



IQWiG-Berichte – Nr. 781

**Ribociclib
(Mammakarzinom;
Kombination mit einem
Aromatasehemmer) –
Addendum zum Auftrag A19-06**

Addendum

Auftrag: A19-46
Version: 1.0
Stand: 14.06.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Ribociclib (Mammakarzinom; Kombination mit einem Aromatasehemmer) – Addendum zum Auftrag A19-06

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

27.05.2019

Interne Auftragsnummer:

A19-46

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Katrin Nink
- Lars Beckmann
- Florina Kerekes
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Ribociclib, Mammatumoren, Nutzenbewertung, NCT02278120

Keywords: Ribociclib, Breast Neoplasms, Benefit Assessment, NCT02278120

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vii
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Beschreibung der Datensituation	2
2.2 Studiencharakteristika	2
2.3 Ergebnisse	4
2.3.1 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	11
2.4 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	11
2.4.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	11
2.5 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	15
2.6 Zusammenfassung.....	16
3 Literatur	19
Anhang A – Ergänzende Ergebnisse zum PFS, Zeit bis zur 1. Chemotherapie, dem Gesundheitszustand sowie dem Gesamtüberleben der Studie MONALEESA-7.....	20
A.1 – Ergebnisse.....	20
A.2 – Grafische Darstellung zu den ergänzend dargestellten Ereigniszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven).....	23
Anhang B – Grafische Darstellung zu den in der Nutzenbewertung dargestellten Ereigniszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven)	27

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (prä- und perimenopausale Patientinnen mit Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten endokrinen Therapie)	3
Tabelle 2: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (prä- und perimenopausale Patientinnen mit Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten endokrinen Therapie)	5
Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (prä- und perimenopausale Frauen mit Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten endokrinen Therapie)	12
Tabelle 4: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol (prä- und perimenopausale Patientinnen mit Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten endokrinen Therapie)	15
Tabelle 5: Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	17
Tabelle 6: Ergänzende Ergebnisse (Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten).....	20
Tabelle 7: Ergebnisse (Mortalität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (Gesamtpopulation)	21
Tabelle 8: Subgruppen (Mortalität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (Gesamtpopulation)	22

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben (Gesamtpopulation)	23
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben, Subgruppe: asiatische Ethnie.....	23
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben, Subgruppe: andere Ethnien (nicht asiatisch)	24
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt PFS (Teilpopulation).....	24
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur 1. nachfolgenden Chemotherapie (Teilpopulation)	25
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis Verschlechterung um ≥ 7 Punkte), Teilpopulation	25
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Teilpopulation	26
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesamtüberleben (Teilpopulation)	27
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ- C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Teilpopulation	27
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Übelkeit / Erbrechen (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Teilpopulation	28
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Teilpopulation	28
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Teilpopulation	29
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Teilpopulation	29
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Teilpopulation	30
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Obstipation (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Teilpopulation	30
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ- C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Teilpopulation	31
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Nebenwirkungen der systemischen Therapie (EORTC QLQ-BR23, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Teilpopulation	31
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Symptome im Brustbereich (EORTC QLQ-BR23, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Teilpopulation	32
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Symptome im Armbereich (EORTC QLQ-BR23, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Teilpopulation	32

Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Teilpopulation	33
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Teilpopulation	33
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Teilpopulation	34
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Teilpopulation	34
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Teilpopulation	35
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Teilpopulation	35
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Körperbild (EORTC QLQ-BR23, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Teilpopulation	36
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt sexuelle Aktivität (EORTC QLQ-BR23, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Teilpopulation	36
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Zukunftsperspektive (EORTC QLQ-BR23, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Teilpopulation	37
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt SUEs (Teilpopulation).....	37
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Abbruch wegen UEs (Teilpopulation).....	38
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad 3-4, Teilpopulation)	38
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, CTCAE Grad 3-4, Teilpopulation).....	39

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2)
HR	Hormonrezeptor
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MID	Minimal important Difference
NSAI	nicht steroidaler Aromatasehemmer
PFS	progressionsfreies Überleben
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 27.05.2019 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A19-06 (Ribociclib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Für die Nutzenbewertung von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer bei prä- und perimenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs wurde die randomisierte kontrollierte Studie MONALEESA-7 eingeschlossen, in der die Kombination aus Ribociclib + nicht steroidaler Aromatasehemmer (NSAI) oder Ribociclib + Tamoxifen mit Placebo + NSAI oder Placebo + Tamoxifen verglichen wurde. Aus der Studie MONALEESA-7 ist eine Teilpopulation der Patientinnen mit Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten endokrinen Therapie für den Vergleich Ribociclib + NSAI vs. Placebo + NSAI relevant (in der Bewertung A19-06 Fragestellung B2 zugeordnet) [1].

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat mit seiner schriftlichen Stellungnahme zur Dossierbewertung [2,3] sowie nach der mündlichen Anhörung [4,5] weitere Auswertungen eines aktuellen Datenschnitts vom 30.11.2018 der Studie MONALEESA-7 vorgelegt.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der Daten zur Teilpopulation B2 zum aktuellen Datenschnitt (30.11.2018) inklusive entsprechender Subgruppenanalysen beauftragt. Der Auftrag umfasst auch die Bewertung der Ergebnisse der Responderanalysen zur visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D) (Minimal important Difference [MID] von 7 und 10 Punkten) sowie die Darstellung der Ergebnisse zu den Endpunkten „Progressionsfreies Überleben“ (PFS) sowie „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Für die Nutzenbewertung von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer bei prä- und perimenopausalen Frauen wurde die randomisierte kontrollierte Studie MONALEESA-7 eingeschlossen, in der die Kombination aus Ribociclib + NSAI oder Ribociclib + Tamoxifen mit Placebo + NSAI oder Placebo + Tamoxifen bei prä- und perimenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs verglichen wurde. Aus der Studie MONALEESA-7 ist eine Teilpopulation der Patientinnen mit Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten endokrinen Therapie für den Vergleich Ribociclib + NSAI vs. Placebo + NSAI relevant (in der Bewertung A19-06 Fragestellung B2 zugeordnet) [1].

2.1 Beschreibung der Datensituation

In seinem Dossier hatte der pU Ergebnisse der Studie MONALEESA-7 zum 1. Datenschnitt vom 03.11.2017 herangezogen. Mit seiner schriftlichen Stellungnahme hat der pU nun Ergebnisse eines neuen Datenschnitts vom 30.11.2018 vorgelegt, bei dem es sich um den finalen Datenschnitt handelt [2,4].

Die vom pU vorgelegten Analysen des neuen Datenschnitts enthalten Ergebnisse zu allen in der Dossierbewertung betrachteten Endpunkten sowohl für die Gesamtpopulation der Studie MONALEESA-7 als auch für die interessierende Teilpopulation der Patientinnen mit Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten endokrinen Therapie für den Vergleich Ribociclib + NSAI vs. Placebo + NSAI. Zudem hat der pU im Nachgang zur Anhörung auch Subgruppenanalysen für diese Teilpopulation vorgelegt. Die Auswertungen der Teilpopulation sind für die vorliegende Fragestellung relevant.

2.2 Studiencharakteristika

Angaben zu den Studien- und Interventionscharakteristika der Studie MONALEESA-7 sowie den Charakteristika der Teilpopulation finden sich in der Dossierbewertung von Ribociclib (A19-06 [1]).

Tabelle 1 zeigt die mittlere / mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und die mittlere / mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte jeweils für die interessierende Teilpopulation der Studie MONALEESA-7 für den aktuellen Datenschnitt (Iag für die Dossierbewertung A19-06 nur für die Gesamtpopulation vor). Angaben zur Behandlungsdauer sowie zur Beobachtungsdauer des Endpunktes Gesamtüberleben liegen für diesen Datenschnitt weder für die Teilpopulation noch für die Gesamtpopulation vor.

Tabelle 1: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (prä- und perimenopausale Patientinnen mit Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten endokrinen Therapie)

Studie	Ribociclib + Letrozol	Placebo + Letrozol
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie		
MONALEESA 7	N = 100	N = 105
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Min; Max] ^a	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Symptome / gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30		
Median [Min; Max]	14,8 [-0,6; 38,7]	6,9 [-1,0; 38,9]
Mittelwert (SD)	17,4 (12,0)	11,7 (11,5)
EORTC QLQ-BR-23		
Median [Min; Max]	15,0 [-0,7; 38,7]	5,7 [-1,0; 35,9]
Mittelwert (SD)	17,3 (12,0)	10,8 (10,8)
EQ-5D		
Median [Min; Max]	11,1 [-0,9; 38,7]	5,6 [-0,5; 35,9]
Mittelwert (SD)	14,1 (12,2)	10,5 (11,3)
Nebenwirkungen		
Median [Min; Max]	17,1 [1,0; 38,7]	8,3 [0,5; 40,0]
Mittelwert (SD)	19,2 (11,9)	13,0 (11,4)
a: Die mediane Nachbeobachtung in der Gesamtpopulation betrug 34,6 Monate.		
EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of life Questionnaire and breast cancer specific module 23; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EQ-5D k. A: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus		

Für die Endpunkte zu Symptomatik, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen unterscheiden sich die medianen wie auch die mittleren Beobachtungsdauern deutlich zwischen den Studienarmen. Dies ist darauf zurückzuführen, dass patientenberichtete Endpunkte nur bis zur Progression und UEs bis 30 Tage nach Ende der Therapie beobachtet wurden.

2.3 Ergebnisse

Eine detaillierte Beschreibung der eingeschlossenen Endpunkte findet sich in der Dossierbewertung A19-06.

Wie bereits für die Dossierbewertung liegen auch für den aktuellen Datenschnitt keine verwertbaren Ergebnisse zur Erfassung des Gesundheitszustands mittels der VAS des EQ-5D vor. In der Studie MONALEESA-7 war die Auswertung der mittleren Veränderung gegenüber dem Ausgangswert geplant. Derartige Analysen für die interessierende Teilpopulation legt der pU auch für den neuen Datenschnitt nicht vor. Stattdessen finden sich wie im Dossier Responderanalysen der Zeit bis zur Verschlechterung zu den Responsekriterien ≥ 7 Punkte und ≥ 10 Punkte. Diese Analysen waren weder präspezifiziert noch ist die Validität der herangezogenen Responsekriterien im Sinne einer Minimal important Difference (MID) gezeigt (siehe A19-06). Die Responderanalysen werden ergänzend in Anhang A dargestellt. Ebenfalls ergänzend dargestellt werden die Ergebnisse zu den Endpunkten PFS sowie Zeit bis zur 1. nachfolgenden Chemotherapie.

Die Einschätzung des endpunktübergreifenden wie auch des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials entspricht der Einschätzung in der Dossierbewertung A19-06. Für die ergänzend dargestellten Ergebnisse zu den Responderanalysen des EQ-5D gilt wie für die Ergebnisse der übrigen patientenberichteten Endpunkte, dass diese aufgrund unterschiedlich langer Beobachtungszeiten bei potenziell informativer Zensierung ein hohes Verzerrungspotenzial aufweisen.

Tabelle 2 fasst die Ergebnisse des neuen Datenschnitts vom 30.11.2018 zum Vergleich von Ribociclib + Letrozol mit Placebo + Letrozol bei prä- und perimenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs zusammen, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist. Kaplan-Meier-Kurven zu den dargestellten Ereigniszeitanalysen befinden sich in Anhang B des vorliegenden Addendums.

Tabelle 2: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (prä- und perimenopausale Patientinnen mit Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten endokrinen Therapie)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Ribociclib + Letrozol		Placebo + Letrozol		Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
MONALEESA-7					
2. Datenschnitt 30.11.2018					
Mortalität					
Gesamtüberleben	100	38,2 [38,2; n. b.] 35 (35,0)	105	36,7 [28,5; 40,9] 46 (43,8)	0,78 [0,50; 1,21]; 0,268
Morbidität					
Symptomatik					
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) ^c					
Fatigue	100	n. e. 20 (20,0)	105	33,1 [30,4; n. b.] 32 (30,5)	0,51 [0,29; 0,90]; 0,018
Übelkeit / Erbrechen	100	n. e. 7 (7,0)	105	n. e. 4 (3,8)	1,40 [0,40; 4,88]; 0,595
Schmerzen	100	n. e. 16 (16,0)	105	33,1 [19,6; n. b.] 28 (26,7)	0,43 [0,23; 0,81]; 0,007
Dyspnoe	100	n. e. 5 (5,0)	105	n. e. 3 (2,9)	1,60 [0,38; 6,70]; 0,519
Schlaflosigkeit	100	n. e. 11 (11,0)	105	n. e. 5 (4,8)	1,62 [0,56; 4,71]; 0,372
Appetitverlust	100	n. e. 9 (9,0)	105	n. e. 6 (5,7)	1,28 [0,45; 3,63]; 0,639
Obstipation	100	n. e. 8 (8,0)	105	n. e. 3 (2,9)	1,92 [0,50; 7,32] 0,334
Diarrhö	100	n. e. 1 (1,0)	105	n. e. 1 (1,0)	0,95 [0,06; 15,30]; 0,972
EORTC QLQ-BR23 (Symptomskalen) ^c					
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	100	22,0 [14,8; 33,1] 47 (47,0)	105	16,6 [9,2; 27,6] 47 (44,8)	0,82 [0,54; 1,23]; 0,338
Symptome im Brustbereich	100	n. e. 14 (14,0)	105	33,2 [33,2; n. b.] 17 (16,2)	0,57 [0,28; 1,18]; 0,126

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (prä- und perimenopausale Patientinnen mit Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten endokrinen Therapie)
(Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Ribociclib + Letrozol		Placebo + Letrozol		Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
EORTC QLQ-BR23 (Symptomskalen) ^c					
Symptome im Armbereich	100	n. e. 17 (17,0)	105	n. e. 17 (16,2)	0,79 [0,40; 1,58]; 0,518
Belastung durch Haarausfall			keine verwertbaren Daten ^d		
Gesundheitszustand					
EQ-5D VAS	keine verwertbaren Daten ^e				
gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 (allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen) ^f					
allgemeiner Gesundheitszustand	100	33,1 [22,1; 35,9] 38 (38,0)	105	19,5 [14,7; 33,1] 38 (36,2)	0,74 [0,46; 1,19]; 0,203
körperliche Funktion	100	n. e. [33,2; n. b.] 22 (22,0)	105	n. e. [30,4; n. b.] 23 (21,9)	0,81 [0,45; 1,46]; 0,470
Rollenfunktion	100	35,9 [27,6; n. b.] 29 (29,0)	105	27,9 [23,1; n. b.] 33 (31,4)	0,67 [0,40; 1,12]; 0,131
emotionale Funktion	100	n. e. [24,9; n. b.] 32 (32,0)	105	27,7 [16,5; 33,1] 38 (36,2)	0,65 [0,40; 1,05]; 0,081
kognitive Funktion	100	n. e. [19,4; n. b.] 34 (34,0)	105	23,1 [11,3; 33,1] 40 (38,1)	0,61 [0,38; 0,97]; 0,040
soziale Funktion	100	35,9 [24,0; n. b.] 32 (32,0)	105	30,4 [22,3; n. b.] 30 (28,6)	0,76 [0,46; 1,27] 0,295
EORTC QLQ-BR23 (Funktionsskalen) ^e					
Körperbild	100	30,4 [19,4; 38,7] 40 (40,0)	105	27,5 [14,8; 35,9] 38 (36,2)	0,84 [0,53; 1,34]; 0,467
sexuelle Aktivität	100	n. e. [30,4; n. b.] 20 (20,0)	105	n. e. 20 (19,0)	0,92 [0,49; 1,71]; 0,793
Freude am Sex			keine verwertbaren Daten ^d		
Zukunftsperspektive	100	n. e. [33,1; n. b.] 16 (16,0)	105	24,8 [19,5; n. b.] 29 (27,6)	0,42 [0,23; 0,80]; 0,006

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (prä- und perimenopausale Patientinnen mit Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten endokrinen Therapie)
(Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Ribociclib + Letrozol		Placebo + Letrozol		Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	100	k. A.	105	k. A.	–
SUEs	100	36,4 [36,4; n. b.] 21 (21,0)	n. e. [27,33; n. b.] 19 (18,1)		0,89 [0,47; 1,67]; 0,709
schwere UEs (CTCAE- Grad 3–4)	100	1,0 [0,95; 1,97] 80 (80,0)	23,0 [14,39; n. b.] 40 (38,1)		3,23 [2,20; 4,75]; < 0,001
Abbruch wegen UEs [§]	100	n. e. 6 (6,0)	105 4 (3,8)		1,16 [0,32; 4,18]; 0,822
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, CTCAE Grad 3–4)	100	8,3 [1,0; n. b.] 56 (56,0)	105 8 (7,6)		9,88 [4,69; 20,84]; < 0,001
darin enthalten: Neutropenien (PT, CTCAE-Grad 3–4)	100	11,1 [1,8; n. b.] 52 (52,0)	105 5 (4,8)		13,50 [5,38, 33,91]; < 0,001

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (prä- und perimenopausale Patientinnen mit Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten endokrinen Therapie) (Fortsetzung)

<p>a: Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und / oder Lungenmetastasen, vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation und dem endokrinen Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin), basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm $\text{Behandlung} * \text{Subgruppenvariable}$</p> <p>b: zweiseitiger Log-Rank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und / oder Lungenmetastasen, vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation und dem endokrinen Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin)</p> <p>c: eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als klinisch relevante Verschlechterung angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt.</p> <p>d: Unklarer Anteil an Patientinnen mit fehlenden Werten zu Studienbeginn und im Studienverlauf; bis zum 1. Erhebungszeitpunkt (Zyklus 3) drastisch sinkender Anteil der Patientinnen in der Auswertung</p> <p>e: Eine ergänzende Darstellung der Responderanalysen zu den Responsekriterien Verschlechterung um ≥ 7 Punkte sowie Verschlechterung um ≥ 10 Punkte findet sich in Tabelle 6 in Anhang A.</p> <p>f: eine Verminderung des Scores um ≥ 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als klinisch relevante Verschlechterung angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt.</p> <p>g: definiert als UEs, die zum Abbruch der Therapie mit Ribociclib bzw. Placebo geführt haben, eine alleinige Beendigung der Letrozol-Behandlung war im Rahmen der Studie nicht gestattet.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of life Questionnaire and breast cancer specific module 23; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EQ-5D: EuroQol 5 Dimensions Questionnaire; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; NSAI: nicht steroidale Aromatasehemmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>
--

Auf Basis der verfügbaren Daten können für die Endpunkte Gesamtüberleben und Abbruch wegen UE Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen ausgesprochen werden. Für die weiteren Endpunkte liegt ein hohes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse vor, endpunktspezifisch wird jedoch die Aussagesicherheit der Ergebnisse gegebenenfalls nicht herabgestuft (siehe nachfolgende Ergebnisbeschreibung sowie A19-06).

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der hier betrachteten Teilpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Ableitung des Zusatznutzens wurde in der vorliegenden Datensituation geprüft, ob zusätzlich die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation herangezogen werden können. Hier zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ribociclib (siehe Tabelle 7 in Anhang A). Allerdings zeigt sich für diesen Endpunkt in der Gesamtpopulation eine Effektmodifikation für das Merkmal Ethnie, wonach

ausschließlich für Patientinnen asiatischer Ethnie ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ribociclib besteht. Für Patientinnen anderer Ethnien findet sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 8 sowie Abbildung 2 und Abbildung 3 in Anhang A). Für die interessierende Teilpopulation findet sich hingegen keine Effektmodifikation nach Ethnie für den Endpunkt Gesamtüberleben ($p = 0,680$). Aus diesem Grund lässt sich weder für die Gesamtpopulation ein Vorteil von Ribociclib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten noch lässt sich ein etwaiger Vorteil auf die Teilpopulation übertragen. Für die interessierende Teilpopulation findet sich keine Effektmodifikation nach Ethnie für den Endpunkt Gesamtüberleben.

Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol. Ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt daher nicht belegt.

Morbidität

Symptomatik, erhoben über EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 (Symptomskalen)

Endpunkte der Symptomatik wurden mittels der Symptomskalen der krankheitsspezifischen Instrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 erhoben. Betrachtet wird jeweils der Anteil der Patientinnen mit einer dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte.

Fatigue und Schmerzen

Bei dem Endpunkt Schmerzen zeigt sich wie bereits im 1. Datenschnitt vom 03.11.2017 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, der zum Vorteil von Ribociclib + Letrozol ausfällt. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol.

Beim Endpunkt Fatigue liegt ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ribociclib + Letrozol vor. Dieser Effekt ist jedoch nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Letrozol gegenüber Letrozol, ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

Übelkeit / Erbrechen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö, Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Symptome im Brustbereich, Symptome im Armbereich, Belastung durch Haarausfall

Für die Endpunkte Übelkeit / Erbrechen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö, Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Symptome im Brustbereich und Symptome im Armbereich zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt Belastung durch Haarausfall liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol. Ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte daher nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für die VAS des EQ-5D-Fragebogens liegen keine verwertbaren Daten für die relevante Teilpopulation vor. Eine ergänzende Darstellung der Ergebnisse der Responderanalysen zu den Responsekriterien Verschlechterung um ≥ 7 Punkte bzw. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte findet sich in Tabelle 6 in Anhang A

Gesundheitsbezogene Lebensqualität***EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 (Funktionsskalen)***

Bei den Funktionsskalen der EORTC-Fragebogen zeigt sich nur für 2 Endpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen:

Kognitive Funktion, Zukunftsperspektive

Für die Endpunkte kognitive Funktion und Zukunftsperspektive zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ribociclib + Letrozol. Daraus ergibt sich ein jeweils Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Letrozol gegenüber Letrozol.

Weitere Funktionsskalen

Für die Endpunkte allgemeiner Gesundheitszustand, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, soziale Funktion, Körperbild und sexuelle Aktivität zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt Freude am Sex liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol. Ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte daher nicht belegt.

Nebenwirkungen***Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)***

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol. Ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt daher nicht belegt.

Schwere unerwünschte Ereignisse (UEs) (CTCAE Grad 3-4)

Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ribociclib + Letrozol. Aufgrund der Größe des Effektes ergibt sich trotz des hohen Verzerrungspotenzials ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol (ergänzende Darstellung der Kaplan-Meier-Kurve findet sich in Anhang B).

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen

Zusatznutzen von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol. Ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt daher nicht belegt.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE Grad 3-4)

Für den Endpunkt schwere Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ribociclib + Letrozol. Aufgrund der Größe des Effektes ergibt sich trotz des hohen Verzerrungspotenzials ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol (ergänzende Darstellung der Kaplan-Meier-Kurve findet sich in Anhang B).

2.3.1 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Der pU hat im Nachgang zur mündlichen Anhörung Subgruppenanalysen für die interessierende Teilpopulation der Studie MONALEESA-7 vorgelegt. Diese umfassen Analysen zu den gemäß Dossiervorlage definierten potenziellen Effektmodifikatoren Alter, Ethnie, Region und Krankheitsschwere. Der pU legt Ergebnisse der jeweiligen Tests auf Interaktion (p-Werte) vor. Sofern sich eine potenzielle Effektmodifikation (p-Wert < 0,05) ergibt legt der pU zusätzlich die Subgruppenergebnisse vor.

Auf Basis der vorgelegten Analysen ergeben sich keine relevanten Subgruppenergebnisse für die interessierende Teilpopulation der Studie MONALEESA-7.

2.4 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens pro Teilpopulation auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert[6].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.4.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt Tabelle 2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 3).

Zur Bestimmung der Endpunktkategorien für die Endpunkte zur Symptomatik finden sich entsprechende Angaben in der Dossierbewertung A19-06.

Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (prä- und perimenopausale Frauen mit Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten endokrinen Therapie)

Endpunktkategorie Endpunkt	Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	38,2 vs. 36,7 HR: 0,78 [0,50; 1,21]; p = 0,268	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)		
Fatigue	n.e. vs. 33,1 HR: 0,51 [0,29; 0,90] p = 0,018	Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^c
Übelkeit / Erbrechen	n. e. vs. n. e. HR: 1,40 [0,40; 4,88] p = 0,595	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen	n. e. vs. 33,1 HR: 0,43 [0,23; 0,81] p = 0,007 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,80 \leq KI_o < 0,90$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Dyspnoe	n. e. vs. n. e. HR: 1,60 [0,38; 6,70] p = 0,519	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	n.e. vs. n.e. HR: 1,62 [0,56; 4,71] p = 0,372	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	n. e. vs. n. e. HR: 1,28 [0,45; 3,63] p = 0,639	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Obstipation	n. e. vs. n. e. HR: 1,92 [0,50; 7,32] p = 0,334	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	n. e. vs. n. e. HR: 0,95 [0,06; 15,30] p = 0,972	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (prä- und perimenopausale Frauen mit Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten endokrinen Therapie) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
EORTC QLQ-BR23 (Symptomskalen)		
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	22,0 vs. 16,6 HR: 0,82 [0,54; 1,23] p = 0,338	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptome im Brustbereich	n.e. vs. 33,2 HR: 0,57 [0,28; 1,18] p = 0,126	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptome im Armbereich	n. e. vs. n.e. HR: 0,79 [0,40; 1,58] p = 0,518	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Belastung durch Haarausfall	keine verwertbaren Daten vorhanden	
Gesundheitszustand		
EQ-5D VAS	keine verwertbaren Daten vorhanden	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)		
allgemeiner Gesundheitszustand	33,1 vs. 19,5 HR: 0,74 [0,46; 1,19] p = 0,203	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion	n.e. vs. n.e. HR: 0,81 [0,45; 1,46] p = 0,470	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	35,9 vs. 27,9 HR: 0,67 [0,40; 1,12] p = 0,131	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	n.e. vs. 27,7 HR: 0,65 [0,40; 1,05] p = 0,081	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	n.e. vs. 23,1 HR: 0,61 [0,38; 0,97] p = 0,040 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,90 \leq \text{KI}_O < 1,00$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (prä- und perimenopausale Frauen mit Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten endokrinen Therapie) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
soziale Funktion	35,9 vs. 30,4 HR: 0,76 [0,46; 1,27] p = 0,295	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
EORTC QLQ-BR23 (Funktionsskalen)		
Körperbild	30,4 vs. 27,5 HR: 0,84 [0,53; 1,34] p = 0,467	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
sexuelle Aktivität	n. e. vs. n. e. HR: 0,92 [0,49; 1,71] p = 0,793	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Freude am Sex	keine verwertbaren Daten vorhanden	
Zukunftsperspektive	n.e. vs. 24,8 HR: 0,42 [0,23; 0,80] p = 0,006 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,75 \leq KI_o < 0,90$ Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Nebenwirkungen		
SUE	36,4 vs. n. e. HR: 0,89 [0,47; 1,67] p = 0,709	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UE (CTCAE Grad 3-4)	1,0 vs. 23,0 HR: 3,23 [2,20; 4,75] HR: 0,31 [0,21; 0,45] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $KI_o < 0,75$ und Risiko $\geq 5\%$ höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Abbruch wegen UE	n. e. vs. n. e. HR: 1,16 [0,32; 4,18] p = 0,822	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, CTCAE Grad 3-4)	8,3 vs. n. e. HR: 9,88 [4,69; 20,84] HR: 0,10 [0,05; 0,21] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $KI_o < 0,75$ und Risiko $\geq 5\%$ höherer Schaden, Ausmaß: erheblich

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (prä- und perimenopausale Frauen mit Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten endokrinen Therapie) (Fortsetzung)

a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt
b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI _o)
c: Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig.
d: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of life Questionnaire and breast cancer specific module 23; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EQ-5D: EuroQol 5 Dimensions Questionnaire; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall, KI _o : obere Grenze Konfidenzintervall; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

2.5 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Für die Kombination Ribociclib + Aromatasehemmer liegen für prä- und perimenopausale Patientinnen, die (neo)adjuvant mit Tamoxifen vorbehandelt sind und die während oder innerhalb von 12 Monaten nach Ende der (neo)adjuvanten Therapie ein Rezidiv erlitten haben, relevante Daten vor. Diese Teilpopulation wurde in der Dossierbewertung Fragestellung B2 zugeordnet. Für Patientinnen, die unabhängig von einer (neo)adjuvanten Therapie, bereits eine endokrine Therapie für ihren lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs erhalten haben, liegen aus der Studie MONALEESA-7 keine Daten vor.

Tabelle 4 fasst die Resultate unter Berücksichtigung der Ergebnisse des Addendums zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 4: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol (prä- und perimenopausale Patientinnen mit Progression während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten endokrinen Therapie)

Positive Effekte	Negative Effekte
Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering (Morbidität: Schmerzen)	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen Gesamtrate schwere UE (CTCAE Grad 3-4): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ Hierunter insbesondere: SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering (gesundheitsbezogene Lebensqualität: kognitive Funktion)	
Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich (gesundheitsbezogene Lebensqualität: Zukunftsperspektive)	
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis	

Wie schon in der Dossierbewertung auf Basis des Datenschnittes vom 20.08.2017 liegen auch aus dem aktuellen Datenschnitt sowohl positive als auch negative Effekte von Ribociclib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen von Ribociclib zeigen sich für das Symptom Schmerzen sowie für 2 von insgesamt 10 Aspekten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (kognitive Funktion und Zukunftsperspektive). Das Ausmaß ist gering bis beträchtlich. Dem steht ein Hinweis auf einen höheren Schaden von erheblichem Ausmaß bei schweren UE gegenüber. Darunter fallen insbesondere Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems.

Für alle Effekte zugunsten von Ribociclib liegen lediglich Anhaltspunkte vor. Zudem ergibt sich für die gesundheitsbezogene Lebensqualität kein konsistentes Bild eines Vorteils über mehrere Endpunkte, sondern nur für 2 von insgesamt 10 Endpunkten. Daraus kann kein Zusatznutzen bezogen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität als Ganzes abgeleitet werden. Es verbleibt 1 positiver Effekt zu Endpunkten der Symptomatik, der jedoch von seiner Aussagesicherheit und seinem Ausmaß nicht ausreicht, den beobachteten Nachteil aus schweren Nebenwirkungen auszugleichen.

Zusammenfassend ergibt sich für prä- und perimenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, während oder innerhalb von 12 Monaten nach Ende der (neo)adjuvanten Therapie ein Rezidiv erlitten haben, ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Ribociclib + Letrozol gegenüber Letrozol.

2.6 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Ribociclib aus der Dossierbewertung A19-06 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 5 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Ribociclib unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A19-06 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 5: Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ^b
A2: prä- und perimenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie	Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Kombination mit Aromatasehemmer:</i> Zusatznutzen nicht belegt
B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten	eine weitere endokrine Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie mit: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamoxifen oder ▪ Anastrozol oder ▪ Fulvestrant; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung^c oder ▪ Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung oder ▪ Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung oder ▪ Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht steroidal Aromataseinhibitor gekommen ist 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Kombination mit Aromatasehemmer:</i> Zusatznutzen nicht belegt
B2: prä- und perimenopausale Frauen, 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.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Kombination mit Aromatasehemmer:</i> Hinweis auf einen geringeren Nutzen^{d, e}

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (Fortsetzung)

- a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
- b: Für die vorliegenden Anwendungsgebiete wird davon ausgegangen, dass eine (ggf. weitere) endokrine Therapie für die Patientinnen angezeigt ist und keine Indikation für eine Chemotherapie oder (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.
- c: Die Zulassung von Fulvestrant sieht einen Einsatz im Anwendungsgebiet B1 nur nach vorangegangener Antiöstrogenbehandlung vor. Diesbezüglich besteht eine Diskrepanz zu der in Leitlinien empfohlenen sowie in der Versorgung etablierten Anwendung von Fulvestrant, die nicht ausschließlich auf eine vorausgegangene Therapie mit Antiöstrogenen, sondern auch auf eine vorausgegangene Therapie mit Aromatasehemmern abstellen. In dieser besonderen Therapie- und Versorgungssituation sieht der G-BA einen medizinischen Sachgrund, der es im vorliegenden Fall ausnahmsweise rechtfertigen würde, Fulvestrant, als Vergleich zu berücksichtigen.
- d: In der Studie MONALEESA-7 waren nur Patientinnen mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.
- e: Diese Aussage bezieht sich ausschließlich auf prä- und perimenopausale Patientinnen, die (neo)adjuvant mit Tamoxifen vorbehandelt sind und die während oder innerhalb von 12 Monaten nach Ende der (neo)adjuvanten Therapie ein Rezidiv erlitten haben. Diese Population wurde in der Dossierbewertung A19-06 der Fragestellung B2 zugeordnet.
- G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ribociclib (Mammakarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A19-06 [online]. 11.04.2019 [Zugriff: 24.04.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 752). URL: https://www.iqwig.de/download/A19-06_Ribociclib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
2. Novartis. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 752: Ribociclib (Mammakarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A19-06. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/430/#tab/beschlusse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. Novartis. Ribociclib (Kisqali): zusätzliche Analysen im Rahmen der Stellungnahme zur Studie MONALEESA-7 [unveröffentlicht]. 2019.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; hier: Wirkstoff Ribociclib; stenographisches Wortprotokoll [online]. 27.05.2019 [Zugriff: 05.06.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-430/2019-05-27_Wortprotokoll_Ribociclib_D-430.pdf.
5. Novartis. Ribociclib (Kisqali): zusätzliche Analysen; Nachreichung von Auswertungen nach der mündlichen Anhörung zur Studie MONALEESA-7 [unveröffentlicht]. 2019.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.

Anhang A – Ergänzende Ergebnisse zum PFS, Zeit bis zur 1. Chemotherapie, dem Gesundheitszustand sowie dem Gesamtüberleben der Studie MONALEESA-7

A.1 – Ergebnisse

Tabelle 6: Ergänzende Ergebnisse (Morbidity, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (prä- und perimenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Ribociclib + Letrozol		Placebo + Letrozol		Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
MONALEESA-7					
2. Datenschnitt 30.11.2018					
Morbidity					
PFS ^c	100	17,9 [12,9; 24,2] 66 (66,0)	105	9,2 [5,5; 14,5] 79 (75,2)	0,59 [0,42; 0,83]; 0,002
Zeit bis zur 1. nach- folgenden Chemotherapie ^d	100	26,0 [22,8; 33,8] 56 (56,0)	105	17,2 [11,3; 25,4] 73 (69,5)	0,67 [0,47; 0,95]; 0,022
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS^e)					
Verschlechterung um ≥ 7 Punkte	100	27,6 [15,0; 33,1]; 43 (43,0)	105	33,1 [21,0; n. b.] 32 (30,5)	1,11 [0,69; 1,77]; 0,652
Verschlechterung um ≥ 10 Punkte	100	30,4 [15,0; n. b.] 41(41,0)	105	33,1 [21,0; n. b.] 31 (29,5)	1,14 [0,71; 1,83]; 0,584
<p>a: Hazard Ratio aus einem Cox-Regressionsmodell 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 + vs. NSAI)</p> <p>b: zweiseitiger Log-Rank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und / oder Lungenmetastasen, vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation und dem endokrinen Kombinationspartner (Tamoxifen und Goserelin vs. NSAI und Goserelin)</p> <p>c: definiert als Zeit bis zur ersten dokumentierten Progression (gemäß RECIST-Kriterien [Version 1.1]) oder Tod</p> <p>d: definiert als Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie oder Tod</p> <p>e: Eine Verminderung des Scores um ≥ 7 beziehungsweise um ≥ 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als klinisch relevante Verschlechterung angesehen, wenn dies auch für alle Folgewerte galt.</p> <p>EQ-5D: EuroQol 5 Dimensions Questionnaire; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; NSAI: nicht steroidale Aromatasehemmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>					

Tabelle 7: Ergebnisse (Mortalität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich:
Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (Gesamtpopulation)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Ribociclib + Letrozol		Placebo + Letrozol		Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
MONALEESA-7					
2. Datenschnitt 30.11.2018					
Mortalität					
Gesamtüberleben	335	n. e. 83 (24,8)	337	40,9 [37,8; n. b.] 109 (32,3)	0,71 [0,54; 0,948]; 0,019
<p>a: Hazard Ratio aus einem Cox-Regressionsmodell stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen, vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation und dem endokrinen Kombinationspartner (Tamoxifen vs. NSAI)</p> <p>b: zweiseitiger p-Wert Log-Rank-Test stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen, vorheriger Chemotherapie in der fortgeschrittenen Situation und dem endokrinen Kombinationspartner (Tamoxifen vs. NSAI)</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; NSAI: nicht steroidale Aromatasehemmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>					

Tabelle 8: Subgruppen (Mortalität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich:
Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (Gesamtpopulation)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Ribociclib + Letrozol		Placebo + Letrozol		Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^b
MONALEESA-7						
2. Datenschnitt 30.11.2018						
Mortalität						
Gesamtüberleben						
Ethnie						
asiatisch	99	n. e. 16 (16,2)	99	n. e. [31,6; n. b.] 37 (37,4)	0,39 [0,22; 0,72]	0,002
nicht asiatisch	200	n. e. 57 (28,5)	213	40,9 [37,8; n. b.] 65 (30,5)	0,91 [0,64; 1,30]	0,609
Gesamt					Interaktion:	0,007 ^c
<p>a: Hazard Ratio aus einem Cox-Regressionsmodell 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 + vs. NSAI)</p> <p>b: p-Wert aus einem zweiseitigen Logrank-Test 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 vs. NSAI)</p> <p>c: p-Wert basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; NSAI: nicht steroidale Aromatasehemmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>						

A.2 – Grafische Darstellung zu den ergänzend dargestellten Ereigniszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven)

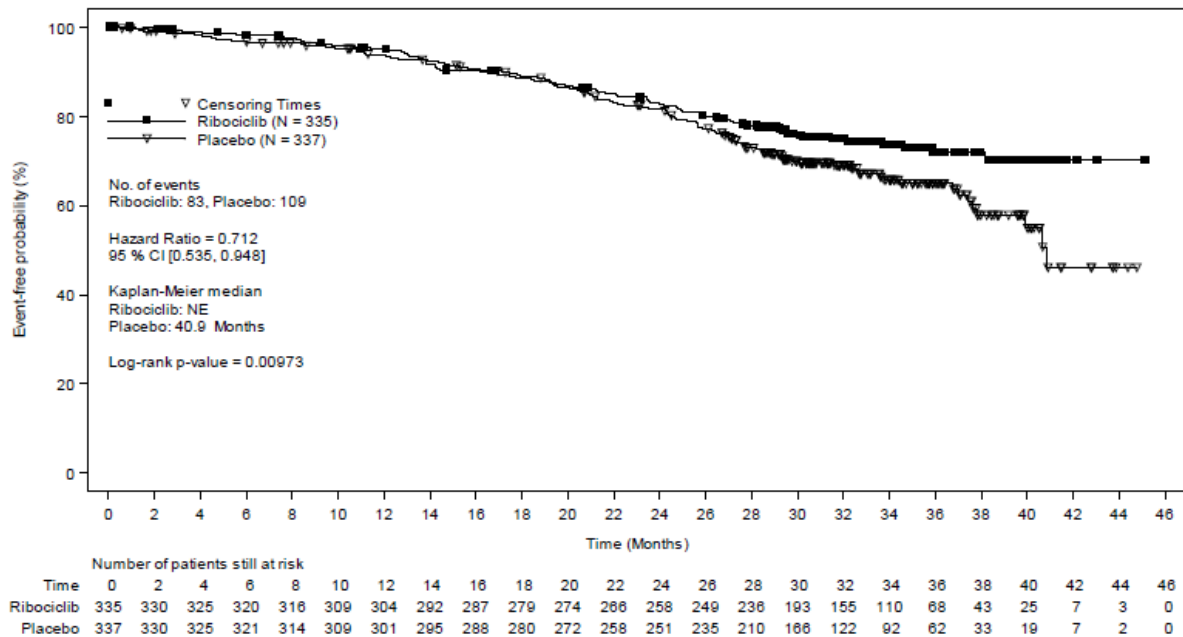


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben (Gesamtpopulation)

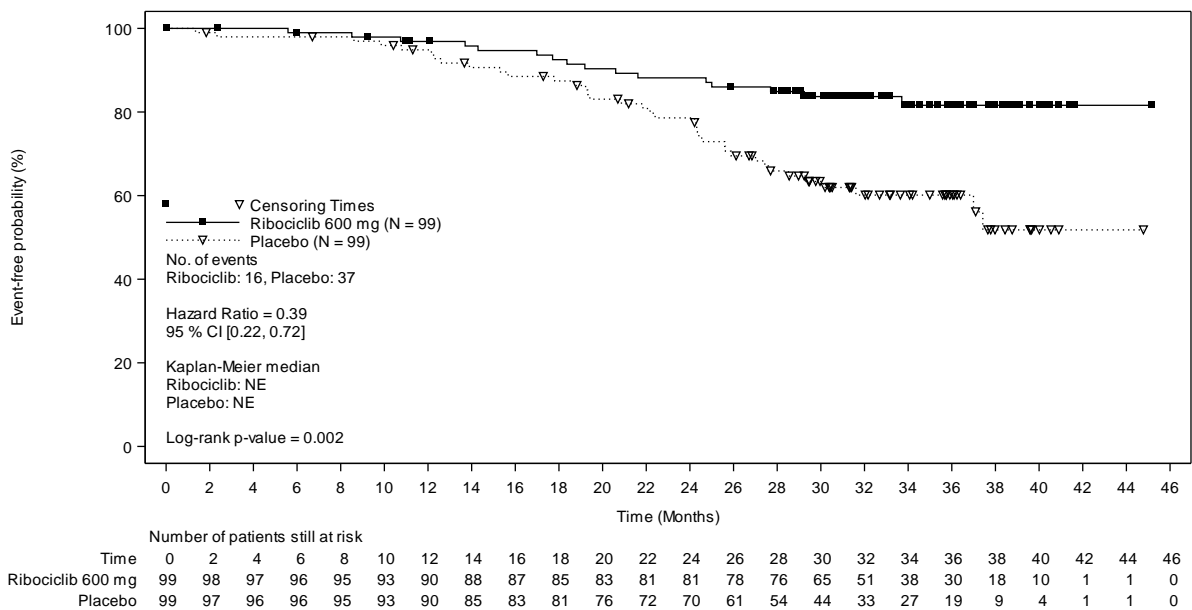


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben, Subgruppe: asiatische Ethnie

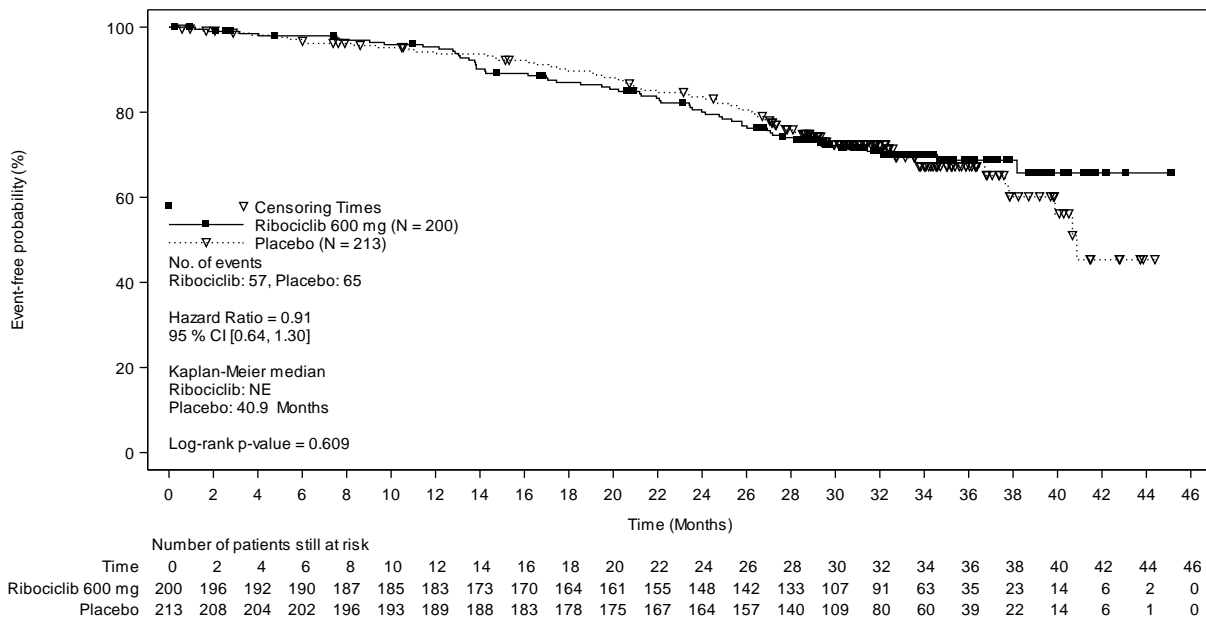


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben, Subgruppe: andere Ethnien (nicht asiatisch)

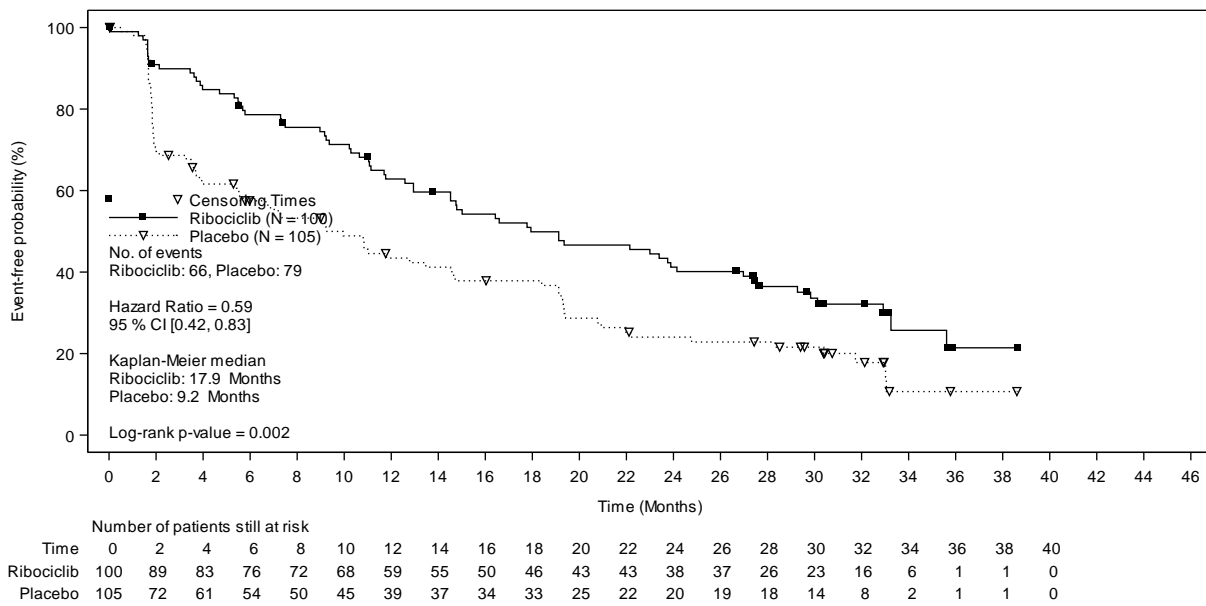


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt PFS (Teilpopulation)

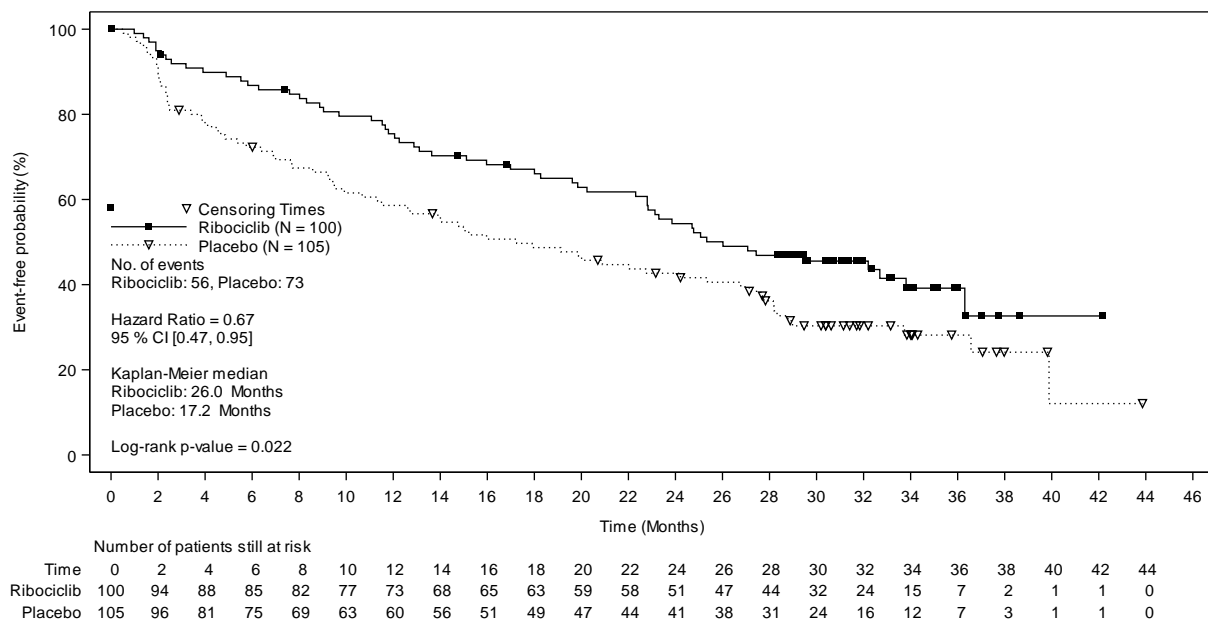


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Zeit bis zur 1. nachfolgenden Chemotherapie (Teilpopulation)

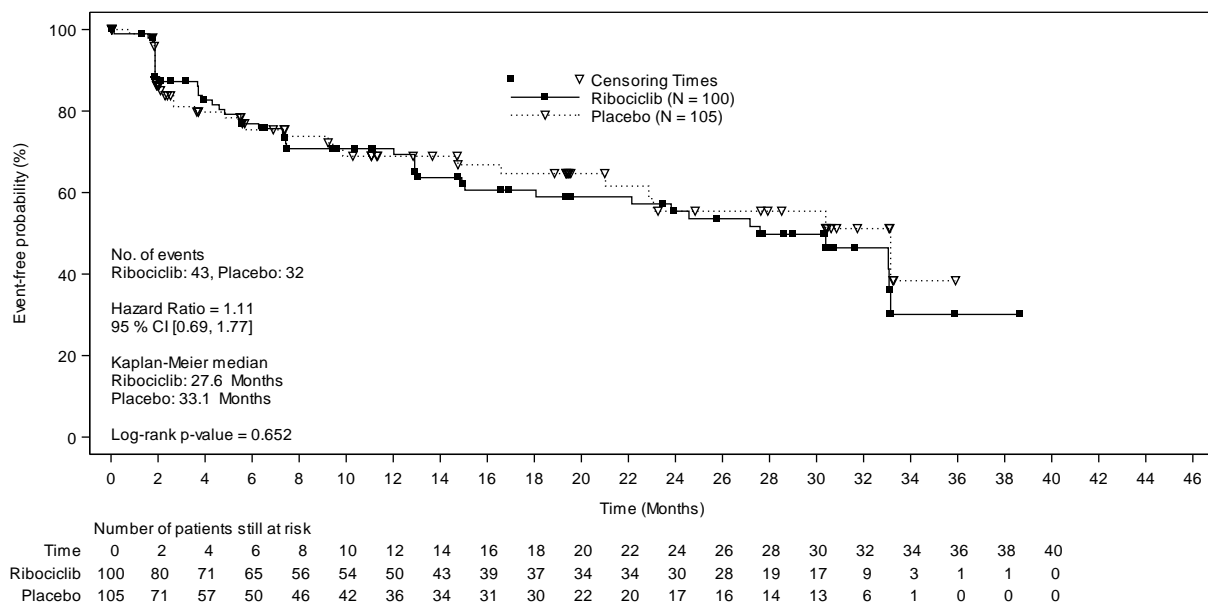


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis Verschlechterung um ≥ 7 Punkte), Teilpopulation

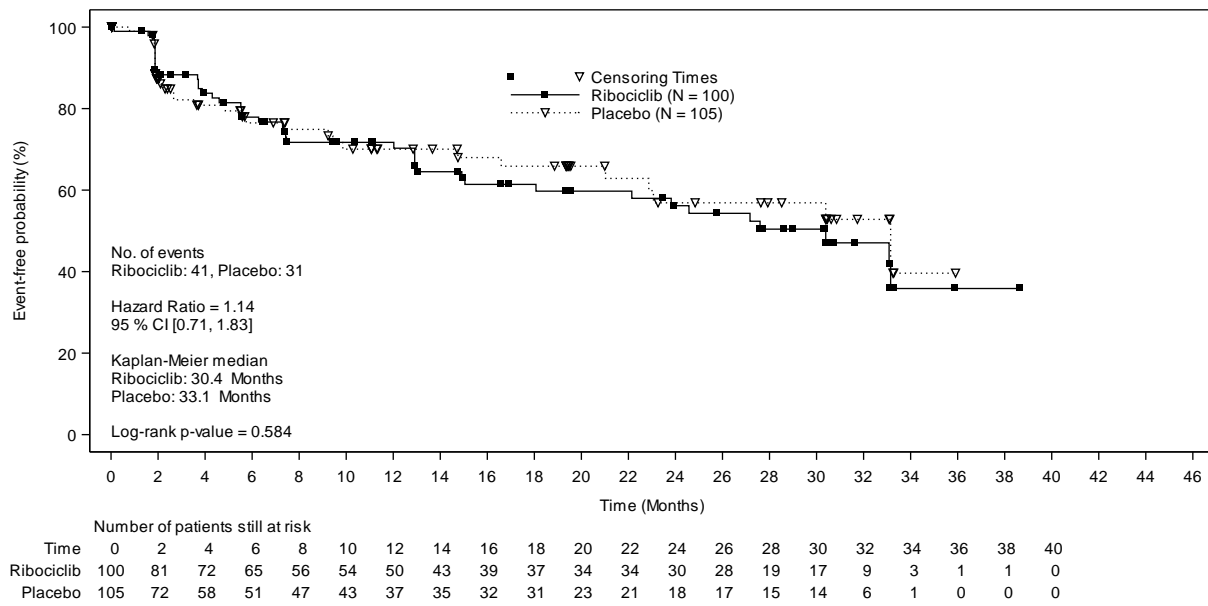


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Teilpopulation

Anhang B – Grafische Darstellung zu den in der Nutzenbewertung dargestellten Ereigniszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven)

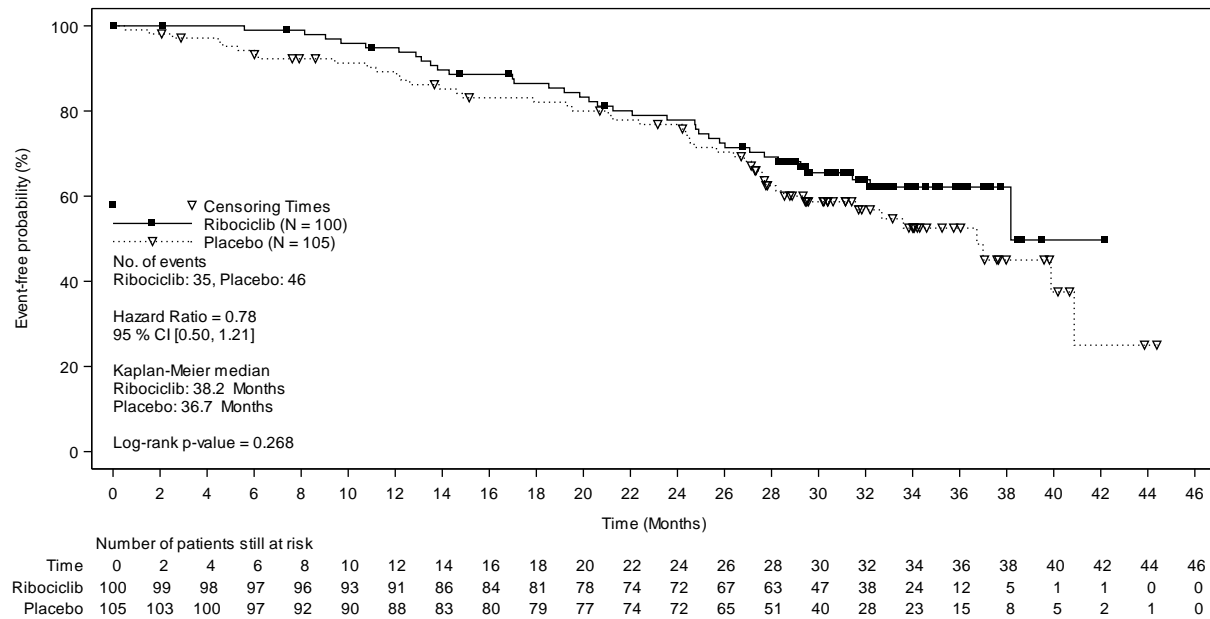


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesamtüberleben (Teilpopulation)

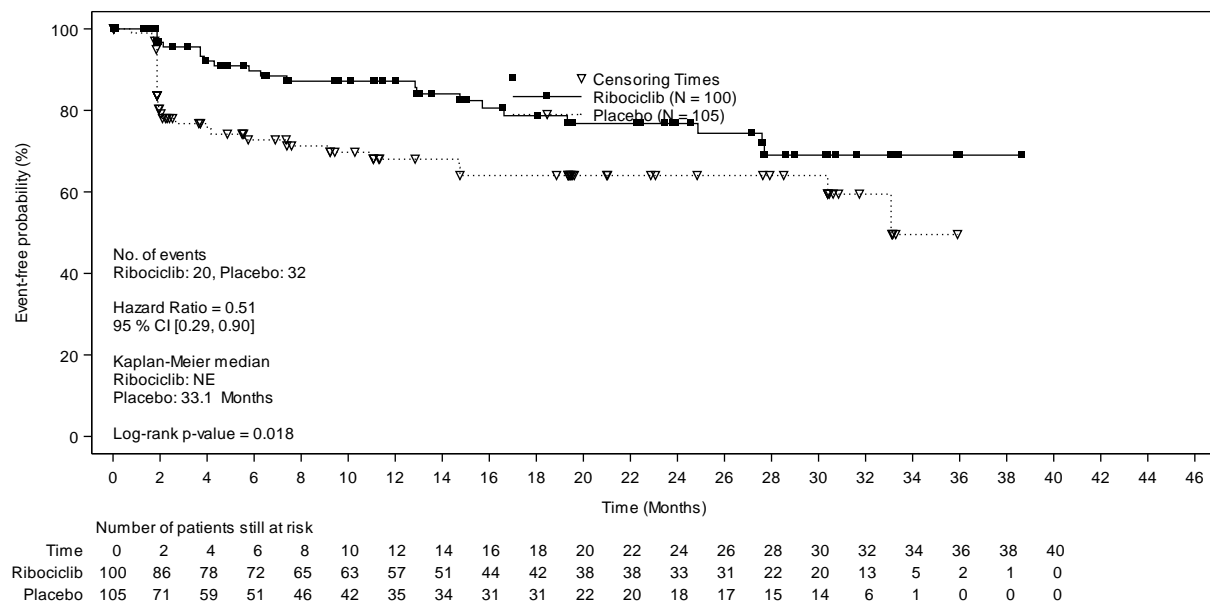


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Teilpopulation

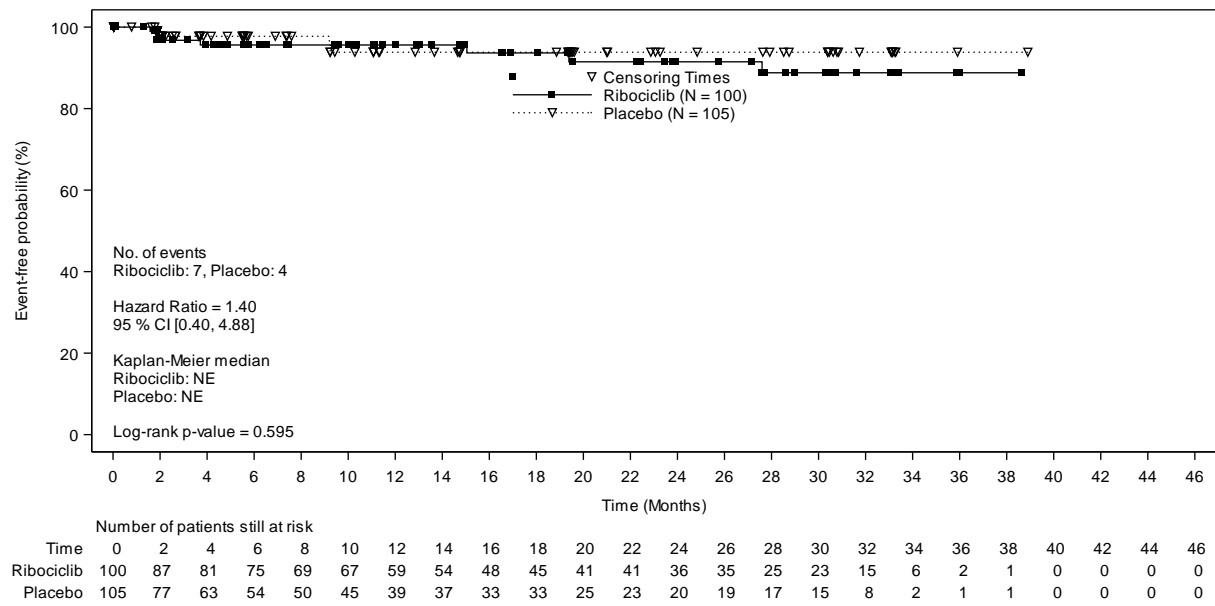


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Übelkeit / Erbrechen (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Teilpopulation

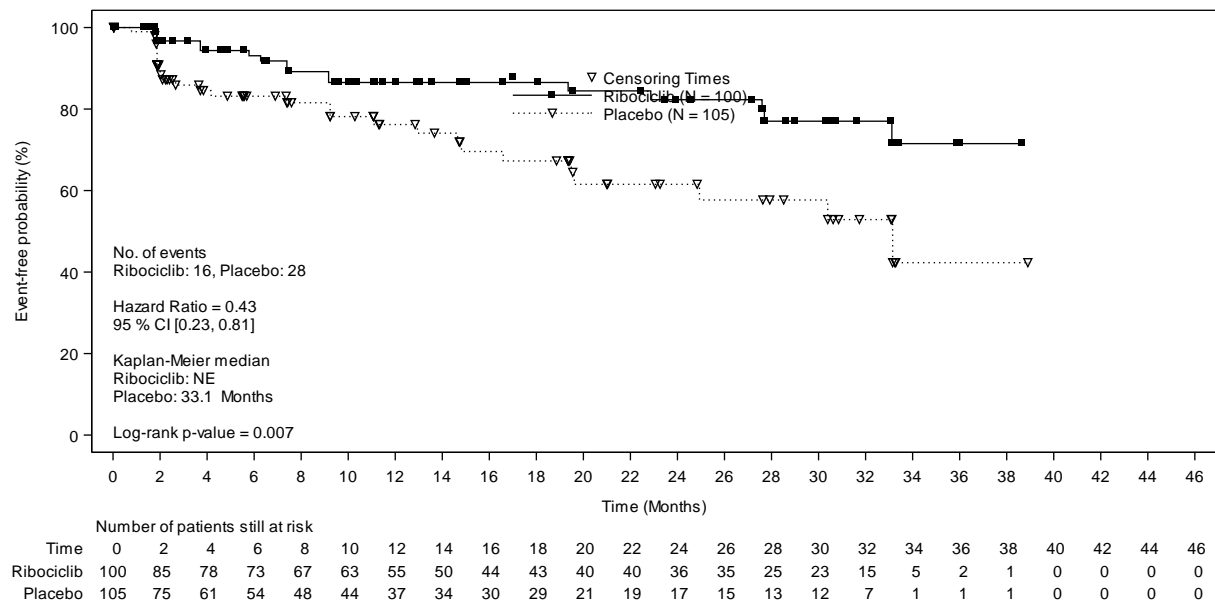


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Teilpopulation

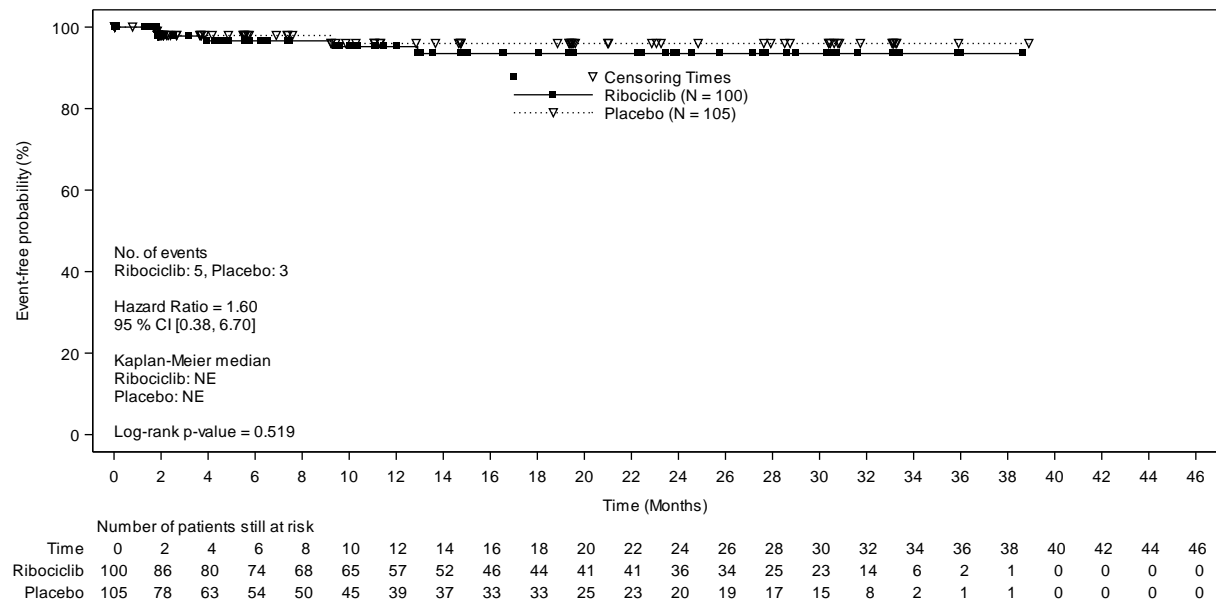


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Teilpopulation

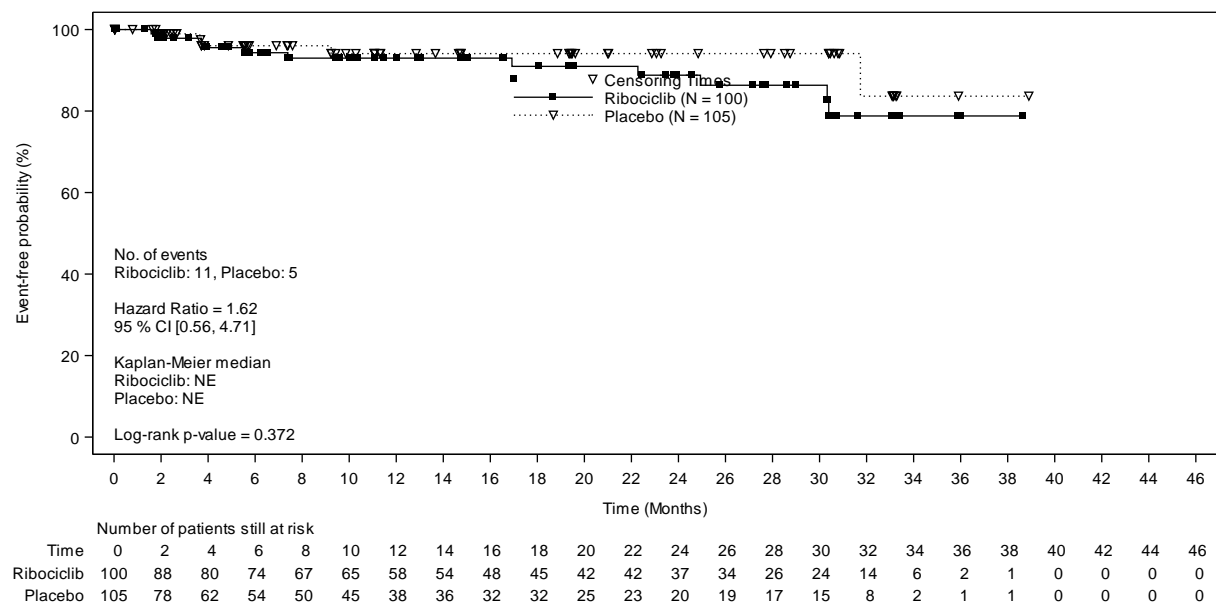


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Teilpopulation

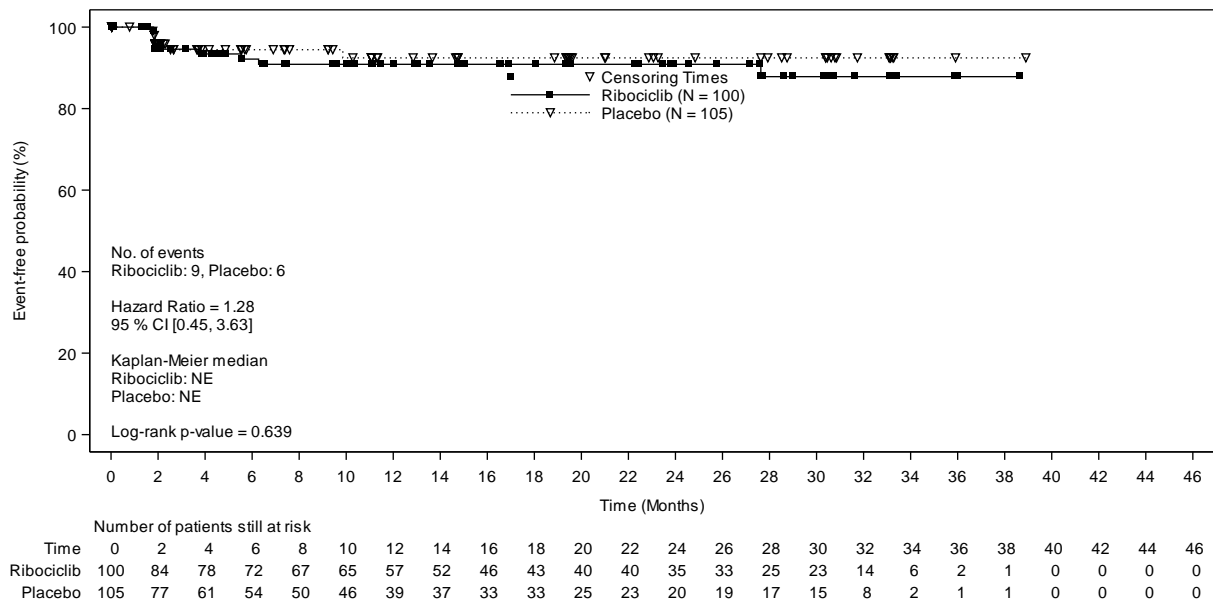


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Teilpopulation

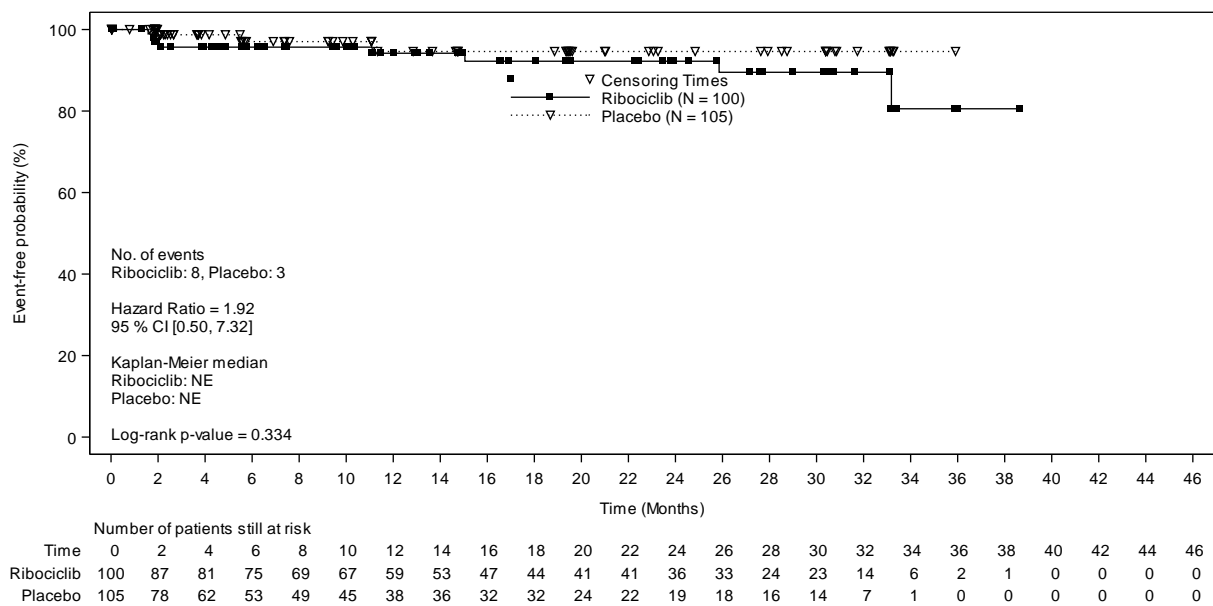


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Obstipation (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Teilpopulation

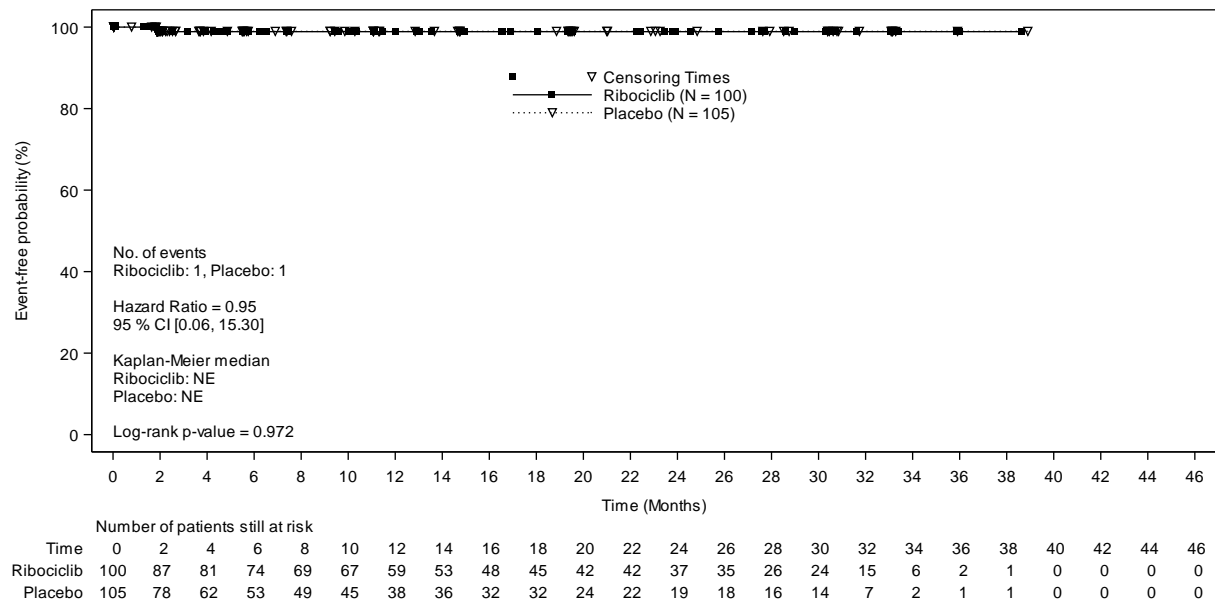


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Teilpopulation

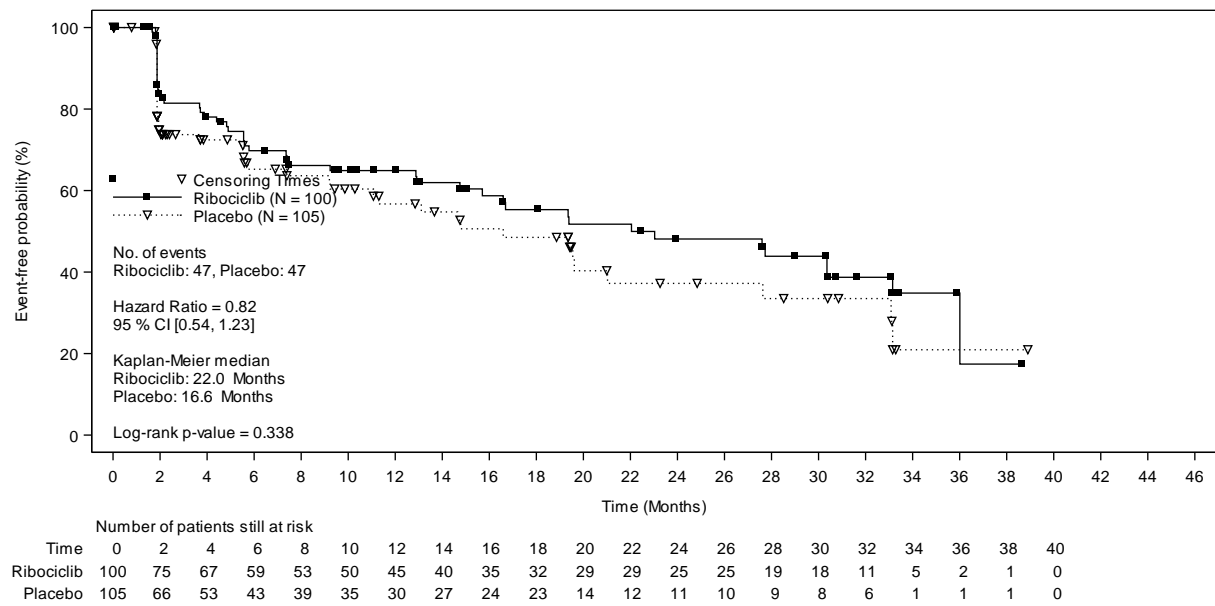


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Nebenwirkungen der systemischen Therapie (EORTC QLQ-BR23, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Teilpopulation

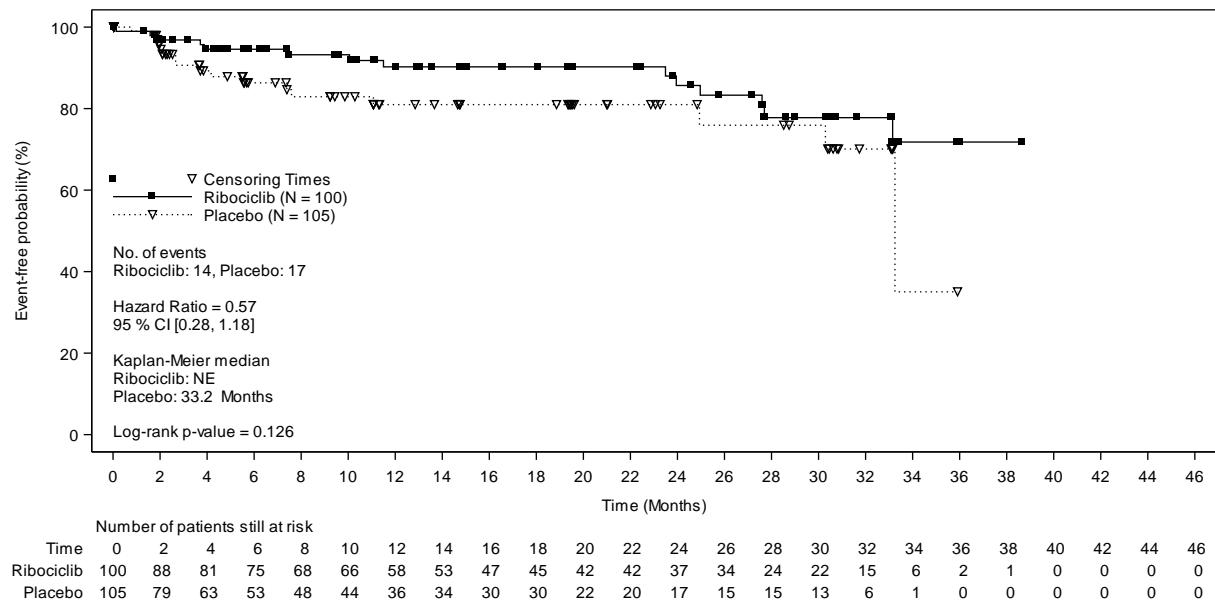


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Symptome im Brustbereich (EORTC QLQ-BR23, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Teilpopulation

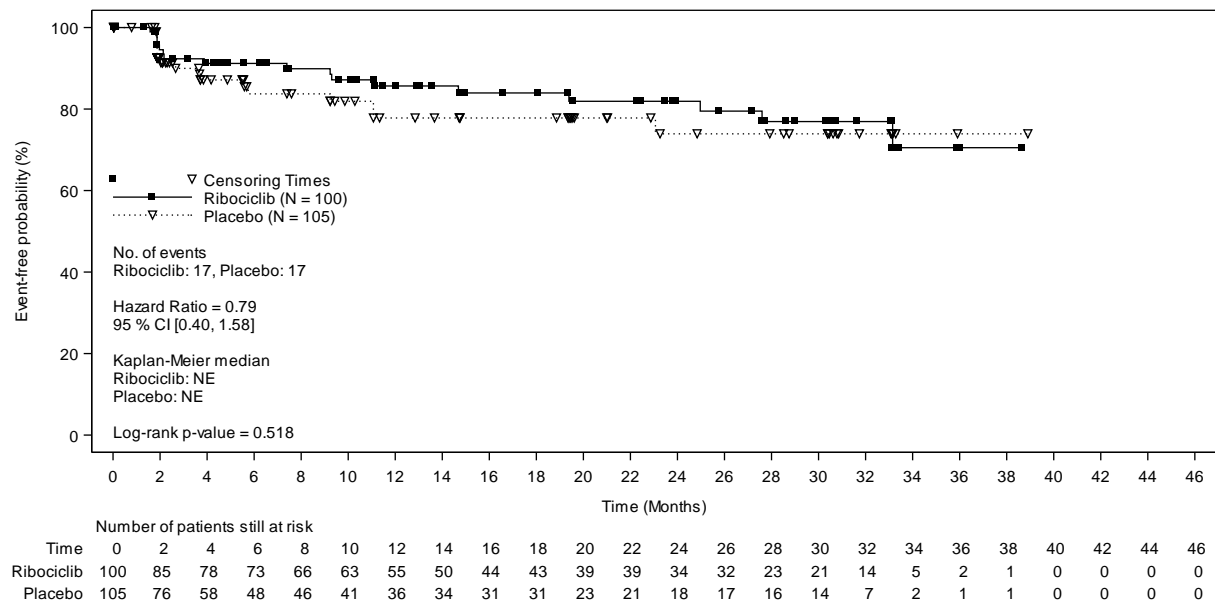


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Symptome im Armbereich (EORTC QLQ-BR23, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Teilpopulation

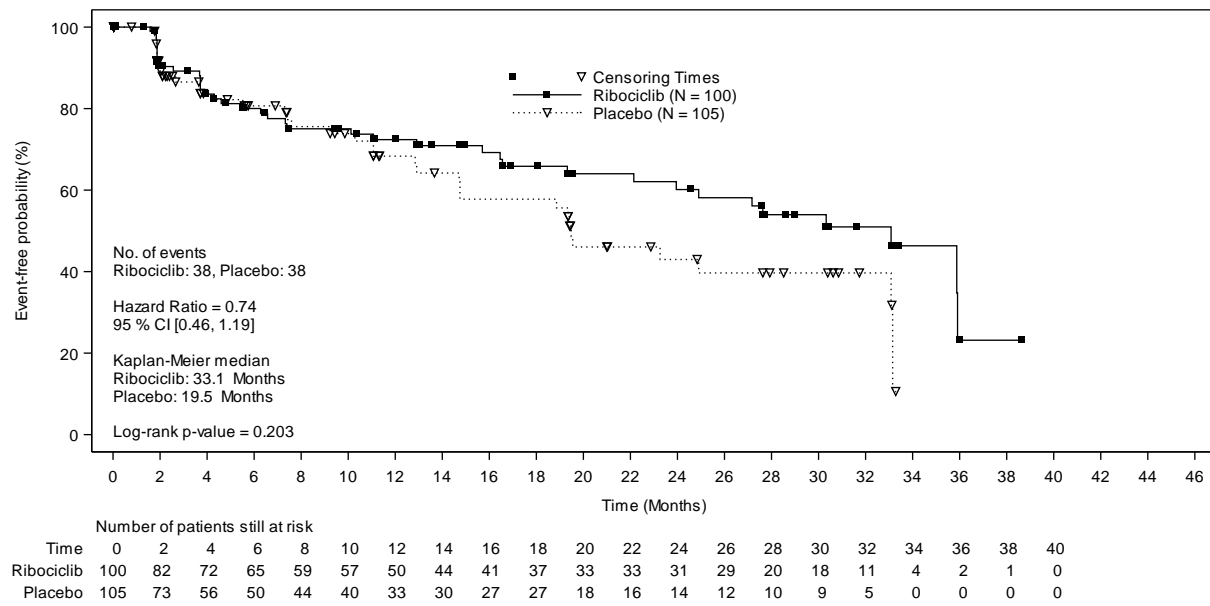


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Teilpopulation

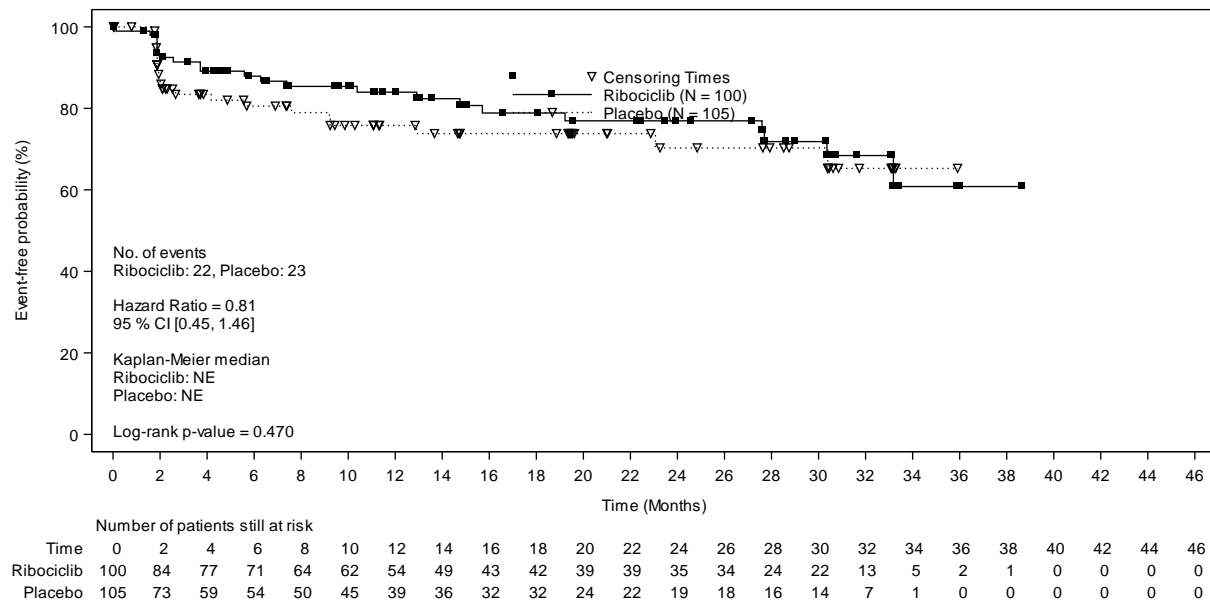


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Teilpopulation

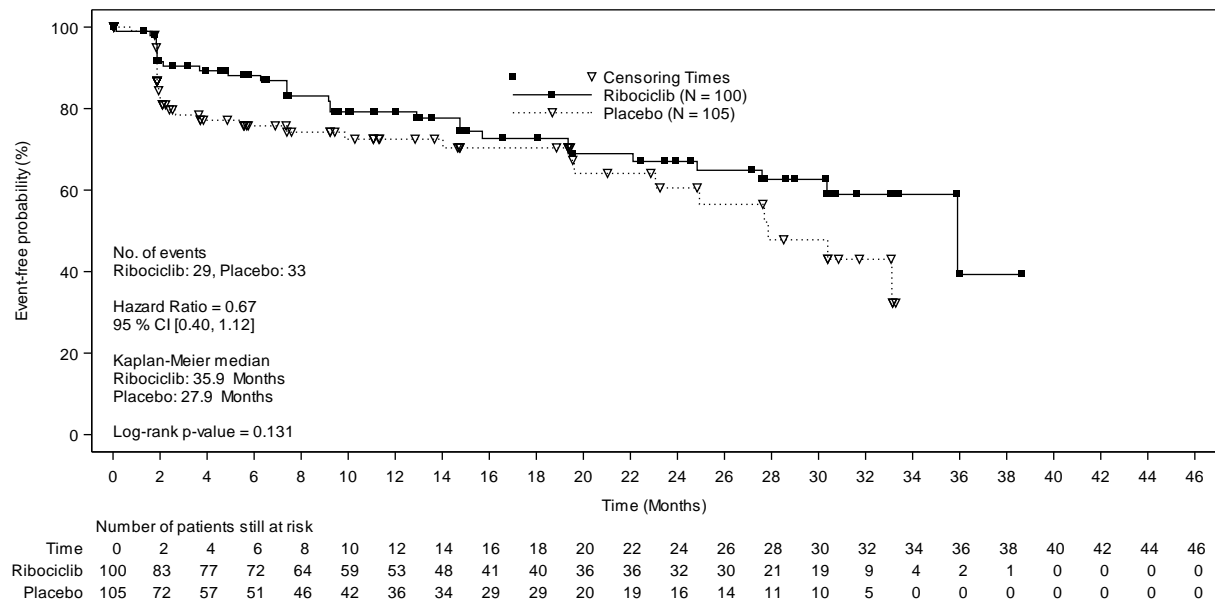


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Teilpopulation

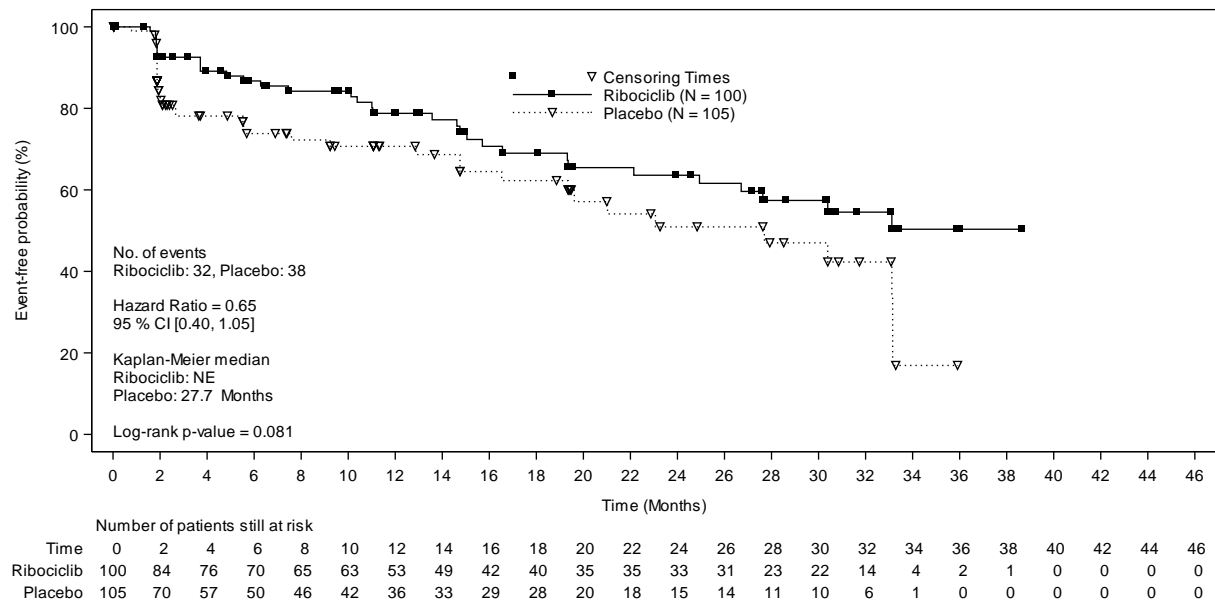


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Teilpopulation

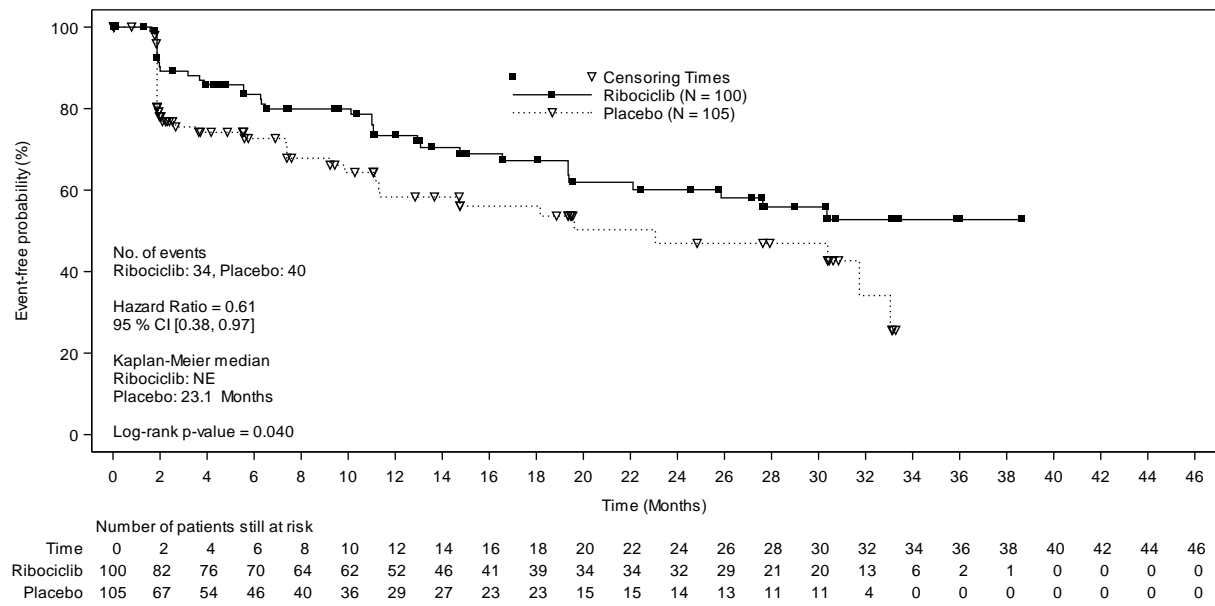


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Teilpopulation

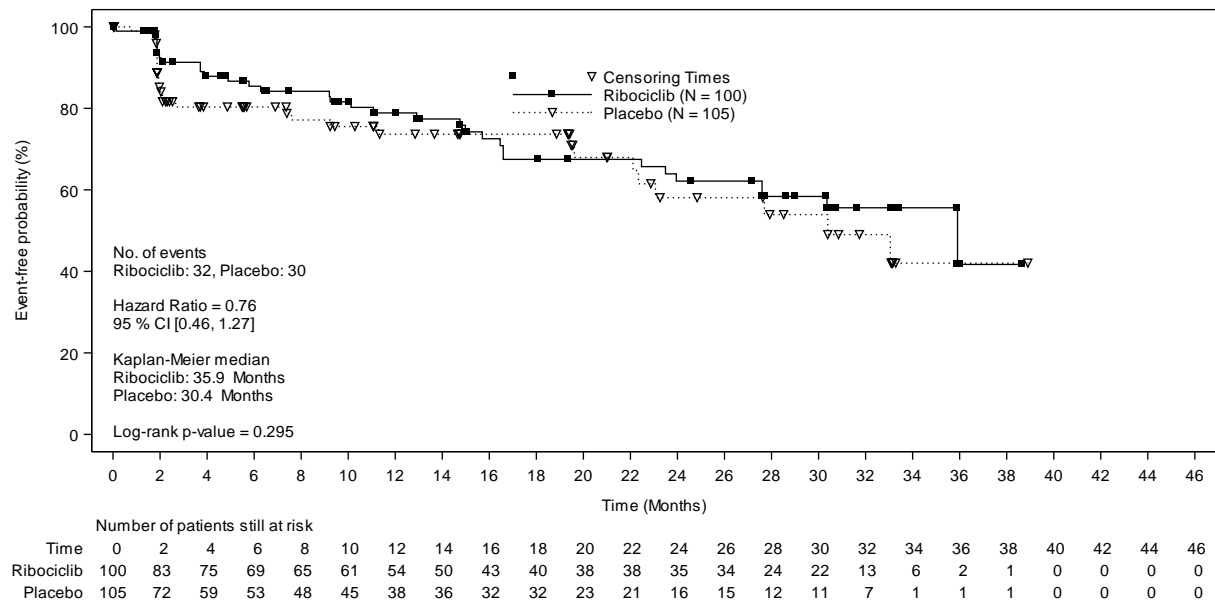


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Teilpopulation

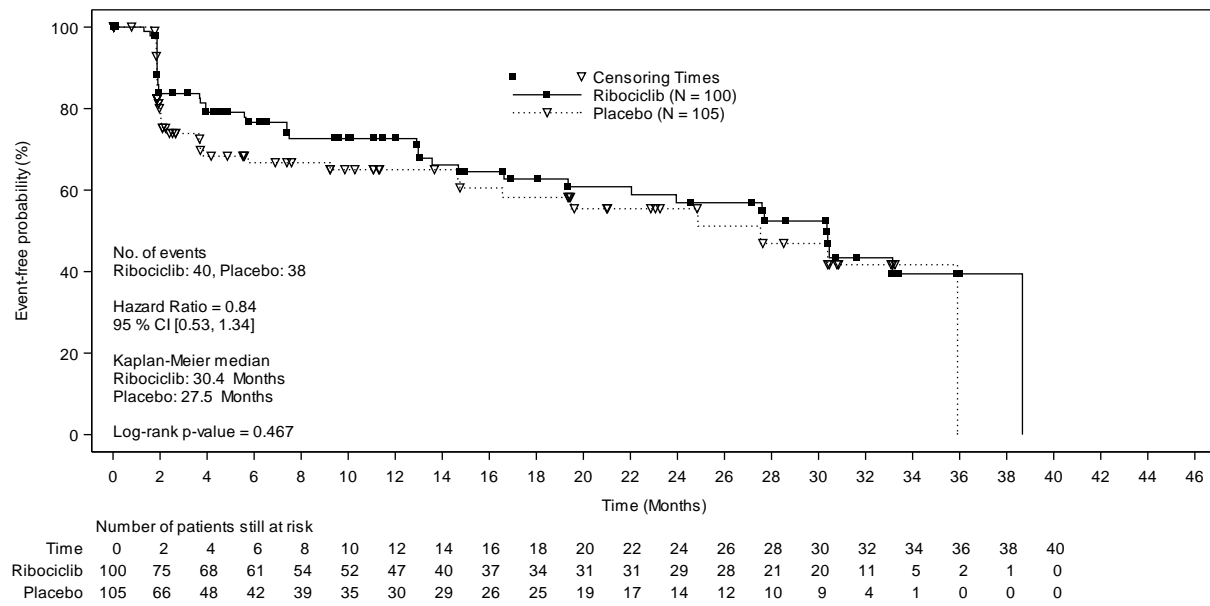


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Körperbild (EORTC QLQ-BR23, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Teilpopulation

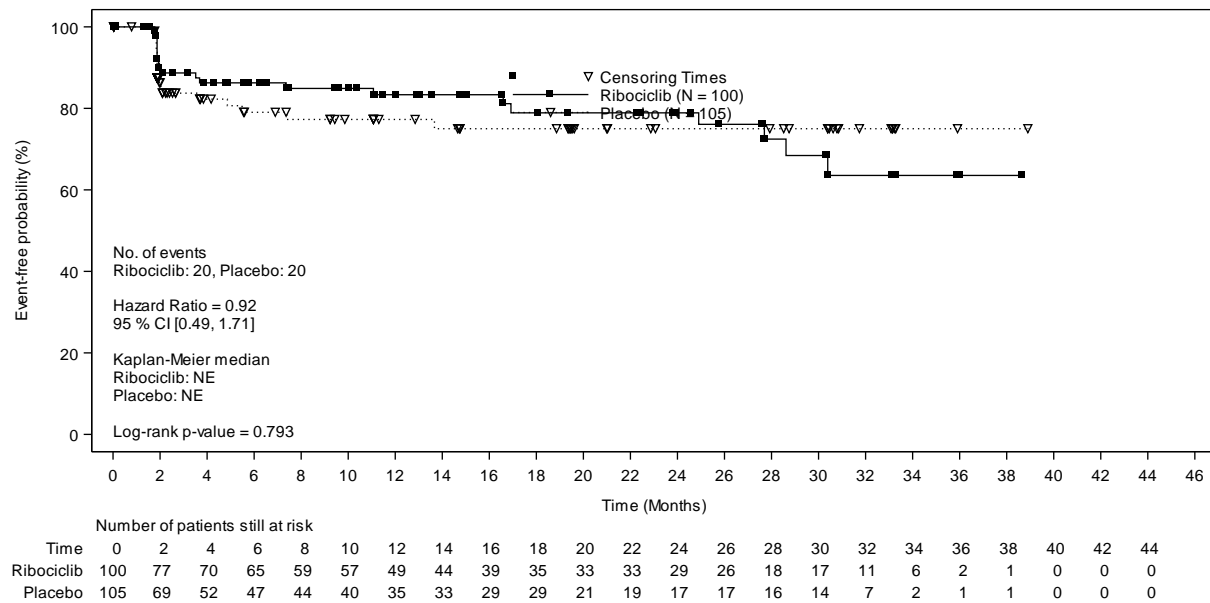


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt sexuelle Aktivität (EORTC QLQ-BR23, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Teilpopulation

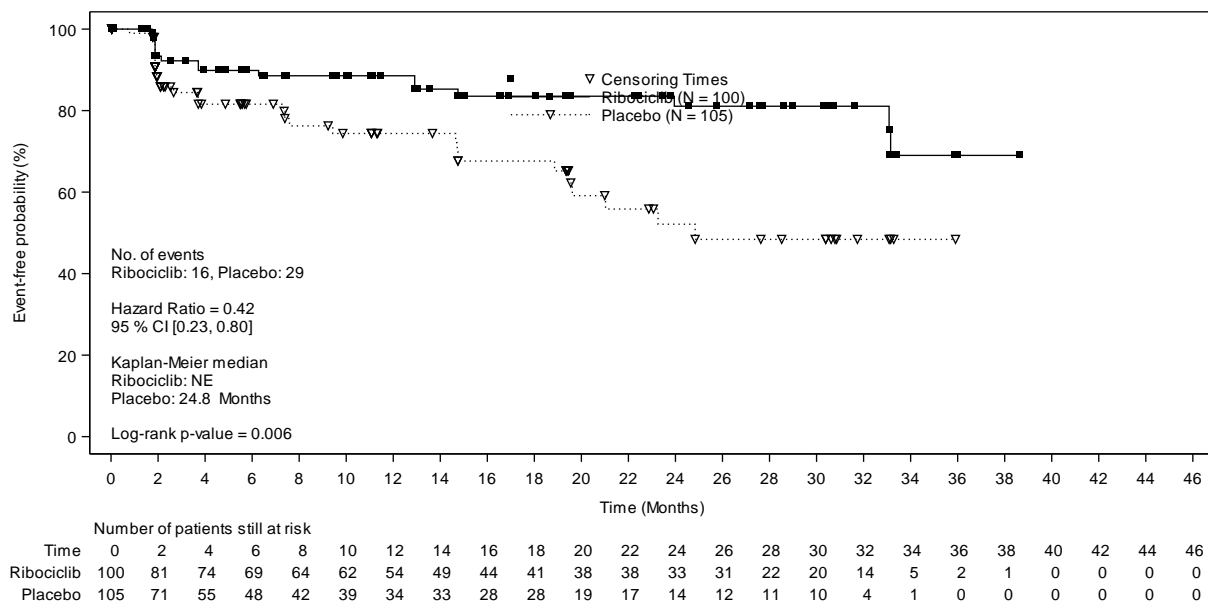


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Zukunftsperspektive (EORTC QLQ-BR23, dauerhafte Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), Teilpopulation

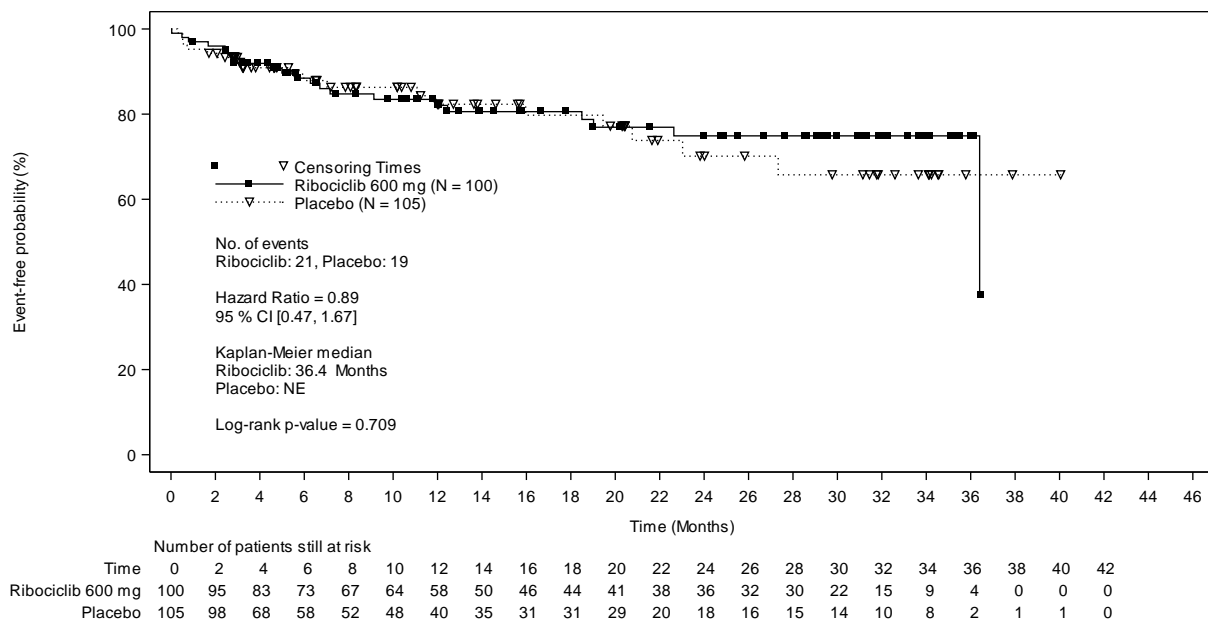


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt SUEs (Teilpopulation)

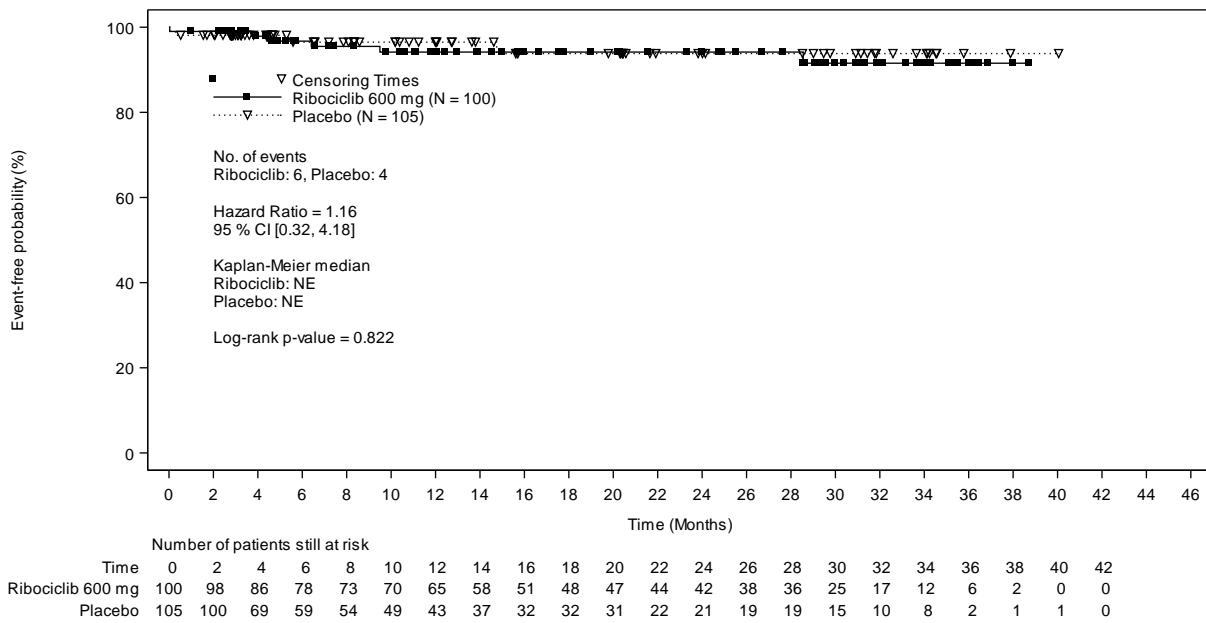


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Abbruch wegen UEs (Teilpopulation)

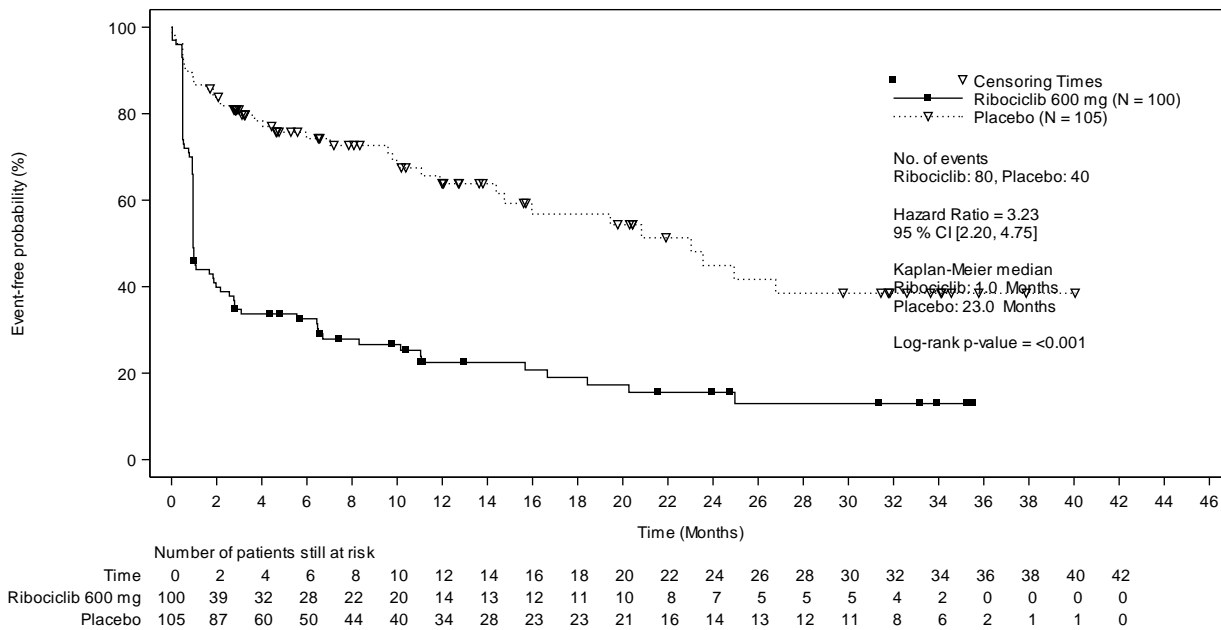


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad 3-4, Teilpopulation)

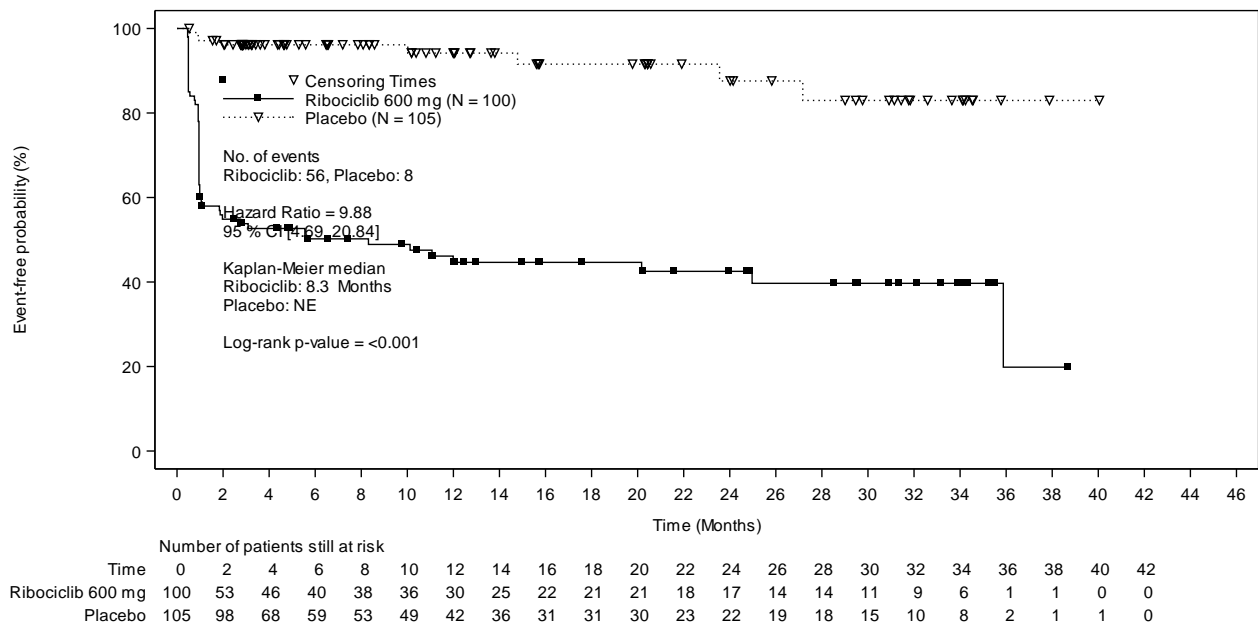


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, CTCAE Grad 3-4, Teilpopulation)