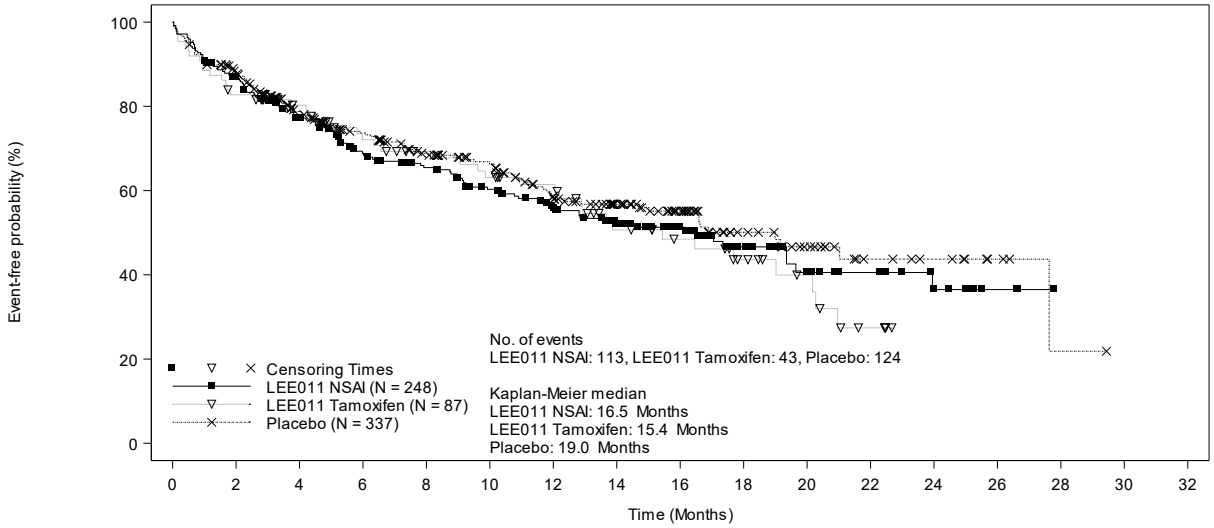
Abbildung 4-239: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ribociclib + NSAI, Ribociclib + Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32
LEE011 NSAI	248	188	165	152	138	126	113	100	72	48	36	18	12	3	0	0	0
LEE011 Tamoxifen	87	68	57	51	46	43	37	27	21	16	12	7	4	1	1	1	0
Placebo	337	315	256	234	218	191	165	137	103	71	49	26	14	4	3	1	0

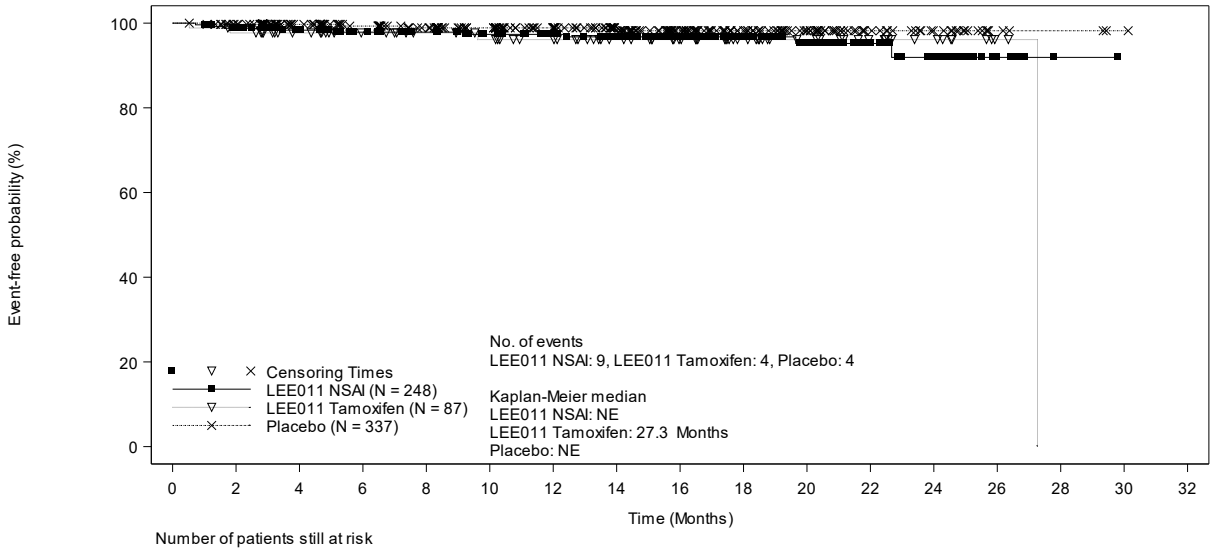
Abbildung 4-240: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Untersuchungen (SOC, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ribociclib + NSAI, Ribociclib + Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32
LEE011 NSAI	248	211	172	144	130	113	97	72	55	31	20	15	9	3	0	0	0
LEE011 Tamoxifen	87	71	61	51	45	41	37	26	21	15	10	4	0	0	0	0	0
Placebo	337	288	209	176	150	128	100	79	57	32	22	12	9	4	1	0	0

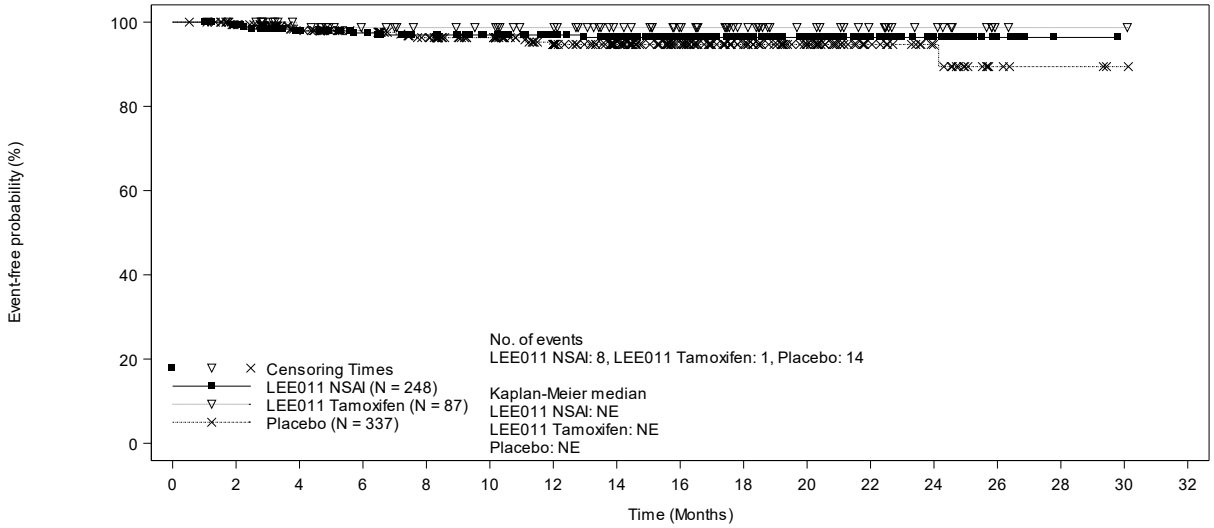
Abbildung 4-241: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ribociclib + NSAI, Ribociclib + Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32
LEE011 NSAI	248	239	217	204	193	181	171	144	110	75	58	34	21	6	1	0	0
LEE011 Tamoxifen	87	84	76	69	64	61	56	47	39	29	21	15	9	2	0	0	0
Placebo	337	326	270	247	229	204	176	146	110	79	54	29	18	5	3	1	0

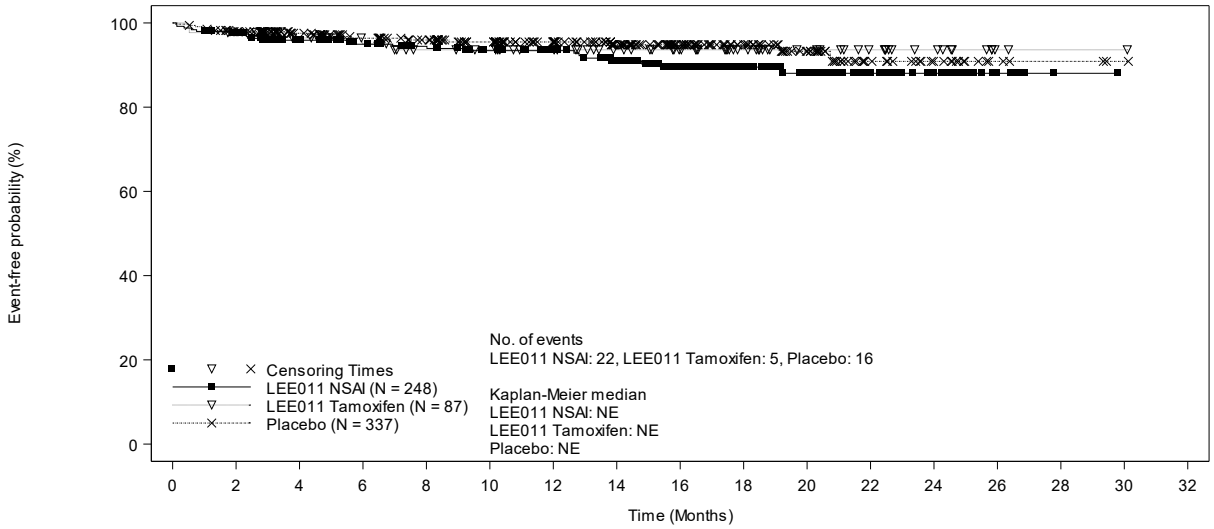
Abbildung 4-242: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, CTCAE-Grad 3/4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ribociclib + NSAI, Ribociclib + Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32
LEE011 NSAI	248	240	216	205	193	182	171	146	113	78	63	37	23	6	1	0	0
LEE011 Tamoxifen	87	85	76	69	65	63	58	48	40	30	22	16	10	2	1	1	0
Placebo	337	324	266	243	224	200	169	140	107	78	54	29	18	5	3	1	0

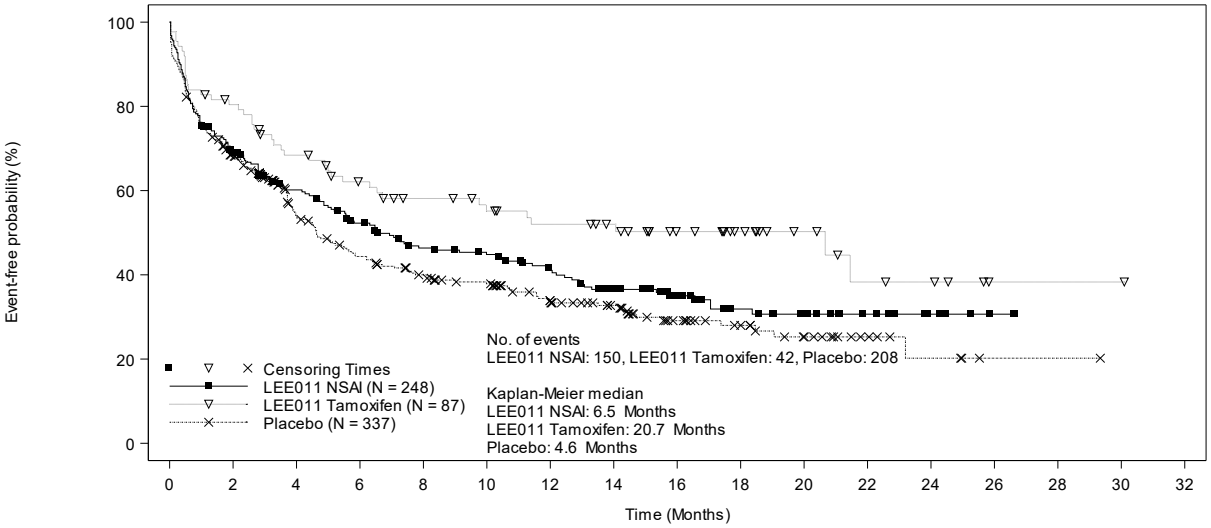
Abbildung 4-243: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Erkrankungen der Leber und Gallenblase (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ribociclib + NSAI, Ribociclib + Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32
LEE011 NSAI	248	237	211	198	186	174	165	136	104	73	57	35	21	6	1	0	0
LEE011 Tamoxifen	87	84	75	68	62	60	55	47	40	30	22	16	10	2	1	1	0
Placebo	337	320	264	239	221	196	168	138	103	75	51	25	15	5	3	1	0

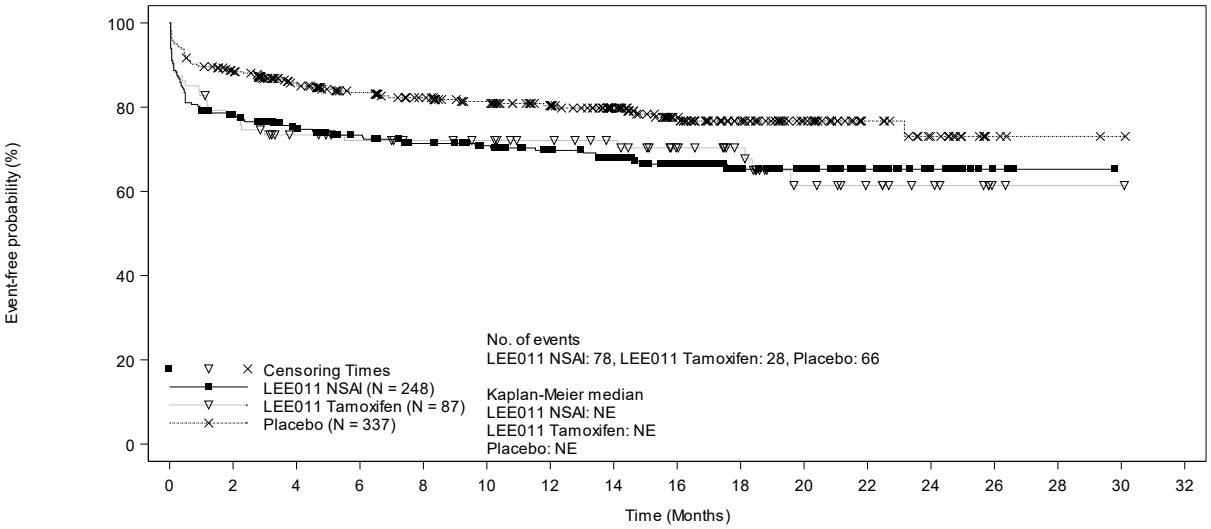
Abbildung 4-244: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Herzerkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ribociclib + NSAI, Ribociclib + Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32
LEE011 NSAI	248	168	131	109	92	86	73	59	41	26	20	13	6	2	0	0	0
LEE011 Tamoxifen	87	68	56	47	41	37	33	30	22	16	10	6	5	1	1	1	0
Placebo	337	222	144	115	97	85	64	51	32	24	16	8	4	1	1	0	0

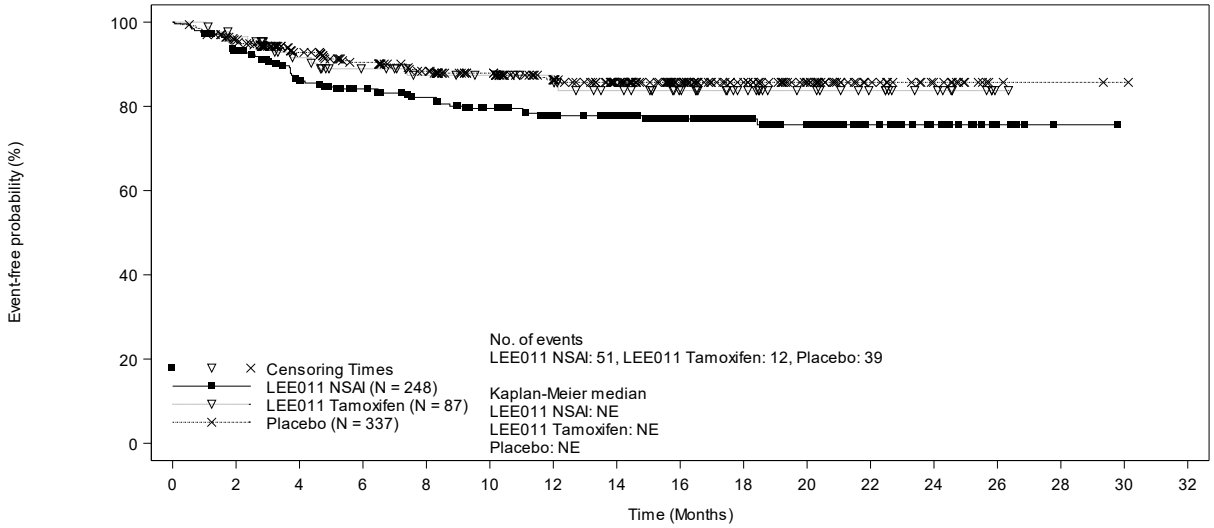
Abbildung 4-245: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ribociclib + NSAI, Ribociclib + Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32
LEE011 NSAI	248	189	164	152	140	131	119	101	78	46	39	23	12	3	1	0	0
LEE011 Tamoxifen	87	67	58	54	51	49	45	41	33	27	16	12	8	2	1	1	0
Placebo	337	289	236	210	192	171	151	123	90	65	43	24	15	4	2	1	0

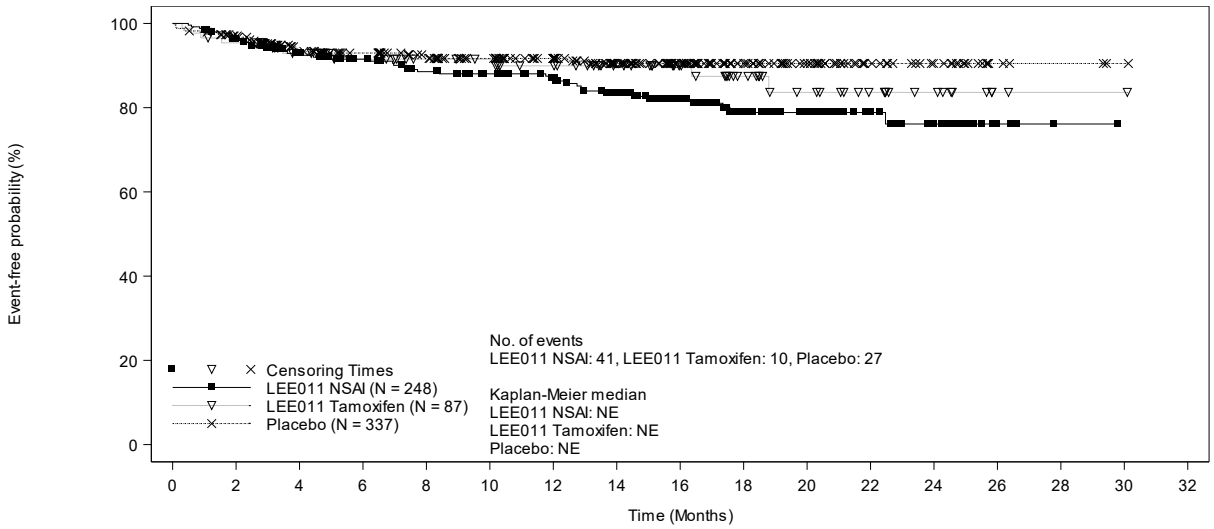
Abbildung 4-246: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Übelkeit (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ribociclib + NSAI, Ribociclib + Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32
LEE011 NSAI	248	225	188	172	158	144	131	111	82	58	48	27	16	5	1	0	0
LEE011 Tamoxifen	87	82	70	62	56	54	48	42	34	26	19	14	9	1	0	0	0
Placebo	337	313	249	223	203	181	153	127	91	66	46	24	14	3	2	1	0

Abbildung 4-247: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Haarausfall (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ribociclib + NSAI, Ribociclib + Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32
LEE011 NSAI	248	233	205	192	176	165	153	129	96	62	50	31	20	4	1	0	0
LEE011 Tamoxifen	87	82	72	65	60	58	53	45	37	28	20	14	9	2	1	1	0
Placebo	337	318	253	231	212	189	165	133	102	71	51	28	18	5	3	1	0

Abbildung 4-248: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit: Fieber (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ribociclib + NSAI, Ribociclib + Tamoxifen, Placebo + NSAI/Tamoxifen) – Sensitivitätsanalyse zum Einfluss des endokrinen Kombinationspartners von Ribociclib im Interventionsarm der Studie MONALEESA-7