Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ribociclib (Kisqali®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 4 A

Kombinationstherapie mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung postmenopausaler Frauen mit HR-positivem und HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrinbasierte Therapie

Stand: 28.02.2020

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis 5
Abbildungsverzeichnis 9
Abkürzungsverzeichnis 13
4 Modul 4 – allgemeine Informationen 18
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 19
4.2 Methodik 33
4.2.1 Fragestellung 33
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 34
4.2.3 Informationsbeschaffung 37
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 38
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 38
4.2.3.3 Suche in Studienregistern 39
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien 40
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 40
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 42
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 42
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 42
4.2.5.3 Meta-Analysen 56
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 57
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 58
4.2.5.5.1 Übersicht über die durchgeführten Subgruppenanalysen 59
4.2.5.5.1.1 A priori geplante Subgruppenanalysen 59
4.2.5.5.1.2 Post hoc durchgeführte Subgruppenanalysen 60
4.2.5.5.2 Methodik bei der Durchführung von Subgruppenanalysen 62
4.2.5.5.3 Bewertung der Ergebnisse von Subgruppenanalysen 62
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 63
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 65
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 65
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 65
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 65
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 68
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern 70
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 71
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 72
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 72
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 81
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 82

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT ... 84
4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben (OS) – RCT ... 84
4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben (PFS) – RCT ... 90
4.3.1.3.1.3 Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie – RCT ... 96
4.3.1.3.1.4 Tumoransprechen – RCT ... 110
4.3.1.3.1.5 Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) – RCT ... 119
4.3.1.3.1.6 Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23) – RCT ... 131
4.3.1.3.1.7 Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – RCT ... 141
4.3.1.3.1.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) – RCT ... 149
4.3.1.3.1.9 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23) – RCT ... 160
4.3.1.3.1.10 Verträglichkeit – RCT ... 170
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 187
4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen zum Gesamtüberleben – RCT ... 188
4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen zum Progressionsfreies Überleben (PFS) – RCT ... 189
4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen zur Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie – RCT ... 194
4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen zum Tumoransprechen – RCT ... 194
4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalysen zur Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) – RCT ... 195
4.3.1.3.2.6 Subgruppenanalysen zur Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23) – RCT ... 198
4.3.1.3.2.7 Subgruppenanalysen zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – RCT ... 199
4.3.1.3.2.8 Subgruppenanalysen zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) – RCT ... 199
4.3.1.3.2.9 Subgruppenanalysen zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23) – RCT ... 200
4.3.1.3.2.10 Subgruppenanalysen zur Verträglichkeit – RCT ... 200
4.3.1.3.2.11 Zusammenfassung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen – RCT ... 207
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 210
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 214
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 214
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 214
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 214
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 215
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 215
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 218
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 218
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 218
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 219
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 219

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 219
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien 220
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen 221
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen 221
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen 221
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen 222
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 222
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen 222
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen 222
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens 224
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 224
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß 226
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 238
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 238
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche 238
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen 238
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 239
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 239
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien 240
4.7 Referenzliste 240
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 256
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern 260
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 262
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) 264
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 295
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 313
Anhang 4-G : Ergänzende Ergebnisse zum Endpunkt „Verträglichkeit“: Unerwünschte Ereignisse unterschiedlichen Schweregrads nach MedDRA SOC und PT 335
Anhang 4-G.1 : Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC 335
Anhang 4-G.1.1 : Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC - Ergebnisse 335
Anhang 4-G.1.2 : Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC - Subgruppenanalysen 362
Anhang 4-G.2 : Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4) nach MedDRA SOC 381
Anhang 4-G.2.1 : Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4) nach MedDRA SOC – Ergebnisse 381
Anhang 4-G.2.2 : Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4) nach MedDRA SOC – Subgruppenanalysen 398
Anhang 4-G.3 : Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC 413

Anhang 4-G.3.1 : Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC – Ergebnisse 413
Anhang 4-G.3.2 : Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC – Subgruppenanalysen 425
Anhang 4-G.4 : Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten nach MedDRA SOC 429
Anhang 4-G.4.1 : Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten nach MedDRA SOC – Ergebnisse 429
Anhang 4-G.4.2 : Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten nach MedDRA SOC - Subgruppenanalysen 452
Anhang 4-G.5 : Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA PT 455
Anhang 4-G.5.1 : Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA PT – Ergebnisse 455
Anhang 4-G.5.2 : Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA PT – Subgruppenanalysen 596
Anhang 4-G.6 : Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4) nach MedDRA PT 648
Anhang 4-G.6.1 : Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4) nach MedDRA PT – Ergebnisse 648
Anhang 4-G.6.2 : Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4) nach MedDRA PT – Subgruppenanalysen 666
Anhang 4-G.7 : Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA PT 675
Anhang 4-G.7.1 : Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA PT – Ergebnisse 675
Anhang 4-G.7.2 : Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA PT – Subgruppenanalysen 678
Anhang 4-G.8 : Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten nach MedDRA PT 682
Anhang 4-G.8.1 : Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten nach MedDRA PT – Ergebnisse 682
Anhang 4-G.8.2 : Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten nach MedDRA PT - Subgruppenanalysen 751
Anhang 4-H : Ergänzende Ergebnisse zum Endpunkt „Verträglichkeit“: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESIs) 755
Anhang 4-H.1 : Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESIs) - Ergebnisse nach Schweregrad 755
Anhang 4-H.2 : Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESIs) - Subgruppenanalysen (Interaktionstests) 860
Anhang 4-H.3 : Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESIs) - Subgruppenanalysen (Ergebnisse) 913

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien für die Bewertung .. 20
Tabelle 4-2: Ausmaß des Zusatznutzens: Ribociclib + Letrozol vs. Letrozol 28
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien für die Bewertung .. 37
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 66
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 68
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 71
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 72
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 73
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 74
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 76
Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 81
Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 82
Tabelle 4-13: Operationalisierung von „Gesamtüberleben“ 85
Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesamtüberleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 85
Tabelle 4-15: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 86
Tabelle 4-16: Operationalisierung von „Progressionsfreies Überleben (PFS)“ 91
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Progressionsfreies Überleben (PFS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 91
Tabelle 4-18: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (PFS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 92
Tabelle 4-19: Operationalisierung von „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ . 97
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 97
Tabelle 4-21: Erste antineoplastische Therapien nach Absetzen der Studienmedikation 98
Tabelle 4-22: Jegliche antineoplastische Therapien nach Absetzen der Studienmedikation ... 99
Tabelle 4-23: Antineoplastische Therapien nach Absetzen der Studienmedikation nach ATC-Klasse und Preferred Term/Wirkstoff 99

Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 106
Tabelle 4-25: Operationalisierung von „Tumoransprechen“ 111
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Tumoransprechen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 112
Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt „Tumoransprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 113
Tabelle 4-28: Operationalisierung von „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ 120
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 121
Tabelle 4-30: Rücklaufquoten zum Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ 122
Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 123
Tabelle 4-32: Operationalisierung von „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23)“ ... 132
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 133
Tabelle 4-34: Rücklaufquoten zum Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23)“ 134
Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 135
Tabelle 4-36: Operationalisierung von „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ 142
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 143
Tabelle 4-38: Rücklaufquoten zum Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ 144
Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 145
Tabelle 4-40: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ 150
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 151
Tabelle 4-42: Rücklaufquoten zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ 152
Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 153
Tabelle 4-44: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23)“ 161
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 162

Tabelle 4-46: Rücklaufquoten zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23)“ 163
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 164
Tabelle 4-48: Operationalisierung von „Verträglichkeit“ 171
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Verträglichkeit“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 172
Tabelle 4-50: Ergebnisse für „Verträglichkeit“: Unerwünschte Ereignisse unterschiedlichen Schweregrads aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 173
Tabelle 4-51: Ergebnisse für „Verträglichkeit“: Spezifische unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 178
Tabelle 4-52: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 188
Tabelle 4-53: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (PFS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 189
Tabelle 4-54: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (PFS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 190
Tabelle 4-55: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 194
Tabelle 4-56: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Tumoransprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 194
Tabelle 4-57: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 195
Tabelle 4-58: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 196
Tabelle 4-59: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 198
Tabelle 4-60: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 199
Tabelle 4-61: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 199
Tabelle 4-62: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 200
Tabelle 4-63: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Verträglichkeit“: Unerwünschte Ereignisse unterschiedlichen Schweregrads aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 200
Tabelle 4-64: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“: Unerwünschte Ereignisse unterschiedlichen Schweregrads aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 201
Tabelle 4-65: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Verträglichkeit“: Spezifische unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 206

Tabelle 4-66: Zusammenfassung der Subgruppenergebnisse mit einer Interaktion 207
Tabelle 4-67: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 215
Tabelle 4-68: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 215
Tabelle 4-69: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 216
Tabelle 4-70: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 216
Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 217
Tabelle 4-72: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 217
Tabelle 4-73: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 219
Tabelle 4-74: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 220
Tabelle 4-75: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 220
Tabelle 4-76: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 222
Tabelle 4-77: Ausmaß des Zusatznutzens Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol 233
Tabelle 4-78: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 238
Tabelle 4-79: Für die Nutzenbewertung berücksichtigte Studien und Untersuchungen 240
Tabelle 4-80: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in MEDLINE 257
Tabelle 4-81: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EMBASE 257
Tabelle 4-82: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Central Register of Controlled Trials 258
Tabelle 4-83: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in clinicaltrials.gov 260
Tabelle 4-84: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in WHO ICTRP 260
Tabelle 4-85: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EU-CTR 261
Tabelle 4-86: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen 261
Tabelle 4-87 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MONALEESA-2 295
Tabelle 4-88 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MONALEESA-2 314

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 69

Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 88

Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (PFS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 94

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 108

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Tumoransprechen“: Zeit bis zum ersten Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 116

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Tumoransprechen“: Dauer des Ansprechens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 117

Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“: Fatigue aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 125

Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“: Übelkeit/Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 126

Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“: Schmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 126

Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“: Dyspnoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 127

Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“: Schlaflosigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 127

Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“: Appetitverlust aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 128

Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“: Obstipation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 128

Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“: Diarrhö aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 129

Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23)“: Nebenwirkungen der systemischen Therapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 137

Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23)“: Brustsymptome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .. 137

Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23)“: Armsymptome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.... 138

Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23)“: Belastung durch Haarausfall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 139

Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“: 7 Punkte-Kriterium aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 146
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“: 10 Punkte-Kriterium aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 147
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“: Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 155
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“: Körperliche Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 155
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“: Rollenfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 156
Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“: Emotionale Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 156
Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“: Kognitive Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 157
Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“: Soziale Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 157
Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23)“: Körperbild aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 166
Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23)“: Sexuelle Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 166
Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23)“: Sexueller Genuss aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 167
Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23)“: Zukunftsperspektive aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 168
Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit“: Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 175
Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit“: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 175
Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit“: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 176

Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit“: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 176

Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit“: Myelosuppression - Neutropenie (CTCAE-Grad 3/4) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 179

Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit“: Myelosuppression - Leukopenie (CTCAE-Grad 3/4) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 180

Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit“: Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 180

Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit“: Infektionen (CTCAE-Grad 3/4) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 181

Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit“: Hepatobiliäre Toxizität (CTCAE-Grad 3/4) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 181

Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit“: Erkrankungen der Leber und der Gallenblase (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 182

Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (PFS)“ (Subgruppe Geographische Region = Asien) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 191

Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (PFS)“ (Subgruppe Geographische Region = Europa) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 191

Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (PFS)“ (Subgruppe Geographische Region = Lateinamerika) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 192

Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (PFS)“ (Subgruppe Geographische Region = Nordamerika) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 192

Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (PFS)“ (Subgruppe Geographische Region = Andere) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 193

Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“: Dyspnoe (Subgruppe Alter < 65 Jahre) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 197

Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“: Dyspnoe (Subgruppe Alter ≥ 65 Jahre) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 197

Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit“: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)

(Subgruppe Leber- und/oder Lungenmetastasen = nein) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 202

Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit“: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)
(Subgruppe Leber- und/oder Lungenmetastasen = ja) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 203

Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit“: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)
(Subgruppe Baseline ECOG-Performance-Status = 0) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 203

Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit“: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)
(Subgruppe Baseline ECOG-Performance-Status = 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 204

Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit“: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4) (Subgruppe Rasse = asiatisch) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 204

Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit“: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4) (Subgruppe Rasse = nicht-asiatisch) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 205

Abbildung 4-54: Flow-Chart der Studie MONALEESA-2 (1. Datenschnitt 29. Januar 2016, geplante Interimsanalyse) 310

Abbildung 4-55: Flow-Chart der Studie MONALEESA-2 (Datenschnitt 02. Januar 2017) . 311

Abbildung 4-56: Flow-Chart der Studie MONALEESA-2 (Datenschnitt 08. Mai 2019) 312

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AE	Adverse event (unerwünschtes Ereignis (UE))
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V.
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
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
CTx	Chemotherapie
CYP	Cytochrom P450
DFS	Disease-free survival (krankheitsfreies Überleben)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e. V.
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dL	Deziliter
ECHO	Echokardiogramm
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group (Europäische Organisation für Krebsforschung und -behandlung)
eCRF	electronic Case Report Form
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm

Abkürzung	Bedeutung
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer (Europäische Organisation für Krebsforschung und -behandlung)
EOT	End of treatment (Behandlungsende)
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	EuroQol 5 Dimensionen Questionnaire
ER	Estrogen Receptor (Östrogenrezeptor)
ER+	östrogenrezeptor-positiv
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	Gramm
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[1]	Hormonrezeptor
HR	Hazard Ratio
HR+	hormonrezeptorpositiv
HRQoL	Health related quality of life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use

[1] Diese Abkürzung ist im Rahmen dieses Dossiers doppelt vergeben. Die Begriffe sind jedoch so unterschiedlich, dass im jeweiligen Kontext eine Verwechslung ausgeschlossen ist.

Abkürzung	Bedeutung
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IHC	Immunhistochemie
INR	International Normalized Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	Interactive Response Technology (beinhaltet „Interactive Voice Response System“ und „Interactive Web Response System“)
ITT	Intention to treat
i.v.	intravenös
IVRS	Interactive Voice Response System
KI	Konfidenzintervall
L	Liter
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
mg	Milligramm
mm^3	Kubikmillimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mRNA	messenger Ribonukleinsäure
MTC	Mixed Treatment Comparison
MUGA	Multiple Gated Acquisition
NCCN	National Cancer Center Network
NCI	National Cancer Institut
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NSAI	Nonsteroidal Aromatase Inhibitors (nicht-steroidale Aromatasehemmer)
n. e.	nicht erreicht
OCT	Organic cation transporter
OR	Odds Ratio

Abkürzung	Bedeutung
ORR	Overall response rate (Gesamtansprechrate)
OS	Overall survival (Gesamtüberleben)
PD	Progressive disease (Krankheitsprogression)
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
PT	Preferred Term
qd	quaque die (einmal täglich)
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire-Core 30
QLQ-BR23	Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23
QoL	Quality of Life (Lebensqualität)
QTcF	QT-Intervall korrigiert nach der Methode von Fridericia
Rb	Retinoblastom
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RD	Risikodifferenz
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RR	Risk Ratio
SAE	Serious adverse event (schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE))
SD	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

Abkürzung	Bedeutung
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
WHO-DD	WHO-Drug Dictionary
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

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

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

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

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es, das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens von Ribociclib (Kisqali®) in Kombination mit einem Aromatasehemmer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) als initiale endokrinbasierte Therapie bei der Behandlung von postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanen epidermalen Wachstumsfaktor Rezeptor 2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs auf Grundlage randomisierter kontrollierter Studien unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte zu ermitteln.

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

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

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

Datenquellen

Die Bewertung wurde auf Grundlage randomisierter kontrollierter klinischer Studien vorgenommen. Hierzu wurden alle Studien zu Ribociclib im vorliegenden Anwendungsgebiet gelistet, die an die Zulassungsbehörden übermittelt wurden bzw. an denen Novartis finanziell beteiligt ist oder war. Um einen 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 (Tabelle 4-1) durch zwei Reviewer unabhängig voneinander vorgenommen.

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

Einschlusskriterien		
E1	Patientenpopulation	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen die Behandlung als initiale endokrinbasierte Therapie erfolgt
E2	Intervention	Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer
E3	Vergleichstherapie	Anastrozol oder Letrozol oder Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind
E4	Endpunkte	Mindestens einer der folgenden Endpunkte: • Gesamtüberleben • Progressionsfreies Überleben • Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie • Tumoransprechen • Krankheitssymptomatik • Gesundheitszustand • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Verträglichkeit
E5	Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)
Ausschlusskriterien		
A1	Anderer Studientyp	Tierexperimentelle Studien, In-vitro-Untersuchungen, gesundheitsökonomische oder andere biomathematische Modellrechnungen
A2	Anderer Dokumentationstyp	Studien, für die weder eine Volltextpublikation noch ein Studienbericht oder ein ausführlicher Ergebnisbericht in einem Studienregister verfügbar sind oder für die noch keine Ergebnisse vorliegen, sowie Sekundärpublikation ohne neue Daten, Review, Comment, Konferenzabstract, Survey, Note, Editorial, Letter, Erratum, News
Abkürzungen: HER: Human Epidermal Growth Factor Receptor; HR: Hormonrezeptor; RCT: Randomized Controlled Trial		

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

Da sie die höchste Ergebnissicherheit aufweisen, wurden ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen (Evidenzstufe 1b). Zur Bewertung der Aussagekraft der vorgelegten Nachweise wurde zudem das Verzerrungspotenzial der relevanten Studien beurteilt. Gemäß den Vorgaben der AM-NutzenV wurden dabei sowohl endpunktübergreifende als auch endpunktspezifische Aspekte berücksichtigt. Da es sich beim vorliegenden Nutzendossier um eine erneute Bewertung der Studie MONALEESA-2 mit einem aktuelleren Datenschnitt handelt und im Rahmen der systematischen Literatur- und Registerrecherche keine weitere relevante Studie identifiziert wurde, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Bewertung beruht auf der randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie MONALEESA-2, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Ribociclib in Kombination mit dem Aromatasehemmer Letrozol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Letrozol bei postmenopausalen Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem Brustkrebs untersucht wurden.

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

Gesamtüberleben (OS)

Während sich basierend auf den zum Zeitpunkt der vorangegangenen Bewertung verfügbaren Ergebnissen des Datenschnitts vom Januar 2017 noch kein unmittelbarer Überlebensvorteil für einen der beiden Behandlungsarme nachweisen lies, belegen die Ergebnisse des aktuellen Datenschnitts vom Mai 2019 eine statistisch signifikant verlängerte Überlebensdauer unter der Therapie mit Ribociclib + Letrozol. Zu diesem Zeitpunkt waren in der Placebo-Kontrollgruppe bereits 50,0 % der Patientinnen verstorben, wohingegen der Anteil der Todesfälle in der Ribociclib-Gruppe nur bei 40,7 % lag. Dies entspricht einer signifikanten Reduktion des Sterberisikos unter Ribociclib um 22 % (HR = 0,78 [0,62; 0,98]; p = 0,034). Das mediane Gesamtüberleben im Vergleichsarm lag bei 51,4 Monaten, im Ribociclib + Letrozol-Arm wurde es wegen der geringeren Zahl der Ereignisse nicht erreicht.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Für den primären Studienendpunkt, das progressionsfreie Überleben, ergab sich ein deutlicher Vorteil für die Therapie mit Ribociclib + Letrozol. So verlängerte sich das mediane progressionsfreie Überleben von 16,0 Monaten im Placebo + Letrozol-Arm auf 27,6 Monate im Ribociclib+ Letrozol-Arm, was einer statistisch signifikanten Senkung des Risikos für Progression oder Tod um 43% entspricht (HR = 0,57 [0,47; 0,69]; p < 0,001).

Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie

Wie die Analyse der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie ergab, war die Einleitung einer Chemotherapie unter Ribociclib + Letrozol statistisch signifikant später erforderlich als unter Placebo + Letrozol (HR = 0,73 [0,60; 0,90]; p = 0,002). Die mediane Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie lag bei 42,5 Monaten im Ribociclib + Letrozol-Arm, aber nur bei 32,9 Monaten im Vergleichsarm der Studie.

Tumoransprechen

Sowohl die Gesamtansprechrate als auch die klinische Nutzenrate waren mit 43,1% (vs. 29,6 %) und 79,9 % (vs. 73,1 %) im Ribociclib + Letrozol-Arm statistisch signifikant höher als im Placebo + Letrozol-Arm (p < 0,001 bzw. p = 0,036) und bestätigen damit die Überlegenheit

der Ribociclib-Therapie. Auch die mediane Dauer des Ansprechens war im Ribociclib + Letrozol-Arm erheblich länger als im Placebo + Letrozol-Arm (32,2 Monate vs. 20,0 Monate).

Krankheitssymptomatik

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

Gesundheitszustand

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mittels der Lebensqualitätsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 sowie des krankheitsspezifischen Ergänzungsmoduls EORTC BR-23 erhoben. Auf Basis der Zeit bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung zeigte sich für das Item „Zukunftsperspektive“ des EORTC QLQ-BR23 ein statistisch signifikanter Vorteil für Ribociclib (HR = 0,63 [0,44; 0,90]; p = 0,011). Für die anderen untersuchten Skalen ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Verträglichkeit

Da die mediane Beobachtungsdauer im Ribociclib + Letrozol-Arm länger war als im Vergleichsarm, wurde für alle Operationalisierungen eine Auswertung der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses mittels Überlebenszeitanalysen durchgeführt.

In Bezug auf die Gesamtrate schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4), schwerwiegender unerwünschter Ereignisse sowie unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Ribociclib (HR = 3,99 [3,25; 4,90]; p < 0,001 bzw. HR = 1,52 [1,11; 2,10]; p = 0,009 bzw. HR = 4,08 [2,33; 7,16]; p < 0,001). Diese wurden maßgeblich durch eine Veränderung von Laborwerten (insbesondere Neutropenien und Leukopenien sowie die Erhöhung von Leberwerten) bestimmt, was sich auch in statistisch signifikanten Unterschieden zuungunsten von Ribociclib bei den als spezifische unerwünschte Ereignisse untersuchten AESI-Gruppen „Myelosuppression – Neutropenie (CTCAE-Grad 3/4)“, „Myelosuppression – Leukopenie (CTCAE-Grad 3/4)“ und „Hepatobiliäre Toxizität (CTCAE-Grad 3/4)“ widerspiegelt.

Da die Wirkung von Ribociclib nicht wie bei einer Chemotherapie auf einer unspezifischen Zytotoxizität beruht, sondern auf einem reversiblen Eingriff in den Zellzyklus, sind diese Ereignisse jedoch in der Regel innerhalb kurzer Zeit durch Dosismodifikationen/ -unterbrechungen reversibel und haben deshalb für die Patientin kaum spürbare Konsequenzen. Febrile Neutropenien, die schwerwiegendste Komplikation einer höhergradigen Neutropenie, waren mit 1,2% unter Ribociclib im Vergleich zu den unter einer Chemotherapie beobachteten Inzidenzen nur sehr selten. Auch für die AESI-Gruppe „Infektionen", die als Folge einer Myelosuppression auftreten können, ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen (HR = 1,22 [0,99; 1,50]; p = 0,056). Lediglich Infektionen der CTCAE-Grade 3/4 traten unter Ribociclib geringfügig häufiger auf als unter der Kontrolle (HR = 2,13 [1,08; 4,18]; p = 0,024), allerdings waren diese mit 8,7% im Ribociclib + Letrozol- bzw. 3,6% im Placebo + Letrozol-Arm insgesamt nur selten. Hinsichtlich schwerwiegender Infektionen konnte dieser Effekt zudem nicht bestätigt werden (HR = 1,59 [0,76; 3,32]; p = 0,215). Für den SOC-Begriff „Erkrankungen der Leber oder Gallenblase" (SOC), der ausschließlich für die Patientinnen direkt spürbare Folgen der Hepatotoxizität erfasst, zeigten sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen (HR = 1,19 [0,57; 2,44]; p = 0,645).

Insbesondere führten die unerwünschten Ereignisse im Ribociclib + Letrozol-Arm gegenüber der Vergleichstherapie nicht zu einer Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des allgemeinen Gesundheitszustandes. Im Gegenteil, für die EORTC QLQ-BR23-Skala „Zukunftsperspektive" zeigte sich sogar ein signifikanter Vorteil für Ribociclib. Demgemäß haben auch behandelnde Ärzte und Vertreter der Fachgesellschaften wiederholt betont, dass die das Nebenwirkungsprofil von Ribociclib bestimmenden Laborwertveränderungen, insbesondere die seitens G-BA und IQWiG besonders hervorgehobenen Neutropenien, für die Patientinnen nicht spürbar sind, im Praxisalltag sehr gut kontrolliert werden können und nur selten zu klinisch relevanten Problemen führen. Insgesamt werden die Nebenwirkungen somit als bedeutsam, aber überwiegend als transient und gut behandelbar eingestuft.

Zusammenfassung

Wie die Daten zeigen, führt die Therapie mit Ribociclib + Letrozol gegenüber Placebo + Letrozol zu einem statistisch signifikant verlängerten Gesamtüberleben, einer signifikanten Senkung des Progressionsrisikos, einer Verbesserung des Tumoransprechens sowie einer Verzögerung der Notwendigkeit zum Einsatz einer zytotoxischen Chemotherapie. Außerdem zeigt sich in der Studie MONALEESA-2, dass der Gesundheitszustand und die Lebensqualität trotz der aufgetretenen unerwünschten Ereignisse unter Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Placebo + Letrozol aufrechterhalten wurden.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die Nutzenbewertung beruht auf der randomisierten kontrollierten Studie MONALEESA-2, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Ribociclib in Kombination mit dem Aromatasehemmer Letrozol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Letrozol bei Patientinnen der Zielpopulation evaluiert wurden. Aufgrund der hohen Evidenzstufe (Evidenzstufe Ib), der guten Studienqualität sowie der Validität der herangezogenen Endpunkte ist die Aussagekraft der Nachweise als „hoch" einzustufen. Eine valide Beurteilung des Zusatznutzens ist deshalb mit hoher Ergebnissicherheit möglich. Aufgrund der erbrachten Nachweise begründet sich der Zusatznutzen von Ribociclib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Hinblick auf die Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit dabei wie folgt (siehe Tabelle 4-2):

Mortalität

Wie die Ergebnisse der MONALEESA-2-Studie belegen, bewirkt die Kombinationstherapie mit Ribociclib und Letrozol im Vergleich zur alleinigen Letrozol-Therapie eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens (HR = 0,78 [0,62; 0,98]; p = 0,034). Weiter gestützt wird der Überlebensvorteil unter Ribociclib durch konsistente Ergebnisse aus den Studien MONALEESA-3 und -7, die für die endokrine Kombinationstherapie mit Ribociclib gegenüber der alleinigen endokrinen Therapie ebenfalls eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Brustkrebs belegen. Dies ist insbesondere deshalb bemerkenswert, da der Nachweis einer signifikant verlängerten Über-lebenszeit in der vorliegenden Indikation durch das vergleichsweise lange Postprogressions-Überleben sowie den Einsatz vielfältiger und heterogener weiterer Therapielinien erschwert wird und alle drei Studien nicht primär auf den Nachweis eines statistisch signifikanten Unterschieds für diesen Endpunkt ausgelegt waren.

Mit der statistisch signifikanten Senkung des Mortalitätsrisikos unter Ribociclib liegt somit eine im vorliegenden Anwendungsgebiet bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV vor. Gemäß den Vorgaben der AM-NutzenV sowie in Übereinstimmung mit der Bewertungspraxis des G-BA ist der Zusatznutzen von Ribociclib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Dimension „Mortalität" daher als **beträchtlich** einzustufen.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben und Tumoransprechen

Die Überlegenheit von Ribociclib in Bezug auf das Gesamtüberleben wird außerdem durch weitere Vorteile bei den Morbiditätsendpunkten gestützt. Statistisch signifikante und klinisch relevante Unterschiede zugunsten von Ribociclib zeigten sich für das PFS mit einer Verlängerung des medianen PFS um 11,6 Monate sowie für das Tumoransprechen.

Aufgrund der mittels bildgebender Verfahren erfassten Erhebung und der dadurch bedingten fehlenden Wahrnehmbarkeit für die Patientin hat der G-BA das PFS im Rahmen der letzten Nutzenbewertung von Ribociclib vor dem Hintergrund des Gesamtüberlebens bewertet. Tatsächlich zeigen konsistente Ergebnisse aus den Studien MONALEESA-2, -3 und -7, dass die Verzögerung der Progression durch Ribociclib mit einer statistisch signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens verbunden ist. Die vom G-BA geforderte Umsetzung der verlängerten progressionsfreien Zeit in Vorteile beim Gesamtüberleben wird somit vollumfänglich erfüllt. Alleine aus diesem Grund ist das PFS als relevanter Endpunkt für die Bewertung heranzuziehen und die diesbezüglichen Vorteile von Ribociclib als bislang nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV zu werten.

Das PFS ist jedoch auch unabhängig vom Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt für die Nutzenbewertung heranzuziehen. So ergibt sich die Patienten- und Therapierelevanz direkt aus den Maßnahmen, die als unmittelbare Konsequenz der Progression getroffen werden müssen (z. B. die Beendigung der Behandlung), eine Begründung, mit der der G-BA auch eine Veränderung von Laborwerten der CTCAE-Grade 3/4, die für die Patienten ebenfalls nicht unmittelbar spürbar ist, als patientenrelevant eingestuft hat. Tatsächlich haben IQWiG und G-BA unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, uneingeschränkt für die Nutzenbewertung von Ribociclib herangezogen, obwohl diese maßgeblich durch veränderte Laborwerte bestimmt sind und somit auch hier – wie bei einer mittels bildgebender Verfahren erfassten Progression – die therapeutische Konsequenz (Therapieabbruch) auf Basis eines nicht spürbaren Ereignisses (veränderter Laborparameter) getroffen wird. In Analogie hierzu muss somit auch eine radiologisch gemessene Progression, die in der Praxis wohl so gut wie immer in einem Therapieabbruch resultiert, als bewertungsrelevant angesehen werden. Zu berücksichtigen ist dabei jedoch, dass Patientinnen im Ribociclib-Arm – trotz der etwas häufigeren Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse – aufgrund der späteren und selteneren Progressionsereignisse insgesamt deutlich länger von der Behandlung mit der Studienmedikation profitierten als Patientinnen im Placebo-Arm (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.10).

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.

Auch Vertreter der Fachgesellschaften sehen eine hohen Nutzen im verzögerten Einsatz einer zytotoxischen Chemotherapie, die im Vergleich zu CDK4/6-Inhibitoren „eine erhebliche Zunahme an Nebenwirkungen bzw. einen deutlichen Verlust an Lebensqualität“ bedeutet [1], und führen den Vorteil von Ribociclib für diesen Endpunkt auf das deutlich verlängerte PFS zurück. Dass – wie das IQWiG im Rahmen des vorangegangenen Bewertungsverfahren zu bedenken gab – unter Ribociclib aufgetretene Nebenwirkungen (v.a. Neutropenien) poten-ziell zur Verzögerung einer Chemotherapie im Ribociclib-Arm beigetragen haben könnten, wird

hingegen für wenig wahrscheinlich gehalten, da sich eventuell erniedrigte Neutrophilen-Werte nach Beendigung der Ribociclib-Therapie in der Regel innerhalb kurzer Zeit und damit vor Beginn einer neuen Therapielinie wieder normalisieren [1-3].

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Für die Endpunkte zur Krankheitssymptomatik und zum Gesundheitszustand ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Zu berücksichtigen ist dabei, dass viele Patientinnen in der betrachteten frühen Phase der fortgeschrittenen Erkrankung noch keine bzw. eine nur schwach ausgeprägte Symptomatik aufweisen. Zudem ist es Ziel der Behandlung, durch regelmäßige Kontrollen frühzeitig eine Tumorprogression zu erkennen und die Therapie umzustellen, bevor es zu einer stärkeren Ausprägung von Symp-tomen und einer Verschlechterung der Lebensqualität kommt. Dementsprechend war die Zahl der Ereignisse für die Mehrzahl der untersuchten Items nur gering.

Zusammenfassung

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Ergebnisse zur Lebensqualität zeigten für das Item „Zukunftsperspektive“ des EORTC QLQ-BR23 einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Ribociclib. Dies ist insbesondere deshalb bemerkenswert, da – wie bereits im Abschnitt zu Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand beschrieben – deutliche Effekte auf patientenberichtete Zielgrößen in der vorliegenden Situation nur bedingt zu erwarten sind. Gemäß AM-NutzenV stellt dies somit eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens dar. Für diesen Teilaspekt der gesundheitsbezogenen Lebensqua-lität ist der Zusatznutzen von Ribociclib daher als **beträchtlich** einzustufen.

Für die anderen untersuchten Lebensqualitätsskalen ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Vorteile der Ribociclib-Therapie in den Dimensionen „Mortalität“ und „Morbidität“ werden somit nicht durch Einbußen in der Lebensqualität erkauft. Dies ist insbesondere deshalb von Bedeutung, da dem Erhalt der Lebensqualität in der Palliativsituation im vorliegenden Anwendungsgebiet ein hoher Stellenwert beigemessen wird.

Verträglichkeit

Aus den verfügbaren Ergebnissen ergeben sich Anhaltspunkte für einen höheren Schaden durch Ribociclib. Bei deren Bewertung ist jedoch eine medizinisch differenzierte Betrachtung unter Berücksichtigung der folgenden Punkte notwendig:

- Die Unterschiede zuungunsten von Ribociclib sind maßgeblich durch Veränderungen von Laborparametern bedingt, die für die Patientinnen nicht unmittelbar spürbar sind.
- Aufgrund des kurzfristig reversiblen Pathomechanismus sind sie transient und durch einfache Maßnahmen wie Dosismodifikationen wieder vollständig reversibel.
- Ernsthafte Komplikationen wie febrile Neutropenien sind selten und auch Infektionen als Folge der Myelosuppression sind nicht oder nur geringfügig häufiger als unter der Vergleichstherapie.
- Die beobachteten Laborwertveränderungen sind leicht zu überwachen und es besteht eine hohe Expertise bei deren Management.
- Die Nebenwirkungen von Ribociclib führen nicht zu einer Einschränkung des Gesundheitszustandes und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Gemäß den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin ist zudem die Einschätzung behandelnder Ärzte und Fachgesellschaften, die auf umfassender Erfahrung im Klinikalltag basiert, angemessen zu berücksichtigen. Diese haben wiederholt betont, dass es sich bei den Nebenwirkungen von Ribociclib überwiegend um für die Patientinnen nicht spürbare Laborwertveränderungen handelt, die in der klinischen Praxis als unproblematisch anzusehen sind [1, 2, 4-7].

In der Gesamtschau werden die Nebenwirkungen somit als bedeutsam, aber überwiegend als transient und gut behandelbar eingestuft und rechtfertigen daher – insbesondere vor dem Hintergrund der bedeutsamen Vorteile von Ribociclib bei Mortalität und Morbidität – **keine Herabstufung** des Ausmaßes des Zusatznutzens.

Fazit

Der Zusatznutzen von Ribociclib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich aus der Verlängerung des Gesamtüberlebens, der Verzögerung der Krankheitsprogression, der Erhöhung der Remissionsraten sowie der Hinauszögerung der Notwendigkeit einer Chemotherapie, was durch konsistente Ergebnisse aus zwei weiteren Studien gestützt wird. Demgegenüber stehen negative Effekte bei der Verträglichkeit, die als bedeutend, aber als transient und gut behandelbar eingestuft werden und die Lebensqualität der Patientinnen nicht einschränken.

Bei der Abwägung zwischen den Vorteilen bei den Nutzenendpunkten sowie den Nachteilen bei den Schadenendpunkten ist insbesondere die Bedeutung der jeweiligen Ereignisse für die betroffene Patientin (Tod versus reversible, nicht wahrnehmbare Veränderung eines Laborparameters) ausschlaggebend. Unter Berücksichtigung dessen sowie vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung werden die Nebenwirkungen nicht als derartig gravierend eingestuft, dass in der Gesamtbewertung eine Herabstufung des beträchtlichen Zusatznutzens, der sich in den Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ ergibt, gerechtfertigt wäre.

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. Nach den Vorgaben der AM-NutzenV ist der Zusatznutzen von Ribociclib damit für alle Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet als **beträchtlich** einzustufen.

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

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Ribociclib + Letrozol (N = 334)** **vs.** **Placebo + Letrozol (N = 334)** **Effektschätzer [95%-KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit***	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Mortalität		
Gesamtüberleben	Median (Monate): n. e. vs. 51,4 HR: 0,78 [0,62; 0,98] p = 0,034 Wahrscheinlichkeit: hoch	**Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich**
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben (PFS)	Median (Monate): 27,6 vs. 16,0 HR: 0,57 [0,47; 0,69] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch	**Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich**
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie	Median (Monate): 42,5 vs. 33,0 HR: 0,73 [0,60; 0,90] p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: hoch	**Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich**
Tumoransprechen		
Gesamtansprechrate (ORR)	43,1 % vs. 29,6 % RR: 1,5 [1,18; 1,79] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch	**Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich**
Klinische Nutzenrate (CBR)	79,9 % vs. 73,1 % RR: 1,1 [1,01; 1,19] p = 0,036 Wahrscheinlichkeit: hoch	
Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung**		
Fatigue	Median (Monate): n. e. vs. 55,1 HR: 0,82 [0,61; 1,09] p = 0,171	Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit/Erbrechen	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,84 [0,41; 1,73] p = 0,634	

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Ribociclib + Letrozol (N = 334)** **vs.** **Placebo + Letrozol (N = 334)** **Effektschätzer [95%-KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit***	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Schmerzen	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,72 [0,50; 1,03] p = 0,068	
Dyspnoe	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 1,73 [0,86; 3,48] p = 0,120	
Schlaflosigkeit	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 1,04 [0,58; 1,84] p = 0,902	
Appetitverlust	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,66 [0,35; 1,26] p = 0,204	
Obstipation	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,98 [0,43; 2,20] p = 0,955	
Diarrhö	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,92 [0,26; 3,16] p = 0,889	
Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23) – Zeit bis zur Verschlechterung**		
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	Median (Monate): 32,0 vs. 31,3 HR: 1,14 [0,90; 1,44] p = 0,292	Zusatznutzen nicht belegt
Brustsymptome	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 1,07 [0,64; 1,77] p = 0,804	
Armsymptome	Median (Monate): 58,0 vs. n. e. HR: 0,70 [0,44; 1,12] p = 0,139	
Belastung durch Haarausfall	Median (Monate): 55,7 vs. n. e. HR: 3,37 [0,71; 16,00] p = 0,104	
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – Zeit bis zur Verschlechterung§		
VAS Score	7 Punkte-Kriterium Median (Monate): 51,1 vs. 55,2 HR: 0,91 [0,68; 1,23] p = 0,553 10 Punkte-Kriterium	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Ribociclib + Letrozol (N = 334)** **vs.** **Placebo + Letrozol (N = 334)** **Effektschätzer [95%-KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit***	**Ausmaß des Zusatznutzens**
	Median (Monate): 52,5 vs. 55,2 HR: 0,91 [0,67; 1,23] p = 0,518	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung[§]		
Allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität	Median (Monate): 47,9 vs. 46,9 HR: 0,89 [0,68; 1,16] p = 0,400	Zusatznutzen nicht belegt
Körperliche Funktion	Median (Monate): 52,7 vs. 55,1 HR: 1,00 [0,75; 1,35] p = 0,986	
Rollenfunktion	Median (Monate): 52,5 vs. 40,1 HR: 0,84 [0,63; 1,11] p = 0,218	
Emotionale Funktion	Median (Monate): 52,7 vs. 48,4 HR: 0,76 [0,57; 1,02] p = 0,069	
Kognitive Funktion	Median (Monate): 50,6 vs. 41,5 HR: 0,85 [0,66; 1,11] p = 0,227	
Soziale Funktion	Median (Monate): n. e. vs. 56,1 HR: 0,93 [0,68; 1,26] p = 0,641	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23) – Zeit bis zur Verschlechterung[§]		
Körperbild	Median (Monate): 58,2 vs. n. e. HR: 1,23 [0,91; 1,67] p = 0,179	Zusatznutzen nicht belegt
Sexuelle Funktion	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,68 [0,46; 1,02] p = 0,059	
Sexueller Genuss	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 1,22 [0,45; 3,28] p = 0,701	
Zukunftsperspektive	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,63 [0,44; 0,90] p = 0,011 Wahrscheinlichkeit: hoch[$]	**Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich**

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Ribociclib + Letrozol (N = 334)** **vs.** **Placebo + Letrozol (N = 334)** **Effektschätzer [95%-KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit***	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Verträglichkeit		
Unerwünschte Ereignisse unterschiedlichen Schweregrads – Zeit bis zum (ersten) Ereignis		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)	Median (Monate): 0,95 vs. 27,63 HR: 3,99 [3,25; 4,90] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	**Größerer Schaden**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 1,52 [1,11; 2,10] p = 0,009 Wahrscheinlichkeit: niedrig	
Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 4,08 [2,33; 7,16] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	
Spezifische unerwünschte Ereignisse – Zeit bis zum (ersten) Ereignis		
Myelosuppression - Neutropenie (CTCAE-Grad 3/4)	Median (Monate): 4,60 vs. n. e. HR: 80,74 [30,03; 217,12] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	**Größerer Schaden**
Myelosuppression - Leukopenie (CTCAE-Grad 3/4)	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 22,95 [8,41; 62,60] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	**Größerer Schaden**
Infektionen	Median (Monate): 8,18 vs. 12,91 HR: 1,22 [0,99; 1,50] p = 0,056	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Infektionen (CTCAE-Grad 3/4)	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 2,13 [1,08; 4,18] p = 0,024 Wahrscheinlichkeit: niedrig	**Größerer Schaden**
Hepatobiliäre Toxizität (CTCAE-Grad 3/4)	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 2,76 [1,56; 4,88] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	**Größerer Schaden**
Erkrankungen der Leber und der Gallenblase (SOC)	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 1,19 [0,57; 2,44] p = 0,645	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Ribociclib + Letrozol (N = 334)** **vs.** **Placebo + Letrozol (N = 334)** **Effektschätzer [95%-KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit***	**Ausmaß 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 10 Punkte (bzw. 7 Punkte bei EQ-5D VAS) gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen $ Aufgrund der Richtung der Ergebnisverzerrung zuungunsten von Ribociclib wird die Ergebnissicherheit für dieses Item nicht herabgestuft. Abkürzungen: CBR: Clinical Benefit Rate; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D: EuroQol 5 Dimensionen Questionnaire; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; ORR: Overall Response Rate; PFS: Progressionsfreies Überleben; RR: Risk Ratio; SOC: System Organ Class; VAS: Visuelle Analogskala		

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es, das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens von Ribociclib (Kisqali®) in Kombination mit einem Aromatasehemmer im Vergleich zur zVT als initiale endokrinbasierte Therapie bei der Behandlung von postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanen epidermalen Wachstumsfaktor Rezeptor 2 (HER2)-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs auf Grundlage randomisierter kontrollierter Studien unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte zu beurteilen.

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

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

Die Bewertung erfolgt auf Basis patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien *Mortalität* (Gesamtüberleben), *Morbidität* (progressionsfreies Überleben (PFS), Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie, Tumoransprechen, Krankheitssymptomatik, Gesundheitszustand), *gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Verträglichkeit*. Die Operationalisierungen der Endpunkte und Angaben zur Validität erfolgen in Abschnitt 4.2.5.2.

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

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Entsprechend den Vorgaben (siehe oben) 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
- Studiendauer
- Studientyp
- Dokumentationstyp

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

Patientenpopulation

Die Patientenpopulation umfasst postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, bei denen die Behandlung als initiale endokrinbasierte Therapie erfolgt [8]. Entsprechend der Definition des G-BA im Rahmen des Beratungsgespräches zu Ribociclib befinden sich die Patientinnen in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung, in dem eine Therapie mit kurativer Zielsetzung nicht mehr indiziert ist [9].

Intervention

Die Intervention ist Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer. Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung für Ribociclib 600 mg 1x täglich an den Tagen 1 – 21 eines 28-Tage-Zyklus [8].

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

Vergleichstherapie

Der Studienkomparator kann eine der vom G-BA benannten zVT im Anwendungsgebiet sein (siehe Abschnitt 4.2.1). Auf eine zulassungskonforme Dosierung gemäß Fachinformation ist zu achten. Im vorliegenden Fall wurde Letrozol als zVT herangezogen, entsprechend der einzigen als relevant identifizierten Studie MONALEESA-2 (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4).

Endpunkte

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

Mortalität

- Gesamtüberleben (OS)

Morbidität

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

- Krankheitssymptomatik
- Gesundheitszustand

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Verträglichkeit (therapiebedingte Morbidität)

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

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

Studiendauer

Eine Einschränkung bezüglich der Studiendauer wurde nicht vorgenommen.

Studientyp

Für die Beantwortung der oben formulierten Fragestellung ist eine Evaluation anhand von randomisierten kontrollierten Studien (Randomized Controlled Trials, RCTs) möglich und praktisch durchführbar. Da sie die höchste Ergebnissicherheit aufweisen, sollen soweit möglich ausschließlich RCTs in die Nutzenbewertung einbezogen werden [10, 11]. 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 [11]. Tierexperimentelle Studien, *In-vitro*-Untersuchungen sowie gesundheitsökonomische oder andere biomathematische Modellrechnungen bleiben ebenfalls unberücksichtigt.

Dokumentationstyp

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

Zusammenfassende Übersicht

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

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

Einschlusskriterien		
E1	Patientenpopulation	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen die Behandlung als initiale endokrinbasierte Therapie erfolgt
E2	Intervention	Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer
E3	Vergleichstherapie	Anastrozol oder Letrozol oder Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind
E4	Endpunkte	Mindestens einer der folgenden Endpunkte: • Gesamtüberleben • Progressionsfreies Überleben • Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie • Tumoransprechen • Krankheitssymptomatik • Gesundheitszustand • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Verträglichkeit
E5	Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)
Ausschlusskriterien		
A1	Anderer Studientyp	Tierexperimentelle Studien, In-vitro-Untersuchungen, gesundheitsökonomische oder andere biomathematische Modellrechnungen
A2	Anderer Dokumentationstyp	Studien, für die weder eine Volltextpublikation noch ein Studienbericht oder ein ausführlicher Ergebnisbericht in einem Studienregister verfügbar sind oder für die noch keine Ergebnisse vorliegen, sowie Sekundärpublikation ohne neue Daten, Review, Comment, Konferenzabstract, Survey, Note, Editorial, Letter, Erratum, News
Abkürzungen: HER: Human Epidermal Growth Factor Receptor; HR: Hormonrezeptor; RCT: Randomized Controlled Trial		

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die bibliografische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE und dem Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Die bibliografische

Literaturrecherche zielte darauf ab, alle Publikationen zu Ribociclib im Indikationsbereich „Brustkrebs“ zu erfassen.

Für jede Datenbank wurde eine eigene adaptierte Suchstrategie verwendet. Die vollständigen Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert. Die Suche wurde dabei so sensitiv wie möglich gehalten. So wurde bei der Ausformulierung der Recherchestrategie weder eine Beschränkung in Bezug auf einen definierten Komparator noch auf den Zeitpunkt der Veröffentlichung und die Sprache vorgenommen.

In den Datenbanken EMBASE und MEDLINE wurde mit Hilfe des validierten Filters nach Wong et al. [12] eine Einschränkung hinsichtlich randomisierter kontrollierter Studien vorgenommen. Die Suche wurde am 04. Dezember 2019 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 02. Dezember 2019 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 (siehe Tabelle 4-3) von zwei Reviewern unabhängig voneinander bewertet. Publikationen, die eines der Ausschlusskriterien erfüllten bzw. eines der Einschlusskriterien nicht erfüllten, wurden ausgeschlossen.

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

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

– Erzeugung der Randomisierungssequenz *(bei randomisierten Studien)*
– Verdeckung der Gruppenzuteilung *(bei randomisierten Studien)*
– zeitliche Parallelität der Gruppen *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren *(bei*

nicht randomisierten vergleichenden Studien)
– Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

– Verblindung der Endpunkterheber
– Umsetzung des ITT-Prinzips
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig" oder „hoch" eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig" oder „hoch" eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch" erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch" bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch" soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise wurde das Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studie sowohl unter allgemeinen (endpunktübergreifenden) als auch endpunktspezifischen Aspekten beurteilt. Dazu wurde vornehmlich der Studienbericht (Clinical Study Report, CSR) sowie das Studienprotokoll und verfügbare Volltextpublikationen herangezogen. Details zum Verzerrungspotenzial sind den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zu entnehmen.

Die eingesetzte Methodik weicht nicht von der oben beschriebenen Methodik ab (siehe 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)[2]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[3] bzw. STROBE-Statements[4] 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

[2] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[3] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[4] 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.

Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Patientencharakteristika

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

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

Endpunkte

Als patientenrelevant werden Effekte der Interventionen verstanden, die die Gefühle, die Wahrnehmung von Funktionen und Aktivitäten oder das Überleben der Patientin betreffen [10]. In die Nutzenbewertung werden patientenrelevante Endpunkte eingeschlossen, die dazu geeignet sind, Aussagen „hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ [11] zu treffen.

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

Mortalität

- Gesamtüberleben (OS)

Morbidität

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

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Verträglichkeit (therapiebedingte Morbidität)

- Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten
- Spezifische unerwünschte Ereignisse
    - Myelosuppression - Neutropenie (CTCAE-Grad 3/4)
    - Myelosuppression - Leukopenie (CTCAE-Grad 3/4)
    - Infektionen
    - Infektionen (CTCAE-Grad 3/4)
    - Hepatobiliäre Toxizität (CTCAE-Grad 3/4)
    - Erkrankungen der Leber und der Gallenblase (SOC)

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

Gesamtüberleben

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

allgemeiner Konsens, dass das Gesamtüberleben einen direkt patienten- und bewertungsrelevanten Endpunkt darstellt [10, 13-16].

Speziell in der Onkologie ist das Gesamtüberleben als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt und auch im Rapid Report des IQWiG zur Bewertung von Surrogatendpunkten in der Onkologie wird eine Verlängerung des Gesamtüberlebens als herausragendes Therapieziel beschrieben [17]. Diesbezügliche Nachweise im Rahmen von klinischen Studien zu erbringen stellt jedoch eine Herausforderung dar, da etwaige im Anschluss an das zu bewertende Arzneimittel eingesetzte Therapien [18-20] oder die relativ lange Überlebenszeit beim hier betrachteten Mammakarzinom [20, 21] die Ergebnisse beeinflussen. So kann unter Umständen erst nach mehreren Jahren ein Effekt auf das Gesamtüberleben gezeigt werden [21]. Dies ist auch für Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom der Fall, die trotz des aggressiven Verlaufs der Erkrankung ein vergleichsweise langes Gesamtüberleben aufweisen. Tatsächlich wurde in der Registerstudie „Tumorregister Mammakarzinom“ für Patientinnen der Zielpopulation ein medianes Überleben von 44 Monaten beobachtet (95%-KI: [37,4; 61,9]). Nur 25 % der Patientinnen überlebten nach Beginn der ersten palliativen Behandlungslinie weniger als 22 Monate [22]. Somit kann es gerade in der Erstlinientherapie für ein Arzneimittel herausfordernd sein, eine Überlegenheit bezüglich des Gesamtüberlebens nachzuweisen.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das progressionsfreie Überleben (progression-free survival, PFS) ist definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Tod durch jedwede Ursache. Die Bewertung der Progression erfolgt entsprechend den Vorgaben von EMA [13, 23] und FDA [15] anhand der standardisierten und etablierten RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)-Kriterien, Version 1.1 [24].

Das progressionsfreie Überleben ermöglicht die Beurteilung des therapiespezifischen Nutzens ohne Beeinflussung durch Effekte eventueller Folgetherapien, da ein Therapiewechsel erst nach der Progression erfolgt [15, 18, 19, 25-27]. Darüber hinaus tritt die erste Progression im vorliegenden Anwendungsgebiet zeitlich deutlich vor dem Tod der Patientinnen ein [20, 21] und ist damit im Rahmen einer klinischen Studie valide messbar [28].

PFS als direkt patientenrelevanter Endpunkt

Das im Rahmen der Nutzenbewertung von Ribociclib betrachtete Anwendungsgebiet, die Therapie des HR-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms bei postmenopausalen Patientinnen, weist einige spezifische Charakteristika auf, die dazu führen, dass die Progression für gerade diese Patientinnen von direkter Relevanz ist. Für Patientinnen im zu untersuchenden Indikationsgebiet, bei denen eine Heilung nicht mehr zu erwarten ist [29], stellen die Verlängerung des Überlebens sowie der Erhalt der Lebensqualität und eines guten Gesundheitszustandes die zentralen Therapieziele dar (siehe auch Modul 3.2) [30-32]. Diese Therapieziele können nur dann optimal erreicht werden, wenn

das Ansprechen regelmäßig kontrolliert und bei Progression rechtzeitig adäquate Maßnahmen eingeleitet werden [33]. Die Situation der Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom ist dabei nicht mit der Situation von Patientinnen mit primärem Brustkrebs zu vergleichen [34], 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 [21, 22, 35, 36]. Solange die Krankheit stabil ist, sind die Patientinnen in ihrer körperlichen Funktion noch nicht 26wesentlich eingeschränkt [37]. Das Fortschreiten der Erkrankung ist 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 [38, 39]. Nicht zuletzt ist der Krankheitsprogress mit einer Zunahme der Symptomlast verbunden [40]. Dementsprechend werteten die Patientinnen einer publizierten Patientenpräferenzstudie die Verlängerung des PFS nach der Verlängerung des Gesamtüberlebens als zweitwichtigstes Therapieziel [41].

Das PFS wird durch das IQWiG regelhaft dann nicht als patientenrelevanter Endpunkt herangezogen, wenn die Erfassung auf Basis bildgebender Verfahren erfolgt [42]. 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 [13, 15, 23]. Auch im klinischen Alltag erfolgt aufgrund eines Progresses eine Anpassung der Therapiestrategie [31]. 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“ [30].

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 die Patientin, 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 [43]. 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 [40, 44, 45]. Wenn kein Tumorwachstum bzw. 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 die Patientin als wertvoll anerkannt ist [46], weist analog dazu ein zusätzliches Intervall ohne Progression der Erkrankung im vorliegenden Anwendungsgebiet einen hohen patientenrelevanten Nutzen auf [47].

Neben der direkt spürbaren Symptomatik geht eine Progression der Erkrankung im Allgemeinen dem Tod voraus [48], 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 [47].

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“ [13].

Auswertungen des Tumorregisters Mammakarzinom (TMK) zeigen, dass ein längeres PFS außerdem mit einem längeren Überleben einhergeht [21]. Dies gilt in der Behandlungsrealität für alle Patientinnen der Zielpopulation von Ribociclib, d. h. solche, bei denen die Behandlung als initiale endokrinbasierte Therapie erfolgt und solche, die bereits eine vorangegangene endokrine Therapie erhalten haben.

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 sowie bei drohendem Organversagen [49], d. h. dann, wenn die Prognose schlecht und/oder die Belastung durch Symptome hoch ist. Die Notwendigkeit einer zytotoxischen Chemotherapie signalisiert den Patientinnen daher, dass ein schwereres und weiter fortgeschrittenes Krankheitsstadium erreicht ist. Dies geht mit dem Wissen einher, dass die nun noch 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, welche die Lebensqualität deutlich einschränken können [50-52]. 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 [53]. Die Chemotherapeutika bedürfen zudem in der Regel einer intravenösen Applikation [54-59], was die Lebensqualität der Patientinnen zusätzlich beeinträchtigt [37].

Die Empfehlung, erst nach Ausschöpfung aller endokriner Behandlungsmaßnahmen oder bei Nichtansprechen auf die endokrine Therapie zytostatische Therapien einzusetzen [31], begründet sich durch die im Vergleich zur Chemotherapie bessere Verträglichkeit der endokrinen Therapie. Gerade in den ersten (beiden) Therapielinien für die fortgeschrittene Erkrankung, in welchen die Symptombelastung noch gering ist, hat dies einen hohen Stellenwert für die Patientinnen. Diese Einschätzung wird von den Leitlinien [31, 36, 49, 60], den Zulassungsbehörden (EMA [61], FDA [15]), dem NICE [62] und dem G-BA übereinstimmend geteilt [33]. Für den G-BA kann daher „die Verzögerung der Behandlung mit einer zytotoxischen Chemotherapie, die mit bekannten, insbesondere myelosuppressiven, aber auch weiteren relevanten Nebenwirkungen sowie mit einer intravenösen Applikation verbunden sein kann, von Relevanz sein“ [29]. Der G-BA bekräftigt zudem seine Einschätzung durch seine Festlegung der zVT (Beschränkung auf endokrine Therapiealternativen). Aus den gleichen Gründen, aus denen der G-BA die Chemotherapie nicht als zVT festlegt (bestätigte schlechtere Verträglichkeit mit Einschränkung der Lebensqualität) [9, 52], ist die „Zeit bis zur ersten Chemotherapie“ ein direkt patientenrelevanter Endpunkt und die Hinauszögerung einer solchen Therapie ein vordergründiges Therapieziel [63]. Fachgesellschaften bestätigen die Bedeutung des Hinauszögerns einer nebenwirkungsreicheren Chemotherapie [64].

Die Nebenwirkungsbelastung durch Chemotherapeutika ist mit der Nebenwirkungsbelastung durch die neuen CDK4/6-Inhibitoren (+ endokrine Therapie) nach Einschätzung der behandelnden Gynäko- und Onkologen nicht vergleichbar [1, 5, 6, 65-67]. Die Chemotherapie-Behandlung geht u. a. sehr häufig mit febrilen Neutropenien einher [68], teilweise um den Faktor 10 und häufiger als bei den CDK4/6-Inhibitoren (Abschnitt 4.3.1.3.1.10). Dieser Unterschied begründet sich vermutlich darin, dass zytotoxische Chemotherapeutika zu einer Apoptose von mononukleären Knochenmarkszellen führen. So wird, je nach zugrundeliegender

Risikosituation, die prophylaktische Gabe Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktoren zur Verringerung der Inzidenz febriler Neutropenien empfohlen [31]. Im Gegensatz dazu führen CDK4/6-Inhibitoren in Knochenmarkszellen nur zu einem vorübergehenden Zellzyklusarrest, der nach Entzug des Wirkstoffes reversibel ist [25, 69, 70]. Unter Ribociclib ist eine prophylaktische Gabe von Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktoren nicht notwendig und erfolgte nur bei ca. 8 % der Patientinnen im Ribociclib + Letrozol-Arm der Studie MONALEESA-2 [71].

Einzelne Chemotherapeutika sind zudem mit irreversiblen, kumulativen und verzögert auftretenden Ereignissen assoziiert, exemplarisch sei das Risiko einer irreversiblen Kardiomyopathie [33, 56] oder einer Entwicklung von bleibenden Neuropathien genannt [54]. Dagegen ist die Therapie mit Ribociclib nicht mit dem Risiko irreversibler Schäden wie z. B. der Herzmuskulatur assoziiert, die dokumentierten Nebenwirkungen sind transient und gut behandelbar. Eine maximal zulässige kumulative Dosis ist für Ribociclib ebenfalls nicht zu beachten.

Auch wenn z. B. verschiedene unerwünschte Ereignisse wie „Neutropenien“ und „Alopezie“ unter beiden Substanzklassen (Chemotherapie und CDK4/6) gleichermaßen „sehr häufig“ auftreten [37], existieren wesentliche qualitative als auch quantitative Unterschiede in den auftretenden Nebenwirkungen, was am Beispiel der Alopezie noch einmal deutlich wird: Während unter Ribociclib + Letrozol in der Studie MONALEESA-2 eine Alopezie insgesamt bei 33,2 % der Fälle auftrat, trat ein schwererer Haarverlust, der > 50 % des Haarvolumens betrifft, nur bei rund 1 % der Patientinnen auf (Alopezie CTCAE-Grad ≥ 2: 1,2 %) [27]. Im Gegensatz dazu kommt es bei einigen Taxanen bei fast allen Patienten (> 80 %) zu einem ausgeprägten Haarverlust, der > 50 % des Haarvolumens betrifft [54, 55].

Die qualitativen und quantitativen Unterschiede in den auftretenden Nebenwirkungen im Vergleich zu Chemotherapien spiegeln sich auch in den Ergebnissen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wider. Wenn die Patientinnen unter Ribociclib + Letrozol hinsichtlich Qualität und Quantität vergleichbare Nebenwirkungen wie unter einer Chemotherapie erfahren hätten, würde man eine signifikante Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität [37, 50-52] im Vergleich zu Placebo + Letrozol erwarten. Wie die Ergebnisse der für die Bewertung relevanten Studie MONALEESA-2 aber zeigen, kommt es unter Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Placebo + Letrozol nicht zu einer signifikanten Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (siehe Abschnitte 4.3.1.3.1.8 und 4.3.1.3.1.9). Für das Item „Zukunftsperspektive“ des EORTC QLQ-BR23 zeigte sich sogar ein Vorteil für Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Placebo + Letrozol.

Die Nebenwirkungen unter Ribociclib + Letrozol sind also qualitativ und quantitativ nicht mit den erwarteten Nebenwirkungen einer Chemotherapie vergleichbar.

Tumoransprechen

Der Endpunkt „Tumoransprechen“ umfasst im vorliegenden Nutzendossier die Gesamtansprechrate (overall response rate, ORR), die klinische Nutzenrate (clinical benefit rate, CBR), sowie die Zeit bis zum ersten Ansprechen und die 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) [24]. 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 [15, 28]. Eine „stabile Erkrankung“ kann sich im natürlichen Krankheitsverlauf einstellen [15] oder/und deren Dauer durch eine therapeutische Maßnahme verlängert werden. Diese Information ist in der CBR enthalten.

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 [16]. 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 von der Patientin wahrgenommenen Krankheitszeichen und stellen damit die Patientenperspektive des direkten klinischen Nutzens dar [15]. Die Symptome sind Ausdruck der Krankheitslast und bedeuten sowohl eine Verschlechterung des Gesundheitszustands als auch eine Beeinträchtigung der Alltagsfunktion und der Lebensqualität. Die Krankheitssymptomatik ist folglich ein patientenrelevanter Endpunkt.

Daten zu patientenberichteten Endpunkten wurden in der für die Nutzenbewertung relevanten Studie MONALEESA-2 in regelmäßigen Abständen bis zum Zeitpunkt der Progression bzw. dem Therapieabbruch aufgrund von Tod, Zurückziehen der Einverständniserklärung oder Loss to Follow-up erhoben [26]. Da sowohl die Zeit bis zur Progression als auch die Beobachtungsdauer für patientenberichtete Zielgrößen im Ribociclib + Letrozol-Arm relevant länger waren als im Placebo + Letrozol-Arm, müssen unterschiedliche Beobachtungsdauern bei der Bewertung berücksichtigt werden. Gemäß der vom IQWiG angewendeten Methodik wurde daher für die Bewertung die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Symptome herangezogen. Diese Operationalisierung berücksichtigt die variablen Beobachtungszeiten in den Behandlungsarmen und stellt somit ein adäquates Verfahren für die Schätzung des zugehörigen Effektmaßes dar [72-74]. Aufgrund des natürlichen Verlaufs der Erkrankung (chronische Verschlechterung, keine Heilung, für Details siehe Modul 3.2) wird von einer Verschlechterung der Krankheitssymptomatik ausgegangen, weshalb der Endpunkt über die Zeit bis zur Verschlechterung als hinreichend abgebildet angesehen wird [73].

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

EORTC QLQ-C30

Der QLQ-C30-Fragebogen der EORTC ist spezifisch für die Erfassung der Lebensqualität von Krebspatienten entwickelt und validiert [75-77]. Zusätzlich zu den Items, die die Lebensqualität abfragen (siehe unten), 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 [75]. „Finanzielle Schwierigkeiten" bilden kein Symptom ab und werden in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Für den Fragebogen wurde von Osoba et al. [78] eine minimale klinisch relevante Differenz (MCID, minimal clinically important difference) abgeleitet. Dementsprechend wird eine Veränderung von 5 – 10 Punkten von den Patienten als „gering" empfunden, eine Veränderung von 10 – 20 Punkten als „moderat" und eine Veränderung von mehr als 20 Punkten als „sehr groß".

Bei dem Fragebogen QLQ-C30 der EORTC handelt es sich um ein etabliertes und validiertes Messinstrument, das die Lebensqualität adäquat erfasst und klinisch relevante Änderungen darzustellen vermag. Auch das IQWiG und der G-BA bestätigen, dass das Instrument als valide und für die Bewertung der Lebensqualität relevant angesehen wird [73, 74, 79]. Im Rahmen der vorliegenden Bewertung werden dabei – gemäß der Vorgehensweise des IQWiG sowie der Bewertungspraxis des G-BA – die Globalskala und die Funktionsskalen zur Erfassung der Lebensqualität herangezogen, während die Symptomskalen und die Einzelsymptome der Messung der Krankheitssymptome dienen. Eine Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf der jeweiligen Skala wird dabei als klinisch relevant eingestuft [78, 79].

EORTC QLQ-BR23

Der EORTC QLQ-BR23-Fragebogen ist ein brustkrebsspezifisches Ergänzungsmodul des EORTC QLQ-C30, das für die Erkrankung charakteristische Symptome sowie behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse erfasst. Dabei werden die Nebenwirkungen der systemischen Therapie, 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 [75, 80]. Entsprechend haben G-BA und IQWiG das Bewertungsinstrument bereits in abgeschlossenen Projekten als relevant anerkannt [43, 81]. Auch der Schwellenwert für eine klinisch relevante Verschlechterung von mindestens 10 Punkten ist in guter Übereinstimmung mit der Literatur und wurde in einem vergangenen Nutzenbewertungsverfahren bereits anerkannt [82, 83].

Gesundheitszustand

Der aktuelle Gesundheitszustand ist für die Patientin direkt erfahrbar und deshalb ein Endpunkt unmittelbarer Patientenrelevanz.

Die Erhebung des Gesundheitszustandes erfolgte mit Hilfe des EQ-5D-Fragebogens, einem indikationsübergreifenden Instrument, das fünf Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Beweglichkeit/Mobilität, Fähigkeit zur Selbstversorgung, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden, Angst/Niedergeschlagenheit) erfasst und zusätzlich eine visuelle Analogskala (VAS) zur Selbstbewertung des aktuellen Gesundheitszustandes enthält [84]. Aufgrund des natürlichen Verlaufs der Erkrankung (chronische Verschlechterung, keine Heilung, für Details siehe Modul 3.2) wird von einer Verschlechterung des Gesundheitszustands ausgegangen, weshalb der Endpunkt analog zu vorherigen Verfahren über die Zeit bis zur Verschlechterung als hinreichend abgebildet angesehen wird [73].

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 [85]. Da die Bewertung des Gesundheitszustandes somit nicht durch die Patientin selbst, sondern durch Dritte vorgenommen wird, schließen G-BA und IQWiG den Indexwert im Allgemeinen nicht in die Nutzenbewertung mit ein (z. B. [86-88]), weshalb auch im vorliegenden Fall davon abgesehen wird.

Die visuelle Analogskala erfasst den aktuellen durch die Patientinnen bewerteten Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 bis 100 [85]. Als validiertes Erhebungsinstrument wird sie regelhaft zur Erfassung von Lebensqualitäts-Parametern in onkologischen Studien eingesetzt. Auch das IQWiG bestätigt, dass die EQ-5D VAS grundsätzlich valide ist und die Ergebnisse für die Nutzenbewertung relevant sind [73, 89]. Das Instrument wird durch G-BA und IQWiG im Allgemeinen der Morbidität zugeordnet [89]. 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 [90]. Während die MCID bei der Validierung mit Hilfe des ECOG-Performance-Status bei 8 bis 12 Punkten lag, resultierte aus der Verwendung von FACT-G-Quintilen als Anker eine Spanne von 7 bis 10 Punkten [90]. Da die Beurteilung des ECOG-Status durch den behandelnden Arzt und nicht durch die Patientinnen selbst erfolgt, wurde insbesondere die Validierung mittels FACT-G als relevant erachtet und folglich die Schwellenwerte in Höhe von 7 bzw. 10 Punkten als Kriterien für eine klinisch relevante Verschlechterung herangezogen. So wurden diese Schwellenwerte auch bereits im Rahmen anderer Nutzenbewertungen akzeptiert [91-93].

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität handelt es sich um einen in der Verfahrensordnung des G-BA als patientenrelevant eingestuften Endpunkt [14]. 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 der Patientin und ihren Alltag wider [17]. 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 [19, 94]. Gleichzeitig ist bei der Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms, die nicht mehr auf eine Heilung abzielt [31], die Lebensqualität, neben der Verlängerung des Gesamtüberlebens, ein wesentlicher 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.

Die Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte in der Studie MONALEESA-2 mit Hilfe der relevanten Items der Fragebögen EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-BR23. Aufgrund des natürlichen Verlaufs der Erkrankung (chronische Verschlechterung, keine Heilung, für Details siehe Modul 3.2) wird von einer Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ausgegangen, weshalb der Endpunkt analog zu vorherigen Verfahren über die Zeit bis zur Verschlechterung als hinreichend abgebildet angesehen wird [73].

EORTC QLQ-C30

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

Analog zu den Symptomskalen wurde auch hier – entsprechend der Methodik des IQWiG – eine Verringerung des jeweiligen Scores um mindestens 10 Punkte als klinisch relevante Verschlechterung angesehen [73, 95]. Dieser Schwellenwert für eine minimale klinisch relevante Differenz wurde bereits in anderen Nutzenbewertungsverfahren vom G-BA akzeptiert [96, 97].

EORTC QLQ-BR23

Wie bereits für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik“ beschrieben, enthält der EORTC QLQ-BR23-Fragebogen neben den Symptomskalen auch Funktionsskalen mit Items zur Erfassung der Lebensqualität. Der BR23-Fragebogen ist als Messinstrument spezifisch für

Brustkrebspatientinnen entwickelt und validiert und wurde bereits in vergangenen Nutzenbewertungsverfahren anerkannt [81, 98, 99].

Die Funktionsskalen zur Erfassung der Lebensqualität umfassen Körperbild, Sexuelle Funktion, Sexueller Genuss und Zukunftsperspektive.

Analog zu den Symptomskalen wurde auch hier eine Verringerung des jeweiligen Scores um mindestens 10 Punkte als klinisch relevante Verschlechterung gewertet. Dieser Schwellenwert wurde vom G-BA in der Vergangenheit bereits akzeptiert [82].

Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse haben einen direkten Einfluss auf den Gesundheitszustand der Patientin und sind damit als Endpunkt unmittelbar patientenrelevant. Sie reflektieren vor allem in Form der therapieassoziierten, unerwünschten Ereignisse die Verträglichkeit der Therapie (therapiebedingte Morbidität), wobei Klassifikation, Schwere und Häufigkeit der Ereignisse Kriterien zur Differenzierung darstellen. Ergänzend zu den Wirksamkeitsendpunkten dient die Dokumentation unerwünschter Ereignisse der Nutzen-Risiko-Bewertung. Die Erfassung der unerwünschten Ereignisse in der für die Bewertung relevanten Studie MONALEESA-2 erfolgte gemäß internationalen Standards und ist somit valide. Da die mediane Behandlungs- und damit Beobachtungsdauer im Ribociclib + Letrozol-Arm relevant länger war als im Placebo + Letrozol-Arm (mediane Follow-up-Zeit: 21,2 vs. 15,1 Monate), wurden gemäß der Vorgehensweise des IQWiG ausschließlich Auswertungen basierend auf Time-to-Event-Analysen berücksichtigt [72, 73, 100-102].

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

In Übereinstimmung mit der Vorgehensweise von IQWiG und G-BA in früheren Nutzenbewertungen [95, 103-105] wurden für die vorliegende Bewertung jeweils die Gesamtrate schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4), schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, dargestellt. Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse jeglichen Schweregrads wurde – was ebenfalls der Methodik von IQWiG und G-BA in bisherigen Bewertungsverfahren entspricht [95, 103-105] – nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, sondern lediglich ergänzend dargestellt, da in dieser Operationalisierung auch Ereignisse ohne unmittelbare Patientenrelevanz erfasst sind.

Spezifische unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Neben den Gesamtraten unerwünschter Ereignisse haben IQWiG und G-BA bei Bewertungsverfahren in den letzten Jahren außerdem regelhaft spezifische unerwünschte Ereignisse auf Basis einzelner Systemorganklassen (SOCs) sowie Preferred Terms (PTs) gemäß MedDRA-Kodierung betrachtet. Die Auswahl erfolgte dabei auf Basis der Häufigkeiten und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz, ggf.

auch unter Einschluss von Ereignissen mit besonderer Bedeutung für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe [106-108]. Bei der Nutzenbewertung von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant bzw. in Kombination mit einem Aromatasehemmer bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom im Jahr 2019 hat das IQWiG dieser Methodik folgend die Systemorganklasse „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad 3/4)“ als spezifisches unerwünschtes Ereignis ausgewählt [109] und auch der G-BA hat ausschließlich die genannte Systemorganklasse sowie den darin enthaltenen Preferred Term „Neutropenie (CTCAE-Grad 3/4)" im Rahmen spezifischer unerwünschter Ereignisse für die Bewertung herangezogen [93, 110]. Grundlage für diese Auswahl waren dabei die von Novartis für beide Anwendungsgebiete vorgelegten umfangreichen Ereigniszeitanalysen zu häufigen unerwünschten Ereignissen unterschiedlichen Schweregrads nach SOC und PT. In Anhang 4-G wurden die entsprechenden Auswertungen für den neuesten Datenschnitt der Studie MONALEESA-2 vom 8. Mai 2019 vorgelegt, der Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung ist. Gemäß den Vorgaben der neuen, ab April 2020 verbindlich geltenden Dossiervorlage [111] wurden dabei Auswertungen für alle Ereignisse (inkl. Subgruppenanalysen, siehe Anhang 4-G, Seite 335) präsentiert, die mindestens eines der genannten Kriterien erfüllten:

- Für unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads:
  - Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen in mindestens einem Behandlungsarm aufgetreten waren, ODER
  - Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten waren.
- Für schwere (CTCAE-Grad 3/4) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse:
  - Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen in mindestens einem Behandlungsarm aufgetreten waren, ODER
  - Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten waren.

Abbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse auf SOC/PT-Ebene wurden vollständig dargestellt.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESIs)

Nach den Vorgaben der neuen Dossiervorlage sollen neben Auswertungen basierend auf SOC und PT außerdem a priori definierte unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (adverse events of special interest, AESIs) vorgelegt werden [111]. Demgemäß wurden in Anhang 4-H alle für Ribociclib prädefinierten unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) dargestellt, wobei – wie gefordert – sowohl Ereignisse jeglichen Schweregrads als auch Ereignisse differenziert nach Schweregrad (nicht schwer [CTCAE-Grad 1/2], schwer [CTCAE-Grad 3/4] und schwerwiegend) berichtet wurden. Da die AESI-Gruppen „Myelosuppression – Neutropenie“, „Myelosuppression – Leukopenie“, „Myelosuppression – Anämie“, „Myelosuppression – Thrombozytopenie“ und

„Myelosuppression – andere“ die von IQWiG und G-BA als unerwünschtes Ereignis von Ribociclib ausgewählte Systemorganklasse „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ umfassend abbilden, unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) zusätzlich aber auch die im Risk Management Plan identifizierten Risiken erfassen [112], wurden ausschließlich die unten genannten AESI-Kategorien für die Auswahl spezifischer unerwünschter Ereignisse herangezogen. Dabei wurden analog zur Vorgehensweise von IQWiG und G-BA bei der Auswahl spezifischer unerwünschter Ereignisse basierend auf SOC und PT (siehe oben) die folgenden unerwünschten Ereignisse mit statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen ausgewählt:

- Myelosuppression – Neutropenie (CTCAE-Grad 3/4)
- Myelosuppression – Leukopenie (CTCAE-Grad 3/4)
- Infektionen (CTCAE-Grad 3/4)
- Hepatobiliäre Toxizität (CTCAE-Grad 3/4)

Um darüber hinaus ein möglichst umfassendes Bild von Infektionen als mögliche Folge der unter Ribociclib auftretenden Neutropenien zu gewinnen, wurde zusätzlich die AESI-Gruppe „Infektionen“ auch für Ereignisse jeglichen Schweregrades dargestellt. Zur Abbildung von für die Patientinnen direkt spürbaren Auswirkungen der in der AESI-Gruppe „Hepatobiliäre Toxizität“ erfassten Leberwerterhöhungen wurde außerdem die Systemorganklasse „Erkrankungen der Leber und Gallenblase“ betrachtet. AESI-Kategorien, die auch Ereignisse ohne unmittelbare Patientenrelevanz umfassen (z. B. Laborparameter wie Neutropenien bzw. erhöhte AST-Werte der CTCAE-Grade 1/2), wurden dagegen in Übereinstimmung mit der Methodik von IQWiG und G-BA [95, 103-105] – auch bei statistischer Signifikanz zwischen den Behandlungsarmen – nicht für die Bewertung herangezogen. Ebenso unberücksichtigt blieben AESI-Kategorien, die bereits über eine andere Operationalisierung vergleichbaren Schweregrads erfasst wurden und/oder bei denen nur sehr wenige Ereignisse aufgetreten waren.

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[5] 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[6] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität[7] erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Da es sich beim vorliegenden Nutzendossier um eine erneute Bewertung der Studie MONALEESA-2 mit einem aktuelleren Datenschnitt handelt und im Rahmen der systematischen Literatur- und Registerrecherche keine weitere relevante Studie identifiziert wurde, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des

[5] *DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.*
[6] *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.*
[7] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

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

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

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

Die Robustheit der Ergebnisse des primären Endpunkts PFS wurde im Zuge des vorherigen Nutzenbewertungsverfahren nachgewiesen [113]. Für den vorliegend betrachteten Datenschnitt liegen für das Tumoransprechen keine Ergebnisse des verblindeten unabhängigen Expertenkomitees (BIRC) vor.

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.

4.2.5.5.1 Übersicht über die durchgeführten Subgruppenanalysen

4.2.5.5.1.1 A priori geplante Subgruppenanalysen

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

- Baseline ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)
- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Rasse (asiatisch vs. nicht asiatisch)
- Vorherige adjuvante oder neoadjuvante Chemotherapie (nein vs. ja)
- Progesteron-Rezeptor-Status (+ vs. -)
- Östrogen-Rezeptor und Progesteron-Rezeptor-Status (++ vs. andere)
- Geographische Region (Europa vs. Nordamerika vs. Asien vs. Lateinamerika vs. andere)
- Anzahl an Metastasen-Lokalisationen (< 3 vs. ≥ 3)
- Lebermetastasen (nein vs. ja)
- Lungenmetastasen (nein vs. ja)
- Leber- und/oder Lungenmetastasen (nein vs. ja)
- Krankheitsfreies Intervall (De novo vs. Non de novo)
- Ausschließlich Knochenläsionen (nein vs. ja)
- Hormonale Therapie im adjuvanten Setting (Tamoxifen vs. NSAI und andere vs. keine)
- Ki67 (≤ 14 % vs. > 14 %)

- Cyclin D1 (≤ Median vs. > Median)
- Total Rb über H-Score (niedrig (< 100) vs. hoch (≥ 100))
- p16 mRNA über Nanostring (≤ Median vs. > Median)
- p16-Protein über H-Score (hoch (< 50) vs. mittel (≥ 50 - < 150) vs. niedrig (≥ 150))

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

Für die Auswertungen zur Sicherheit (Verträglichkeit) wurden im statistischen Analyseplan Subgruppenanalysen nach den folgenden Merkmalen vorab geplant:

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

Für die weiteren patientenrelevanten Endpunkte, die für die Nutzenbewertung von Ribociclib herangezogen werden, waren a priori keine Subgruppenanalysen geplant (siehe nächster Abschnitt „Post hoc durchgeführte Subgruppenanalysen“). In Abschnitt 4.3.1.3.2 sind alle a priori geplanten Subgruppenanalysen dargestellt. Dies sind die gelisteten Analysen zu den Endpunkten „Progressionsfreies Überleben (PFS)“ und „Gesamtüberleben“. Darüber hinaus wurden alle im Studienprotokoll geplanten Subgruppenanalysen zu den für die Bewertung relevanten Endpunkten aus dem Komplex „Verträglichkeit“ (siehe Abschnitt 4.2.5.2) durchgeführt, für die nach den Vorgaben der ab April 2020 geltenden Dossiervorlage [111] Subgruppenanalysen darzustellen sind. Auf die Darstellung von Subgruppenanalysen 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. Ausnahme hiervon sind die teilweise ebenfalls a priori geplanten Subgruppenanalysen für unerwünschte Ereignisse unterschiedlichen Schweregrads nach SOC und PT sowie unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESIs), für die Subgruppenanalysen nach allen für die Verträglichkeit a priori sowie post hoc (siehe unten) geplanten Subgruppenvariablen in Orientierung an den Vorgaben der neuen Dossiervorlage durchgeführt wurden. Die Ergebnisse hierzu finden sich in Anhang 4-G (für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT) sowie Anhang 4-H (für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse).

4.2.5.5.1.2 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 „Tumoransprechen“, „Zeit bis zu ersten nachfolgenden Chemotherapie“, „Krankheitssymptomatik“, „Gesundheitszustand“, „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ und „Verträglichkeit“[8] entsprechende Subgruppenanalysen post hoc durchgeführt.
Für die genannten Endpunkte wurden Subgruppenanalysen zu den folgenden Merkmalen dargestellt[9]:

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

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

Alter: Für das Merkmal „Alter“ wurde der im Studienprotokoll prädefinierte Trennpunkt von 65 Jahren zur Kategorisierung gewählt. Hierbei handelt es sich um einen gängigen Trennwert zur Charakterisierung dieses Merkmals, der von der EMA als Grenze zur Definition einer „geriatrischen“ Population festgelegt wird [114]. Auch das IQWiG folgt bei seinen Bewertungen dieser Definition für die Subgruppe „Alter“ [101, 115].

Leber- und/oder Lungenmetastasen: Häufige Metastasenlokalisationen bei Brustkrebs betreffen die Eingeweide (viszerale Metastasen, vorwiegend Leber und Lunge) und Knochen. Viszerale Metastasen stellen nach aktuellem medizinischen Stand und auch nach Einschätzung des G-BA krankheitsspezifische Risikofaktoren dar [33]. In früheren Bewertungen onkologischer Erkrankungen wurde für Patienten mit und ohne viszerale Metastasierung ein unterschiedlicher Zusatznutzen festgestellt (z. B. Pertuzumab) [46], es handelt sich um einen bekannten potenziellen Effektmodifikator. Das Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen war für die Studie MONALEESA-2 dementsprechend als Stratifizierungsfaktor der Randomisierung definiert.

Geographische Region: Zur Abbildung von Zentrums- und Ländereffekten wurde eine Subgruppenanalyse nach dem Merkmal “Geographische Region” durchgeführt. Die Studie MONALEESA-2 wurde in 223 Studienzentren in 29 verschiedenen Ländern durchgeführt. Eine Analyse auf Basis einzelner Zentren oder Ländern ist damit nicht sinnvoll, um Aussagen

[8] 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. Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse wurde daher für die Subgruppenanalysen nicht berücksichtigt.
[9] Eine Untersuchung des Geschlechts als potenzieller Effektmodifikator erübrigt sich für die vorliegende Untersuchung. In die Studie MONALEESA-2 wurden ausschließlich weibliche Patienten eingeschlossen. Dies ergibt sich aus geschlechtsspezifischen Besonderheiten der Erkrankung (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2).

bezüglich einer möglichen Effektmodifikation treffen zu können. Für Gesamtüberleben[10], PFS und Verträglichkeit wurde die bereits a priori festgelegte Kategorisierung nach „Nordamerika", „Europa", „Asien", „Lateinamerika" und „andere" herangezogen. Zusätzlich wurde für diese und die weiteren in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellten Endpunkte eine Analyse getrennt nach den Regionen „Europa" und „andere" durchgeführt.

Ergänzend wurden – wie bereits in Abschnitt 4.2.5.5.1.1 diskutiert – Subgruppenanalysen nach diesen Merkmalen auch für „Unerwünschte Ereignisse unterschiedlichen Schweregrads nach MedDRA SOC und PT" (siehe Anhang 4-G) sowie für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)" (siehe Anhang 4-H) dargestellt. Die Auswertung orientierte sich dabei ebenfalls an der ab April 2020 geltenden neuen Dossiervorlage [111].

4.2.5.5.2 Methodik bei der Durchführung von Subgruppenanalysen

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

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 [10]. 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 [95, 116]. 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.

4.2.5.5.3 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 [117, 118]. 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

[10] Im statistischen Analyseplan war es vorgesehen, bei statistischer Signifikanz des Endpunktes „Gesamtüberleben (OS)" auch für diesen Endpunkt die gleichen Subgruppen wie für den Endpunkt PFS zu analysieren. Bezüglich des Endpunkts„ Gesamtüberleben (OS)" zeigte sich im vorliegend betrachteten Datenschnitt ein statistisch signifikanter Unterscheid zugunsten von Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol (HR = 0,78 [0,62; 0,98]; p = 0,034, siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1)

und die statistische Power aufgrund geringerer Patientenzahlen innerhalb der einzelnen Subgruppen häufig nicht ausreicht, um Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen inferenzstatistisch aufzudecken. Umgekehrt können aufgrund der steigenden Zahl an statistischen Tests zufällig signifikante Ergebnisse entstehen (Problem des multiplen Testens) [10, 118-121]. Entsprechend der Vorgehensweise des G-BA in früheren Bewertungsverfahren wurden deshalb Effektmodifikationen, die lediglich einmal auftraten, im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung nicht weiter berücksichtigt [122-124]. 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 [121, 125, 126]. 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 [10].

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[11]. 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“[12], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[13] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“[14], 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[15].

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

[11] *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.*
[12] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[13] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*
[14] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*
[15] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[16].

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.

[16] *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 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studien-dauer**	**Therapiearme**
CLEE011A2301 (A2301), MONALEESA-2	ja	ja	Laufend, aber nicht mehr rekrutierend	Seit Dezember 2013	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) NCT02088684	ja	ja	Abgeschlossen	4 Jahre (Mai 2014 bis April 2018)	Ribociclib + BKM120 + Fulvestrant Ribociclib + BYL719 + Fulvestrant Ribociclib + Fulvestrant
CLEE011ADE04T (versus CTx) NCT03555877	nein	nein	Laufend	Seit März 2018	Ribociclib + Letrozol Paclitaxel + Bevacizumab
CLEE011ACH02CT (versus CTx) NCT03905343	nein	nein	Laufend	Seit Juni 2019	Ribociclib + endokrine Therapie Mono-Chemotherapie
CLEE011XUS18T (Post CDKi) NCT02632045	nein	nein	Laufend	Seit März 2016	Ribociclib + Fulvestrant Placebo + Fulvestrant
CLEE011A2207 NCT03822468	ja	ja	Laufend	Seit Juni 2019	Ribociclib 600 mg + Aromataseinhibitor (+ Goserelin bei prämenopausalen Patientinnen) Ribociclib 400 mg + Aromataseinhibitor (+ Goserelin bei prämenopausalen Patientinnen)

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studien-dauer**	**Therapiearme**
CLEE011A2206 (NCT03671330) (nur chinesische Patientinnen)	nein	ja	Laufend	Seit August 2018	Ribociclib + Letrozol (+ Goserelin bei prämenopausalen Patientinnen) Placebo + Letrozol (+ Goserelin bei prämenopausalen Patientinnen)
CLEE011A3201C (NCT03839823)	nein	ja	Laufend	Seit Februar 2019	Ribociclib + Letrozol/Anastrozol (+ Goserelin bei prämenopausalen Patientinnen) Kombinations-chemotherapie nach Arztentscheid:Docetaxel / Capecitabine ODER Capecitabine / Vinorelbine ODER Paclitaxel / Gemcitabine
Abkürzungen: CTx: Chemotherapie; mg: Milligramm; NSAI: Nonsteroidal Aromatase Inhibitors; RCT: Randomized Controlled Trial					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-4 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 Tabelle 4-4 entspricht zum Zeitpunkt 14. Januar 2020 dem aktuellen Stand der Informationen.

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

Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
CLEE011F2301 (F2301), MONALEESA-3	E2 (Intervention) nicht erfüllt
CLEE011E2301 (E2301), MONALEESA-7	E2 (Intervention) nicht erfüllt
CLEE011X2108 (X2108)	E3 (Vergleichstherapie) nicht erfüllt
CLEE011ADE04T (versus CTx)	E3 (Vergleichstherapie) nicht erfüllt
CLEE011ACH02CT (versus CTx)	E3 (Vergleichstherapie) nicht erfüllt
CLEE011XUS18T (Post CDKi)	A2 (Anderer Dokumentationstyp) erfüllt
CLEE011A2207	E3 (Vergleichstherapie) nicht erfüllt
CLEE011A2206 (NCT03671330) (nur chinesische Patientinnen)	A2 (Anderer Dokumentationstyp) erfüllt
CLEE011A3201C (NCT03839823)	A2 (Anderer Dokumentationstyp) erfüllt
Abkürzungen: CTx: Chemotherapie; RCT: Randomized Controlled Trial	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

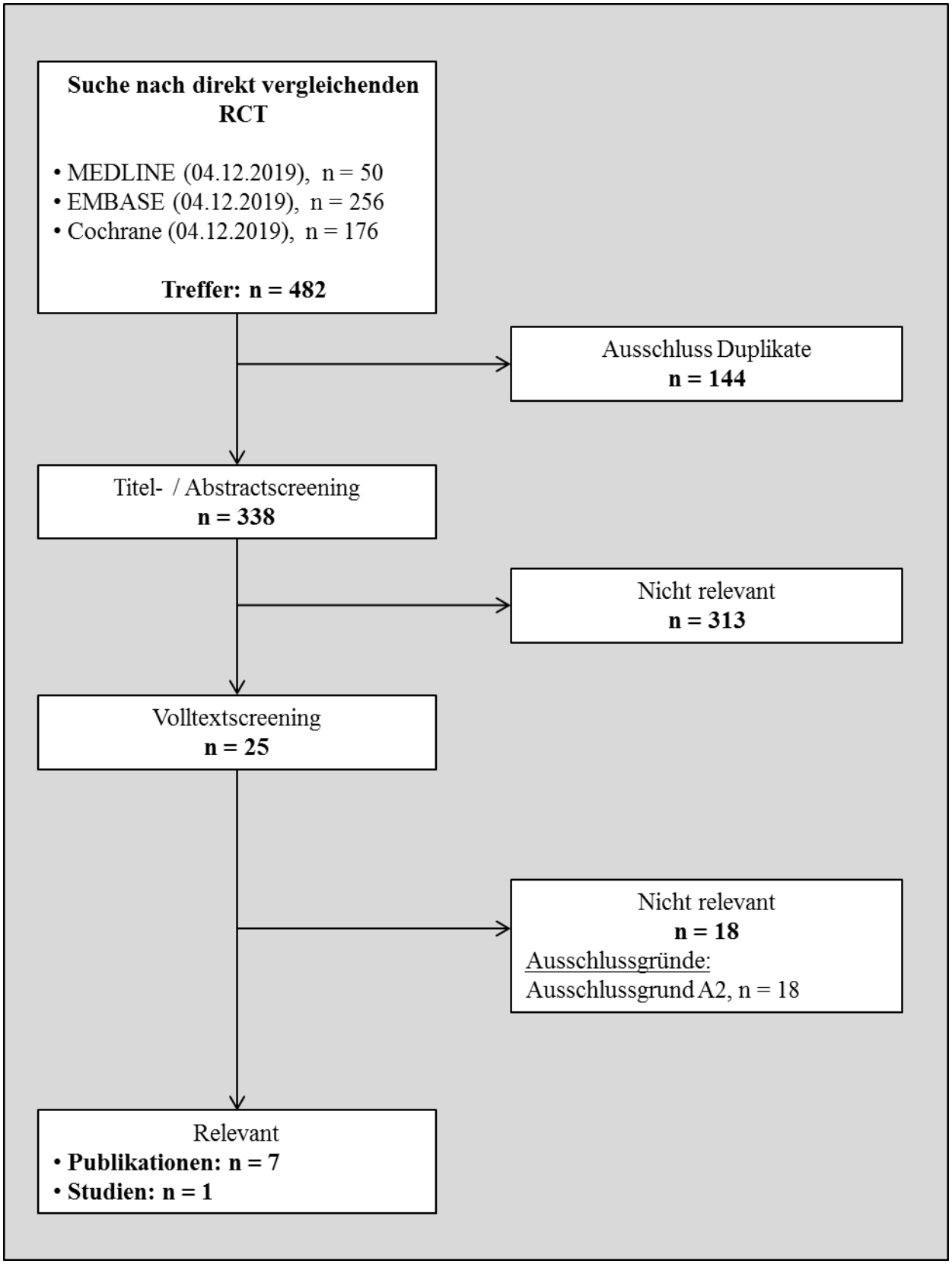


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche wurden folgende Datenbanken durchsucht: MEDLINE, EMBASE und das Cochrane Central Register of Clinical Trials. Die Suche wurde am 04. Dezember 2019 durchgeführt. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dargestellt.

Insgesamt wurden 482 Treffer identifiziert. Nach Ausschluss von Duplikaten blieben noch 338 Treffer übrig. Die Auswahl relevanter Studien aus diesem Pool erfolgte durch zwei unabhängige Reviewer anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien. Über dieses systematische Vorgehen wurde die Studie MONALEESA-2 als einzige relevante Studie identifiziert.

Der Ablauf der Recherche ist im Flussdiagramm in 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 4-4) 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 4-6: 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)**
MONALEESA-2	ClinicalTrials.gov: NCT01958021 [127, 128] PharmNet.Bund: EudraCT 2013-003084-61 [129] EU-CTR: EudraCT 2013-003084-61 [130] ICTRP: NCT01958021 [131], LBCTR2019050229 [132]	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; RCT: Randomized Controlled Trial				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 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 02. Dezember 2019 durchgeführt. Die dabei verwendeten Suchstrategien sind in Anhang 4-B dargestellt. Die Suche ergab insgesamt 266 Treffer (davon 100 Treffer im Register ClinicalTrials.gov, 31 Treffer im EU-CTR, 14 Treffer im Register Klinische Prüfungen PharmNet.Bund und 121 Treffer im ICTRP Search Portal). Nach Ausschluss der nicht relevanten Studien blieb nur die Studie MONALEESA-2 übrig, die bereits in Abschnitt 4.3.1.1.1 aufgelistet wurde und der vorliegenden Nutzenbewertung zugrunde liegt. Eine Liste der ausgeschlossenen Studien findet sich in Anhang 4-D.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte

identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-7: 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])**	**Register-eintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
MONA-LEESA-2	ja	ja	nein	ja [27][d]	ja [127-132]	ja [25, 133-138]

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

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

d: Dies ist der originäre Studienbericht zum Datenschnitt vom 29. Januar 2016. Zum vorliegend betrachteten Datenschnitt vom 08. Mai 2019 liegt ein separater Interimsreport vor [139].

Abkürzungen: RCT: Randomized Controlled Trial

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 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
MONA-LEESA-2	Randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie doppelblind, parallel	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem Brustkrebs ohne vorausgegangene Antikrebstherapie für die fortgeschrittene Erkrankung	Ribociclib + Letrozol (N = 334) Placebo + Letrozol (N = 334)*	<u>Behandlungsphase:</u> Behandlung bis zur Krankheitsprogression, Tod, inakzeptabler Toxizität oder Studienabbruch aus jedwedem anderen Grund <u>Vorliegend betrachteter Datenschnitt:</u> 08. Mai 2019: geplant nach Erreichen von ca. 300 Todesfällen (75 % der in der Planung berücksichtigten Todesfälle) <u>geplante Nachbeobachtung:</u> bis zur finalen Auswertung des Gesamtüberlebens nach circa 400 erwarteten Todesfällen	Multinational (223 Studien-zentren in 29 Ländern) Beginn 17. Dezember 2013 (erster Patient, erste Visite)	<u>Primärer Endpunkt:</u> Progressionsfreies Überleben (PFS) gemäß RECIST 1.1-Kriterien <u>Weitere Endpunkte:</u> Gesamtüberleben (OS) Gesamtansprechrate (ORR) Klinische Nutzenrate (CBR) Sicherheit Patientenberichtete Zielgrößen: EORTC QLQ-30 und Modul QLQ-BR23, EQ-5D

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

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; HER: Human Epidermal Growth Factor Receptor; HR: Hormonrezeptor; ORR: Overall Response Rate; OS: Overall Survival; PFS: Progression-free survival; RCT: Randomized Controlled Trial; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

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

Studie	Intervention	Vergleichs-intervention	Begleitmedikation
MONALEESA-2	Ribociclib, Kapseln[17] (600 mg (≙ 3 Kapseln), Tag 1-21 in einem 28-Tage-Zyklus) + Letrozol (2,5 mg 1x pro Tag) Dosisanpassungen von Ribociclib/Placebo (zeitweilige Unterbrechung/Reduktion/Abbruch) waren zulässig. Dosisanpassungen von Letrozol waren in der Studie nicht erlaubt.	Placebo, Kapseln + Letrozol (2,5 mg 1x pro Tag)	<u>Zulässige Begleitmedikation:</u> • 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 (nur für die Linderung von Knochenschmerzen, Zielläsionen ausgenommen) • 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 <u>Mit Vorsicht zu verwendende Begleitmedikation</u> • 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 • Substrate mit einer engen therapeutischen Breite, die vorwiegend über CYP2C19 oder CYP2A6 metabolisiert werden

[17] Ribociclib wird im fertigen Arzneimittel (Kisqali®) als Filmtabletten formuliert. Im Rahmen des Zulassungsverfahrens wurde die Bioäquivalenz der kommerziellen Formulierung (Filmtabletten) und der Formulierung aus dem Entwicklungsprogramm (Hartgelatinekapseln) nachgewiesen.

Studie	Intervention	Vergleichs-intervention	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 • 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; RCT: Randomized Controlled Trial			

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

Charakteristikum	MONALEESA-2	
	Ribociclib + Letrozol (N = 334)	Placebo + Letrozol (N = 334)
Alter (in Jahren)		
Mittelwert (± SD)	61,4 (10,98)	61,9 (10,52)
Median	62	63
Spannweite	23 – 91	29 – 88
Alter nach Kategorie (n, %)		
< 65 Jahre	184 (55,1)	189 (56,6)
≥ 65 Jahre	150 (44,9)	145 (43,4)
Ethnische Zugehörigkeit (n, %)		
Kaukasier	269 (80,5)	280 (83,8)
Asiaten	28 (8,4)	23 (6,9)
Schwarz	10 (3,0)	7 (2,1)
Andere[18]	14 (4,2)	8 (2,4)
Unbekannt	13 (3,9)	16 (4,8)
ECOG-Performance-Status (n, %)		
0	205 (61,4)	202 (60,5)
1	129 (38,6)	132 (39,5)
Krankheitsstadium bei Studieneintritt (n, %)		
Stadium III	1 (0,3)	3 (0,9)
Stadium IV	333 (99,7)	331 (99,1)
Stadium bei der initialen Diagnose		
0	7 (2,1)	6 (1,8)
I	55 (16,5)	48 (14,4)
II	98 (29,3)	107 (32,0)
III	58 (17,4)	62 (18,6)
IV	115 (34,4)	108 (32,3)
Unbekannt	0	3 (0,9)
Fehlt	1 (0,3)	0
Zeit seit Diagnose des Primärbrusttumors (Monate)		
Mittelwert (± SD)	74,7 (75,42)	75,2 (82,84)
Median	58,1	52,1
Krankheitsfreies Intervall		
De novo	114 (34,1)	113 (33,8)
Non de novo	220 (65,9)	221 (66,2)
≤ 12 Monate	4 (1,2)	10 (3,0)
> 12 bis ≤ 24 Monate	14 (4,2)	15 (4,5)

[18] Unter anderem eine amerikanische Ureinwohnerin und eine Patientin von den pazifischen Inseln.

Charakteristikum	MONALEESA-2	
	Ribociclib + Letrozol (N = 334)	Placebo + Letrozol (N = 334)
> 24 Monate	202 (60,5)	195 (58,4)
Unbekannt	0	1 (0,3)
Histologischer Grad		
Gut differenziert	30 (9,0)	35 (10,5)
Moderat differenziert	143 (42,8)	128 (38,3)
Schlecht differenziert	59 (17,7)	75 (22,5)
Nicht differenziert	3 (0,9)	5 (1,5)
Unbekannt	99 (29,6)	89 (26,6)
Fehlend	0	2 (0,6)
Metastasen (Lokalisation) (n, %)		
Brust	8 (2,4)	11 (3,3)
Knochenmark	0	2 (0,6)
Knochen	246 (73,7)	244 (73,1)
Nur Knochen (keine anderen Organe)	69 (20,7)	78 (23,4)
Viszeral	197 (59,0)	196 (58,7)
Leber	59 (17,7)	73 (21,9)
Lunge	153 (45,8)	150 (44,9)
Andere	22 (6,6)	18 (5,4)
Haut	15 (4,5)	10 (3,0)
Lymphknoten	133 (39,8)	123 (36,8)
Andere	20 (6,0)	10 (3,0)
Keine	2 (0,6)	1 (0,3)
Anzahl an Lokalisationen von Metastasen (n, %)		
0	2 (0,6)	1 (0,3)
1	100 (29,9)	117 (35,0)
2	118 (35,3)	103 (30,8)
3	64 (19,2)	72 (21,6)
4	36 (10,8)	22 (6,6)
≥ 5	14 (4,2)	19 (5,7)
Art der Läsionen zur Baseline (n, %)		
Nur „target“	32 (9,6)	28 (8,4)
Nur „non-target“	77 (23,1)	88 (26,3)
Sowohl „target“ als auch „non-target“	224 (67,1)	217 (65,0)
Unbekannt	1 (0,3)	1 (0,3)
HER2-Rezeptorstatus (n, %)		
positiv	1 (0,3)	1 (0,3)
negativ	333 (99,7)	333 (99,7)
Östrogen-Rezeptorstatus (n, %)		
positiv	332 (99,4)	333 (99,7)
negativ	2 (0,6)	1 (0,3)

Charakteristikum	MONALEESA-2	
	Ribociclib + Letrozol (N = 334)	Placebo + Letrozol (N = 334)
Östrogen- und Progesteron-Rezeptorstatus (n, %)		
Mindestens eins von beiden positiv	334 (100,0)	334 (100,0)
Beide negativ	0	0
Beide unbekannt	0	0
Andere (negativ oder unbekannt)	0	0
Vorherige Operation, inklusive Biopsie (n, %)		
Ja	334 (100,0)	334 (100,0)
Nein	0	0
Vorherige Strahlentherapie (n, %)		
Ja	178 (53,3)	167 (50,0)
Nein	156 (46,7)	167 (50,0)
Therapiesetting Chemotherapie*		
Adjuvant	118 (35,3)	127 (38,0)
Neoadjuvant	41 (12,3)	25 (7,5)
Palliativ	1 (0,3)	1 (0,3)
Andere	1 (0,3)	0
Therapiesetting Endokrine Therapie*		
Adjuvant	173 (51,8)	166 (49,7)
Neoadjuvant	0	4 (1,2)
Palliativ	19 (5,7)	20 (6,0)
Prävention	3 (0,9)	2 (0,6)
Andere	23 (6,9)	18 (5,4)
Art der letzten Behandlung (n, %)		
Chemotherapie	7 (2,1)	10 (3,0)
Endokrine Therapie	129 (38,6)	134 (40,1)
Strahlentherapie	75 (22,5)	64 (19,2)
Operation (nicht Biopsie)	57 (17,1)	62 (18,6)
Therapiesetting der letzten Behandlung		
Adjuvant	136 (40,7)	135 (40,4)
Neoadjuvant	1 (0,3)	2 (0,6)
Palliativ	45 (13,5)	45 (13,5)
Prävention	2 (0,6)	5 (1,5)
Andere	21 (6,3)	18 (5,4)

* Eine Patientin konnte in mehreren verschiedenen Settings behandelt worden sein.

Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HER: Human Epidermal Growth Factor Receptor; RCT: Randomized Controlled Trial; SD: Standardabweichung

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

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

Die Behandlungsdauer war nicht vorgegeben. Die Therapie wurde bis zur Tumorprogression, inakzeptabler Toxizität, dem Tod oder sonstiger Beendigung der Therapie fortgesetzt. Nach dem Behandlungsende wurden die Patientinnen für weitere Analysen (Gesamtüberleben und/oder Wirksamkeit) weiterbeobachtet. Bezüglich Sicherheit/Verträglichkeit erfolgte eine Nachbeobachtung für 30 Tage nach Ende der Behandlung.

Im Ribociclib + Letrozol-Arm der Studie erhielten die Patientinnen Ribociclib in einer Dosis von 600 mg pro Tag an den Tagen 1 – 21 eines 28-Tage-Zyklus in Kombination mit Letrozol in einer Dosis von 2,5 mg/Tag. Im Placebo + Letrozol-Arm wurde Letrozol in einer Dosis von 2,5 mg/Tag verabreicht, in Kombination mit Placebo an den Tagen 1 – 21 eines 28-Tage-Zyklus. Die Dosierung von Letrozol entspricht damit den Vorgaben in der Fachinformation [140]. Zusätzlich konnten die Patientinnen beider Behandlungsarme unterstützende Begleitmedikamente wie Bisphosphonate/Denosumab (für die Behandlung von Osteoporose oder zur Prävention von Skelett-bezogenen Ereignissen bei Patientinnen mit Knochenmetastasen), hämatopoetische Wachstumsfaktoren (entsprechend ASCO-Guidelines [68]) oder eine palliative Radiotherapie (ausschließlich zur Linderung von Knochenschmerzen) erhalten.

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

Insgesamt wurden 668 Patientinnen in die Studie eingeschlossen und in einem Verhältnis von 1:1 in die beiden Behandlungsarme (Ribociclib + Letrozol versus Placebo + Letrozol) randomisiert. Stratifiziert wurde nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja/nein). In jeden Studienarm wurden 334 Patientinnen eingeschlossen. Mit Ausnahme von 4 Patientinnen im Placebo + Letrozol-Arm[19] erhielten alle Patientinnen

[19] Die vier Patientinnen hatten Protokollverletzungen in dem Sinne, dass sie die Einschlusskriterien nicht erfüllten. Sie wurden jedoch randomisiert und sind entsprechend dem ITT-Prinzip in der Analysepopulation berücksichtigt.

mindestens eine Dosis der ursprünglich zugewiesenen Studienmedikation. Der Patientenfluss ist in Anhang 4-E mittels CONSORT-Flow-Chart dargestellt (Abbildung 4-54 bis Abbildung 4-56).

Die Basischarakteristika der Patientinnen waren zu Studienbeginn in den beiden Studienarmen ausgeglichen (siehe Tabelle 4-10). Das mediane Alter der Patientinnen lag in den Studienarmen bei 62 bzw. 63 Jahren, über 80 % waren kaukasischer Abstammung. Weder in Bezug auf den ECOG-Performance-Status, noch in Bezug auf Krankheitsstadium, Zeit seit Diagnose des Primärtumors, Länge des krankheitsfreien Intervalls, Lokalisation von Metastasen und Art der letzten Behandlung konnten wesentliche Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden. In Bezug auf die vorherige Therapie des Mammakarzinoms waren die Patientencharakteristika zwischen den beiden Behandlungsarmen balanciert, insgesamt hatten 43,7 % der Patientinnen eine adjuvante oder neoadjuvante Chemotherapie und 52,4 % eine adjuvante oder neoadjuvante endokrine Therapie erhalten. Eine vorangegangene (neo)adjuvante Therapie mit Anastrozol oder Letrozol musste mindestens 12 Monate vor Randomisierung beendet gewesen sein. Die Erkrankung war bei 99 % der Patientinnen metastasiert, bei 22 % der Patientinnen waren nur die Knochen betroffen, bei 59 % der Patientinnen lag eine viszerale Erkrankung vor. Die Diagnose des Primärtumors lag im Median über 4 Jahre zurück, und bei einem Drittel der Patientinnen handelte es sich um eine De-novo-Erkrankung. Insgesamt spiegeln die Krankheitscharakteristika das fortgeschrittene Stadium bei Patientinnen in der Zielpopulation im deutschen Versorgungskontext wider: Trotz der fortgeschrittenen Therapiesituation ist die körperliche Aktivität der Patientinnen nur leicht eingeschränkt (ECOG-PS 0 vs. 1), die häufigste Lokalisation von Metastasen betrifft das Skelett (Knochenmetastasen) gefolgt von viszeralen Metastasen, z. B. der Leber- und/oder der Lunge (für Details siehe Modul 3.2).

Die Studie erreichte ihren präspezifizierten primären Wirksamkeitsendpunkt zum Zeitpunkt der Interimsanalyse (Datenschnitt 29. Januar 2016), nachdem 243 (80 %) PFS-Ereignisse eingetreten waren. Die mediane Follow-up-Zeit betrug zu diesem Zeitpunkt 15,3 Monate. Entsprechend der Studienplanung wurde zu diesem Zeitpunkt auch die erste Interimsanalyse für das Gesamtüberleben durchgeführt, da das Ergebnis für die primäre Analyse (PFS) signifikant war. Diese erste Analyse wurde mit 43 Todesfällen (ca. 11 % der in der Planung berechneten 400 Ereignisse) durchgeführt. Die zweite Interimsanalyse für das Gesamtüberleben war für den Zeitpunkt geplant, zu dem ungefähr 100 Todesfälle eingetreten sind. Der Datenschnitt für diese Analyse war der 02. Januar 2017. Die Analyse basiert auf 116 Ereignissen (ca. 29 % der in der Planung berücksichtigten 400 Todesfälle). Im Vergleich zur ersten Interimsanalyse wurden die Patientinnen im Median ungefähr 11 Monate länger beobachtet (insgesamt im Median 26,4 Monate). Die durchgeführte PFS-Analyse für diesen Datenschnitt basiert auf 345 Ereignissen, somit waren > 100 % der geplanten PFS-Ereignisse (302 Ereignisse) erreicht.

Im Zuge des Stellungnahmeverfahrens zur vorherigen Nutzenbewertung von Ribociclib wurden dem G-BA Ergebnisse des Datenschnitts zum Zeitpunkt von 200 eingetretenen Todesfällen bereitgestellt. Eine weitere Interimsanalyse für das Gesamtüberleben war geplant, wenn

ca. 300 Todesfälle eingetreten sind (75 % der in der Planung berücksichtigten Todesfälle). Dieser Datenschnitt (08. Mai 2019) ist Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung. Die finale Analyse soll nach ca. 400 beobachteten Todesfällen erfolgen. Nach derzeitiger Schätzung wird die finale OS-Analyse im 1. Quartal 2021 stattfinden.

Relevanz der Studie MONALEESA-2 für die vorliegende Nutzenbewertung

Die Studie MONALEESA-2 entspricht den in Abschnitt 4.2.2 prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien für Studien, die für die Nutzenbewertung von Ribociclib herangezogen werden. Die Studie ist eine direkt vergleichende Studie mit dem aktivem Komparator Letrozol, der gemäß Festlegung des G-BA eine mögliche zVT für die Nutzenbewertung von Ribociclib ist [9].

Die Ergebnisse der Studie können auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da ein überwiegender Anteil (über 80 %) der Patientinnen kaukasischer Abstammung ist und sowohl das Alter als auch die Verteilung der Krankheits- und Behandlungscharakteristika die Charakteristika der Zielpopulation im Versorgungsalltag widerspiegelt. Die Mehrzahl der Patientinnen wurden in Zentren in Europa und Nordamerika behandelt (siehe auch Details in Tabelle 4-87 in Anhang 4-E), d. h. in Ländern, in denen die medizinischen Versorgungsstandards hoch und mit denen in Deutschland weitestgehend vergleichbar sind. Im Rahmen der durchgeführten Subgruppenanalysen zeigten sich zudem keine relevanten Effektmodifikationen durch das Merkmal „Rasse“ (asiatisch vs. nicht asiatisch) und auch für die Subgruppe der in Europa bzw. in Nordamerika behandelten Patientinnen ergaben sich keine wesentlich von der Gesamtpopulation abweichenden Ergebnisse (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Abkürzungen: RCT: Randomized Controlled Trial

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der Studie MONALEESA-2 daher als „niedrig" eingestuft, siehe Tabelle 4-87 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 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Gesamtüberleben**	**Progressionsfreies Überleben (PFS)**	**Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie**	**Tumoransprechen***	**Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)**	**Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23)**	**Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)**	**Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)**	**Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23)**	**Verträglichkeit**
MONALEESA-2	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

* Operationalisiert als ORR, CBR, Zeit bis zum 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; PFS: Progressinsfreies Überleben; RCT: Randomized Controlled Trial; VAS: Visual analogue scale

Im Folgenden sind die Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben (PFS), 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 untersucht.

Grundlage für die vorgelegten Auswertungen ist der Datenschnitt der 3. Interimsanalyse vom 08. Mai 2019. Die Datenschnitte der 1. bzw. 2. Interimsanalyse vom Januar 2016 bzw. 2017 waren Gegenstand des vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahrens in diesem Anwendungsgebiet [113], dessen Beschluss befristet wurde [141].

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 4-13: Operationalisierung von „Gesamtüberleben“

Studie	Operationalisierung
MONALEESA-2	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 Behandlung wurden die Patientinnen zur weiteren Nachbeobachtung hinsichtlich des Gesamtüberlebens alle 12 Wochen kontaktiert („survival follow-up“). Informationen zum Gesamtüberleben wurden so lange erhoben bis die Patientin verstarb, „lost to follow-up“ war oder die Einverständniserklärung zurückzog.
Abkürzungen: 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 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesamtüberleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MONALEESA-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: ITT: Intention to treat; RCT: Randomized Controlled Trial						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig (siehe 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 die Dokumentation des Todesdatums präzise und leicht zu messen, die Erhebung ist nicht durch Verzerrungen beeinflusst [15, 142].

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

Damit ist das Verzerrungspotenzial insgesamt als niedrig einzustufen.

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

Tabelle 4-15: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gesamtüberleben	**MONALEESA-2**	
	Ribociclib + Letrozol (N = 334)	**Placebo + Letrozol (N = 334)**
Datenschnitt: 08. Mai 2019		
Zahl der Patientinnen n (%)		
Ereignis	136 (40,7)	167 (50,0)
Zensiert	198 (59,3)	167 (50,0)
Hazard Ratio [95%-KI]*	0,78 [0,62; 0,98]	
p-Wert**	0,034	
Schätzer für Überlebenszeit (Monate)		
Median [95%-KI]†	n. e. [52,2; n. e.]	51,4 [47,2; 58,4]
Perzentil [95%-KI]		
75%-Quantil	n. e. [n. e.; n. e.]	60,1 [58,5; 60,1]
Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI]		
Monat 12	94,2 [91,0; 96,2]	94,8 [91,7; 96,7]
Monat 18	92,0 [88,4; 94,5]	90,7 [87,0; 93,4]
Monat 24	86,6 [82,3; 89,9]	85,0 [80,5; 88,4]
Monat 30	80,1 [75,3; 84,1]	75,0 [69,9; 79,4]
Monat 36	72,9 [67,6; 77,5]	67,9 [62,5; 72,8]
Monat 42	65,6 [60,0; 70,6]	61,8 [56,1; 66,9]
Monat 48	60,9 [55,2; 66,1]	55,2 [49,5; 60,5]
Monat 54	55,3 [49,4; 60,8]	46,8 [40,9; 52,5]
Monat 60	54,1 [47,9; 59,9]	34 [21,6; 46,8]
Monat 66	n. e. [n. e.; n. e.]	0,0 [n. e.; n. e.]

Gesamtüberleben	MONALEESA-2	
	Ribociclib + Letrozol (N = 334)	Placebo + Letrozol (N = 334)
[*] Hazard-Ratio basierend auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen gemäß IRT.		
[**] p-Wert aus einem zweiseitigen Log-Rank-Test, stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen gemäß IRT.		
[†] Mediane Zeit bis zum Ereignis und zugehöriges 95%-Konfidenzintervall wurden über die Kaplan-Meier-Methode geschätzt.		
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; RCT: Randomized Controlled Trial		

Nach der im Studienprotokoll festgelegten Studienplanung sollte die dritte Interimsanalyse für das Gesamtüberleben nach dem Auftreten von ca. 300 Ereignissen durchgeführt werden. Dementsprechend erfolgte ein Datenschnitt am 08. Mai 2019.

Zum Zeitpunkt dieser Analyse waren etwa drei Viertel der Todesfälle eingetreten, die in der Planung für die finale Auswertung des Gesamtüberlebens angenommen worden sind (303 von insgesamt 400 Ereignissen). Auf Basis dieser Ergebnisse konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Therapie mit Ribociclib + Letrozol gegenüber Placebo + Letrozol gezeigt werden (HR = 0,78 [0,62; 0,98]; p = 0,034) (Tabelle 4-15; Abbildung 4-2). Während im Placebo + Letrozol-Arm bereits 50 % der Patientinnen verstorben waren, lag der Anteil der Todesfälle im Ribociclib + Letrozol-Arm nur bei 40,7 %. Das mediane Gesamtüberleben lag im Placebo + Letrozol-Arm bei 51,4 Monaten, im Ribociclib + Letrozol-Arm wurde es wegen der geringeren Zahl der Ereignisse nicht erreicht.

Die folgend dargestellte Kaplan-Meier-Kurve (Abbildung 4-2) visualisiert die Anzahl aufgetretener Ereignisse.

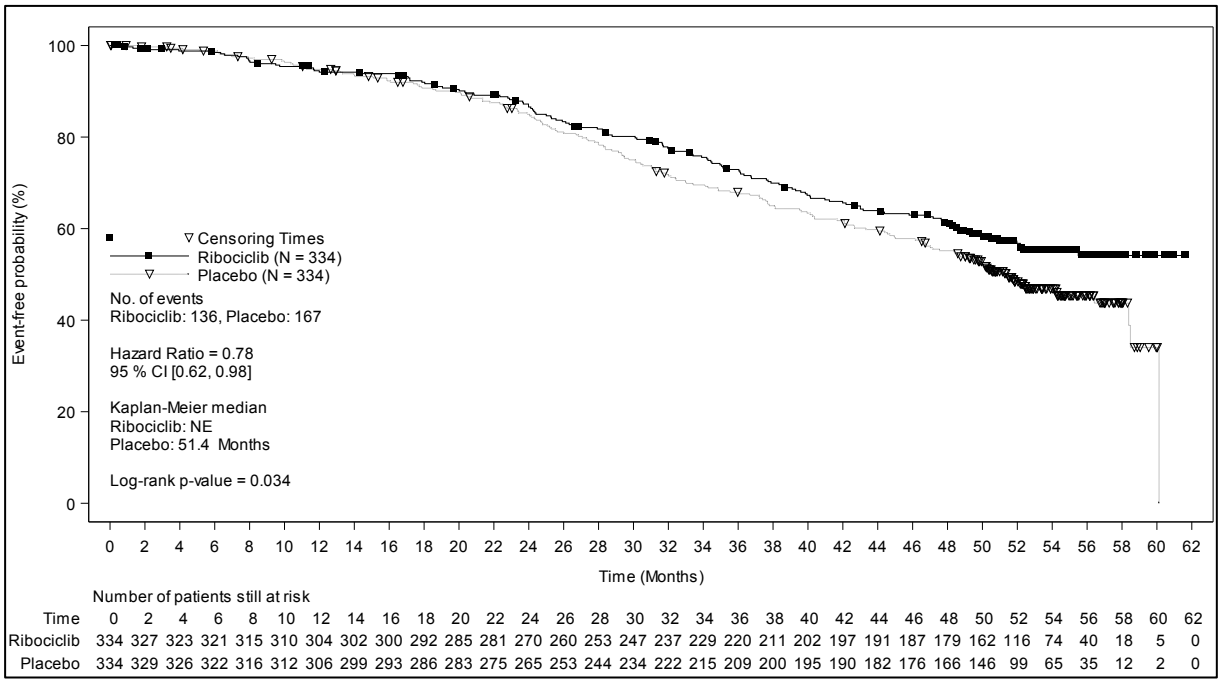


Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 es sich beim vorliegenden Nutzendossier um eine erneute Bewertung der Studie MONALEESA-2 mit einem aktuelleren Datenschnitt handelt und im Rahmen der systematischen Literatur- und Registerrecherche keine weitere relevante Studie identifiziert wurde, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Die Ergebnisse der Studie können auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da ein überwiegender Anteil (über 80 %) der Patientinnen kaukasischer Abstammung ist und sowohl das Alter als auch die Verteilung der Krankheits- und Behandlungscharakteristika die Charakteristika der Zielpopulation im Versorgungsalltag widerspiegelt. Die Mehrzahl der Patientinnen wurden in Zentren in Europa und Nordamerika behandelt (siehe auch Details in Tabelle 4-87 in Anhang 4-E), d. h. in Ländern, in denen die medizinischen Versorgungsstandards hoch und mit denen in Deutschland vergleichbar sind. Im Rahmen der durchgeführten Subgruppenanalysen zeigten sich zudem keine relevanten Effektmodifikationen durch das Merkmal „Rasse“ (asiatisch vs. nicht asiatisch) und auch für

die Subgruppe der in Europa bzw. in Nordamerika behandelten Patientinnen ergaben sich keine wesentlich von der Gesamtpopulation abweichenden Ergebnisse (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben (PFS) – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-16: Operationalisierung von „Progressionsfreies Überleben (PFS)“

Studie	Operationalisierung
MONALEESA-2	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. Des Weiteren erfolgte eine Zensierung bei Einleitung einer Behandlung mit einer neuen antineoplastischen Therapie oder einer anderen Studienmedikation gegen Krebs. 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). Für den vorliegend betrachteten Datenschnitt liegen für das Tumoransprechen keine Ergebnisse des verblindeten unabhängigen Expertenkomitees (BIRC) vor. Eine Tumorevaluation erfolgte beim Screening, anschließend in den ersten 18 Monaten der Studie alle 8 Wochen und im Anschluss daran alle 12 Wochen bis zur Krankheitsprogression oder zum Behandlungsende (End of treatment, EOT) aufgrund von Tod, Rückziehen der Einverständniserklärung oder Loss to Follow-up.
Abkürzungen: BIRC: Blinded Independent Review Committee; CT: Computertomographie; EOT: End of treatment; i.v.: intravenös; PFS: Progressionsfreies Überleben; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	

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

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

Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Progressionsfreies Überleben (PFS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MONALEESA-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: ITT: Intention to treat; PFS: Progressionsfreies Überleben; RCT: Randomized Controlled Trial						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig (siehe 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 [13, 23].

Für den vorliegend betrachteten Datenschnitt liegen für das Tumoransprechen keine Ergebnisse des verblindeten unabhängigen Expertenkomitees (BIRC) vor.

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

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

Tabelle 4-18: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (PFS)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Progressionsfreies Überleben (PFS) (Bestimmung durch den Prüfarzt)	**MONALEESA-2**	
	Ribociclib + Letrozol (N = 334)	**Placebo + Letrozol (N = 334)**
Datenschnitt: 08. Mai 2019		
Zahl der Patientinnen n (%)		
Ereignis	188 (56,3)	247 (74,0)
Progression	182 (54,5)	246 (73,7)
Tod*	6 (1,8)	1 (0,3)
Zensierung	146 (43,7)	87 (26,0)
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,57 [0,47; 0,69]	
p-Wert‡	< 0,001	
PFS (Monate)		
Median [95%-KI]**	27,6 [23,9; 33,1]	16,0 [13,6; 18,2]
Perzentil [95%-KI]		
75%-Quantil	n. e. [51,3; n. e.]	30,5 [27,5; 35,9]
Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI]		
Monat 2	93,4 [90,0; 95,6]	88,1 [84,0; 91,2]
Monat 4	90,5 [86,7; 93,3]	84,6 [80,1; 88,1]

Progressionsfreies Überleben (PFS) (Bestimmung durch den Prüfarzt)	**MONALEESA-2**	
	Ribociclib + Letrozol (N = 334)	**Placebo + Letrozol (N = 334)**
Monat 6	85,8 [81,5; 89,3]	77,2 [72,1; 81,4]
Monat 8	81,5 [76,6; 85,4]	72,3 [67,0; 76,9]
Monat 10	78,7 [73,7; 82,9]	65,7 [60,1; 70,7]
Monat 12	73,5 [68,1; 78,1]	61,3 [55,6; 66,5]
Monat 14	70,6 [65,0; 75,4]	54,7 [48,9; 60,1]
Monat 16	68,0 [62,4; 73,1]	49,8 [44,0; 55,3]
Monat 18	64,8 [59,0; 69,9]	44,7 [39,0; 50,3]
Monat 20	61,4 [55,5; 66,8]	40,1 [34,4; 45,6]
Monat 22	59,6 [53,6; 65,0]	37,9 [32,3; 43,4]
Monat 24	55,4 [49,4; 61,0]	36,1 [30,5; 41,6]
Monat 26	51,6 [45,5; 57,2]	32,7 [27,4; 38,2]
Monat 28	48,5 [42,4; 54,2]	29,0 [23,8; 34,4]
Monat 30	47,7 [41,7; 53,4]	27,1 [22,0; 32,4]
Monat 32	45,3 [39,3; 51,1]	24,8 [19,8; 29,9]
Monat 34	43,7 [37,7; 49,5]	21,3 [16,6; 26,3]
Monat 36	41,2 [35,2; 47,0]	19,3 [14,8; 24,2]
Monat 38	40,3 [34,4; 46,1]	18,4 [14,0; 23,2]
Monat 40	38,1 [32,3; 44,0]	16,6 [12,4; 21,4]
Monat 42	37,2 [31,4; 43,1]	15,3 [11,2; 19,9]
Monat 44	35,9 [30,1; 41,7]	14,8 [10,8; 19,4]
Monat 46	35,4 [29,6; 41,2]	14,8 [10,8; 19,4]
Monat 48	33,8 [28,0; 39,7]	14,8 [10,8; 19,4]
Monat 50	33,8 [28,0; 39,7]	14,3 [10,3; 18,9]
Monat 52	30,7 [24,8; 36,8]	13,6 [9,6; 18,2]
Monat 54	28,7 [22,6; 35,1]	13,6 [9,6; 18,2]
Monat 56	26,9 [20,3; 33,8]	13,6 [9,6; 18,2]
Monat 58	n. e. [n. e.; n. e.]	13,6 [9,6; 18,2]
Monat 60	n. e. [n. e.; n. e.]	13,6 [9,6; 18,2]

* Tod vor Progression.

† Hazard-Ratio basierend auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen gemäß IRT.

‡ p-Wert aus einem zweiseitigen Log-Rank-Test, stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen gemäß IRT.

** Mediane Zeit bis zum Ereignis und zugehöriges 95%-Konfidenzintervall wurden über die Kaplan-Meier-Methode geschätzt.

Progressionsfreies Überleben (PFS) (Bestimmung durch den Prüfarzt)	**MONALEESA-2**	
	Ribociclib + Letrozol (N = 334)	**Placebo + Letrozol (N = 334)**
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; PFS: Progressionsfreies Überleben; RCT: Randomized Controlled Trial		

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

Das Ergebnis der Ereigniszeitanalyse für das progressionsfreie Überleben entspricht einer Reduktion des Risikos für Tod oder Progression um 43 % (HR = 0,57 [0,47; 0,69]; p < 0,001). Im Ribociclib + Letrozol-Arm betrug das mediane progressionsfreie Überleben 27,6 Monate, im Placebo + Letrozol-Arm betrug es 16,0 Monate. Somit war das progressionsfreie Überleben unter Ribociclib + Letrozol im Median 11,6 Monate länger als Placebo + Letrozol.

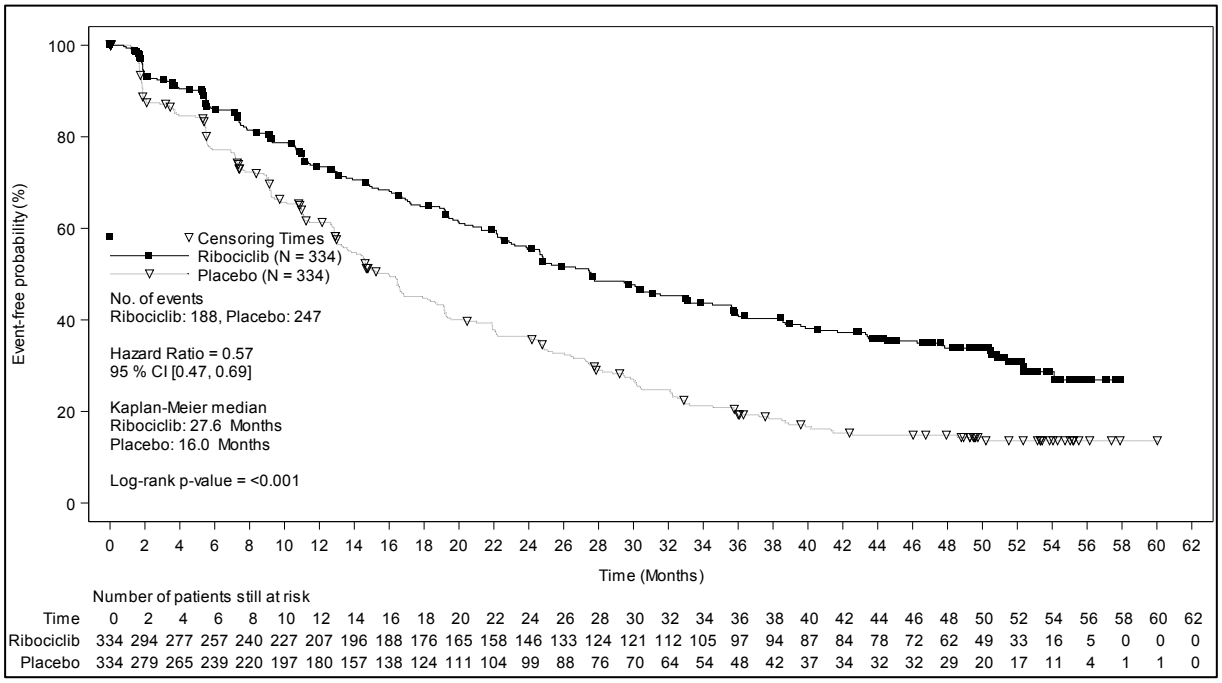


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (PFS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Kaplan-Meier-Kurven für das progressionsfreie Überleben laufen etwa ab Woche 8, dem Zeitpunkt der ersten Tumorevaluation auseinander (Abbildung 4-3). Von diesem Beobachtungszeitpunkt an war die Wahrscheinlichkeit des progressionsfreien Überlebens konsistent über den gesamten Zeitverlauf für die Patientinnen im Ribociclib + Letrozol-Arm höher als für die Patientinnen im Placebo + Letrozol-Arm. Dieses Ergebnis spricht für einen sehr frühen und nachhaltigen Wirksamkeitsvorteil von Ribociclib. Die Wahrscheinlichkeit nach 24 Monaten ereignisfrei zu sein betrug im Ribociclib + Letrozol-Arm 55,4 %, aber nur 36,1 % im Placebo + Letrozol-Arm. Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass sich ein frühzeitig einsetzender Vorteil bezüglich des progressionsfreien Überlebens bei entsprechender Wirksamkeit in einer Verlängerung des Gesamtüberlebens (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1) äußert.

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 es sich beim vorliegenden Nutzendossier um eine erneute Bewertung der Studie MONALEESA-2 mit einem aktuelleren Datenschnitt handelt und im Rahmen der systematischen Literatur- und Registerrecherche keine weitere relevante Studie identifiziert wurde, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Die Ergebnisse der Studie können auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da ein überwiegender Anteil (über 80 %) der Patientinnen kaukasischer Abstammung ist und sowohl das Alter als auch die Verteilung der Krankheits- und Behandlungscharakteristika die Charakteristika der Zielpopulation im Versorgungsalltag widerspiegelt. Die Mehrzahl der Patientinnen wurden in Zentren in Europa und Nordamerika behandelt (siehe auch Details in Tabelle 4-87 in Anhang 4-E), d. h. in Ländern, in denen die medizinischen Versorgungsstandards hoch und mit denen in Deutschland vergleichbar sind. Im Rahmen der durchgeführten Subgruppenanalysen zeigten sich zudem keine relevanten Effektmodifikationen durch das Merkmal „Rasse“ (asiatisch vs. nicht asiatisch) und auch für die Subgruppe der in Europa bzw. in Nordamerika behandelten Patientinnen ergaben sich keine wesentlich von der Gesamtpopulation abweichenden Ergebnisse (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

4.3.1.3.1.3 Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-19: Operationalisierung von „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“

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

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

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

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MONALEESA-2	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
Abkürzungen: ITT: Intention to treat; RCT: Randomized Controlled Trial						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es gab weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Sowohl die Patientinnen als auch die Behandler waren in Bezug auf die Behandlung verblindet.

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

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Bei Umstellung der Therapie erfolgte eine Dokumentation der folgenden Behandlung. Insgesamt konnte ein vergleichbares Muster der Art der Folgetherapien festgestellt werden: Die

meisten Patientinnen führten die Behandlung mit einer endokrinen Monotherapie fort (22,3 % versus 20,1 %), mit einem geringfügig höheren Anteil im Ribociclib + Letrozol-Arm. Ein direkter Wechsel auf eine Chemotherapie fand bei 10,9 % bzw. 14,4 % der Patientinnen statt, mit dem höheren Anteil im Placebo + Letrozol-Arm. Bei 34,3 % vs. 35,5 % wurde die Chemotherapie kombiniert. Der Unterschied bzgl. des direkten Wechsels auf eine Chemotherapie resultierte allerdings nicht aus dem Nebenwirkungsprofil von Ribociclib: So waren Neutropenien (die zunächst eine Gegenanzeige für die Behandlung mit bspw. Capecitabin oder Paclitaxel darstellen) nur bei 3 (0,9 %) Patientinnen der Grund für einen Behandlungsabbruch (siehe Anhang 4-G.8.1). Außerdem ist zu berücksichtigen, dass die unter CDK4/6-Inhibitoren auftretenden Neutropenien Folge eines vorübergehenden und vollständig reversiblen Zellzyklusarrests sind [69] und nach Dosismodifikation oder Unterbrechung der Therapie im Median innerhalb von 12 Tagen wieder zu einer Verbesserung auf einen CTCAE-Grad 2 oder besser zurückgehen [1, 8]. Da zugleich anzunehmen ist, dass zwischen Therapieabbruch und Beginn der Folgetherapie in der Behandlungspraxis mehrere Tage bis Wochen vergehen, dürfte eine bei Behandlungsabbruch vorliegende Neutropenie, wenn überhaupt, also nur in den seltensten Fällen Einfluss auf die Entscheidung zur Durchführung einer Chemotherapie gehabt haben. Klinische Experten bestätigen dies entsprechend: „Ganz wichtig ist, dass diese Neutropenie nicht zu einer Verzögerung des Einsatzes zum Beispiel einer Chemotherapie führt. Eben genau aus dem Grund, dass diese reversibel ist und nach ungefähr zwei Wochen wieder auf Normalniveau ist, sodass, selbst wenn ich einen Progress hätte, ich eine Chemotherapie einsetzen könnte, obwohl ich vielleicht vorher eine Neutropenie hatte, weil ein Chemotherapieeinsatz im Normalfall frühestens nach drei bis vier Wochen nach dem Progress überhaupt zum Einsatz kommt“ [2].

Die Liste der ersten und jeglichen (ohne Einschränkung) antineoplastischen Folgetherapien ist in Tabelle 4-21 bzw. Tabelle 4-22 dargestellt.

Tabelle 4-21: Erste antineoplastische Therapien nach Absetzen der Studienmedikation

Folgetherapien **Datenschnitt: 08. Mai 2019**	**MONALEESA-2**	
	Ribociclib + Letrozol **(N = 334; m = 274)**	**Placebo + Letrozol** **(N = 334; m = 299)**
Erste antineoplastische Therapien nach Absetzen der Studienmedikation*		
Zahl der Patientinnen n (%)		
Insgesamt	234 (85,4)	272 (89,8)
Chemotherapie	39 (14,2)	61 (20,1)
Chemotherapie + Hormontherapie/andere†	27 (9,9)	24 (7,9)
Hormontherapie (Monotherapie)	93 (33,9)	97 (32,0)
Hormontherapie + andere*	65 (23,7)	84 (27,7)
Zielgerichtete Therapie (Monotherapie)	9 (3,3)	4 (1,3)
Andere	1 (0,4)	2 (0,7)

Folgetherapien **Datenschnitt: 08. Mai 2019**	**MONALEESA-2**	
	Ribociclib + Letrozol **(N = 334; m = 274)**	**Placebo + Letrozol** **(N = 334; m = 299)**
† Chemotherapie in Kombination mit jeglicher anderen Nicht-Chemotherapie * Hormontherapie + andere ohne Chemotherapie Abkürzungen: m: Anzahl Patientinnen, die die Studienmedikation abgebrochen haben (dient als Nenner für die Anteile von Patientinnen mit der jeweiligen Therapie)		

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

Folgetherapien **Datenschnitt: 08. Mai 2019**	**MONALEESA-2**	
	Ribociclib + Letrozol **(N = 334; m = 274)**	**Placebo + Letrozol** **(N = 334; m = 299)**
Antineoplastische Therapien nach Absetzen der Studienmedikation*		
Zahl der Patientinnen n (%)		
Insgesamt	234 (85,4)	272 (91,0)
Chemotherapie	30 (10,9)	43 (14,4)
Chemotherapie + andere†	94 (34,3)	106 (35,5)
Hormontherapie (Monotherapie)	61 (22,3)	60 (20,1)
Hormontherapie + zielgerichtete Therapie/andere*	42 (15,3)	58 (19,4)
Zielgerichtete Therapie (Monotherapie)	6 (2,2)	4 (1,3)
Andere	0	1 (0,3)
† Chemotherapie in Kombination mit jeglicher anderen Therapie (d. h. Hormontherapie und/oder zielgerichtete Therapie und/oder andere Therapien) * Hormontherapie + zielgerichtete Therapie + andere ohne Chemotherapie Abkürzungen: m: Anzahl Patientinnen, die die Studienmedikation abgebrochen haben (dient als Nenner für die Anteile von Patientinnen mit der jeweiligen Therapie)		

Tabelle 4-23: Antineoplastische Therapien nach Absetzen der Studienmedikation nach ATC-Klasse und Preferred Term/Wirkstoff

Antineoplastische Folgetherapien **Datenschnitt: 08. Mai 2019**	**MONALEESA-2**	
	Ribociclib + Letrozol **(N = 334)**	**Placebo + Letrozol** **(N = 334)**
ATC-Klasse **Preferred Term/Wirkstoff**		
Jegliche ATC-Klasse		
Zahl der Patientinnen n (%)		

Antineoplastische Folgetherapien **Datenschnitt: 08. Mai 2019**	**MONALEESA-2**	
	Ribociclib + Letrozol **(N = 334)**	**Placebo + Letrozol** **(N = 334)**
ATC-Klasse **Preferred Term/Wirkstoff**		
Insgesamt	234 (70,1)	272 (81,4)
Antiöstrogene		
Zahl der Patientinnen n (%)		
Insgesamt	112 (33,5)	157 (47,0)
Fulvestrant	101 (30,2)	139 (41,6)
Tamoxifen	16 (4,8)	31 (9,3)
Aromatasehemmer		
Zahl der Patientinnen n (%)		
Insgesamt	106 (31,7)	108 (32,3)
Exemestan	65 (19,5)	66 (19,8)
Letrozol	54 (16,2)	41 (12,3)
Anastrozol	2 (0,6)	6 (1,8)
Proteinkinase-Inhibitoren		
Zahl der Patientinnen n (%)		
Insgesamt	93 (27,8)	115 (34,4)
Everolimus	59 (17,7)	64 (19,2)
Palbociclib	34 (10,2)	71 (21,3)
Ribociclib	7 (2,1)	0
Proteinkinase-Inhibitoren	2 (0,6)	1 (0,3)
Abemaciclib	1 (0,3)	3 (0,9)
Gedatolisib	1 (0,3)	0
Trametinib	1 (0,3)	0
Lapatinib ditosylat monohydrat	0	1 (0,3)
Neratinib	0	1 (0,3)
Vandetanib	0	1 (0,3)

Antineoplastische Folgetherapien **Datenschnitt: 08. Mai 2019**	**MONALEESA-2**	
	Ribociclib + Letrozol **(N = 334)**	**Placebo + Letrozol** **(N = 334)**
ATC-Klasse **Preferred Term/Wirkstoff**		
Pyrimidin-Analoga		
Zahl der Patientinnen n (%)		
Insgesamt	86 (25,7)	99 (29,6)
Capecitabin	78 (23,4)	90 (26,9)
Gemcitabin	14 (4,2)	8 (2,4)
Fluorouracil	3 (0,9)	3 (0,9)
Azacitidin	1 (0,3)	1 (0,3)
Gemcitabin hydrochlorid	1 (0,3)	7 (2,1)
Uftoral	0	1 (0,3)
Taxane		
Zahl der Patientinnen n (%)		
Insgesamt	61 (18,3)	88 (26,3)
Paclitaxel	47 (14,1)	65 (19,5)
Paclitaxel albumin	9 (2,7)	16 (4,8)
Docetaxel	7 (2,1)	12 (3,6)
Selektive Immunsuppressiva		
Zahl der Patientinnen n (%)		
Insgesamt	59 (17,7)	64 (19,2)
Everolimus	59 (17,7)	64 (19,2)
Vinka-Alkaloide und Analoga		
Zahl der Patientinnen n (%)		
Insgesamt	27 (8,1)	28 (8,4)
Vinorelbin tartrat	15 (4,5)	11 (3,3)
Vinorelbin	12 (3,6)	17 (5,1)
Anthracycline und verwandte Substanzen		
Zahl der Patientinnen n (%)		
Insgesamt	26 (7,8)	30 (9,0)
Doxorubicin	13 (3,9)	10 (3,0)
Epirubicin	4 (1,2)	4 (1,2)
Anthracycline und verwandte Substanzen	2 (0,6)	2 (0,6)
Pegyliertes liposomales Doxorubicin hydrochlorid	2 (0,6)	8 (2,4)
Doxorubicin hydrochlorid	1 (0,3)	3 (0,9)
Epirubicin hydrochlorid	1 (0,3)	1 (0,3)
Liposomales Doxorubicin hydrochlorid	1 (0,3)	2 (0,6)
Mitoxantron	1 (0,3)	3 (0,9)
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	1 (0,3)	0

Antineoplastische Folgetherapien **Datenschnitt: 08. Mai 2019**	**MONALEESA-2**	
	Ribociclib + Letrozol **(N = 334)**	**Placebo + Letrozol** **(N = 334)**
ATC-Klasse **Preferred Term/Wirkstoff**		
Monoklonale Antikörper		
Zahl der Patientinnen n (%)		
Insgesamt	17 (5,1)	26 (7,8)
Bevacizumab	13 (3,9)	19 (5,7)
Pembrolizumab	2 (0,6)	2 (0,6)
Atezolizumab	1 (0,3)	0
Durvalumab	1 (0,3)	0
Trastuzumab	1 (0,3)	3 (0,9)
Trastuzumab emtansin	1 (0,3)	1 (0,3)
Monoklonale Antikörper	0	2 (0,6)
Pertuzumab	0	1 (0,3)
Stickstofflost-Analoga		
Zahl der Patientinnen n (%)		
Insgesamt	17 (5,1)	17 (5,1)
Cyclophosphamid	16 (4,8)	17 (5,1)
Trofosfamid	1 (0,3)	0
Andere antineoplastische Mittel		
Zahl der Patientinnen n (%)		
Insgesamt	15 (4,5)	27 (8,1)
Eribulin	9 (2,7)	20 (6,0)
Eribulin mesilat	3 (0,9)	4 (1,2)
Alpelisib	1 (0,3)	1 (0,3)
Irinotecan	1 (0,3)	0
Rucaparib	1 (0,3)	0
Buparlisib	0	1 (0,3)
Estramustin	0	1 (0,3)
Reovirus Serotyp 3 Dearing Strain	0	1 (0,3)
Vorinostat	0	1 (0,3)
Platin-haltige Verbindungen		
Zahl der Patientinnen n (%)		
Insgesamt	15 (4,5)	9 (2,7)
Carboplatin	12 (3,6)	6 (1,8)
Cisplatin	3 (0,9)	3 (0,9)
Oxaliplatin	1 (0,3)	0

Antineoplastische Folgetherapien **Datenschnitt: 08. Mai 2019**	**MONALEESA-2**	
	Ribociclib + Letrozol **(N = 334)**	**Placebo + Letrozol** **(N = 334)**
ATC-Klasse **Preferred Term/Wirkstoff**		
Antineovaskuläre Mittel		
Zahl der Patientinnen n (%)		
Insgesamt	13 (3,9)	19 (5,7)
Bevacizumab	13 (3,9)	19 (5,7)
Prüfmedikationen		
Zahl der Patientinnen n (%)		
Insgesamt	11 (3,3)	16 (4,8)
Prüfmedikationen	10 (3,0)	16 (4,8)
Antineoplastische Prüfmedikationen	1 (0,3)	0
Folsäure-Analoga		
Zahl der Patientinnen n (%)		
Insgesamt	4 (1,2)	3 (0,9)
Methotrexat	3 (0,9)	3 (0,9)
Pemetrexed	1 (0,3)	0
Andere Mittel mit Einfluss auf die Knochenstruktur und die Mineralisation		
Zahl der Patientinnen n (%)		
Insgesamt	4 (1,2)	4 (1,2)
Denosumab	4 (1,2)	4 (1,2)
Kombinationen antineoplastischer Mittel		
Zahl der Patientinnen n (%)		
Insgesamt	3 (0,9)	2 (0,6)
Cisplatin mit Gemcitabin	1 (0,3)	0
Kombinationen antineoplastischer Mittel	1 (0,3)	1 (0,3)
Cyclophosphamid mit Doxorubicin	1 (0,3)	0
Cyclophosphamid mit Epirubicin / Fluorouracil	1 (0,3)	0
Cyclophosphamid mit Doxorubicin / Fluorouracil	0	1 (0,3)
Andere Gynäkologika		
Zahl der Patientinnen n (%)		
Insgesamt	3 (0,9)	3 (0,9)
Methotrexat	3 (0,9)	3 (0,9)
Andere Immunsuppressiva		
Zahl der Patientinnen n (%)		
Insgesamt	3 (0,9)	3 (0,9)
Methotrexat	3 (0,9)	3 (0,9)

Antineoplastische Folgetherapien **Datenschnitt: 08. Mai 2019**	**MONALEESA-2**	
	Ribociclib + Letrozol **(N = 334)**	**Placebo + Letrozol** **(N = 334)**
ATC-Klasse **Preferred Term/Wirkstoff**		
Antineoplastische Mittel		
Zahl der Patientinnen n (%)		
Insgesamt	2 (0,6)	3 (0,9)
Entinostat	1 (0,3)	1 (0,3)
Antineoplastische Studienmedikamente	1 (0,3)	0
Cyclophosphamid + Epirubicin	0	1 (0,3)
Taselisib	0	1 (0,3)
Andere zytotoxische Antibiotika		
Zahl der Patientinnen n (%)		
Insgesamt	2 (0,6)	3 (0,9)
Ixabepilon	1 (0,3)	1 (0,3)
Mitomycin	1 (0,3)	2 (0,6)
Antiandrogene		
Zahl der Patientinnen n (%)		
Insgesamt	1 (0,3)	0
Bicalutamid	1 (0,3)	0
Bisphosphonate		
Zahl der Patientinnen n (%)		
Insgesamt	1 (0,3)	4 (1,2)
Zoledronsäure	1 (0,3)	4 (1,2)
Koloniestimulierende Faktoren		
Zahl der Patientinnen n (%)		
Insgesamt	1 (0,3)	0
Pegfilgrastim	1 (0,3)	0
Entgiftungsmittel für antineoplastische Behandlung		
Zahl der Patientinnen n (%)		
Insgesamt	1 (0,3)	0
Folinsäure	1 (0,3)	0
Pregnen-4-Derivate		
Zahl der Patientinnen n (%)		
Insgesamt	1 (0,3)	1 (0,3)
Medroxyprogesteron acetat	1 (0,3)	1 (0,3)
Gestagene		
Zahl der Patientinnen n (%)		

Antineoplastische Folgetherapien **Datenschnitt: 08. Mai 2019**	**MONALEESA-2**	
	Ribociclib + Letrozol **(N = 334)**	**Placebo + Letrozol** **(N = 334)**
ATC-Klasse **Preferred Term/Wirkstoff**		
Insgesamt	1 (0,3)	3 (0,9)
Medroxyprogesteron acetat	1 (0,3)	1 (0,3)
Megestrol	0	1 (0,3)
Megestrol acetat	0	1 (0,3)
Verschiedene therapeutische Radiotherapeutika		
Zahl der Patientinnen n (%)		
Insgesamt	1 (0,3)	1 (0,3)
[^{223}Ra]Radiumdichlorid	1 (0,3)	1 (0,3)
Appetit-stimulierende Mittel		
Zahl der Patientinnen n (%)		
Insgesamt	0	2 (0,6)
Megestrol	0	1 (0,3)
Megestrol acetat	0	1 (0,3)
Podophyllotoxin-Derivate		
Zahl der Patientinnen n (%)		
Insgesamt	0	2 (0,6)
Etoposid	0	2 (0,6)
Pregnadien-Derivate		
Zahl der Patientinnen n (%)		
Insgesamt	0	2 (0,6)
Megestrol	0	1 (0,3)
Megestrol acetat	0	1 (0,3)

- Darstellung der ATC-Klassen in absteigender Häufigkeit für Ribociclib; Sortierung der Wirkstoffe innerhalb der ATC-Klasse in absteigender Häufigkeit für Ribociclib
- bei mehrfachem Auftreten innerhalb einer ATC-Klasse wurde der Patient nur einmal in der „Insgesamt"-Zeile gezählt
- ein Medikament kann in mehreren ATC-Klassen vorkommen
- für die Dokumentation wurde die WHO-DD Version Mar-2015 verwendet

Abkürzungen: ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches (Klassifikation); WHO-DD: World Health Organization Drug Dictionary

Die nach Absetzen der Studienmedikation verabreichten antineoplastischen Therapien wurden im Rahmen der Studie MONALEESA-2 dokumentiert, im überwiegenden Teil der Fälle war die erste nachfolgende Therapie eine endokrine Therapie (Tabelle 4-23). Als endokrine Folgetherapie kam am häufigsten Fulvestrant zum Einsatz (30,2 % im Ribociclib + Letrozol-Arm, 41,6 % im Placebo + Letrozol-Arm). Auch Everolimus wurde mit 17,7 % (Ribociclib + Letrozol-Arm) und 19,2 % (Letrozol-Arm) häufig verordnet, sowie auch

Exemestan mit 19,5 % versus 19,8 %. Dies entspricht den Leitlinien-Empfehlungen für eine endokrine Zweitlinientherapie bei postmenopausalen Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs [36].

Ein breites Spektrum an Chemotherapeutika kam nach Progress zum Einsatz, darunter Pyrimidin-Analoga, Taxane, Anthracycline und Platinverbindungen. Die am häufigsten verordneten Einzelwirkstoffe waren Capecitabin und Paclitaxel: Capecitabin wurde in den beiden Patientengruppen bei 23,4 % und 26,9 % der Patientinnen angewendet, Paclitaxel bei 14,1 bzw. 19,5 %, wobei diese Unterschiede nicht auf das Nebenwirkungsprofil von Ribociclib zurückzuführen sind (siehe oben).

Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie	**MONALEESA-2**	
	Ribociclib + Letrozol (N = 334)	**Placebo + Letrozol (N = 334)**
Datenschnitt: 8. Mai 2019		
Zahl der Patientinnen mit Ereignis n (%)	178	212
Chemotherapie	123 (36,8)	149 (44,6)
Tod	55 (16,5)	63 (18,9)
Zensierungen		
Nicht mehr in der Studie n (%)*	23 (6,9)	16 (4,8)
Kein Ereignis zum Zeitpunkt des Datenschnitts n (%)	133 (39,8)	106 (31,7)
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,73 [0,60; 0,90]	
p-Wert‡	0,002	
Median [95%-KI], in Monaten	42,5 [37,09;50,04]	33,0 [28,39; 39,62]
Perzentil [95%-KI]‡		
75%-Quantil, in Wochen	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [254,29; n. e.]
Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI]		
Woche 8	98,8 [96,82; 99,55]	98,2 [95,98; 99,18]
Woche 16	95,5 [92,57; 97,23]	92,1 [88,58; 94,53]
Woche 24	94,5 [91,47; 96,52]	90,5 [86,82; 93,25]
Woche 32	92,4 [88,96; 94,80]	88,1 [84,05; 91,14]
Woche 40	89,3 [85,46; 92,23]	85,3 [80,97; 88,71]
Woche 48	87,8 [83,75; 90,90]	81,0 [76,25; 84,82]
Woche 56	85,9 [81,69; 89,28]	77,8 [72,92; 81,98]
Woche 64	84,1 [79,63; 87,62]	74,7 [69,58; 79,07]
Woche 72	80,9 [76,23; 84,81]	70,9 [65,58; 75,51]
Woche 80	79,0 [74,19; 83,09]	67,4 [61,92; 72,19]
Woche 88	76,2 [71,16; 80,47]	64,1 [58,62; 69,13]
Woche 96	74,6 [69,48; 79,00]	62,2 [56,65; 67,29]
Woche 104	71,4 [66,13; 76,03]	59,6 [54,03; 64,81]

Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie	**MONALEESA-2**	
	Ribociclib + Letrozol (N = 334)	**Placebo + Letrozol (N = 334)**
Datenschnitt: 8. Mai 2019		
Woche 112	68,5 [63,13; 73,31]	56,7 [51,10; 61,99]
Woche 120	65,6 [60,15; 70,57]	56,1 [50,45; 61,36]
Woche 128	63,4 [57,81; 68,40]	53,5 [47,86; 58,84]
Woche 136	61,4 [55,82; 66,53]	51,3 [45,61; 56,62]
Woche 144	60,1 [54,49; 65,27]	49,3 [43,67; 54,69]
Woche 152	57,8 [52,14; 63,04]	48,3 [42,70; 53,72]
Woche 160	55,8 [50,14; 61,11]	46,7 [41,09; 52,10]
Woche 168	53,8 [48,15; 59,18]	45,1 [39,48; 50,47]
Woche 176	51,8 [46,16; 57,22]	43,1 [37,57; 48,51]
Woche 184	50,2 [44,50; 55,59]	41,8 [36,29; 47,19]
Woche 192	49,2 [43,52; 54,60]	40,5 [35,01; 45,87]
Woche 200	47,5 [41,86; 52,94]	38,8 [33,41; 44,20]
Woche 208	46,5 [40,86; 51,94]	37,2 [31,83; 42,53]
Woche 216	44,8 [39,19; 50,25]	35,5 [30,19; 40,81]
Woche 224	42,9 [37,28; 48,37]	34,2 [28,89; 39,52]
Woche 232	42,9 [37,28; 48,37]	32,2 [26,91; 37,60]
Woche 240	42,9 [37,28; 48,37]	31,5 [26,18; 36,98]
Woche 248	42,9 [37,28; 48,37]	31,5 [26,18; 36,98]
Woche 256	42,9 [37,28; 48,37]	27,0 [18,13; 36,67]
Woche 264	42,9 [37,28; 48,37]	-

* Beinhaltet Patientinnen, die „lost to follow-up“ sind oder die Einverständniserklärung zurückgezogen haben.

† Hazard-Ratio basierend auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen gemäß IRT.

‡ p-Wert aus einem zweiseitigen Log-Rank-Test, stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen gemäß IRT.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; RCT: Randomized Controlled Trial

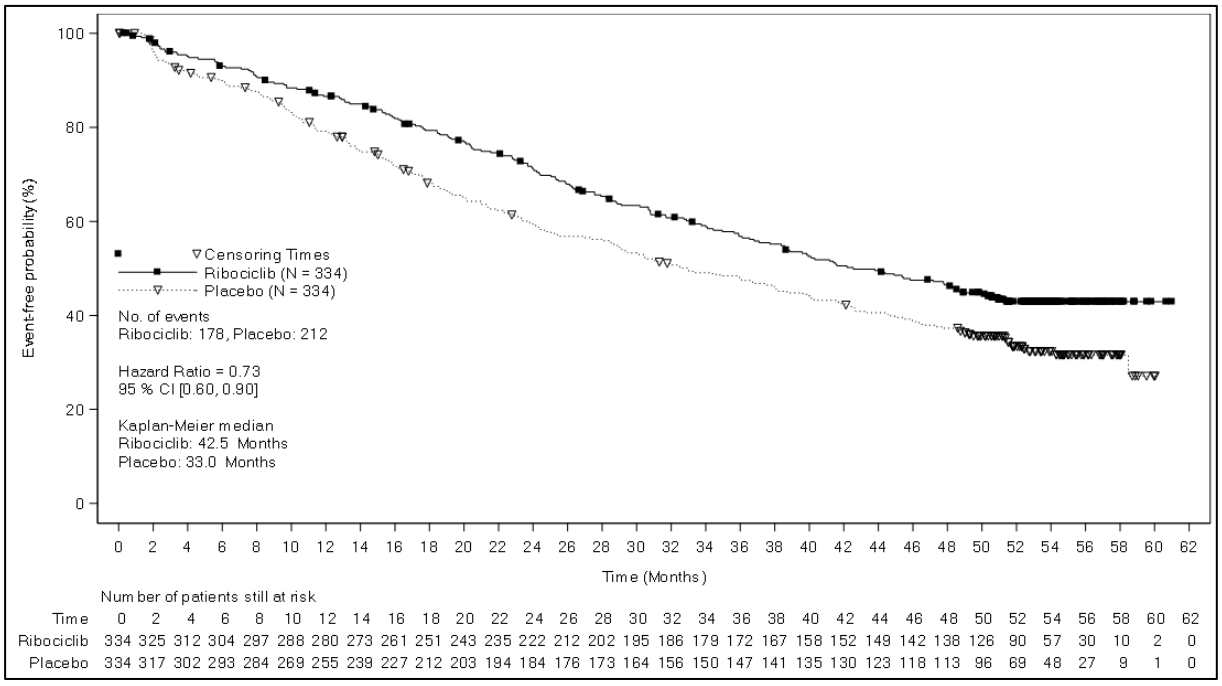


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Wie die Analyse der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie ergab, war die Einleitung einer Chemotherapie im Ribociclib + Letrozol-Arm statistisch signifikant später erforderlich als im Placebo + Letrozol-Arm der Studie (HR = 0,73 [0,60; 0,90]; p = 0,002). Die Wirksamkeitsunterschiede zwischen den beiden Therapien zeigten sich dabei an einer frühen und lang anhaltenden Separierung der Kaplan-Meier-Kurven (Abbildung 4-4). Die mediane Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie unter Placebo + Letrozol lag bei 33,0 Monaten, unter Ribociclib + Letrozol dagegen bei 42,5 Monaten. Im vergangenen Verfahren merkte das IQWiG an, dass dieser Unterschied auf das Nebenwirkungsprofil von Ribociclib zurückzuführen sein könnte, da z. B. Neutropenien eine Gegenanzeige für die Einleitung einer Chemotherapie sein könnten [109]. Jedoch ist zu berücksichtigen, dass die unter CDK4/6-Inhibitoren auftretenden Neutropenien Folge eines vorübergehenden und vollständig reversiblen Zellzyklusarrests sind [69] und nach Dosismodifikation oder Unterbrechung der Therapie im Median innerhalb von 12 Tagen wieder zu einer Verbesserung auf einen CTCAE-Grad 2 oder besser zurückgehen [1, 8]. Bezüglich der verzögerten Einleitung einer Chemotherapie ist es daher medizinisch wesentlich plausibler, dass das statistisch signifikant verbesserte, um 11,6 Monate längere, mediane progressionsfreie Überleben im Ribociclib + Letrozol-Arm dazu geführt hat, dass nachfolgende Chemotherapien seltener und später notwendig waren als im Placebo + Letrozol-Arm. Deutlich später auftretende Progress-Ereignisse verzögern den Beginn der nachfolgenden Therapielinien und folglich den Start der ersten Chemotherapie.

Das Ergebnis der Analyse ist in guter Übereinstimmung mit den Erfahrungen aus der Praxis und der TMK-Kohortenstudie, dass sobald die erste Progression eingetreten ist und ein erster Therapiewechsel stattfindet, dieser Therapiewechsel auch weitere Therapiewechsel und

letztendlich eine Chemotherapie nach sich zieht [22, 143]. Die Beobachtung entspricht darüber hinaus einer Leitlinien-konformen Behandlung: Für Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom wird eine systemische Therapie empfohlen, bei Progress erfolgt eine Umstellung der Therapie [31, 49].

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 es sich beim vorliegenden Nutzendossier um eine erneute Bewertung der Studie MONALEESA-2 mit einem aktuelleren Datenschnitt handelt und im Rahmen der systematischen Literatur- und Registerrecherche keine weitere relevante Studie identifiziert wurde, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Die Ergebnisse der Studie können auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da ein überwiegender Anteil (über 80 %) der Patientinnen kaukasischer Abstammung ist und sowohl das Alter als auch die Verteilung der Krankheits- und Behandlungscharakteristika die Charakteristika der Zielpopulation im Versorgungsalltag widerspiegelt. Die Mehrzahl der Patientinnen wurden in Zentren in Europa und Nordamerika behandelt (siehe auch Details in Tabelle 4-87 in Anhang 4-E), d. h. in Ländern, in denen die medizinischen Versorgungsstandards hoch und mit denen in Deutschland vergleichbar sind. Im Rahmen der durchgeführten Subgruppenanalysen zeigten sich zudem keine relevanten Effektmodifikationen durch das Merkmal „Rasse“ (asiatisch vs. nicht asiatisch) und auch für die Subgruppe der in Europa bzw. in Nordamerika behandelten Patientinnen ergaben sich keine wesentlich von der Gesamtpopulation abweichenden Ergebnisse (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

4.3.1.3.1.4 Tumoransprechen – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-25: Operationalisierung von „Tumoransprechen“

Studie	Operationalisierung
MONALEESA-2	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 einem bestätigten vollständigen Ansprechen (Complete response, CR), einem bestätigtem partiellen Ansprechen (PR = partial response) oder einer stabilen Erkrankung (stable disease) 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 eines bestätigten partiellen (PR) oder vollständigen Ansprechens (CR). Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation (bei Patientinnen ohne PFS-Ereignis) bzw. zum Zeitpunkt des maximalen Follow-ups (bei Patientinnen mit PFS-Ereignis) 4. Dauer des Ansprechens Die Dauer des Ansprechens war definiert als die Zeit vom erstmaligen Erreichen eines bestätigten partiellen (PR) oder vollständigen Ansprechens (CR) bis zur ersten dokumentierten Progression oder zum Tod unabhängig von der zugrundeliegenden Todesursache. Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation. Das Tumoransprechen und das Auftreten einer Krankheitsprogression wurden mittels radiologischer bzw. photographischer Evidenz auf Basis der RECIST-Kriterien (Version 1.1) bestimmt. Eine Tumorevaluation erfolgte beim Screening, anschließend in den ersten 18 Monaten der Studie alle 8 Wochen und im Anschluss daran alle 12 Wochen bis zur Krankheitsprogression oder zum Behandlungsende aufgrund von Tod, Rückziehen der Einverständniserklärung oder Loss to Follow-up (End of treatment, EOT). Die Evaluation aller Parameter des Tumoransprechens erfolgte standardisiert anhand der RECIST-Kriterien durch die lokalen Prüfärzte. Für den vorliegend betrachteten Datenschnitt liegen für das Tumoransprechen keine Ergebnisse des verblindeten unabhängigen Expertenkomitees (BIRC) vor.
Abkürzungen: BIRC: Blinded Independent Review Committee; CBR: Clinical benefit rate; CR: Complete response; EOT: End of treatment; ORR: Overall response rate; PFS: Progressionsfreies Überleben; PR: Partial response; RCT: Randomized Controlled Trial; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	

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

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

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „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-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Operationalisierung: Klinische Nutzenrate						
MONALEESA-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Operationalisierung: Zeit bis zum ersten Ansprechen						
MONALEESA-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Operationalisierung: Dauer des Ansprechens						
MONALEESA-2	niedrig	ja	nein*	ja	ja	niedrig

* In die Analyse der Dauer des Ansprechens fließen nur die Patientinnen ein, die auch ein Ansprechen gezeigt haben (Responder). Dies entspricht einer adäquaten Auswertung für die Operationalisierung der Dauer des Ansprechens. Eine Auswertung nach dem ITT-Prinzip (in Bezug auf den Einschluss aller Patienten) wäre deswegen im vorliegenden Fall nicht sinnvoll.

Abkürzungen: ITT: Intention to treat; RCT: Randomized Controlled Trial

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

Die RECIST-Kriterien sind standardisierte und etablierte Kriterien zur Einschätzung der Tumorprogression, deren Verwendung von der EMA gefordert wird [13, 23].

Für den vorliegend betrachteten Datenschnitt liegen für das Tumoransprechen keine Ergebnisse des verblindeten unabhängigen Expertenkomitees (BIRC) vor.

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

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

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt „Tumoransprechen" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tumoransprechen (FAS)	**MONALEESA-2**	
	Ribociclib + Letrozol (N = 334)	**Placebo + Letrozol (N = 334)**
Datenschnitt: 08. Mai 2019		
Bestes Ansprechen* n (%)		
Vollständiges Ansprechen (CR)	15 (4,5)	9 (2,7)
Partielles Ansprechen (PR)	129 (38,6)	90 (26,9)
Stabile Erkrankung	89 (26,6)	104 (31,1)
Non-CR/Non-PD[†]	65 (19,5)	75 (22,5)
Krankheitsprogression (PD)	20 (6,0)	40 (12,0)
Unbekannt	16 (4,8)	16 (4,8)
Gesamtansprechrate (ORR)		
Zahl der Patientinnen (n)	144	99
Prozentualer Anteil [95%-KI]**	43,1 [37,80; 48,42]	29,6 [24,74; 34,54]
RR vs. Placebo [95%-KI]	1,5 [1,18; 1,79]	
OR vs. Placebo [95%-KI]	1,8 [1,31; 2,48]	
RD vs. Placebo [95%-KI]	13,5 [6,25; 20,70]	
p-Wert[‡]	< 0,001	
Klinische Nutzenrate (CBR)		
Zahl der Patientinnen (n)	267	244
Prozentualer Anteil [95%-KI]**	79,9 [75,65; 84,23]	73,1[68,30; 77,81]
RR vs. Placebo [95%-KI]	1,1 [1,01; 1,19]	
OR vs. Placebo [95%-KI]	1,5 [1,02; 2,11]	
RD vs. Placebo [95%-KI]	6,9 [0,48; 13,30]	
p-Wert[‡]	0,036	
Zeit bis zum ersten Ansprechen		
Schätzer für Zeit bis zum ersten Ansprechen (Monate)		
Median [95%-KI][$]	n. e. [10,87; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e]
Perzentil [95%-KI][$]		
25%-Quantil	3,6 [3,48; 3,71]	7,3 [5,45; 12,65]
Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI][§]		

Tumoransprechen (FAS)	**MONALEESA-2**	
	Ribociclib + Letrozol (N = 334)	**Placebo + Letrozol (N = 334)**
Datenschnitt: 08. Mai 2019		
Monat 2	17,1 [13,34; 21,68]	9,7 [6,96; 13,57]
Monat 4	32,2 [27,32; 37,67]	17,1 [13,35; 21,68]
Monat 6	37,8 [32,63; 43,39]	23,2 [18,89; 28,24]
Monat 8	41,7 [36,48; 47,44]	26,4 [21,89; 31,66]
Monat 10	44,1 [38,77; 49,83]	28,4 [23,74; 33,75]
Monat 12	44,8 [39,43; 50,51]	29,4 [24,68; 34,80]
Monat 14	45,1 [39,77; 50,86]	29,7 [25,00; 35,16]
Monat 16	45,8 [40,44; 51,57]	30,1 [25,32; 35,52]
Monat 18	46,2 [40,78; 51,92]	30,1 [25,32; 35,52]
Monat 20	46,2 [40,78; 51,92]	30,1 [25,32; 35,52]
Monat 22	46,2 [40,78; 51,92]	30,8 [25,97; 36,24]
Monat 24	46,2 [40,78; 51,92]	31,1 [26,29; 36,60]
Monat 26	46,5 [41,14; 52,28]	31,1 [26,29; 36,60]
Monat 28	46,5 [41,14; 52,28]	31,8 [26,94; 37,32]
Monat 30	46,5 [41,14; 52,28]	31,8 [26,94; 37,32]
Monat 32	46,5 [41,14; 52,28]	31,8 [26,94; 37,32]
Monat 34	46,5 [41,14; 52,28]	31,8 [26,94; 37,32]
Monat 36	46,5 [41,14; 52,28]	31,8 [26,94; 37,32]
Monat 38	46,5 [41,14; 52,28]	31,8 [26,94; 37,32]
Monat 40	46,5 [41,14; 52,28]	31,8 [26,94; 37,32]
Monat 42	46,5 [41,14; 52,28]	31,8 [26,94; 37,32]
Monat 44	46,5 [41,14; 52,28]	31,8 [26,94; 37,32]
Monat 46	46,5 [41,14; 52,28]	31,8 [26,94; 37,32]
Monat 48	46,5 [41,14; 52,28]	31,8 [26,94; 37,32]
Monat 50	46,5 [41,14; 52,28]	31,8 [26,94; 37,32]
Monat 52	46,5 [41,14; 52,28]	31,8 [26,94; 37,32]
Monat 54	46,5 [41,14; 52,28]	31,8 [26,94; 37,32]
Monat 56	46,5 [41,14; 52,28]	31,8 [26,94; 37,32]
Monat 58	46,5 [41,14; 52,28]	31,8 [26,94; 37,32]
Monat 60	46,5 [41,14; 52,28]	31,8 [26,94; 37,32]
Monat 62	46,5 [41,14; 52,28]	31,8 [26,94; 37,32]
Dauer des Ansprechens		
N (gesamt, Patientinnen mit bestätigtem PR oder CR) = Responder	144	99
Zahl der Patientinnen n (%) mit Ereignis	76 (52,8)	68 (68,7)
Schätzer für Dauer des Ansprechens (Monate)		
Median [95%-KI][$]	32,2 [26,28; 44,19]	20,0 [15,24; 24,87]
Perzentil [95%-KI][$]		

Tumoransprechen (FAS)	**MONALEESA-2**	
	Ribociclib + Letrozol (N = 334)	**Placebo + Letrozol (N = 334)**
Datenschnitt: 08. Mai 2019		
75%-Quantil	n. e. [48,79; n. e.]	35,4 [26,05; n. e.]
Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI][§]		
Monat 2	0,0 [n. e.; n. e.]	0,0 [n. e.; n. e.]
Monat 4	2,2 [0,71; 6,60]	4,0 [1,54; 10,41]
Monat 6	3,6 [1,53; 8,52]	10,1 [5,57; 17,96]
Monat 8	7,4 [4,03; 13,24]	18,2 [11,90; 27,37]
Monat 10	12,7 [8,09; 19,64]	26,5 [18,91; 36,49]
Monat 12	14,3 [9,33; 21,44]	32,9 [24,53; 43,25]
Monat 14	15,8 [10,61; 23,24]	36,3 [27,54; 46,75]
Monat 16	19,0 [13,23; 26,79]	43,0 [33,71; 53,60]
Monat 18	26,2 [19,49; 34,74]	46,3 [36,86; 56,94]
Monat 20	28,7 [21,65; 37,34]	49,7 [40,08; 60,25]
Monat 22	32,8 [25,38; 41,73]	53,2 [43,41; 63,61]
Monat 24	37,8 [30,00; 46,96]	59,2 [49,27; 69,35]
Monat 26	40,4 [32,35; 49,53]	65,2 [55,29; 74,91]
Monat 28	44,6 [36,38; 53,85]	67,7 [57,86; 77,23]
Monat 30	47,2 [38,85; 56,44]	70,4 [60,58; 79,67]
Monat 32	49,0 [40,51; 58,15]	73,2 [63,45; 82,20]
Monat 34	52,4 [43,87; 61,54]	74,7 [64,96; 83,52]
Monat 36	55,0 [46,42; 64,05]	76,2 [66,49; 84,82]
Monat 38	55,9 [47,29; 64,90]	76,2 [66,49; 84,82]
Monat 40	57,8 [49,12; 66,72]	76,2 [66,49; 84,82]
Monat 42	57,8 [49,12; 66,72]	76,2 [66,49; 84,82]
Monat 44	57,8 [49,12; 66,72]	76,2 [66,49; 84,82]
Monat 46	60,5 [51,57; 69,51]	76,2 [66,49; 84,82]
Monat 48	63,8 [54,46; 73,03]	76,2 [66,49; 84,82]
Monat 50	65,8 [56,14; 75,23]	76,2 [66,49; 84,82]
Monat 52	65,8 [56,14; 75,23]	76,2 [66,49; 84,82]
Monat 54	65,8 [56,14; 75,23]	76,2 [66,49; 84,82]
Monat 56	65,8 [56,14; 75,23]	n. e.

* Definition gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1)

** 95%-Konfidenzintervall über Normal-Approximation berechnet.

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

[‡] p-Wert aus einem zweiseitigen Cochran-Mantel-Haenszel Chi-Quadrat-Test, stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen gemäß IRT.

[§] Perzentile und zugehörige 95%-Konfidenzintervalle aus PROC LIFETEST mittels der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982).

[§] Geschätzte Wahrscheinlichkeit, dass eine Patientin ein Ereignis vor dem angegebenen Zeitpunkt haben wird. Ereigniswahrscheinlichkeiten basieren auf dem Kaplan-Meier-Schätzer, zugehörige 95%-Konfidenzintervalle berechnet mittels Greenwood-Formel.

Tumoransprechen (FAS)	**MONALEESA-2**	
	Ribociclib + Letrozol (N = 334)	**Placebo + Letrozol (N = 334)**
Datenschnitt: 08. Mai 2019		
Abkürzungen: CBR: Clinical benefit rate; CR: Complete response; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; PD: Progressive disease; PR: Partial response; OR: Odds Ratio; ORR: Objective response rate; RD: Risikodifferenz; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RR: Risk Ratio		

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 Studie MONALEESA-2.

Sowohl für die Gesamtansprechrate als auch für die klinische Nutzenrate konnte ein Vorteil der Therapie mit Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Placebo + Letrozol beobachtet werden: Das relative Risiko für die Gesamtansprechrate betrug 1,5 [1,18; 1,79], der Vorteil war mit $p < 0,001$ statistisch signifikant. Ein ebenfalls statistisch signifikanter Vorteil mit $p = 0,036$ ergab sich für die klinische Nutzenrate mit einem relativen Risiko von 1,1 [1,01; 1,19]. Auch die mediane Dauer des Ansprechens war im Ribociclib-Arm erheblich länger als im Placebo-Arm (32,2 Monate vs. 20,0 Monate) (Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum ersten Ansprechen bzw. Dauer des Ansprechens siehe Abbildung 4-5 bzw.Abbildung 4-6).

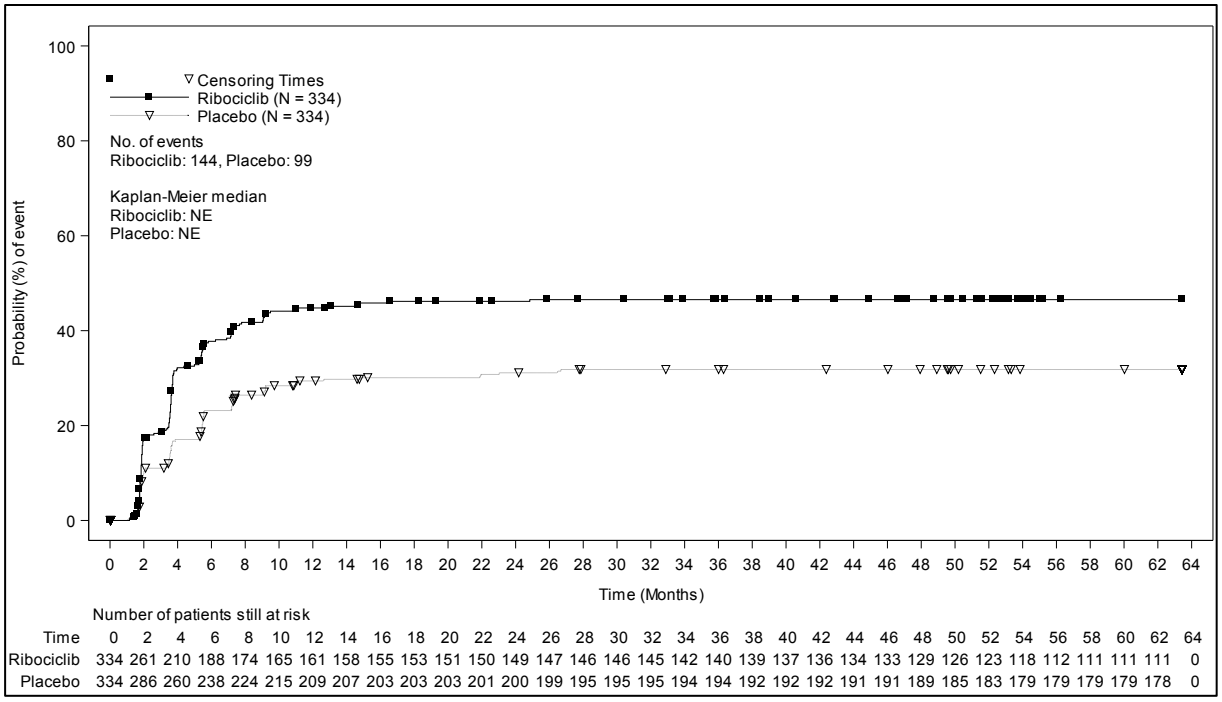


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Tumoransprechen“: Zeit bis zum ersten Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

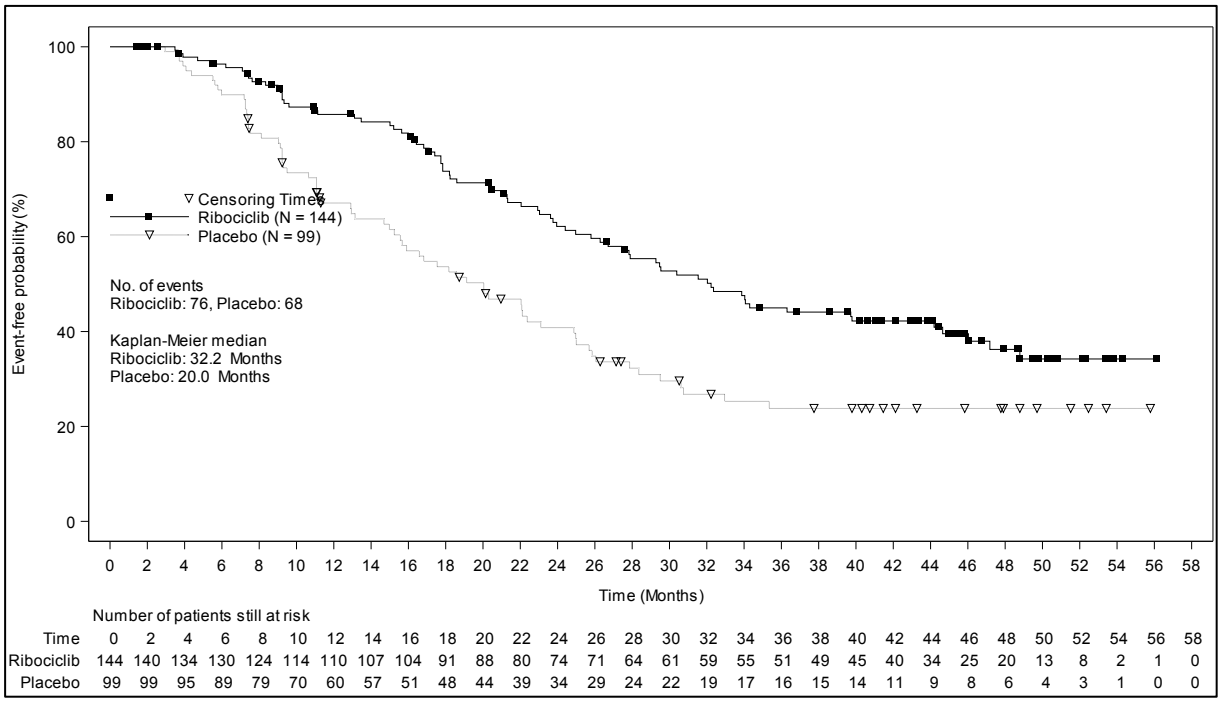


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Tumoransprechen“: Dauer des Ansprechens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 es sich beim vorliegenden Nutzendossier um eine erneute Bewertung der Studie MONALEESA-2 mit einem aktuelleren Datenschnitt handelt und im Rahmen der systematischen Literatur- und Registerrecherche keine weitere relevante Studie identifiziert wurde, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Die Ergebnisse der Studie können auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da ein überwiegender Anteil (über 80 %) der Patientinnen kaukasischer Abstammung ist und sowohl das Alter als auch die Verteilung der Krankheits- und Behandlungscharakteristika die Charakteristika der Zielpopulation im Versorgungsalltag widerspiegelt. Die Mehrzahl der Patientinnen wurden in Zentren in Europa und Nordamerika behandelt (siehe auch Details in Tabelle 4-87 in Anhang 4-E), d. h. in Ländern, in denen die medizinischen Versorgungsstandards hoch und mit denen in Deutschland vergleichbar sind. Im Rahmen der durchgeführten Subgruppenanalysen zeigten sich zudem keine relevanten Effektmodifikationen durch das Merkmal „Rasse“ (asiatisch vs. nicht asiatisch) und auch für

die Subgruppe der in Europa bzw. in Nordamerika behandelten Patientinnen ergaben sich keine wesentlich von der Gesamtpopulation abweichenden Ergebnisse (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

4.3.1.3.1.5 Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung von „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“

Studie	Operationalisierung
MONALEESA-2	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 sowie alle 12 Monate im Anschluss und zum Behandlungsende. Die Fragebögen wurden bis zur Progression oder bis zum Therapieabbruch aufgrund von Tod, Zurückziehen der Einverständniserklärung oder Loss to Follow-up ausgefüllt.
* 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 oder sich die Verschlechterung zum letzten Erhebungszeitpunkt der Patientin ereignete. 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; 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 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention to treat; RCT: Randomized Controlled Trial

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

Da der Fragebogen nur bis zum Zeitpunkt der Progression ausgefüllt wurde und diese im Ribociclib + Letrozol-Arm deutlich später eintrat als im Placebo + Letrozol-Arm, kommt es zu relevanten Unterschieden in der medianen Beobachtungsdauer zwischen den beiden Studienarmen (19,4 vs. 13,3 Monate) sowie einer damit einhergehenden möglichen informativen Zensierung von Beobachtungen im Rahmen der Time-to-Event-Analysen. Die fehlende Erhebung patientenberichteter Zielgrößen nach der Progression führt außerdem dazu, dass Ereignisse, die erst nach der Progression auftraten, nicht erfasst wurden. Eine Verschlechterung der Symptomatik, die krankheitsbedingt erst nach der Progression erwartet wird, wird damit nicht mehr erfasst. Die unter Ribociclib + Letrozol längere Behandlungszeit führt zudem dazu, dass vermehrt unerwünschte Ereignisse auftreten können, die sich zuungunsten von Ribociclib + Letrozol auf die Ergebnisse patientenberichteter Endpunkte auswirken können. Aufgrund der früheren Progression im Placebo + Letrozol-Arm muss folglich von einer Verzerrung zuungunsten von Ribociclib + Letrozol ausgegangen werden.

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

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

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

Tabelle 4-30: Rücklaufquoten zum Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“

Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)	**MONALEESA-2**			
	Ribociclib + Letrozol (N = 334)		**Placebo + Letrozol (N = 334)**	
Datenschnitt: 08. Mai 2019				
	Patientinnen zum jeweiligen Erhebungs-zeitpunkt*	**Patientinnen n (%) mit gültigem Fragebogen zum jeweiligen Erhebungs-zeitpunkt****	**Patientinnen zum jeweiligen Erhebungs-zeitpunkt***	**Patientinnen n (%) mit gültigem Fragebogen zum jeweiligen Erhebungs-zeitpunkt****
Baseline	334	324 (97,0)	334	327 (97,9)
Zyklus 3 Tag 1	309	293 (94,8)	298	291 (97,7)
Zyklus 5 Tag 1	283	269 (95,1)	273	264 (96,7)
Zyklus 7 Tag 1	268	257 (95,9)	259	255 (98,5)
Zyklus 9 Tag 1	248	237 (95,6)	236	227 (96,2)
Zyklus 11 Tag 1	236	230 (97,5)	215	202 (94,0)
Zyklus 13 Tag 1	217	209 (96,3)	197	189 (95,9)
Zyklus 15 Tag 1	206	193 (93,7)	172	168 (97,7)
Zyklus 17 Tag 1	193	184 (95,3)	156	147 (94,2)
Zyklus 19 Tag 1	182	167 (91,8)	140	132 (94,3)
Zyklus 22 Tag 1	169	155 (91,7)	124	107 (86,3)
Zyklus 25 Tag 1	156	144 (92,3)	112	101 (90,2)
Zyklus 28 Tag 1	135	123 (91,1)	99	95 (96,0)
Zyklus 31 Tag 1	125	111 (88,8)	88	82 (93,2)
Zyklus 34 Tag 1	114	107 (93,9)	72	67 (93,1)
Zyklus 37 Tag 1	108	101 (93,5)	60	51 (85,0)
Zyklus 40 Tag 1	100	90 (90,0)	54	50 (92,6)
Zyklus 43 Tag 1	95	85 (89,5)	49	44 (89,8)
Zyklus 46 Tag 1	90	75 (83,3)	41	33 (80,5)
Zyklus 49 Tag 1	84	62 (73,8)	39	27 (69,2)
Zyklus 52 Tag 1	83	59 (71,1)	38	30 (78,9)
Zyklus 55 Tag 1	71	50 (70,4)	33	24 (72,7)
Zyklus 58 Tag 1	50	30 (60,0)	24	17 (70,8)

Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)	**MONALEESA-2**			
	Ribociclib + Letrozol (N = 334)		**Placebo + Letrozol (N = 334)**	
Datenschnitt: 08. Mai 2019				
	Patientinnen zum jeweiligen Erhebungs-zeitpunkt*	**Patientinnen n (%) mit gültigem Fragebogen zum jeweiligen Erhebungs-zeitpunkt****	**Patientinnen zum jeweiligen Erhebungs-zeitpunkt***	**Patientinnen n (%) mit gültigem Fragebogen zum jeweiligen Erhebungs-zeitpunkt****
Zyklus 61 Tag 1	24	15 (62,5)	12	9 (75,0)
Zyklus 64 Tag 1	6	4 (66,7)	6	3 (50,0)
End of treatment	274	210 (76,6)	303	247 (81,5)

* Anzahl der Patientinnen unter Risiko zum jeweiligen Zeitpunkt für den Fragebogen.

** mind. ein gültiger Score der Skalen Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität, Körperliche Funktion, Soziale Funktion und Emotionale Funktion.

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

Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30 Datenschnitt: 08. Mai 2019	**MONALEESA-2**	
	Ribociclib + Letrozol (N = 334)	**Placebo + Letrozol (N = 334)**
Zeit bis zur Verschlechterung* der Krankheitssymptomatik: Fatigue		
Patientinnen mit Ereignis n (%)	92 (27,5)	91 (27,2)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI][#]	n. e. [48,76; n. e.]	55,1 [39,52; n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI][†]	0,82 [0,61; 1,09]	
p-Wert[‡]	0,171	
Zeit bis zur Verschlechterung* der Krankheitssymptomatik: Übelkeit/Erbrechen		
Patientinnen mit Ereignis n (%)	15 (4,5)	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][†]	0,84 [0,41; 1,73]	
p-Wert[‡]	0,634	
Zeit bis zur Verschlechterung* der Krankheitssymptomatik: Schmerzen		
Patientinnen mit Ereignis n (%)	57 (17,1)	64 (19,2)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		

Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30 **Datenschnitt: 08. Mai 2019**	**MONALEESA-2** **Ribociclib + Letrozol (N = 334)**	**Placebo + Letrozol (N = 334)**
Median in Monaten [95%-KI][#]	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [50,56; n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI][†]	0,72 [0,50; 1,03]	
p-Wert[‡]	0,068	
Zeit bis zur Verschlechterung* der Krankheitssymptomatik: Dyspnoe		
Patientinnen mit Ereignis n (%)	24 (7,2)	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][†]	1,73 [0,86; 3,48]	
p-Wert[‡]	0,120	
Zeit bis zur Verschlechterung* der Krankheitssymptomatik: Schlaflosigkeit		
Patientinnen mit Ereignis n (%)	28 (8,4)	21 (6,3)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI][#]	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI][†]	1,04 [0,58; 1,84]	
p-Wert[‡]	0,902	
Zeit bis zur Verschlechterung* der Krankheitssymptomatik: Appetitverlust		
Patientinnen mit Ereignis n (%)	17 (5,1)	22 (6,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI][#]	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI][†]	0,66 [0,35; 1,26]	
p-Wert[‡]	0,204	
Zeit bis zur Verschlechterung* der Krankheitssymptomatik: Obstipation		
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][†]	0,98 [0,43; 2,20]	
p-Wert[‡]	0,955	
Zeit bis zur Verschlechterung* der Krankheitssymptomatik: Diarrhö		
Patientinnen mit Ereignis n (%)	5 (1,5)	5 (1,5)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI][#]	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI][†]	0,92 [0,26; 3,16]	
p-Wert[‡]	0,889	

* Eine Zunahme des Scores von mindestens 10 Punkten gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.

Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30 **Datenschnitt: 08. Mai 2019**	**MONALEESA-2**	
	Ribociclib + Letrozol **(N = 334)**	**Placebo + Letrozol** **(N = 334)**

[#] Mediane Zeit bis zum Ereignis und zugehöriges 95%-Konfidenzintervall wurden über die Kaplan-Meier-Methode geschätzt.

[†] Hazard-Ratio basierend auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen gemäß IRT.

[‡] p-Wert aus einem zweiseitigen Log-Rank-Test, stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen gemäß IRT.

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

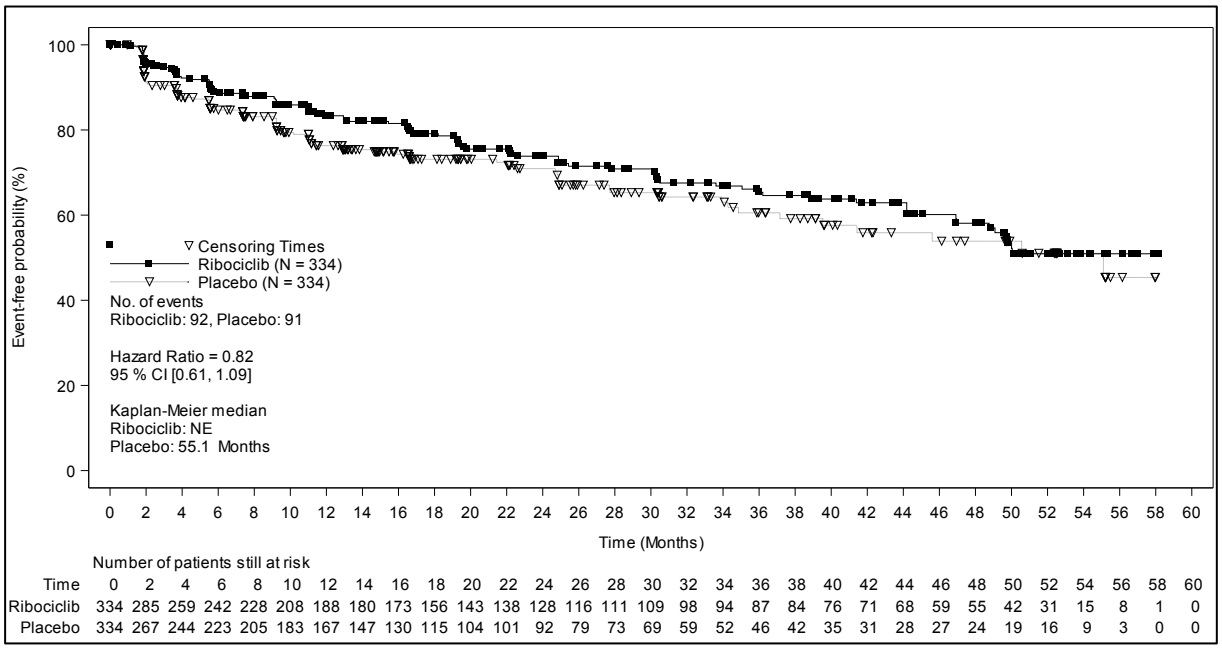
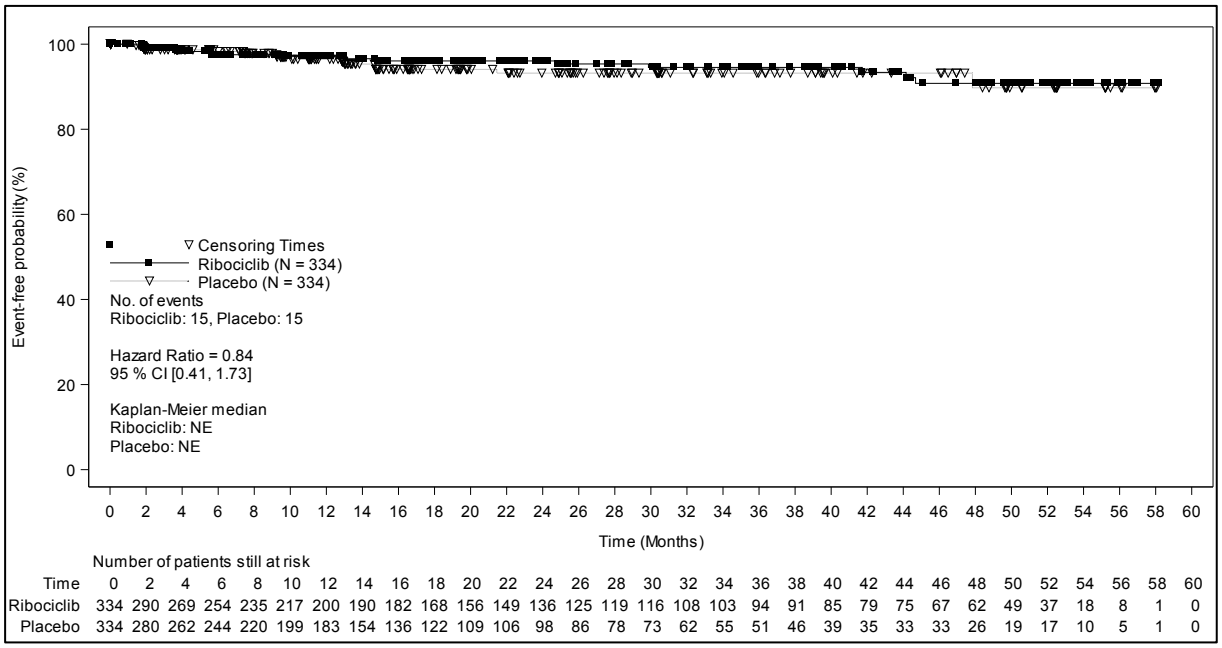


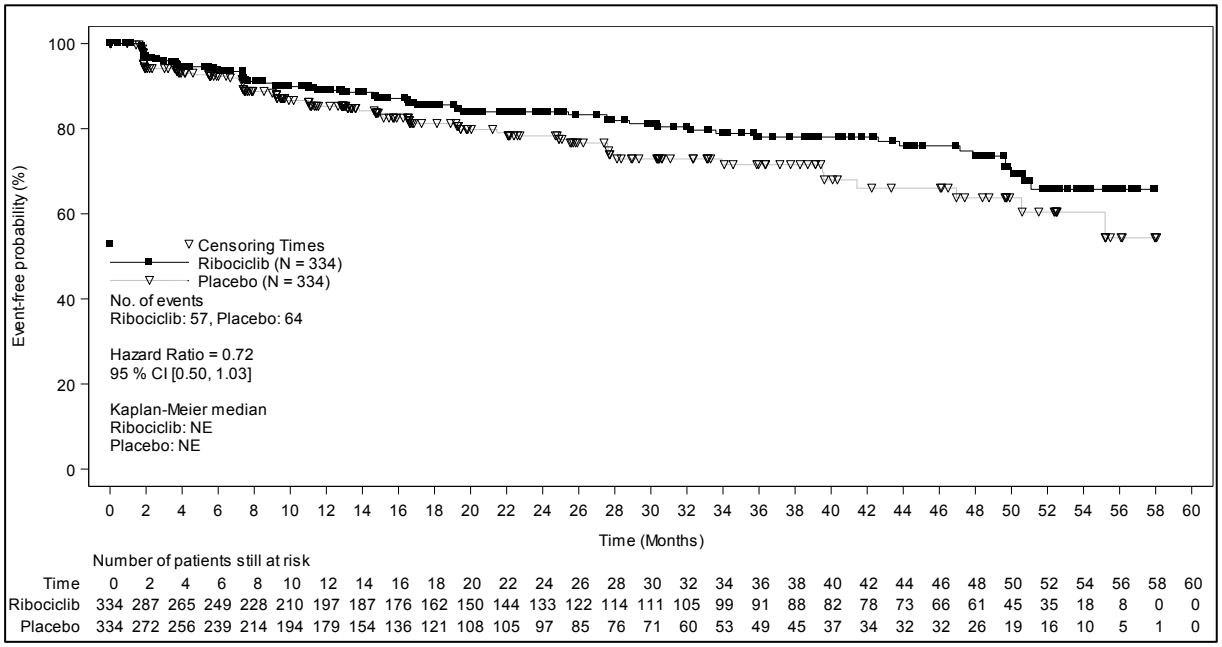
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“: Fatigue aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel



Number of patients still at risk

Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60
Ribociclib	334	290	269	254	235	217	200	190	182	168	156	149	136	125	119	116	108	103	94	91	85	79	75	67	62	49	37	18	8	1	0
Placebo	334	280	262	244	220	199	183	154	136	122	109	106	98	86	78	73	62	55	51	46	39	35	33	33	26	19	17	10	5	1	0

Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“: Übelkeit/Erbrechen 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	34	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60
Ribociclib	334	287	265	249	228	210	197	187	176	162	150	144	133	122	114	111	105	99	91	88	82	78	73	66	61	45	35	18	8	0	0
Placebo	334	272	256	239	214	194	179	154	136	121	108	105	97	85	76	71	60	53	49	45	37	34	32	32	26	19	16	10	5	1	0

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

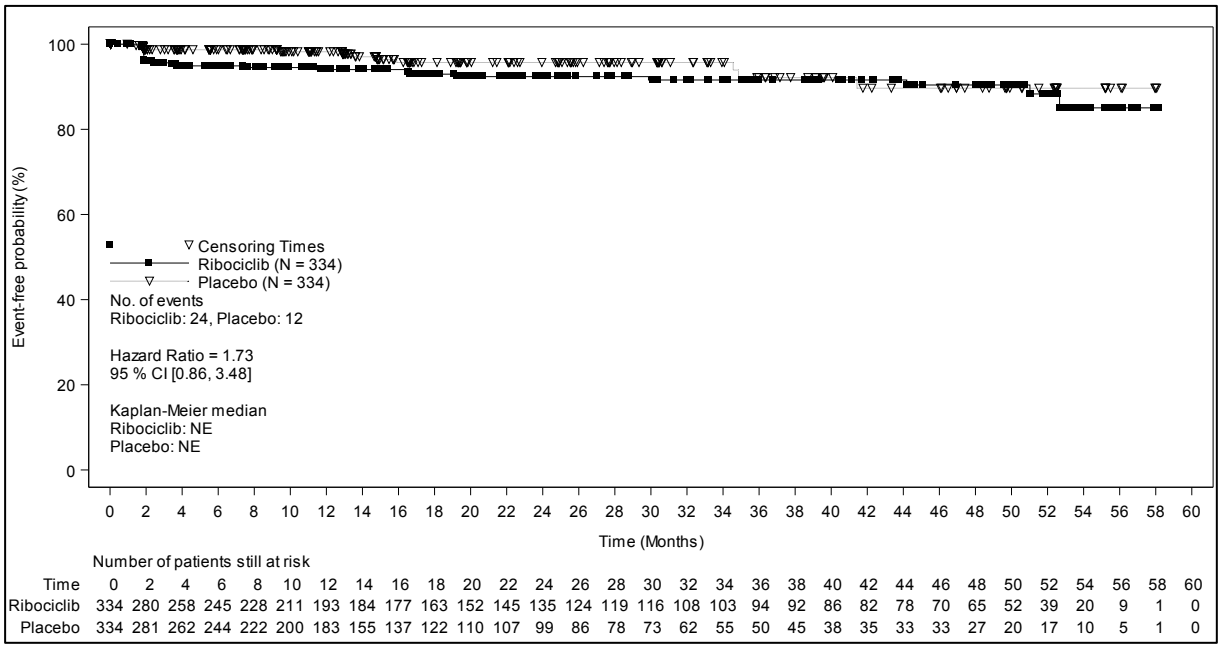


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“: Dyspnoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

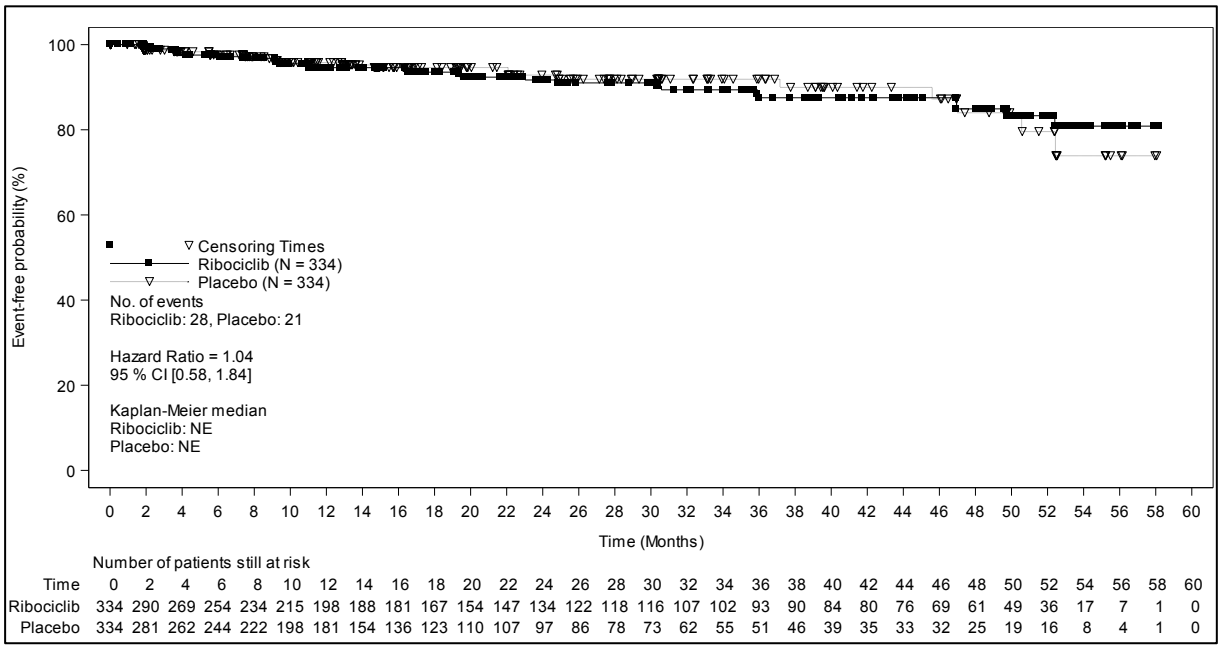


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“: Schlaflosigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

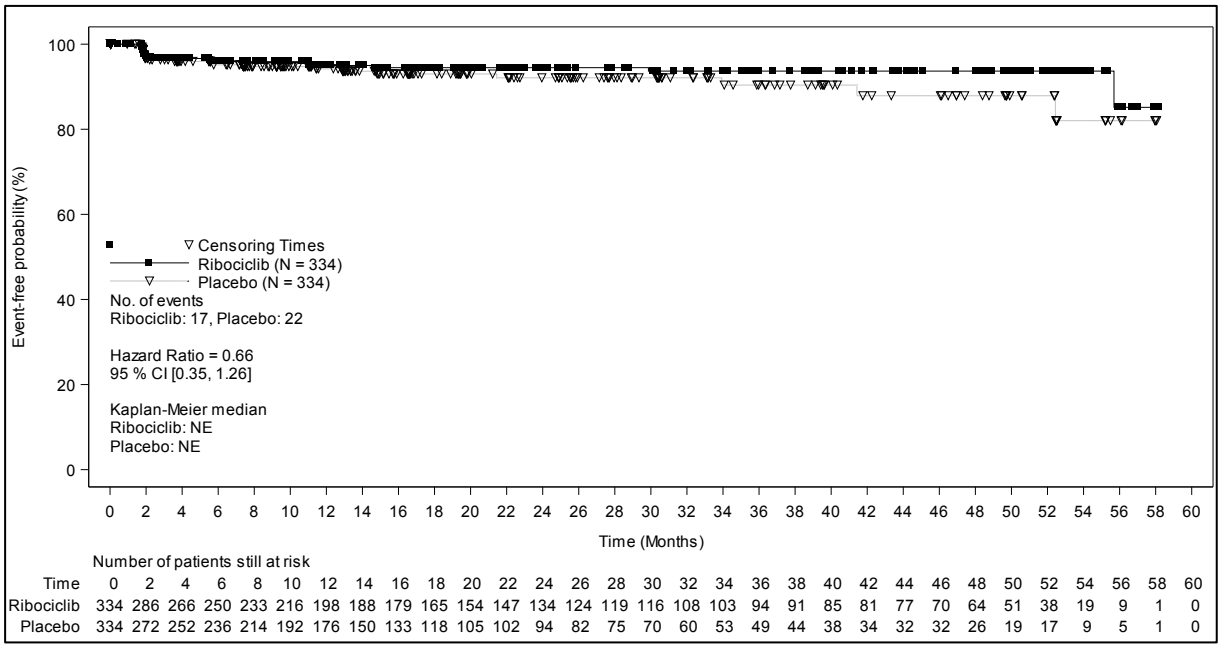


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“: Appetitverlust aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

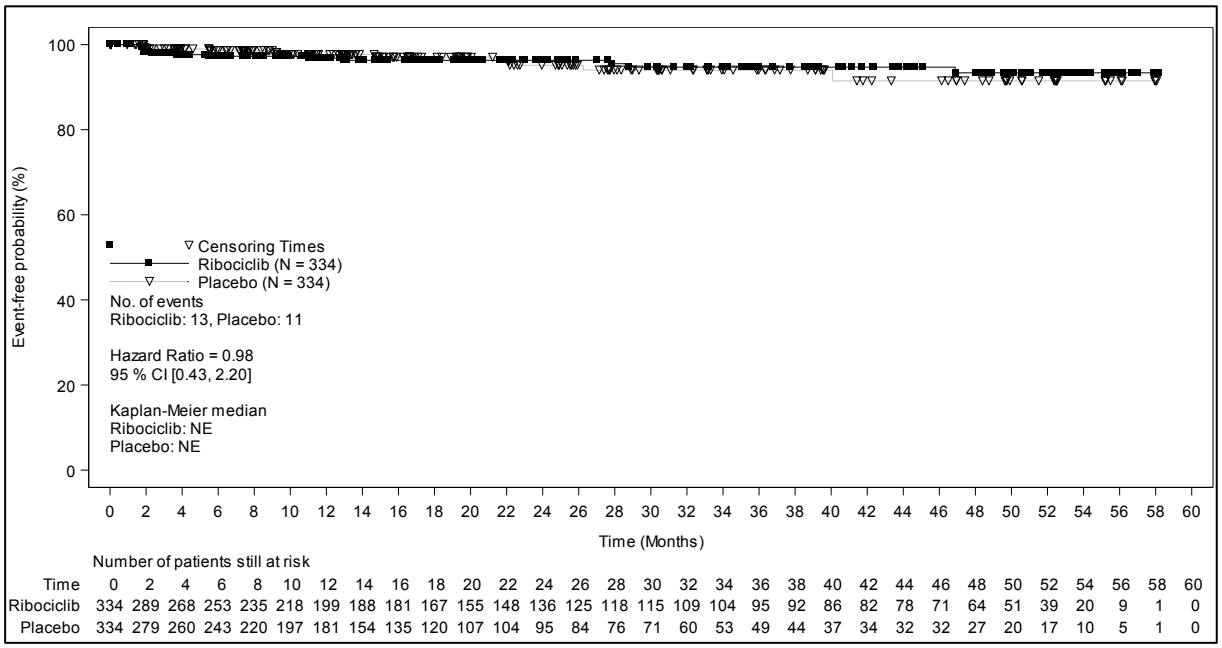


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“: Obstipation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

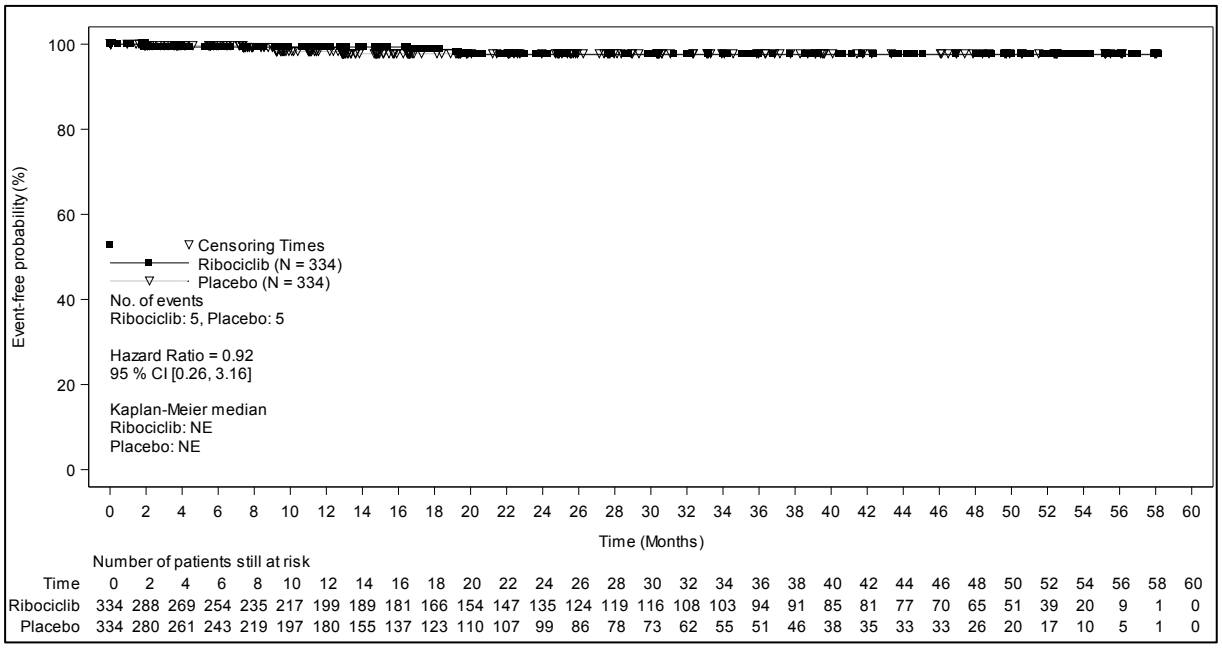


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“: Diarrhö aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In der Studie MONALEESA-2 wurden Krankheitssymptome mit dem EORTC QLQ-C30 (und dem EORTC QLQ-BR23, siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.6) erhoben. Der Fragebogen umfasst neben einer Globalskala sowie fünf Funktionsskalen zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.8) auch einige Symptomskalen sowie Einzel-Items, die die häufigsten von Tumorpatienten berichteten Symptome wie Fatigue, Dyspnoe, Schmerzen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Übelkeit/Erbrechen, Obstipation und Diarrhö erfassen [75]. 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 [144].

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) [72-74]. Dargestellt ist jeweils die Zeit bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung, wobei eine Verschlechterung um mindestens 10 Punkte aufgrund der Validierung von Osoba et al. als Kriterium für eine klinisch relevante Verschlechterung herangezogen wurde [78].

Wie die Ergebnisse in Tabelle 4-31 zeigen, wurde auf Basis der Zeit bis zur Verschlechterung für keines der untersuchten Symptome ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die meisten Patientinnen zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts noch keine deutliche Verschlechterung der Krankheitssymptomatik erfahren hatten und die Zahl der Ereignisse für die Mehrzahl der Symptome noch bei unter 10 % lag.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-7 bis Abbildung 4-14 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 es sich beim vorliegenden Nutzendossier um eine erneute Bewertung der Studie MONALEESA-2 mit einem aktuelleren Datenschnitt handelt und im Rahmen der systematischen Literatur- und Registerrecherche keine weitere relevante Studie identifiziert wurde, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Die Ergebnisse der Studie können auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da ein überwiegender Anteil (über 80 %) der Patientinnen kaukasischer Abstammung ist und sowohl das Alter als auch die Verteilung der Krankheits- und Behandlungscharakteristika die Charakteristika der Zielpopulation im Versorgungsalltag widerspiegelt. Die Mehrzahl der Patientinnen wurden in Zentren in Europa und Nordamerika behandelt (siehe auch Details in Tabelle 4-87 in Anhang 4-E), d. h. in Ländern, in denen die medizinischen Versorgungsstandards hoch und mit denen in Deutschland vergleichbar sind. Im Rahmen der durchgeführten Subgruppenanalysen zeigten sich zudem keine relevanten Effektmodifikationen durch das Merkmal „Rasse“ (asiatisch vs. nicht asiatisch) und auch für die Subgruppe der in Europa bzw. in Nordamerika behandelten Patientinnen ergaben sich keine wesentlich von der Gesamtpopulation abweichenden Ergebnisse (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

4.3.1.3.1.6 Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23) – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-32: Operationalisierung von „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23)“

Studie	Operationalisierung
MONALEESA-2	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, Belastung durch Haarausfall** 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 sowie alle 12 Monate im Anschluss und zum Behandlungsende. Die Fragebögen wurden bis zur Progression oder bis zum Therapieabbruch aufgrund von Tod, Zurückziehen der Einverständniserklärung oder Loss to Follow-up ausgefüllt.
* 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 oder sich die Verschlechterung zum letzten Erhebungszeitpunkt der Patientin ereignete. 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. ** Dem Scoring Manual der EORTC entsprechend wurden für das Item „Belastung durch Haarausfall“ alle Patientinnen zu Monat 0 zensiert, die die vorherige Frage nach einem Vorliegen von Haarausfall mit „überhaupt nicht“ beantwortet hatten [144]. Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensionen Questionnaire; VAS: Visual analogue scale	

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-BR23)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Abkürzungen: EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; ITT: Intention to treat; RCT: Randomized Controlled Trial

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

Da der Fragebogen nur bis zum Zeitpunkt der Progression ausgefüllt wurde und diese im Ribociclib + Letrozol-Arm deutlich später eintrat als im Placebo + Letrozol-Arm, kommt es zu relevanten Unterschieden in der medianen Beobachtungsdauer zwischen den beiden Studienarmen (19,4 vs. 13,3 Monate) sowie einer damit einhergehenden möglichen informativen Zensierung von Beobachtungen im Rahmen der Time-to-Event-Analysen. Die fehlende Erhebung patientenberichteter Zielgrößen nach der Progression führt außerdem dazu, dass Ereignisse, die erst nach der Progression auftraten, nicht erfasst wurden. Eine Verschlechterung der Symptomatik, die krankheitsbedingt erst nach der Progression erwartet wird, wird damit nicht mehr erfasst. Die unter Ribociclib + Letrozol längere Behandlungszeit führt zudem dazu, dass vermehrt unerwünschte Ereignisse auftreten können, die sich zuungunsten von Ribociclib + Letrozol auf die Ergebnisse patientenberichteter Endpunkte auswirken können. Aufgrund der früheren Progression im Placebo + Letrozol-Arm muss folglich von einer Verzerrung zuungunsten von Ribociclib + Letrozol ausgegangen werden.

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

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

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

Tabelle 4-34: Rücklaufquoten zum Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23)“

Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23)	**MONALEESA-2**			
	Ribociclib + Letrozol (N = 334)		**Placebo + Letrozol (N = 334)**	
Datenschnitt: 08. Mai 2019				
	Patientinnen zum jeweiligen Erhebungs-zeitpunkt*	**Patientinnen n (%) mit gültigem Fragebogen zum jeweiligen Erhebungs-zeitpunkt**	**Patientinnen zum jeweiligen Erhebungs-zeitpunkt***	**Patientinnen n (%) mit gültigem Fragebogen zum jeweiligen Erhebungs-zeitpunkt**
Baseline	334	324 (97,0)	334	326 (97,6)
Zyklus 3 Tag 1	308	294 (95,5)	298	290 (97,3)
Zyklus 5 Tag 1	283	269 (95,1)	273	265 (97,1)
Zyklus 7 Tag 1	268	257 (95,9)	259	254 (98,1)
Zyklus 9 Tag 1	248	237 (95,6)	236	228 (96,6)
Zyklus 11 Tag 1	236	230 (97,5)	215	203 (94,4)
Zyklus 13 Tag 1	217	209 (96,3)	197	189 (95,9)
Zyklus 15 Tag 1	206	192 (93,2)	172	168 (97,7)
Zyklus 17 Tag 1	193	184 (95,3)	156	146 (93,6)
Zyklus 19 Tag 1	182	167 (91,8)	140	132 (94,3)
Zyklus 22 Tag 1	169	154 (91,1)	124	105 (84,7)
Zyklus 25 Tag 1	156	144 (92,3)	112	100 (89,3)
Zyklus 28 Tag 1	134	121 (90,3)	99	94 (94,9)
Zyklus 31 Tag 1	125	108 (86,4)	88	81 (92,0)
Zyklus 34 Tag 1	114	105 (92,1)	72	67 (93,1)
Zyklus 37 Tag 1	108	98 (90,7)	60	47 (78,3)
Zyklus 40 Tag 1	100	89 (89,0)	54	50 (92,6)
Zyklus 43 Tag 1	95	85 (89,5)	48	40 (83,3)
Zyklus 46 Tag 1	90	74 (82,2)	41	32 (78,0)
Zyklus 49 Tag 1	84	60 (71,4)	39	27 (69,2)
Zyklus 52 Tag 1	83	58 (69,9)	38	31 (81,6)
Zyklus 55 Tag 1	71	50 (70,4)	33	24 (72,7)

Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23)	**MONALEESA-2**			
	Ribociclib + Letrozol (N = 334)		**Placebo + Letrozol (N = 334)**	
Datenschnitt: 08. Mai 2019				
	Patientinnen zum jeweiligen Erhebungs-zeitpunkt*	**Patientinnen n (%) mit gültigem Fragebogen zum jeweiligen Erhebungs-zeitpunkt**	**Patientinnen zum jeweiligen Erhebungs-zeitpunkt***	**Patientinnen n (%) mit gültigem Fragebogen zum jeweiligen Erhebungs-zeitpunkt**
Zyklus 58 Tag 1	50	30 (60,0)	24	17 (70,8)
Zyklus 61 Tag 1	24	15 (62,5)	12	8 (66,7)
Zyklus 64 Tag 1	6	3 (50,0)	6	3 (50,0)
End of treatment	274	210 (76,6)	303	249 (82,2)
* Anzahl der Patientinnen unter Risiko zum jeweiligen Zeitpunkt für den Fragebogen..				
Abkürzungen: EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23				

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-BR23 Datenschnitt 08. Mai 2019	**MONALEESA-2**	
	Ribociclib + Letrozol (N = 334)	**Placebo + Letrozol (N = 334)**
Zeit bis zur Verschlechterung* der Krankheitssymptomatik: Nebenwirkungen der systemischen Therapie		
Patientinnen mit Ereignis n (%)	155 (46,4)	129 (38,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI][#]	32,0 [19,35; 41,66]	31,3 [19,42; 40,21]
Hazard Ratio [95%-KI][†]	1,14 [0,90; 1,44]	
p-Wert[‡]	0,292	
Zeit bis zur Verschlechterung* der Krankheitssymptomatik: Brustsymptome		
Patientinnen mit Ereignis n (%)	35 (10,5)	27 (8,1)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI][#]	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [55,20; n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI][†]	1,07 [0,64; 1,77]	
p-Wert[‡]	0,804	
Zeit bis zur Verschlechterung* der Krankheitssymptomatik: Armsymptome		
Patientinnen mit Ereignis n (%)	34 (10,2)	38 (11,4)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		

Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-BR23 Datenschnitt 08. Mai 2019	**MONALEESA-2**	
	Ribociclib + Letrozol (N = 334)	**Placebo + Letrozol (N = 334)**
Median in Monaten [95%-KI][#]	58,0 [n. e.; n. e.]	n. e. [52,47; n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI][†]	0,70 [0,44; 1,12]	
p-Wert[‡]	0,139	
Zeit bis zur Verschlechterung* der Krankheitssymptomatik: Belastung durch Haarausfall**		
Patientinnen mit Ereignis n (%)	9 (2,7)	2 (0,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI][#]	55,7 [55,69; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI][†]	3,37 [0,71; 16,00]	
p-Wert[‡]	0,104	

* Eine Zunahme des Scores von 10 Punkten gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.

[#] Mediane Zeit bis zum Ereignis und zugehöriges 95%-Konfidenzintervall wurden über die Kaplan-Meier-Methode geschätzt.

[†] Hazard-Ratio basierend auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen gemäß IRT.

[‡] p-Wert aus einem zweiseitigen Log-Rank-Test, stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen gemäß IRT.

** Dem Scoring Manual der EORTC entsprechend wurden für das Item „Belastung durch Haarausfall“ alle Patientinnen zu Monat 0 zensiert, die die vorherige Frage nach einem Vorliegen von Haarausfall mit „überhaupt nicht“ beantwortet hatten [144].

Abkürzungen: EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; RCT: Randomized Controlled Trial

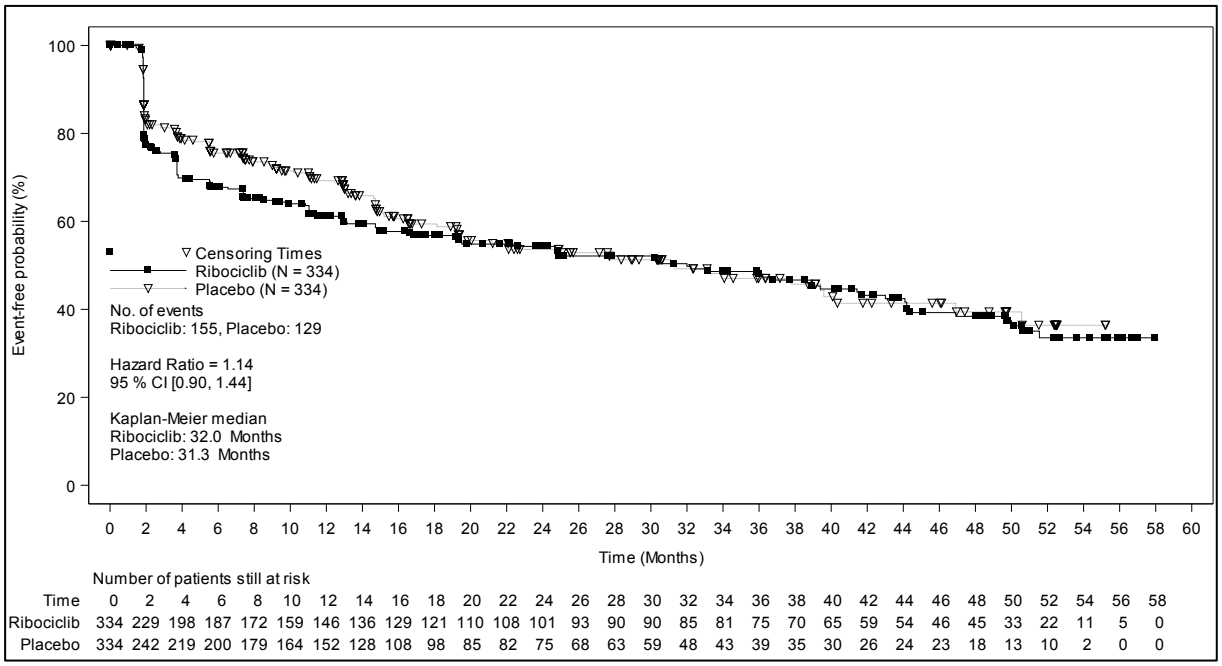


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23)“: Nebenwirkungen der systemischen Therapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

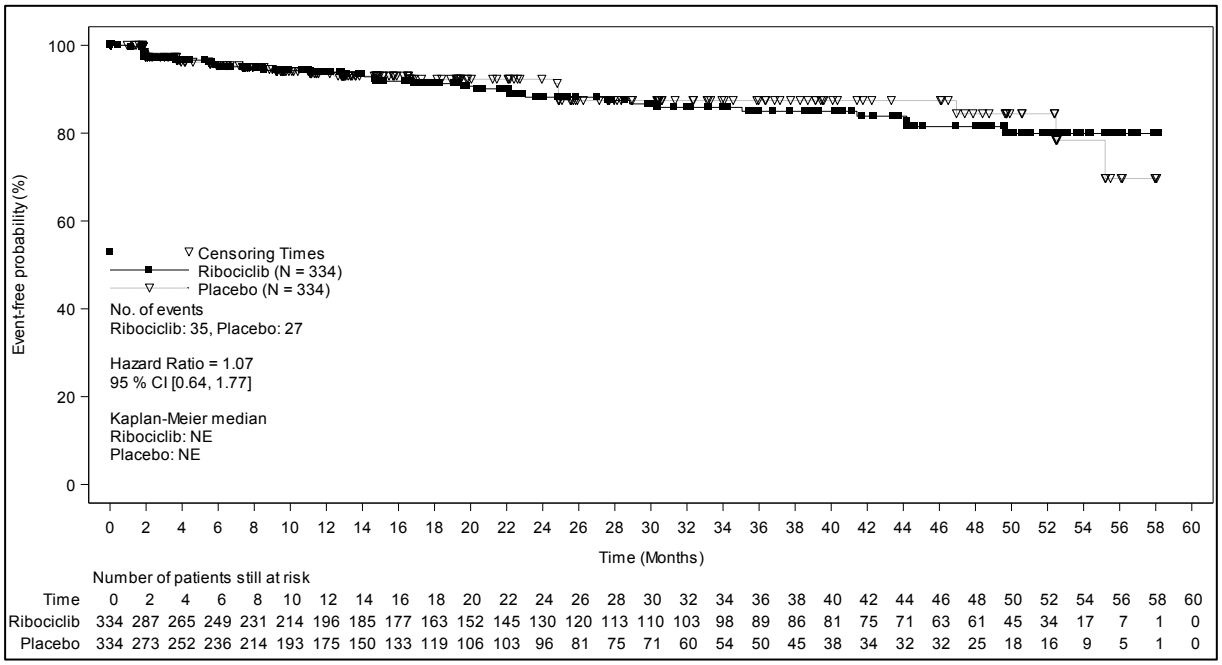


Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23)“: Brustsymptome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

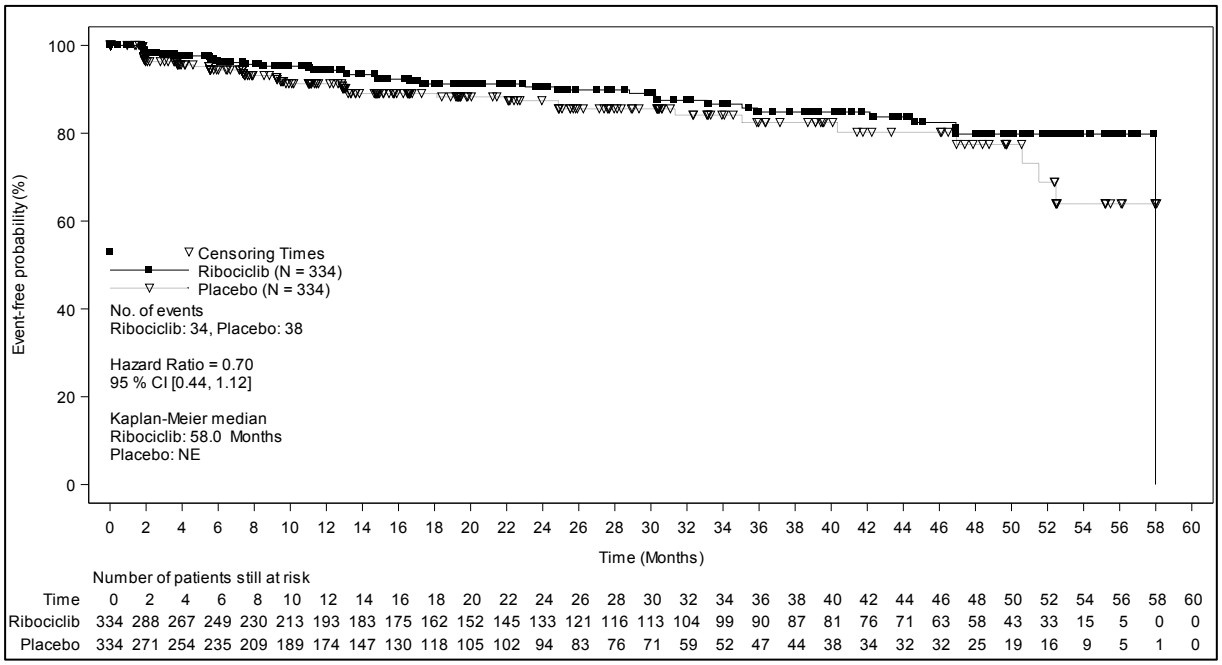


Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23)“: Armsymptome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

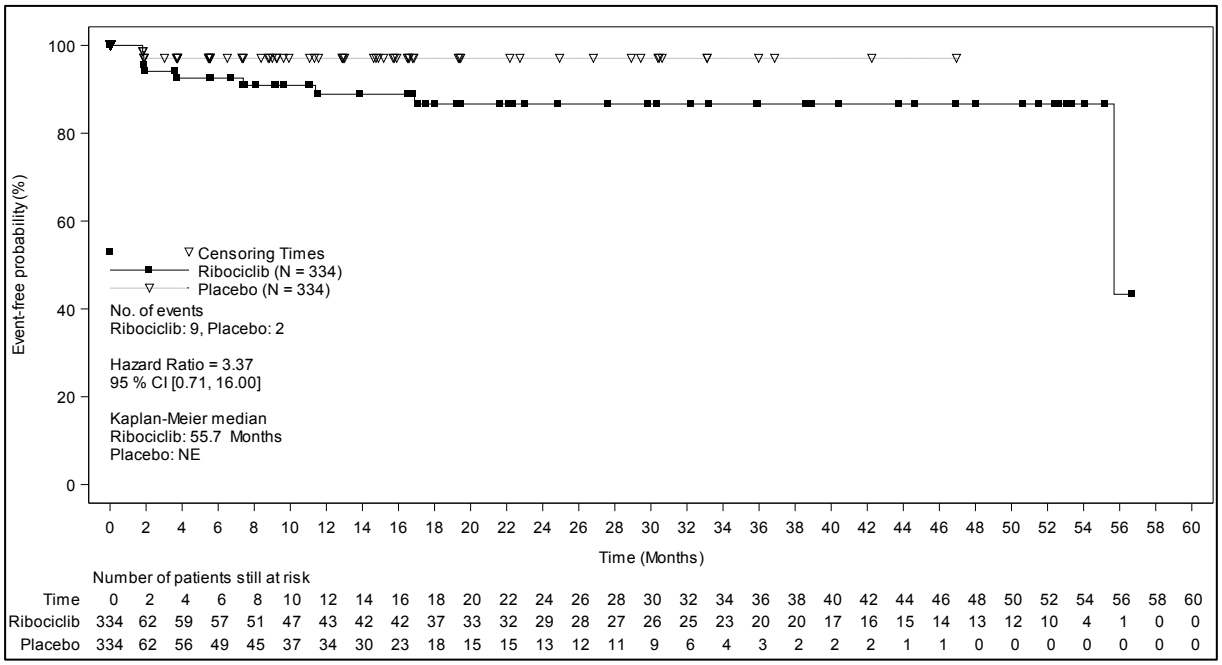


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23)“: Belastung durch Haarausfall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel[20]

In der Studie MONALEESA-2 wurde, um auch charakteristische Symptome von Brustkrebs-Patientinnen zu erfassen, zusätzlich zum EORTC QLQ-C30 der EORTC QLQ-BR23 eingesetzt, ein indikationsspezifisches Ergänzungsmodul des EORTC QLQ-C30-Fragebogens, über das die Symptome Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Brustsymptome, Armsymptome und Belastung durch Haarausfall abgefragt werden. Die einzelnen Skalen des Fragebogens können jeweils Werte von 0 bis 100 annehmen, wobei höhere Werte für eine höhere Symptomlast stehen [144].

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) [72-74]. Dargestellt ist jeweils die Zeit bis zum Auftreten einer relevanten Verschlechterung, wobei eine Verschlechterung von 10 Punkten als klinisch relevant bewertet wird. Dies ist in guter Übereinstimmung mit der Literatur sowie dem Vorgehen des G-BA in verschiedenen vorherigen Nutzenbewertungen [93, 99, 110].

Mit dem krankheitsspezifischen Modul EORTC QLQ-BR23 konnte für keines der vier abgefragten Symptome „Nebenwirkungen der systemischen Therapie“, „Brustsymptome“,

[20] Dem Scoring Manual der EORTC entsprechend wurden für das Item „Belastung durch Haarausfall“ alle Patientinnen zu Monat 0 zensiert, die die vorherige Frage nach einem Vorliegen von Haarausfall mit „überhaupt nicht“ beantwortet hatten [144].

„Armsymptome“ und „Belastung durch Haarausfall“ ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden (Tabelle 4-35).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-15 bis Abbildung 4-18 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 es sich beim vorliegenden Nutzendossier um eine erneute Bewertung der Studie MONALEESA-2 mit einem aktuelleren Datenschnitt handelt und im Rahmen der systematischen Literatur- und Registerrecherche keine weitere relevante Studie identifiziert wurde, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Die Ergebnisse der Studie können auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da ein überwiegender Anteil (über 80 %) der Patientinnen kaukasischer Abstammung ist und sowohl das Alter als auch die Verteilung der Krankheits- und Behandlungscharakteristika die Charakteristika der Zielpopulation im Versorgungsalltag widerspiegelt. Die Mehrzahl der Patientinnen wurden in Zentren in Europa und Nordamerika behandelt (siehe auch Details in Tabelle 4-87 in Anhang 4-E), d. h. in Ländern, in denen die medizinischen Versorgungsstandards hoch und mit denen in Deutschland vergleichbar sind. Im Rahmen der durchgeführten Subgruppenanalysen zeigten sich zudem keine relevanten Effektmodifikationen durch das Merkmal „Rasse“ (asiatisch vs. nicht asiatisch) und auch für die Subgruppe der in Europa bzw. in Nordamerika behandelten Patientinnen ergaben sich keine wesentlich von der Gesamtpopulation abweichenden Ergebnisse (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

4.3.1.3.1.7 Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-36: Operationalisierung von „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“

Studie	Operationalisierung
MONALEESA-2	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 bzw. 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 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 Patientin gleichzusetzen sind. Die Fragebögen wurden zur Baseline (Behandlungsbeginn) erhoben und dann alle 8 Wochen innerhalb der ersten 18 Monate sowie alle 12 Monate im Anschluss und zum Behandlungsende. Die Fragebögen wurden bis zur Progression oder bis zum Therapieabbruch aufgrund von Tod, Zurückziehen der Einverständniserklärung oder Loss to Follow-up ausgefüllt.
* 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 oder sich die Verschlechterung zum letzten Erhebungszeitpunkt der Patientin ereignete. 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; 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 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Abkürzungen: EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensionen Questionnaire; ITT: Intention to treat; RCT: Randomized Controlled Trial; VAS: Visual analogue scale

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

Da der Fragebogen nur bis zum Zeitpunkt der Progression ausgefüllt wurde und diese im Ribociclib + Letrozol-Arm deutlich später eintrat als im Placebo + Letrozol-Arm, kommt es zu relevanten Unterschieden in der medianen Beobachtungsdauer zwischen den beiden Studienarmen (15,8 vs. 12,9 Monate) sowie einer damit einhergehenden möglichen informativen Zensierung von Beobachtungen im Rahmen der Time-to-Event-Analysen. Die fehlende Erhebung patientenberichteter Zielgrößen nach der Progression führt außerdem dazu, dass Ereignisse, die erst nach der Progression auftraten, nicht erfasst wurden. Eine Verschlechterung der Symptomatik, die krankheitsbedingt erst nach der Progression erwartet wird, wird damit nicht mehr erfasst. Die unter Ribociclib + Letrozol längere Behandlungszeit führt zudem dazu, dass vermehrt unerwünschte Ereignisse auftreten können, die sich zuungunsten von Ribociclib + Letrozol auf die Ergebnisse patientenberichteter Endpunkte auswirken können. Aufgrund der früheren Progression im Placebo + Letrozol-Arm muss folglich von einer Verzerrung zuungunsten von Ribociclib + Letrozol ausgegangen werden.

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

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

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-38: Rücklaufquoten zum Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	**MONALEESA-2**			
	Ribociclib + Letrozol (N = 334)		**Placebo + Letrozol (N = 334)**	
Datenschnitt: 08. Mai 2019				
	Patientinnen zum jeweiligen Erhebungs-zeitpunkt*	**Patientinnen n (%) mit gültigem Fragebogen zum jeweiligen Erhebungs-zeitpunkt**	**Patientinnen zum jeweiligen Erhebungs-zeitpunkt***	**Patientinnen n (%) mit gültigem Fragebogen zum jeweiligen Erhebungs-zeitpunkt**
Baseline	334	323 (96,7)	334	325 (97,3)
Zyklus 3 Tag 1	309	295 (95,5)	298	287 (96,3)
Zyklus 5 Tag 1	283	268 (94,7)	273	263 (96,3)
Zyklus 7 Tag 1	268	256 (95,5)	259	254 (98,1)
Zyklus 9 Tag 1	248	236 (95,2)	236	228 (96,6)
Zyklus 11 Tag 1	236	230 (97,5)	215	202 (94,0)
Zyklus 13 Tag 1	217	208 (95,9)	197	187 (94,9)
Zyklus 15 Tag 1	206	191 (92,7)	172	168 (97,7)
Zyklus 17 Tag 1	193	181 (93,8)	156	147 (94,2)
Zyklus 19 Tag 1	182	166 (91,2)	140	132 (94,3)
Zyklus 22 Tag 1	169	152 (89,9)	124	107 (86,3)
Zyklus 25 Tag 1	156	144 (92,3)	112	100 (89,3)
Zyklus 28 Tag 1	135	122 (90,4)	99	96 (97,0)
Zyklus 31 Tag 1	125	111 (88,8)	87	80 (92,0)
Zyklus 34 Tag 1	114	107 (93,9)	72	65 (90,3)
Zyklus 37 Tag 1	108	96 (88,9)	60	49 (81,7)
Zyklus 40 Tag 1	101	91 (90,1)	54	49 (90,7)
Zyklus 43 Tag 1	95	85 (89,5)	48	44 (91,7)
Zyklus 46 Tag 1	90	74 (82,2)	41	33 (80,5)
Zyklus 49 Tag 1	84	57 (67,9)	39	27 (69,2)
Zyklus 52 Tag 1	83	56 (67,5)	38	28 (73,7)
Zyklus 55 Tag 1	71	50 (70,4)	33	23 (69,7)
Zyklus 58 Tag 1	50	30 (60,0)	24	17 (70,8)

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	MONALEESA-2			
	Ribociclib + Letrozol (N = 334)		Placebo + Letrozol (N = 334)	
Datenschnitt: 08. Mai 2019				
	Patientinnen zum jeweiligen Erhebungs-zeitpunkt*	Patientinnen n (%) mit gültigem Fragebogen zum jeweiligen Erhebungs-zeitpunkt	Patientinnen zum jeweiligen Erhebungs-zeitpunkt*	Patientinnen n (%) mit gültigem Fragebogen zum jeweiligen Erhebungs-zeitpunkt
Zyklus 61 Tag 1	24	15 (62,5)	12	9 (75,0)
Zyklus 64 Tag 1	6	4 (66,7)	6	3 (50,0)
End of treatment	274	211 (77,0)	303	248 (81,8)

* Anzahl der Patientinnen unter Risiko zum jeweiligen Zeitpunkt für den Fragebogen.
Abkürzungen: EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensionen Questionnaire; VAS: Visual analogue scale

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gesundheitszustand: EQ-5D VAS Datenschnitt 08. Mai 2019	MONALEESA-2	
	Ribociclib + Letrozol (N = 334)	Placebo + Letrozol (N = 334)
Zeit bis zur Verschlechterung* des Gesundheitszustandes: 7 Punkte-Kriterium		
Patientinnen mit Ereignis n (%)	96 (28,7)	82 (24,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI][#]	51,1 [48,23; 57,99]	55,2 [40,21; 55,49]
Hazard Ratio[95%-KI][†]	0,91 [0,68; 1,23]	
p-Wert[‡]	0,553	
Zeit bis zur Verschlechterung* des Gesundheitszustandes: 10 Punkte-Kriterium		
Patientinnen mit Ereignis n (%)	92 (27,5)	79 (23,7)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI][#]	52,5 [49,81; n. e.]	55,2 [40,21; 55,49]
Hazard Ratio [95%-KI][†]	0,91 [0,67; 1,23]	
p-Wert[‡]	0,518	

* Eine Verminderung des Scores um 7 bzw. 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.
[#] Mediane Zeit bis zum Ereignis und zugehöriges 95%-Konfidenzintervall wurden über die Kaplan-Meier-Methode geschätzt.
[†] Hazard-Ratio basierend auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen gemäß IRT.

Gesundheitszustand: EQ-5D VAS **Datenschnitt 08. Mai 2019**	**MONALEESA-2**	
	Ribociclib + Letrozol **(N = 334)**	**Placebo + Letrozol** **(N = 334)**
‡ p-Wert aus einem zweiseitigen Log-Rank-Test, stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen gemäß IRT. Abkürzungen: EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensionen Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; VAS: Visual Analogue Scale		

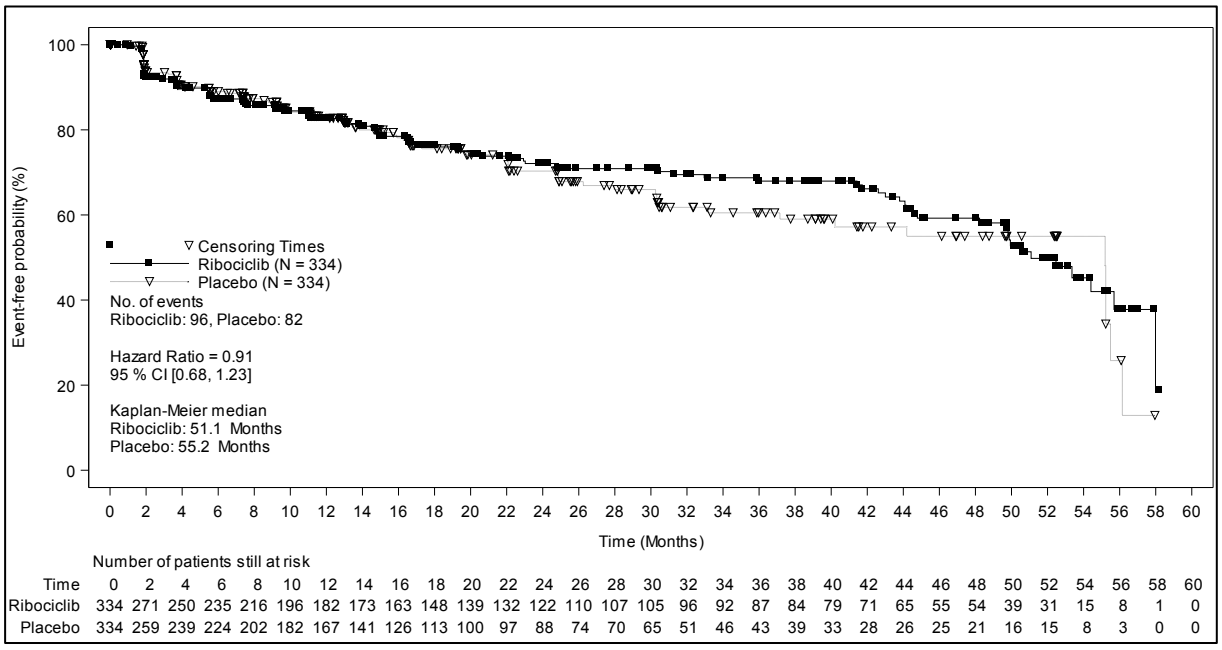


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“: 7 Punkte-Kriterium aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

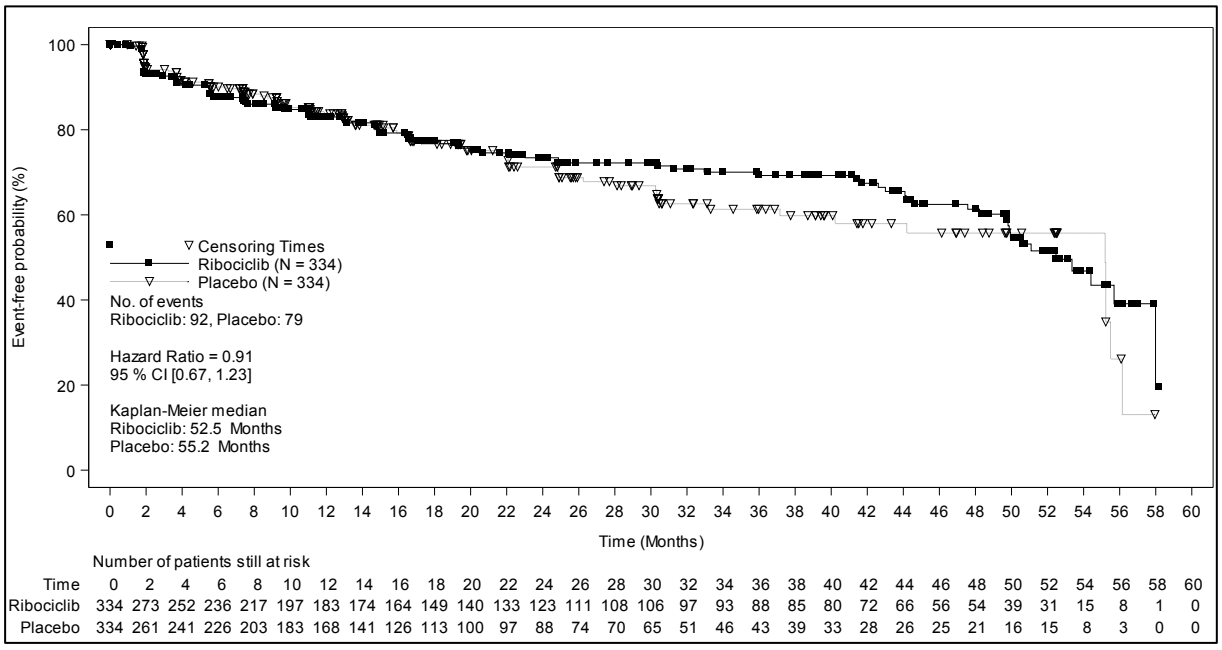


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“: 10 Punkte-Kriterium aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Erhebung des Gesundheitszustandes erfolgte in der Studie MONALEESA-2 mit Hilfe des EQ-5D-Fragebogens. Das indikationsübergreifende Instrument erfasst fünf Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und enthält zusätzlich eine visuelle Analogskala (VAS) zur Selbstbewertung des aktuellen Gesundheitszustandes [84]. 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 [84]. Analog zur Auswertung der anderen Fragebögen zur Erhebung patientenberichteter Zielgrößen in den Abschnitten 4.3.1.3.1.5 und 4.3.1.3.1.6 sowie 4.3.1.3.1.8 und 4.3.1.3.1.9 erfolgte die Auswertung des EQ-5D ebenfalls auf Basis von Überlebenszeitanalysen (Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes). Entsprechend der Validierung von Pickard et al. wurde dabei ein Schwellenwert von 7 bzw. 10 Punkten als Kriterium für eine klinisch relevante Verschlechterung herangezogen [90].

Wie die Darstellung der Ergebnisse in Tabelle 4-39 zeigt, ergab sich für die Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes um 7 Punkte gemessen mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR = 0,91 [0,68; 1,23]; p = 0,553). Im Placebo + Letrozol-Arm war eine mediane Verschlechterung des Gesundheitszustandes nach 55,2 Monaten, im Ribociclib + Letrozol-Arm nach 51,1 Monaten zu verzeichnen.

Für die Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes um 10 Punkte, gemessen mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D, ergab sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR = 0,91 [0,67; 1,23]; p = 0,518). Im Placebo + Letrozol-Arm war eine mediane Verschlechterung des Gesundheitszustandes nach 55,2 Monaten, im Ribociclib + Letrozol-Arm nach 52,5 Monaten zu verzeichnen.

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 es sich beim vorliegenden Nutzendossier um eine erneute Bewertung der Studie MONALEESA-2 mit einem aktuelleren Datenschnitt handelt und im Rahmen der systematischen Literatur- und Registerrecherche keine weitere relevante Studie identifiziert wurde, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Die Ergebnisse der Studie können auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da ein überwiegender Anteil (über 80 %) der Patientinnen kaukasischer Abstammung ist und sowohl das Alter als auch die Verteilung der Krankheits- und Behandlungscharakteristika die Charakteristika der Zielpopulation im Versorgungsalltag widerspiegelt. Die Mehrzahl der Patientinnen wurden in Zentren in Europa und Nordamerika behandelt (siehe auch Details in Tabelle 4-87 in Anhang 4-E), d. h. in Ländern, in denen die medizinischen Versorgungsstandards hoch und mit denen in Deutschland vergleichbar sind. Im Rahmen der durchgeführten Subgruppenanalysen zeigten sich zudem keine relevanten Effektmodifikationen durch das Merkmal „Rasse“ (asiatisch vs. nicht asiatisch) und auch für die Subgruppe der in Europa bzw. in Nordamerika behandelten Patientinnen ergaben sich keine wesentlich von der Gesamtpopulation abweichenden Ergebnisse (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

4.3.1.3.1.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-40: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“

Studie	Operationalisierung
MONALEESA-2	Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ wurde über die Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität operationalisiert. Eine solche Verschlechterung war definiert als die Zeit von Beginn der Behandlung bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung*, wobei eine Verminderung des jeweiligen Scores um mindestens 10 Punkte als klinisch relevante Verschlechterung angesehen wurde. 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 sowie alle 12 Monate im Anschluss und zum Behandlungsende. Die Fragebögen wurden bis zur Progression oder bis zum Therapieabbruch aufgrund von Tod, Zurückziehen der Einverständniserklärung oder Loss to Follow-up ausgefüllt.
* 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 oder sich die Verschlechterung zum letzten Erhebungszeitpunkt der Patientin ereignete. 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-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; 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 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention to treat; RCT: Randomized Controlled Trial

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

Da der Fragebogen nur bis zum Zeitpunkt der Progression ausgefüllt wurde und diese im Ribociclib + Letrozol-Arm deutlich später eintrat als im Placebo + Letrozol-Arm, kommt es zu relevanten Unterschieden in der medianen Beobachtungsdauer zwischen den beiden Studienarmen (19,4 vs. 13,3 Monate) sowie einer damit einhergehenden möglichen informativen Zensierung von Beobachtungen im Rahmen der Time-to-Event-Analysen. Die fehlende Erhebung patientenberichteter Zielgrößen nach der Progression führt außerdem dazu, dass Ereignisse, die erst nach der Progression auftraten, nicht erfasst wurden. Eine Verschlechterung der Symptomatik, die krankheitsbedingt erst nach der Progression erwartet wird, wird damit nicht mehr erfasst. Die unter Ribociclib + Letrozol längere Behandlungszeit führt zudem dazu, dass vermehrt unerwünschte Ereignisse auftreten können, die sich zuungunsten von Ribociclib + Letrozol auf die Ergebnisse patientenberichteter Endpunkte auswirken können. Aufgrund der früheren Progression im Placebo + Letrozol-Arm muss folglich von einer Verzerrung zuungunsten von Ribociclib + Letrozol ausgegangen werden.

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

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

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

Tabelle 4-42: Rücklaufquoten zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	**MONALEESA-2**			
	Ribociclib + Letrozol (N = 334)		**Placebo + Letrozol (N = 334)**	
Datenschnitt: 08. Mai 2019				
	Patientinnen zum jeweiligen Erhebungs-zeitpunkt*	**Patientinnen n (%) mit gültigem Fragebogen zum jeweiligen Erhebungs-zeitpunkt****	**Patientinnen zum jeweiligen Erhebungs-zeitpunkt***	**Patientinnen n (%) mit gültigem Fragebogen zum jeweiligen Erhebungs-zeitpunkt****
Baseline	334	324 (97,0)	334	327 (97,9)
Zyklus 3 Tag 1	309	293 (94,8)	298	291 (97,7)
Zyklus 5 Tag 1	283	269 (95,1)	273	264 (96,7)
Zyklus 7 Tag 1	268	257 (95,9)	259	255 (98,5)
Zyklus 9 Tag 1	248	237 (95,6)	236	227 (96,2)
Zyklus 11 Tag 1	236	230 (97,5)	215	202 (94,0)
Zyklus 13 Tag 1	217	209 (96,3)	197	189 (95,9)
Zyklus 15 Tag 1	206	193 (93,7)	172	168 (97,7)
Zyklus 17 Tag 1	193	184 (95,3)	156	147 (94,2)
Zyklus 19 Tag 1	182	167 (91,8)	140	132 (94,3)
Zyklus 22 Tag 1	169	155 (91,7)	124	107 (86,3)
Zyklus 25 Tag 1	156	144 (92,3)	112	101 (90,2)
Zyklus 28 Tag 1	135	123 (91,1)	99	95 (96,0)
Zyklus 31 Tag 1	125	111 (88,8)	88	82 (93,2)
Zyklus 34 Tag 1	114	107 (93,9)	72	67 (93,1)
Zyklus 37 Tag 1	108	101 (93,5)	60	51 (85,0)
Zyklus 40 Tag 1	100	90 (90,0)	54	50 (92,6)
Zyklus 43 Tag 1	95	85 (89,5)	49	44 (89,8)
Zyklus 46 Tag 1	90	75 (83,3)	41	33 (80,5)
Zyklus 49 Tag 1	84	62 (73,8)	39	27 (69,2)
Zyklus 52 Tag 1	83	59 (71,1)	38	30 (78,9)
Zyklus 55 Tag 1	71	50 (70,4)	33	24 (72,7)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	MONALEESA-2			
	Ribociclib + Letrozol (N = 334)		Placebo + Letrozol (N = 334)	
Datenschnitt: 08. Mai 2019				
	Patientinnen zum jeweiligen Erhebungs-zeitpunkt*	**Patientinnen n (%) mit gültigem Fragebogen zum jeweiligen Erhebungs-zeitpunkt****	**Patientinnen zum jeweiligen Erhebungs-zeitpunkt***	**Patientinnen n (%) mit gültigem Fragebogen zum jeweiligen Erhebungs-zeitpunkt****
Zyklus 58 Tag 1	50	30 (60,0)	24	17 (70,8)
Zyklus 61 Tag 1	24	15 (62,5)	12	9 (75,0)
Zyklus 64 Tag 1	6	4 (66,7)	6	3 (50,0)
End of treatment	274	210 (76,6)	303	247 (81,5)

* Anzahl der Patientinnen unter Risiko zum jeweiligen Zeitpunkt für den Fragebogen.

** Mind. ein gültiger Score der Skalen Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität, Körperliche Funktion, Soziale Funktion und Emotionale Funktion.

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

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Datenschnitt 08. Mai 2019	MONALEESA-2	
	Ribociclib + Letrozol (N = 334)	Placebo + Letrozol (N = 334)
Zeit bis zur Verschlechterung* der Lebensqualität: Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität		
Patientinnen mit Ereignis n (%)	112 (33,5)	106 (31,7)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI][#]	47,9 [39,33; 52,47]	46,9 [33,12; 55,49]
Hazard Ratio [95%-KI][†]	0,89 [0,68; 1,16]	
p-Wert[‡]	0,400	
Zeit bis zur Verschlechterung* der Lebensqualität: Körperliche Funktion		
Patientinnen mit Ereignis n (%)	98 (29,3)	81 (24,3)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI][#]	52,7 [44,09; n. e.]	55,1 [41,43; n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI][†]	1,00 [0,75; 1,35]	
p-Wert[‡]	0,986	
Zeit bis zur Verschlechterung* der Lebensqualität: Rollenfunktion		
Patientinnen mit Ereignis n (%)	102 (30,5)	98 (29,3)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Datenschnitt 08. Mai 2019	**MONALEESA-2**	
	Ribociclib + Letrozol (N = 334)	**Placebo + Letrozol (N = 334)**
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI][#]	52,5 [46,92; n. e.]	40,1 [30,46; n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI][†]	0,84 [0,63; 1,11]	
p-Wert[‡]	0,218	
Zeit bis zur Verschlechterung* der Lebensqualität: Emotionale Funktion		
Patientinnen mit Ereignis n (%)	92 (27,5)	95 (28,4)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI][#]	52,7 [49,71; n. e.]	48,4 [39,13; n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI][†]	0,76 [0,57; 1,02]	
p-Wert[‡]	0,069	
Zeit bis zur Verschlechterung* der Lebensqualität: Kognitive Funktion		
Patientinnen mit Ereignis n (%)	116 (34,7)	113 (33,8)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI][#]	50,6 [38,67; 52,50]	41,5 [33,02; 49,71]
Hazard Ratio [95%-KI][†]	0,85 [0,66; 1,11]	
p-Wert[‡]	0,227	
Zeit bis zur Verschlechterung* der Lebensqualität: Soziale Funktion		
Patientinnen mit Ereignis n (%)	88 (26,3)	78 (23,4)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI][#]	n. e. [50,04; n. e.]	56,1 [39,56; n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI][†]	0,93 [0,68; 1,26]	
p-Wert[‡]	0,641	

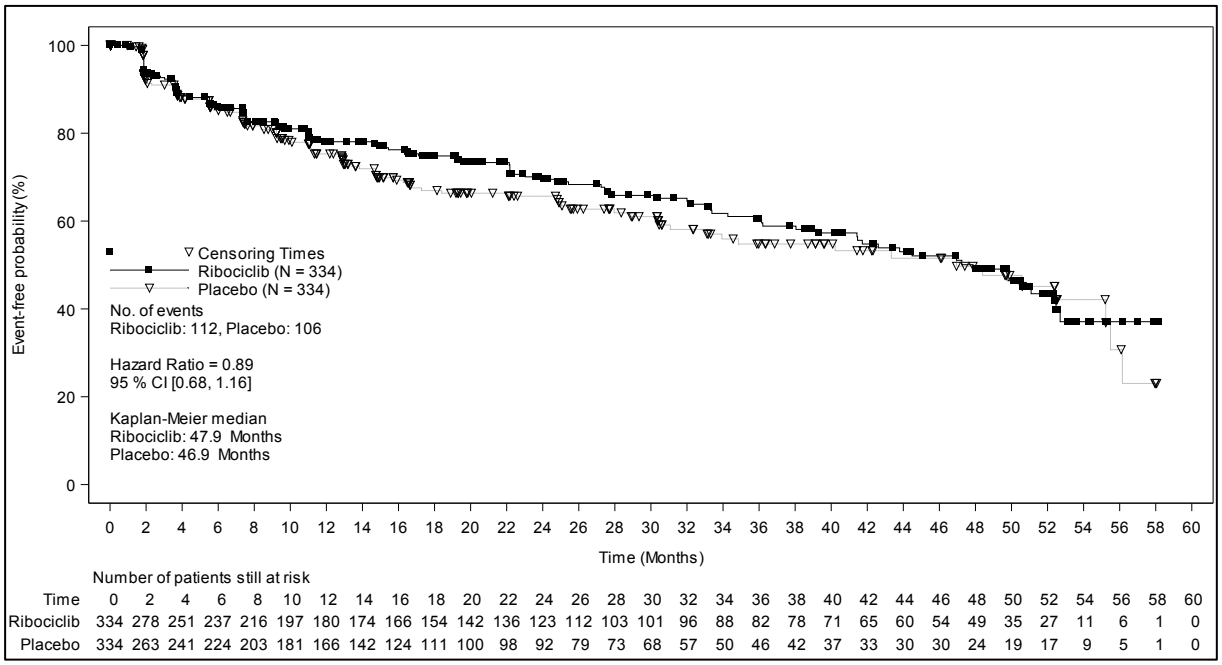
* Eine Verminderung des Scores um 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.

[#] Mediane Zeit bis zum Ereignis und zugehöriges 95%-Konfidenzintervall wurden über die Kaplan-Meier-Methode geschätzt.

[†] Hazard-Ratio basierend auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen gemäß IRT.

[‡] p-Wert aus einem zweiseitigen Log-Rank-Test, stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen gemäß IRT.

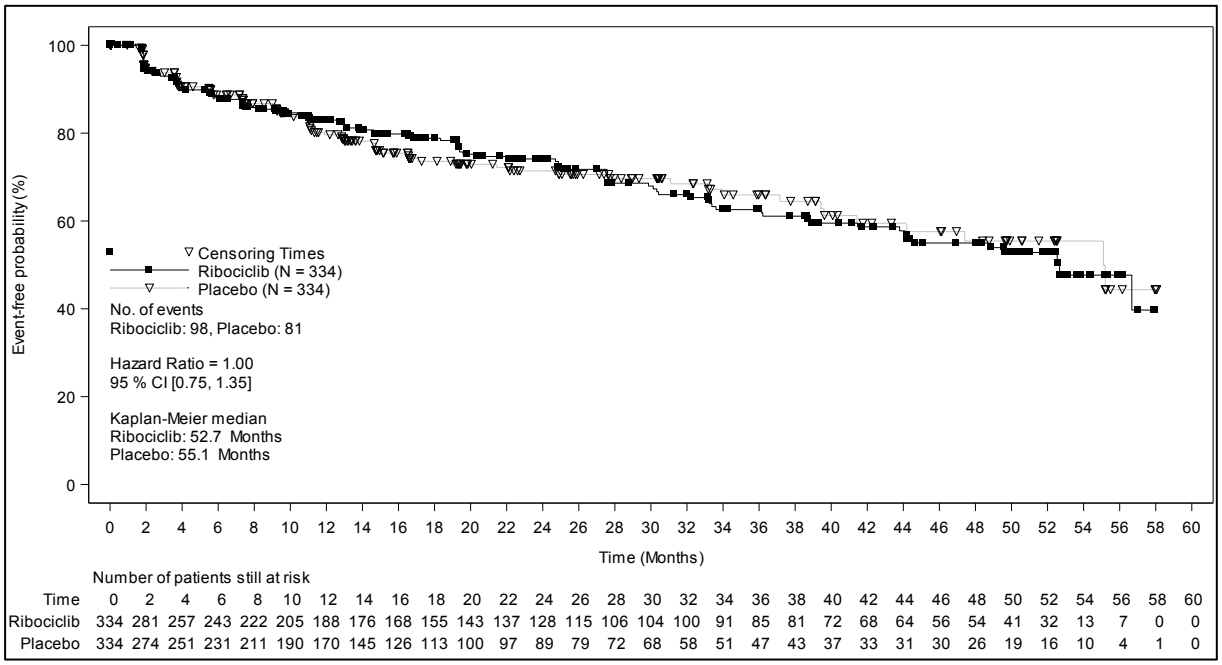
Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; KI: Konfidenzintervall; n. e: nicht erreicht; RCT: Randomized Controlled Trial



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60
Ribociclib	334	278	251	237	216	197	180	174	166	154	142	136	123	112	103	101	96	88	82	78	71	65	60	54	49	35	27	11	6	1	0
Placebo	334	263	241	224	203	181	166	142	124	111	100	98	92	79	73	68	57	50	46	42	37	33	30	30	24	19	17	9	5	1	0

Abbildung 4-21: 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	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60
Ribociclib	334	281	257	243	222	205	188	176	168	155	143	137	128	115	106	104	100	91	85	81	72	68	64	56	54	41	32	13	7	0	0
Placebo	334	274	251	231	211	190	170	145	126	113	100	97	89	79	72	68	58	51	47	43	37	33	31	30	26	19	16	10	4	1	0

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

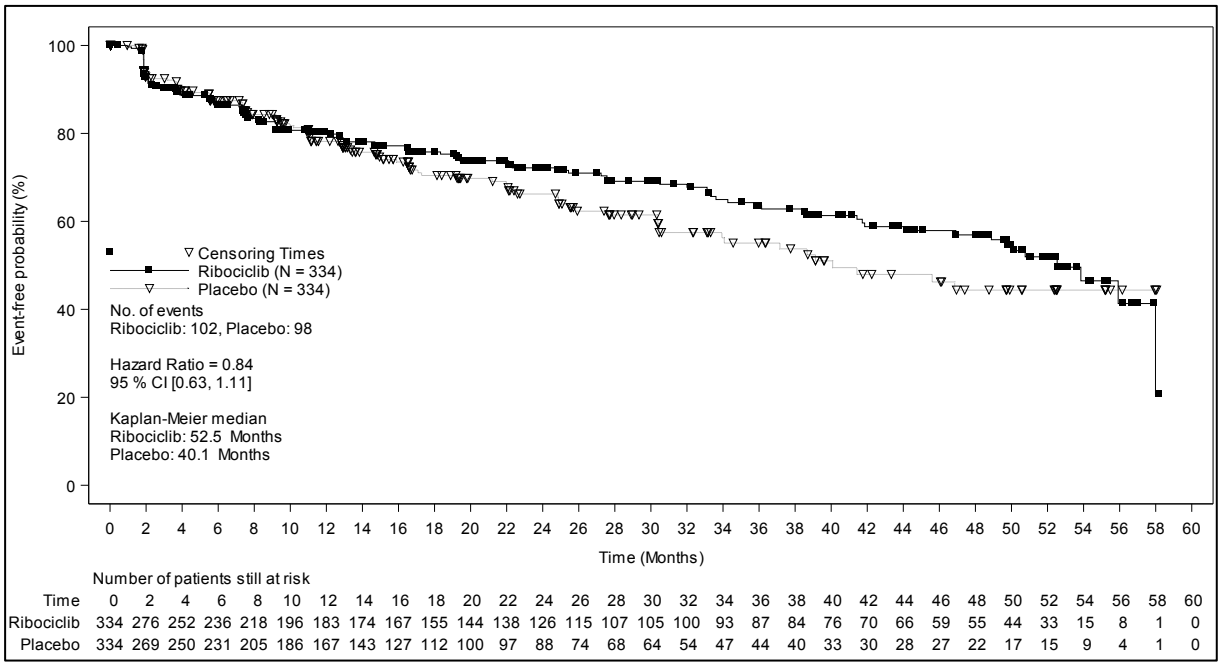


Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“: Rollenfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

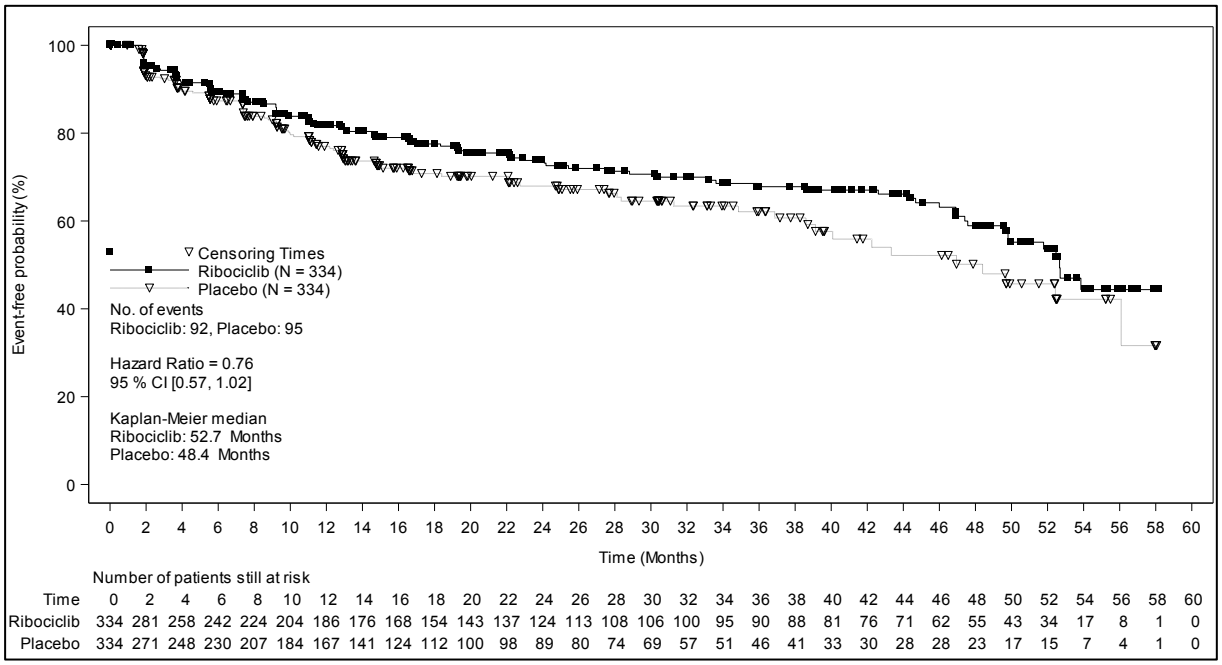


Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“: Emotionale Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

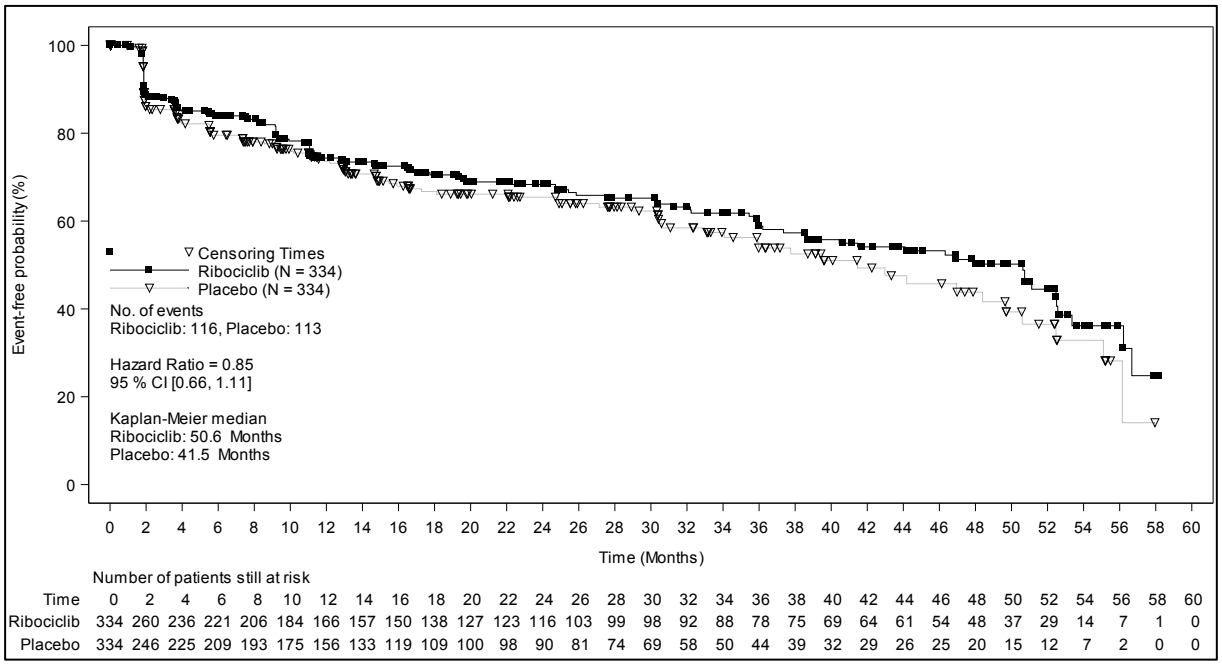


Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“: Kognitive Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

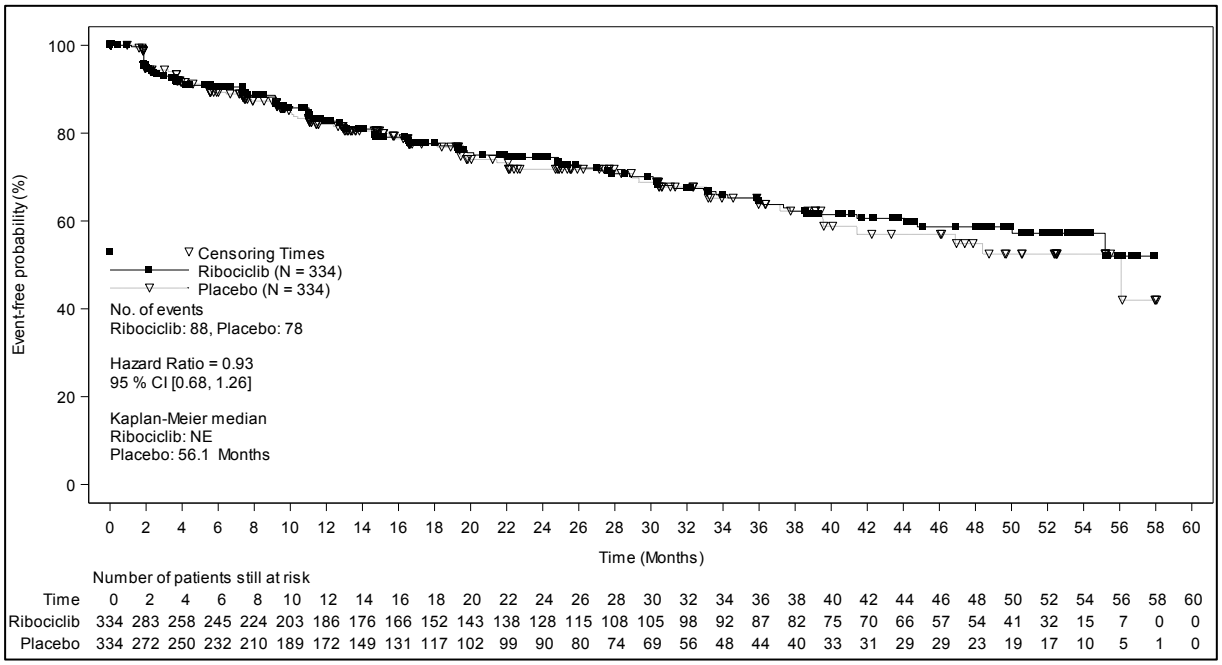


Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“: Soziale Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie MONALEESA-2 mit Hilfe des EORTC QLQ-C30 sowie dem Brustkrebs-spezifischen Zusatzmodul EORTC BR-23 erhoben. Der in diesem Abschnitt dargestellte EORTC QLQ-C30 umfasst eine Globalskala (allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität) sowie fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion), über die die wichtigsten Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen werden [75]. Die ebenfalls enthaltenen Symptomskalen, die der Erfassung genereller Symptome von Tumorpatienten dienen, wurden bereits bei der Erhebung der Krankheitssymptomatik in Abschnitt 4.3.1.3.1.5 dargestellt. Wie die Symptomskalen können auch die Skalen zur Lebensqualität Werte von 0 bis 100 annehmen, wobei höhere Werte – anders als bei den Symptomskalen – mit einem besseren Befinden der Patientin gleichzusetzen sind. Analog zur Auswertung der Symptomskalen in Abschnitt 4.3.1.3.1.5 erfolgte die Auswertung bei den Subskalen zur Lebensqualität ebenfalls auf Basis von Ereigniszeitanalysen (Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität) mit einem Schwellenwert von 10 Punkten als Kriterium für eine klinisch relevante Verschlechterung [78].

Wie in der Ergebnistabelle Tabelle 4-43 dargestellt, ergab sich für keinen durch den EORTC QLQ-C30 erfassten Aspekt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für die Globalskala „Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität“ waren die Anteile der Patientinnen mit einer Verschlechterung mit 33,5 % (Ribociclib + Letrozol) und 31,7 % (Placebo + Letrozol) nahezu identisch, der Median in den beiden Gruppen lag bei 47,9 respektive 46,9 Monaten (HR = 0,89 [0,68; 1,16]; p = 0,400). Ein ähnliches Bild zeigt sich auch für die einzelnen Teilaspekte körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion. Der ähnliche Verlauf der Kaplan-Meier-Kurven ist in Abbildung 4-21 bis Abbildung 4-26 visualisiert.

In der Studie MONALEESA-2 wird eine Kombinationstherapie mit einer Monotherapie verglichen (Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol), d. h. es wird über einen dualen Therapieansatz effektiver behandelt (siehe auch Abschnitte 4.3.1.3.1.1 bis 4.3.1.3.1.4). Im Rahmen einer palliativen Therapiesituation ist jedoch nicht das Ansprechen alleine, sondern in besonderem Maße auch der Erhalt der Lebensqualität von hoher Relevanz, was auch vom G-BA als oberstes Therapieziel im vorliegenden Anwendungsgebiet definiert wird [33]. Wie die Ergebnisse der Studie MONALEESA-2 zeigen, wird die Lebensqualität unter der Behandlung mit Ribociclib + Letrozol auf einem vergleichbaren Niveau gehalten wie unter Placebo + Letrozol, d. h. Vorteile der Ribociclib + Letrozol-Therapie in den Dimensionen „Mortalität“ und „Morbidität“ werden nicht durch Einbußen in der Lebensqualität erkauft.

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

Da es sich beim vorliegenden Nutzendossier um eine erneute Bewertung der Studie MONALEESA-2 mit einem aktuelleren Datenschnitt handelt und im Rahmen der systematischen Literatur- und Registerrecherche keine weitere relevante Studie identifiziert wurde, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Die Ergebnisse der Studie können auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da ein überwiegender Anteil (über 80 %) der Patientinnen kaukasischer Abstammung ist und sowohl das Alter als auch die Verteilung der Krankheits- und Behandlungscharakteristika die Charakteristika der Zielpopulation im Versorgungsalltag widerspiegelt. Die Mehrzahl der Patientinnen wurden in Zentren in Europa und Nordamerika behandelt (siehe auch Details in Tabelle 4-87 in Anhang 4-E), d. h. in Ländern, in denen die medizinischen Versorgungsstandards hoch und mit denen in Deutschland vergleichbar sind. Im Rahmen der durchgeführten Subgruppenanalysen zeigten sich zudem keine relevanten Effektmodifikationen durch das Merkmal „Rasse“ (asiatisch vs. nicht asiatisch) und auch für die Subgruppe der in Europa bzw. in Nordamerika behandelten Patientinnen ergaben sich keine wesentlich von der Gesamtpopulation abweichenden Ergebnisse (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

4.3.1.3.1.9 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23) – RCT

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

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

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

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

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

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

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

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

Studie	Operationalisierung
MONALEESA-2	Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23)“ wurde über die Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität operationalisiert. Diese war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung*, wobei eine Abnahme des jeweiligen Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert als klinisch relevante Verschlechterung angesehen wurde. 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 spezifische Aspekte der gesundheitsbezogenen 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 Lebensqualität anzeigen. Die Fragebögen wurden zur Baseline (Behandlungsbeginn) erhoben und dann alle 8 Wochen innerhalb der ersten 18 Monate sowie alle 12 Monate im Anschluss und zum Behandlungsende. Die Fragebögen wurden bis zur Progression oder bis zum Therapieabbruch aufgrund von Tod, Zurückziehen der Einverständniserklärung oder Loss to Follow-up ausgefüllt.
* 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 oder sich die Verschlechterung zum letzten Erhebungszeitpunkt der Patientin ereignete. 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. ** Dem Scoring Manual der EORTC entsprechend wurden für das Item „Sexueller Genuss“ alle Patientinnen zu Monat 0 zensiert, die die vorherige Frage nach einem Vorliegen von sexueller Aktivität mit „überhaupt nicht“ beantwortet hatten [144]. Abkürzungen: 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; 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 Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MONALEESA-2	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch

Abkürzungen: EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; ITT: Intention to treat; RCT: Randomized Controlled Trial

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

Da der Fragebogen nur bis zum Zeitpunkt der Progression ausgefüllt wurde und diese im Ribociclib + Letrozol-Arm deutlich später eintrat als im Placebo + Letrozol, kommt es jedoch zu relevanten Unterschieden in der medianen Beobachtungsdauer zwischen den beiden Studienarmen (19,4 vs. 13,3 Monate) sowie einer damit einhergehenden möglichen informativen Zensierung von Beobachtungen im Rahmen der Time-to-Event-Analysen. Die fehlende Erhebung patientenberichteter Zielgrößen nach der Progression führt außerdem dazu, dass Ereignisse, die erst nach der Progression auftraten, nicht erfasst wurden. Eine Verschlechterung der Symptomatik, die krankheitsbedingt erst nach der Progression erwartet wird, wird damit nicht mehr erfasst. Die unter Ribociclib + Letrozol längere Behandlungszeit führt zudem dazu, dass vermehrt unerwünschte Ereignisse auftreten können, die sich zuungunsten von Ribociclib + Letrozol auf die Ergebnisse patientenberichteter Endpunkte auswirken können. Aufgrund der früheren Progression im Placebo + Letrozol-Arm muss folglich von einer Verzerrung zuungunsten von Ribociclib + Letrozol ausgegangen werden.

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

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

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

Tabelle 4-46: Rücklaufquoten zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23)“

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23)	**MONALEESA-2**			
	Ribociclib + Letrozol (N = 334)		**Placebo + Letrozol (N = 334)**	
Datenschnitt: 08. Mai 2019				
	Patientinnen zum jeweiligen Erhebungs-zeitpunkt*	**Patientinnen n (%) mit gültigem Fragebogen zum jeweiligen Erhebungs-zeitpunkt**	**Patientinnen zum jeweiligen Erhebungs-zeitpunkt***	**Patientinnen n (%) mit gültigem Fragebogen zum jeweiligen Erhebungs-zeitpunkt**
Baseline	334	324 (97,0)	334	326 (97,6)
Zyklus 3 Tag 1	308	294 (95,5)	298	290 (97,3)
Zyklus 5 Tag 1	283	269 (95,1)	273	265 (97,1)
Zyklus 7 Tag 1	268	257 (95,9)	259	254 (98,1)
Zyklus 9 Tag 1	248	237 (95,6)	236	228 (96,6)
Zyklus 11 Tag 1	236	230 (97,5)	215	203 (94,4)
Zyklus 13 Tag 1	217	209 (96,3)	197	189 (95,9)
Zyklus 15 Tag 1	206	192 (93,2)	172	168 (97,7)
Zyklus 17 Tag 1	193	184 (95,3)	156	146 (93,6)
Zyklus 19 Tag 1	182	167 (91,8)	140	132 (94,3)
Zyklus 22 Tag 1	169	154 (91,1)	124	105 (84,7)
Zyklus 25 Tag 1	156	144 (92,3)	112	100 (89,3)
Zyklus 28 Tag 1	134	121 (90,3)	99	94 (94,9)
Zyklus 31 Tag 1	125	108 (86,4)	88	81 (92,0)
Zyklus 34 Tag 1	114	105 (92,1)	72	67 (93,1)
Zyklus 37 Tag 1	108	98 (90,7)	60	47 (78,3)
Zyklus 40 Tag 1	100	89 (89,0)	54	50 (92,6)
Zyklus 43 Tag 1	95	85 (89,5)	48	40 (83,3)
Zyklus 46 Tag 1	90	74 (82,2)	41	32 (78,0)
Zyklus 49 Tag 1	84	60 (71,4)	39	27 (69,2)
Zyklus 52 Tag 1	83	58 (69,9)	38	31 (81,6)
Zyklus 55 Tag 1	71	50 (70,4)	33	24 (72,7)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23)	MONALEESA-2			
	Ribociclib + Letrozol (N = 334)		Placebo + Letrozol (N = 334)	
Datenschnitt: 08. Mai 2019				
	Patientinnen zum jeweiligen Erhebungs-zeitpunkt*	Patientinnen n (%) mit gültigem Fragebogen zum jeweiligen Erhebungs-zeitpunkt	Patientinnen zum jeweiligen Erhebungs-zeitpunkt*	Patientinnen n (%) mit gültigem Fragebogen zum jeweiligen Erhebungs-zeitpunkt
Zyklus 58 Tag 1	50	30 (60,0)	24	17 (70,8)
Zyklus 61 Tag 1	24	15 (62,5)	12	8 (66,7)
Zyklus 64 Tag 1	6	3 (50,0)	6	3 (50,0)
End of treatment	274	210 (76,6)	303	249 (82,2)
* Anzahl der Patientinnen unter Risiko zum jeweiligen Zeitpunkt für den Fragebogen. Abkürzungen: EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23				

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-BR23 Datenschnitt 08. Mai 2019	MONALEESA-2	
	Ribociclib + Letrozol (N = 334)	Placebo + Letrozol (N = 334)
Zeit bis zur Verschlechterung* der Lebensqualität: Körperbild		
Patientinnen mit Ereignis n (%)	99 (29,6)	74 (22,2)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI][#]	58,2 [50,73; 58,22]	n. e. [49,68; n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI][†]	1,23 [0,91; 1,67]	
p-Wert[‡]	0,179	
Zeit bis zur Verschlechterung* der Lebensqualität: Sexuelle Funktion		
Patientinnen mit Ereignis n (%)	43 (12,9)	54 (16,2)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI][#]	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [55,20; n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI][†]	0,68 [0,46; 1,02]	
p-Wert[‡]	0,059	
Zeit bis zur Verschlechterung* der Lebensqualität: Sexueller Genuss**		
Patientinnen mit Ereignis n (%)	9 (2,7)	7 (2,1)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-BR23 Datenschnitt 08. Mai 2019	**MONALEESA-2**	
	Ribociclib + Letrozol (N = 334)	**Placebo + Letrozol (N = 334)**
Median in Monaten [95%-KI][#]	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI][†]	1,22 [0,45; 3,28]	
p-Wert[‡]	0,701	
Zeit bis zur Verschlechterung* der Lebensqualität: Zukunftsperspektive		
Patientinnen mit Ereignis n (%)	55 (16,5)	69 (20,7)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI][#]	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [41,43; n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI][†]	0,63 [0,44; 0,90]	
p-Wert[‡]	0,011	

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

[#] Mediane Zeit bis zum Ereignis und zugehöriges 95%-Konfidenzintervall wurden über die Kaplan-Meier-Methode geschätzt.

[†] Hazard-Ratio basierend auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen gemäß IRT.

[‡] p-Wert aus einem zweiseitigen Log-Rank-Test, stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen gemäß IRT.

** Dem Scoring Manual der EORTC entsprechend wurden für das Item „Sexueller Genuss“ alle Patientinnen zu Monat 0 zensiert, die die vorherige Frage nach einem Vorliegen von sexueller Aktivität mit „überhaupt nicht“ beantwortet hatten [144].

Abkürzungen: EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; RCT: Randomized Controlled Trial

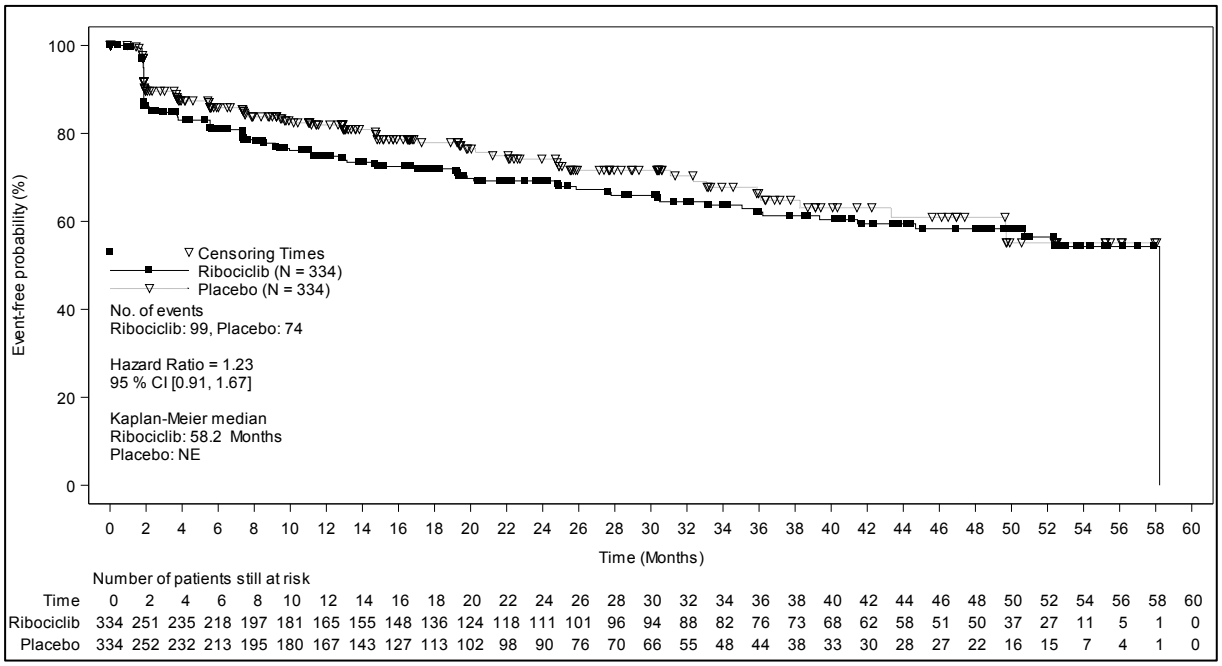


Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23)“: Körperbild aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

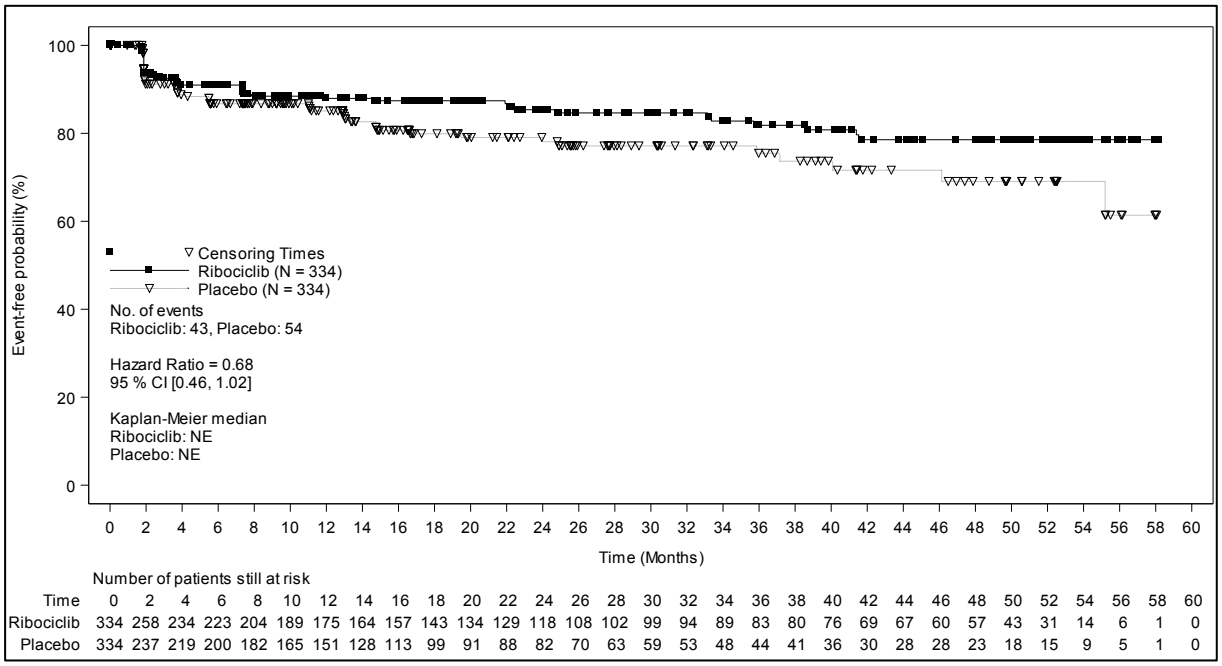


Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23)“: Sexuelle Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

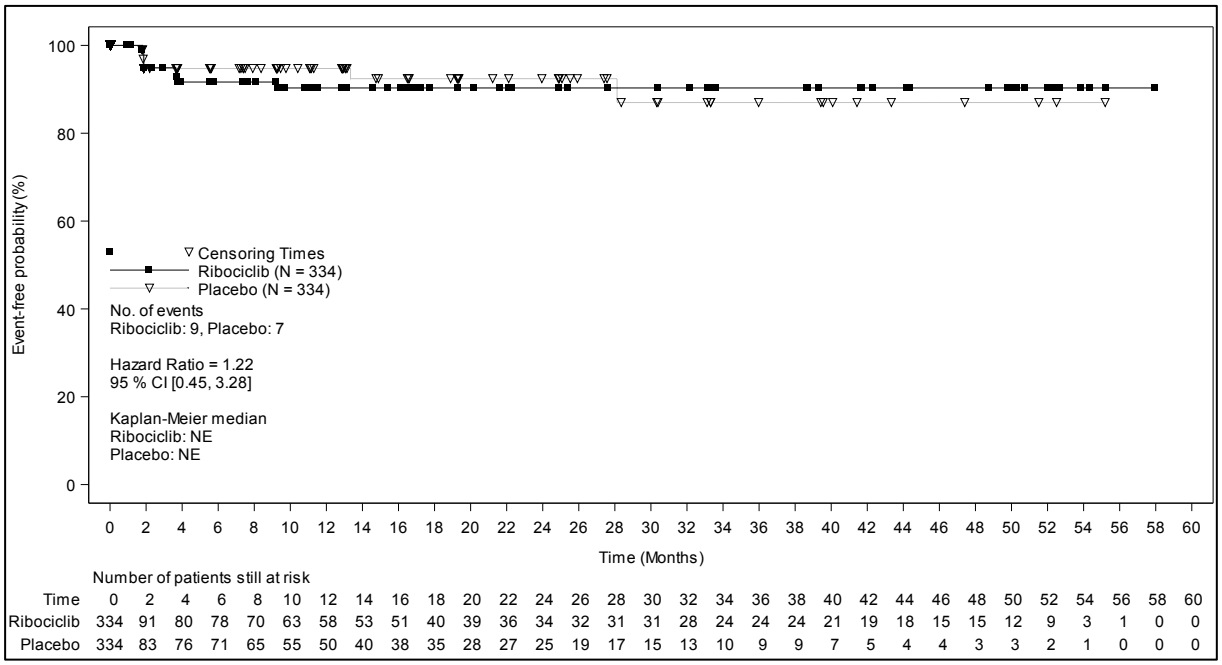


Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23)“: Sexueller Genuss[21] aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

[21] Dem Scoring Manual der EORTC entsprechend wurden für das Item „Sexueller Genuss“ alle Patientinnen zu Monat 0 zensiert, die die vorherige Frage nach einem Vorliegen von sexueller Aktivität mit „überhaupt nicht“ beantwortet hatten [144].

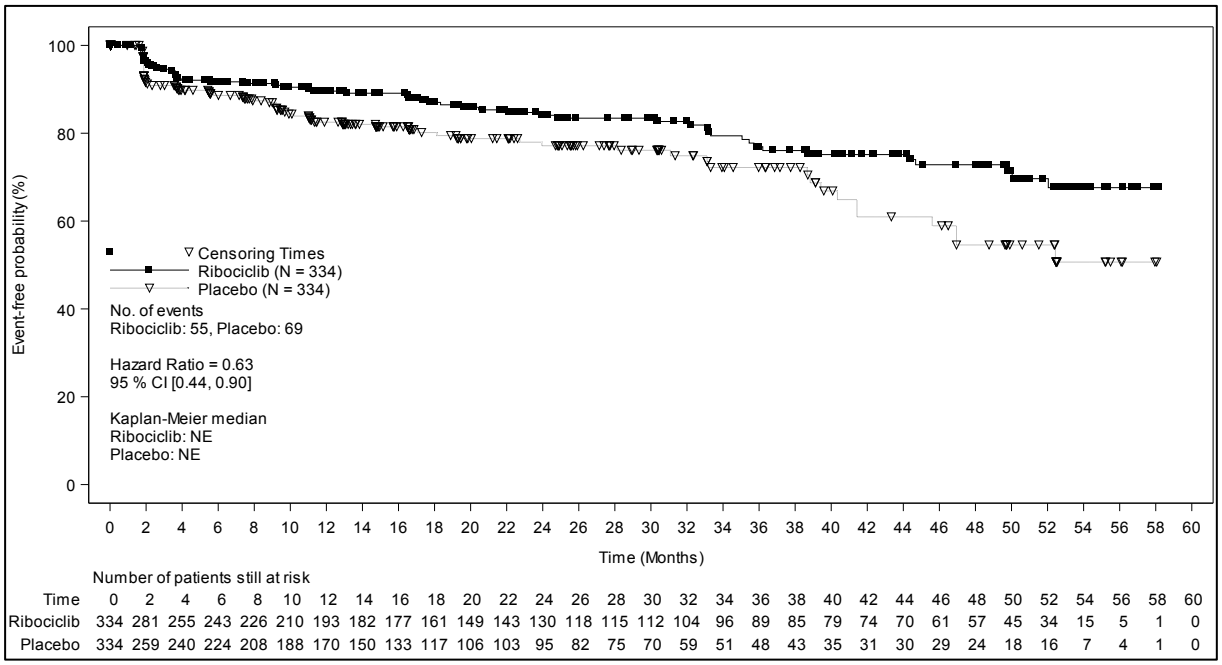


Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23)“: Zukunftsperspektive aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In der Studie MONALEESA-2 wurde, um auch charakteristische Symptome von Brustkrebs-Patientinnen zu erfassen, zusätzlich zum EORTC QLQ-C30 der EORTC QLQ-BR23 eingesetzt. Der EORTC QLQ-BR23 ist ein indikationsspezifisches Ergänzungsmodul zum EORTC QLQ-C30-Fragebogen, über das verschiedene Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Brustkrebspatientinnen erfasst werden. Die einzelnen Skalen des Fragebogens können jeweils Werte von 0 bis 100 annehmen, wobei höhere Werte für eine bessere Lebensqualität stehen [144]. Der Schwellenwert von 10 Punkten für eine klinisch relevante Verschlechterung ist in guter Übereinstimmung mit der Literatur und wurde in einem abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren bereits anerkannt [93, 99, 110].

Wie die Ergebnisse in Tabelle 4-47 zeigen, ergab sich für das Item „Zukunftsperspektive“ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ribociclib + Letrozol gegenüber Placebo + Letrozol (HR = 0,63 [0,44; 0,90]; p = 0,011). Für die anderen der untersuchten Skalen ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, allerdings erfuhren mindestens 70 % der Patientinnen keine Verschlechterung, die Lebensqualität war stabil.

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

das Item „Zukunftsperspektive“ zeigte sich sogar ein Vorteil für Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Placebo + Letrozol.

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 es sich beim vorliegenden Nutzendossier um eine erneute Bewertung der Studie MONALEESA-2 mit einem aktuelleren Datenschnitt handelt und im Rahmen der systematischen Literatur- und Registerrecherche keine weitere relevante Studie identifiziert wurde, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Die Ergebnisse der Studie können auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da ein überwiegender Anteil (über 80 %) der Patientinnen kaukasischer Abstammung ist und sowohl das Alter als auch die Verteilung der Krankheits- und Behandlungscharakteristika die Charakteristika der Zielpopulation im Versorgungsalltag widerspiegelt. Die Mehrzahl der Patientinnen wurden in Zentren in Europa und Nordamerika behandelt (siehe auch Details in Tabelle 4-87 in Anhang 4-E), d. h. in Ländern, in denen die medizinischen Versorgungsstandards hoch und mit denen in Deutschland vergleichbar sind. Im Rahmen der durchgeführten Subgruppenanalysen zeigten sich zudem keine relevanten Effektmodifikationen durch das Merkmal „Rasse“ (asiatisch vs. nicht asiatisch) und auch für die Subgruppe der in Europa bzw. in Nordamerika behandelten Patientinnen ergaben sich keine wesentlich von der Gesamtpopulation abweichenden Ergebnisse (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

4.3.1.3.1.10 Verträglichkeit – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-48: Operationalisierung von „Verträglichkeit“

Studie	Operationalisierung
MONALEESA-2	Der Endpunkt umfasst folgende Operationalisierungen: • Unerwünschte Ereignisse unterschiedlichen Schweregrads – Unerwünschte Ereignisse* – Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4) – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten • Spezifische unerwünschte Ereignisse – Myelosuppression - Neutropenie (CTCAE-Grad 3/4) – Myelosuppression - Leukopenie (CTCAE-Grad 3/4) – Infektionen – Infektionen (CTCAE-Grad 3/4) – Hepatobiliäre Toxizität (CTCAE-Grad 3/4) – Erkrankungen der Leber und der Gallenblase (SOC) 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 bis 30 Tage nach der letzten Behandlung hinsichtlich unerwünschter Ereignisse überwacht. Diese wurden mit Hilfe des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA**) kodiert und nach CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.03) in Bezug auf ihren Schweregrad klassifiziert. Alle Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, wurden in die Analyse eingeschlossen (Sicherheitspopulation). Die ergänzende Darstellung bezüglich „Unerwünschte Ereignisse unterschiedlichen Schweregrads“ nach MedDRA SOC und PT erfolgt in Anhang 4-G. Die ergänzende Darstellung bezüglich „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESIs)“ nach Schweregrad erfolgt in Anhang 4-H.

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

** Für die originale Interims-Analyse mit Datenschnitt 29. Januar 2016 wurde MedDRA in der Version 18.1 verwendet, für den vorliegenden Datenschnitt vom 08. Mai 2019 Version 22.0

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Progesteronrezeptor; 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 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Verträglichkeit“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Operationalisierung: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)						
MONALEESA-2	niedrig	ja	ja	ja	nein*	hoch*
Operationalisierung: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse						
MONALEESA-2	niedrig	ja	ja	ja	nein*	hoch*
Operationalisierung: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten						
MONALEESA-2	niedrig	ja	ja	ja	nein*	hoch*
Operationalisierung: Spezifische unerwünschte Ereignisse						
MONALEESA-2	niedrig	ja	ja	ja	nein*	hoch*

* Die mediane Follow-up-Zeit zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 8. Mai 2019 betrug 21,2 Monate im Ribociclib + Letrozol-Arm und 15,1 Monate im Placebo + Letrozol-Arm. Da bei längerem Behandlungszeitraum mehr unerwünschte Ereignisse auftreten können, führt dies zu einer Verzerrung zuungunsten der Ribociclib-Therapie.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention to treat: RCT: Randomized Controlled Trial

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 + Letrozol-Arm aufgrund der längeren progressionsfreien Zeit relevant über der Behandlungsdauer im Placebo + Letrozol-Arm lag (mediane Follow-up-Zeit für unerwünschte Ereignisse für Ribociclib + Letrozol 21,2 Monate, für Placebo + Letrozol 15,1 Monate), wäre der Vergleich zwischen den beiden Studienarmen alleine auf Basis von Anteilen 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 [145, 146].

Allerdings ist eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der längeren Behandlungs- und Beobachtungsdauer im Ribociclib + Letrozol-Arm 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 + Letrozol führt dies jedoch nicht grundsätzlich zur Herabstufung der Ergebnissicherheit (siehe Abschnitt 4.4.1).

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

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

Die Evaluation der unerwünschten Ereignisse in der Studie MONALEESA-2 erfolgte anhand der Sicherheitspopulation (Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben). Dabei wurden alle unerwünschten Ereignisse, die unter der Therapie mit der Studienmedikation bzw. innerhalb von 30 Tagen nach der Einnahme der letzten Dosis auftraten, mit Hilfe der MedDRA-Terminologie kodiert und unabhängig von ihrem vermuteten Kausalzusammenhang mit der Behandlung dargestellt. Da die mediane Behandlungs- und damit Beobachtungsdauer zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts im Ribociclib + Letrozol-Arm aufgrund der größeren Zahl der Therapieabbrecher in der Kontrollgruppe deutlich über der im Kontrollarm lag (mediane Follow-up-Zeit für unerwünschte Ereignisse 21,2 Monate im Ribociclib + Letrozol-Arm vs. 15,1 Monate im Placebo + Letrozol-Arm), wurde gemäß den Vorgaben der neuen, ab April 2020 geltenden Dossiervorlage [111] für alle Operationalisierungen eine Auswertung der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses mit Hilfe von Überlebenszeitanalysen durchgeführt. Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-31 bis Abbildung 4-40 dargestellt. Neben den Gesamtraten unerwünschter Ereignisse wurden im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung auch spezifische unerwünschte Ereignisse betrachtet. Die Methodik für die Auswahl spezifischer unerwünschter Ereignisse ist ausführlich in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben.

Unerwünschte Ereignisse unterschiedlichen Schweregrads (Gesamtraten)

Tabelle 4-50: Ergebnisse für „Verträglichkeit“: Unerwünschte Ereignisse unterschiedlichen Schweregrads aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Verträglichkeit **Datenschnitt 08. Mai 2019**	**MONALEESA-2**	
	Ribociclib + Letrozol **(N = 334)**	**Placebo + Letrozol** **(N = 330)**
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Unerwünschte Ereignisse		
Patientinnen mit Ereignis n (%)	331 (99,1)	322 (97,6)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis Median in Monaten [95%-KI][#]	0,20 [0,13; 0,26]	0,38 [0,26; 0,46]

Verträglichkeit **Datenschnitt 08. Mai 2019**	**MONALEESA-2** **Ribociclib + Letrozol** **(N = 334)**	 **Placebo + Letrozol** **(N = 330)**
Hazard Ratio [95%-KI][†]	1,62 [1,38; 1,90]	
p-Wert[‡]	< 0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)		
Patientinnen mit Ereignis n (%)	295 (88,3)	139 (42,1)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI][#]	0,95 [n. e.; n. e.]	27,63 [19,35; 37,55]
Hazard Ratio [95%-KI][†]	3,99 [3,25; 4,90]	
p-Wert[‡]	< 0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse		
Patientinnen mit Ereignis n (%)	100 (29,9)	61 (18,5)
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI][#]	n. e. [48,69.; n. e.]	n. e. [52,47; n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI][†]	1,52 [1,11; 2,10]	
p-Wert[‡]	0,009	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch* führten		
Patientinnen mit Ereignis n (%)	66 (19,8)	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][†]	4,08 [2,33; 7,16]	
p-Wert[‡]	< 0,001	

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

[#] Mediane Zeit bis zum Ereignis und zugehöriges 95%-Konfidenzintervall wurden über die Kaplan-Meier-Methode geschätzt.

[†] Hazard-Ratio basierend auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen gemäß IRT.

[‡] p-Wert aus einem zweiseitigen Log-Rank-Test, stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen gemäß IRT.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; RCT: Randomized Controlled Trial

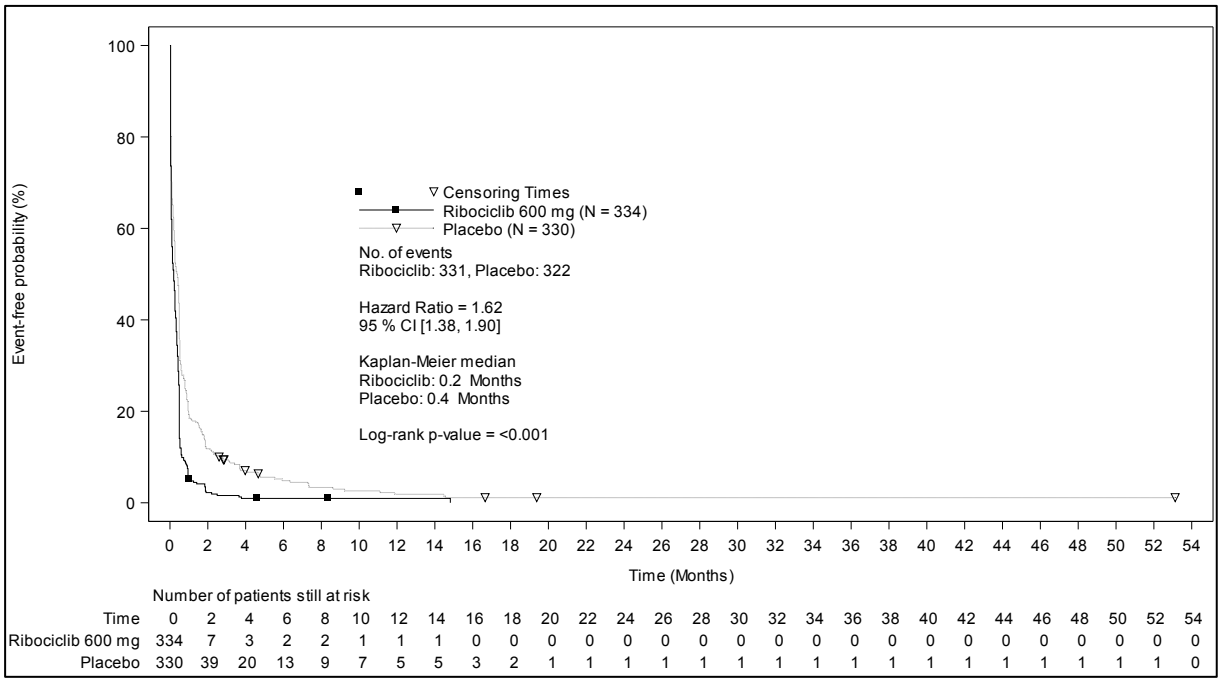


Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit“: Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

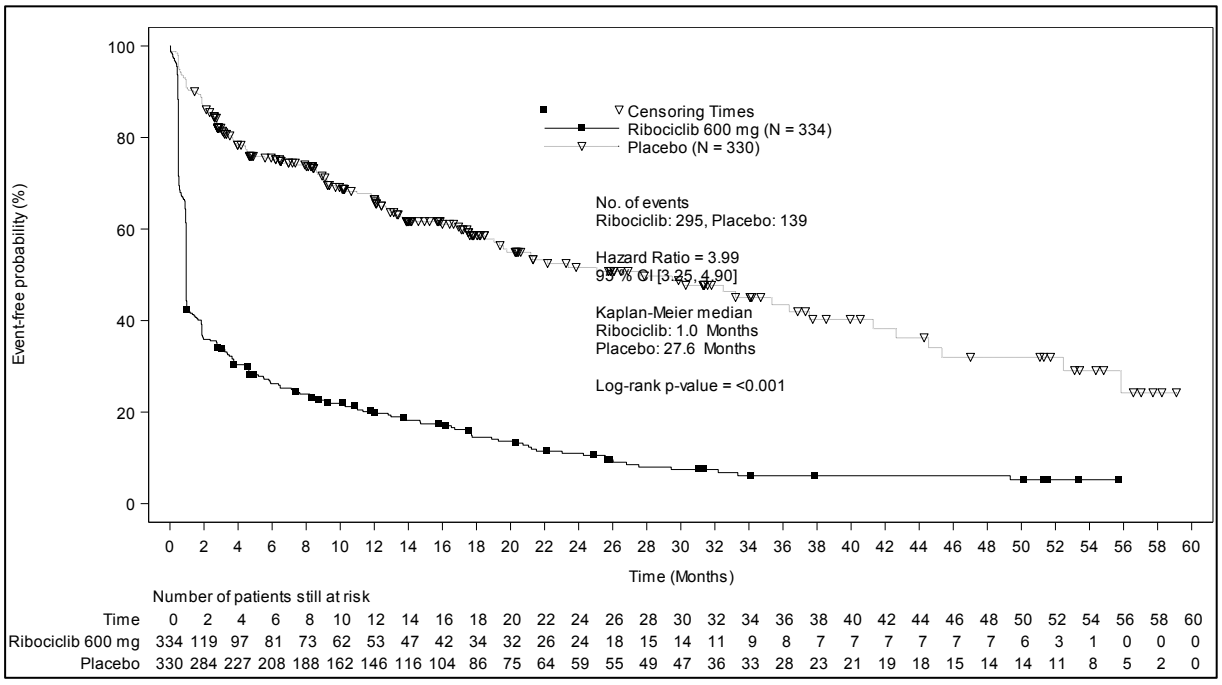


Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit“: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

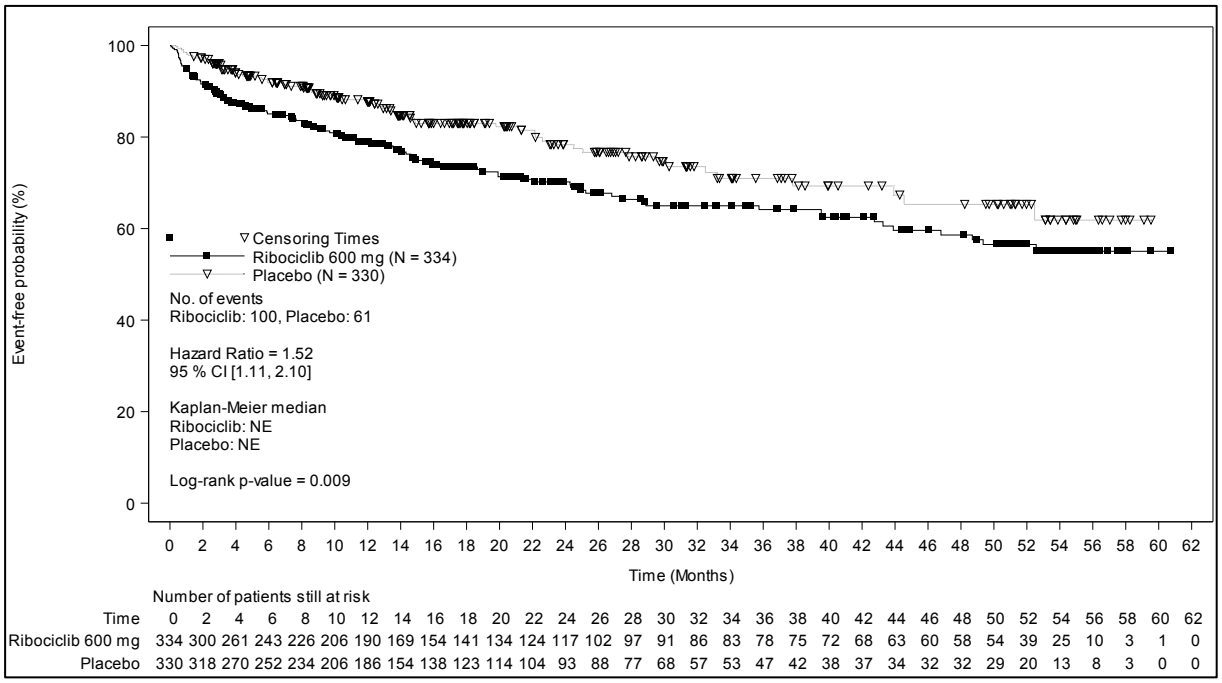


Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit“: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

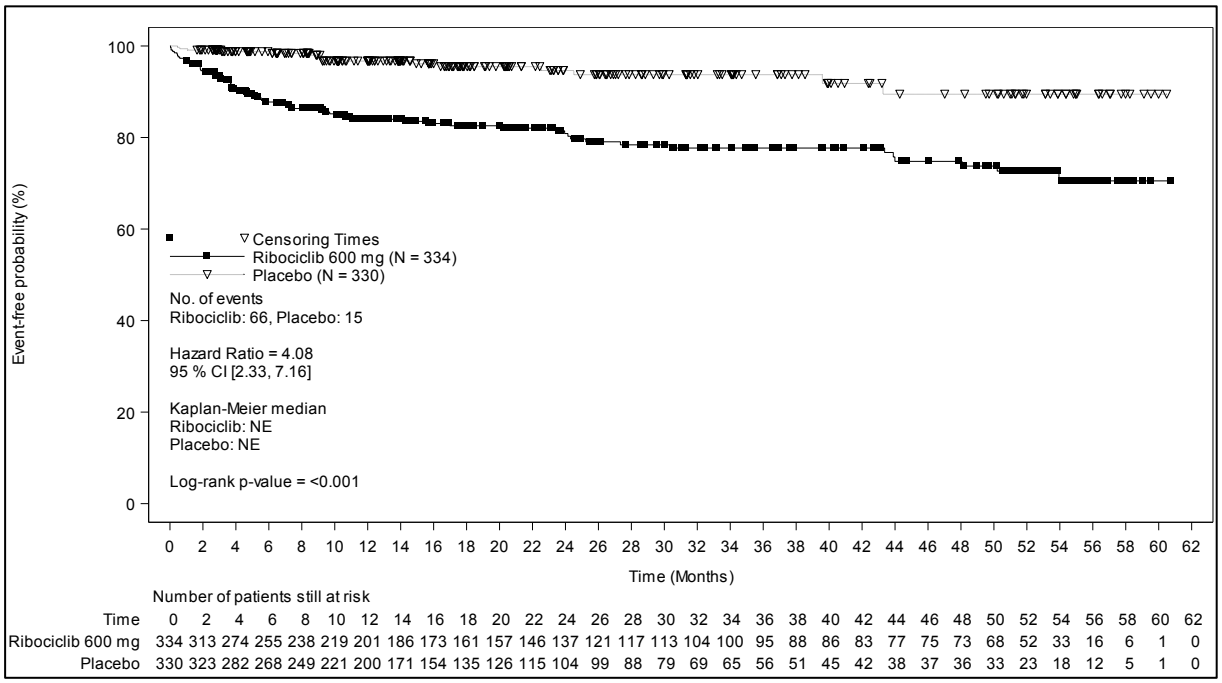


Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit“: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Für nahezu alle Patientinnen in beiden Studienarmen der Studie MONALEESA-2 wurde ein unerwünschtes Ereignis dokumentiert (Ribociclib + Letrozol-Arm: 99,1 %, Placebo + Letrozol-Arm: 97,6 %) (siehe Tabelle 4-50). Die häufigsten unerwünschten Ereignisse im Ribociclib + Letrozol-Arm waren dabei Neutropenie, Übelkeit, Fatigue, Diarrhö, Gelenkschmerz, Alopezie und Erbrechen (siehe Anhang 4-G.5.1). Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, traten unter Ribociclib + Letrozol signifikant früher auf als unter Placebo + Letrozol (HR = 3,99 [3,25; 4,90]; p < 0,001 bzw. HR = 1,52 [1,11; 2,10]; p = 0,009 bzw. HR = 4,08 [2,33; 7,16]; p < 0,001) (siehe Tabelle 4-50).

Der beobachtete Effekt bezüglich schwerer unerwünschter Ereignisse war dabei maßgeblich auf eine Veränderung des Blutbildes (hierbei v.a. Neutropenien) sowie die Erhöhung von Leberwerten zurückzuführen. Die mit Abstand häufigsten unerwünschten Ereignisse der CTCAE-Grade 3 und 4 unter Ribociclib waren „Neutropenie“ (51,8 %), „Neutrophilenzahl erniedrigt“ (17,7 %), „Leukozytenzahl erniedrigt“ (13,5 %) bzw. „Leukopenie“ (9,9 %) sowie „Alaninaminotransferase (ALT) erhöht“ (11,1 %) und „Aspartataminotransferase (AST) erhöht“ (6,3 %) (siehe Anhang 4-G.6.1). Im Placebo + Letrozol-Arm traten diese Ereignisse dagegen nur vereinzelt auf. Dementsprechend wird die Differenz bei der Gesamtrate der Grad-3/4-Ereignisse (88,3 % im Ribociclib + Letrozol-Arm vs. 42,1 % im Placebo + Letrozol-Arm) maßgeblich durch diese Laborbefunde bestimmt (vgl. auch Auswertungen zu spezifischen unerwünschten Ereignissen in Tabelle 4-51 und Diskussion darunter). Auch der häufigste Grund für einen Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen unter Ribociclib + Letrozol war die Veränderung von Laborparametern: hier waren vor allem erhöhte Laborwerte zur ALT (16 Patientinnen, 4,8 %) und/oder zur AST (10 Patientinnen, 3,0 %) ursächlich. Mit Ausnahme von Erbrechen, das bei 8 Patientinnen (2,4 %) als Grund für den Therapieabbruch angegeben wurde, waren alle übrigen Ereignisse, die zu einem Therapieabbruch führten, Einzelfälle mit ≤ 3 Fällen pro Ereignis (siehe Anhang 4-G.8.1).

In der folgenden Tabelle 4-51 sind die Ergebnisse der spezifischen unerwünschten Ereignisse dargestellt.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für „Verträglichkeit“: Spezifische unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Verträglichkeit **Datenschnitt 8. Mai 2019**	**MONALEESA-2**	
	Ribociclib + Letrozol **(N = 334)**	**Placebo + Letrozol** **(N = 330)**
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Myelosuppression - Neutropenie (CTCAE-Grad 3/4)		
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Patientinnen mit Ereignis n (%)	212 (63,5)	4 (1,2)
Median in Monaten [95%-KI][#]	4,60 [1,87; 7,39]	n. e. [n. e.; n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI][†]	80,74 [30,03; 217,12]	
p-Wert[‡]	< 0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Myelosuppression - Leukopenie (CTCAE-Grad 3/4)		
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Patientinnen mit Ereignis n (%)	83 (24,9)	4 (1,2)
Median in Monaten [95%-KI][#]	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI][†]	22,95 [8,41; 62,60]	
p-Wert[‡]	< 0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Infektionen		
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Patientinnen mit Ereignis n (%)	197 (59,0)	171 (51,8)
Median in Monaten [95%-KI][#]	8,18 [6,44; 11,47]	12,91 [10,22; 17,25]
Hazard Ratio [95%-KI][†]	1,22 [0,99; 1,50]	
p-Wert[‡]	0,056	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Infektionen (CTCAE-Grad 3/4)		
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Patientinnen mit Ereignis n (%)	29 (8,7)	12 (3,6)
Median in Monaten [95%-KI][#]	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI][†]	2,13 [1,08; 4,18]	
p-Wert[‡]	0,024	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Hepatobiliäre Toxizität (CTCAE-Grad 3/4)		
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Patientinnen mit Ereignis n (%)	46 (13,8)	16 (4,8)
Median in Monaten [95%-KI][#]	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI][†]	2,76 [1,56; 4,88]	
p-Wert[‡]	< 0,001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen der Leber und der Gallenblase (SOC)		
Schätzer für Zeit bis zum Ereignis		
Patientinnen mit Ereignis n (%)	17 (5,1)	13 (3,9)
Median in Monaten [95%-KI][#]	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI][†]	1,19 [0,57; 2,44]	

Verträglichkeit **Datenschnitt 8. Mai 2019**	**MONALEESA-2**	
	Ribociclib + Letrozol **(N = 334)**	**Placebo + Letrozol** **(N = 330)**
p-Wert‡	0,645	

Mediane Zeit bis zum Ereignis und zugehöriges 95%-Konfidenzintervall wurden über die Kaplan-Meier-Methode geschätzt.

† Hazard-Ratio basierend auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen gemäß IRT.

‡ p-Wert aus einem zweiseitigen Log-Rank-Test, stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen gemäß IRT.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht: RCT: Randomized Controlled Trial

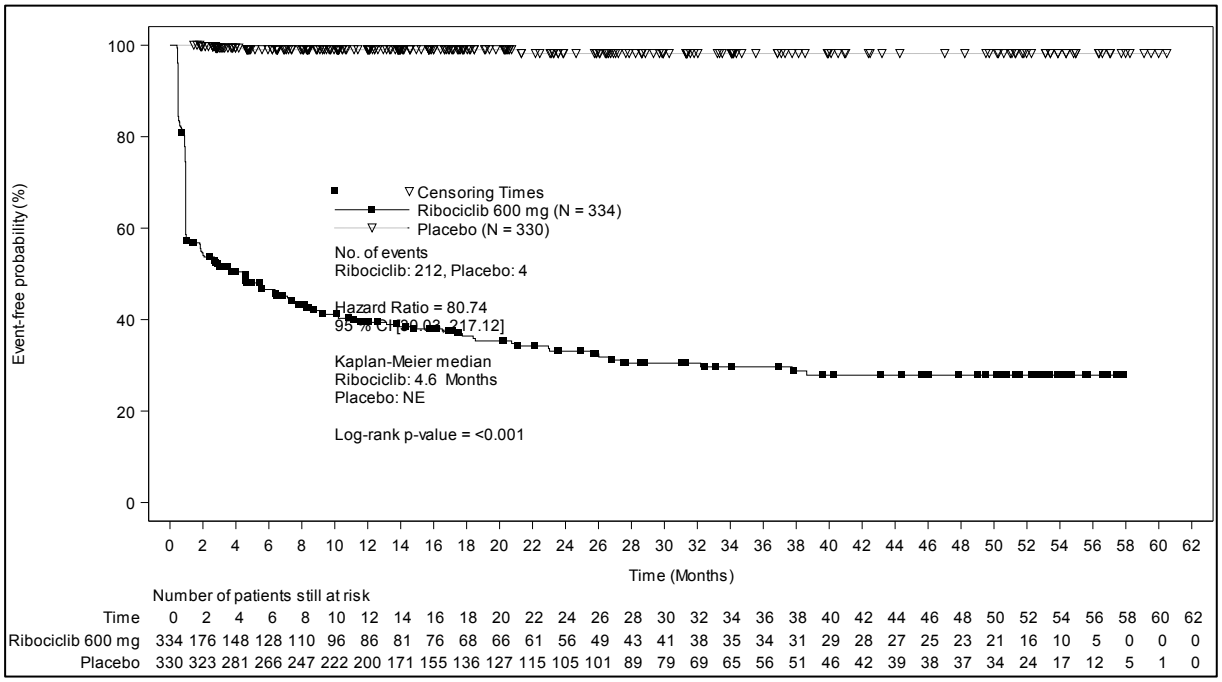


Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit“: Myelosuppression - Neutropenie (CTCAE-Grad 3/4) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

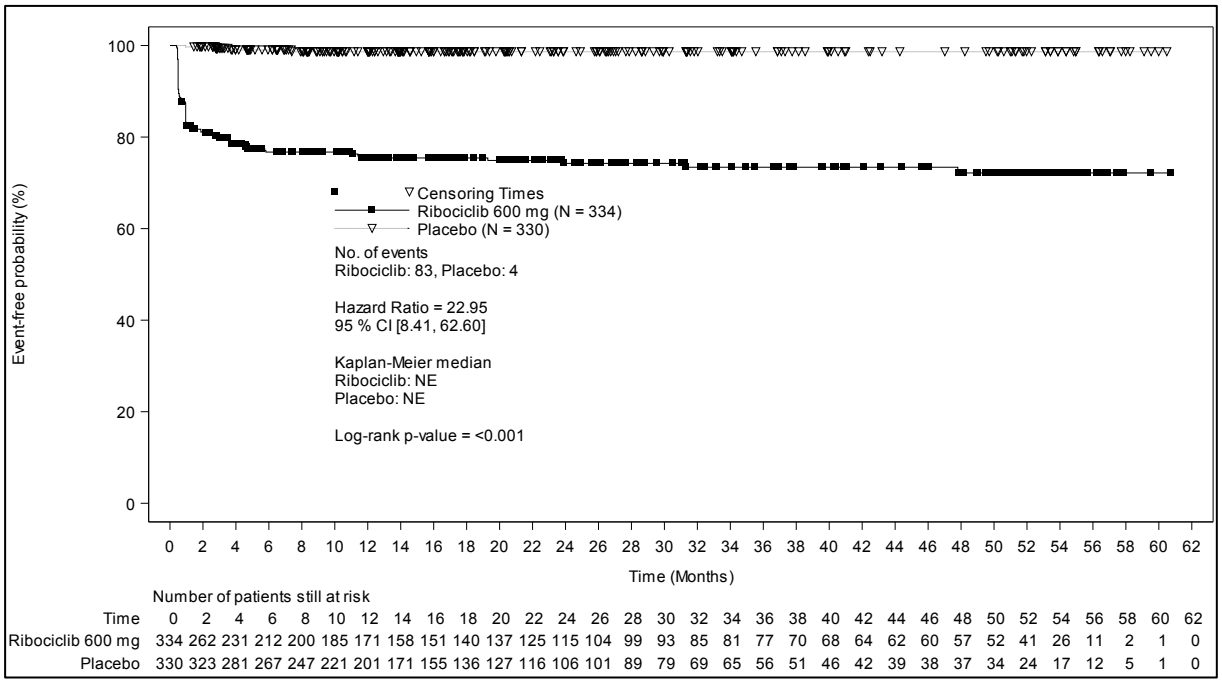


Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit“: Myelosuppression - Leukopenie (CTCAE-Grad 3/4) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

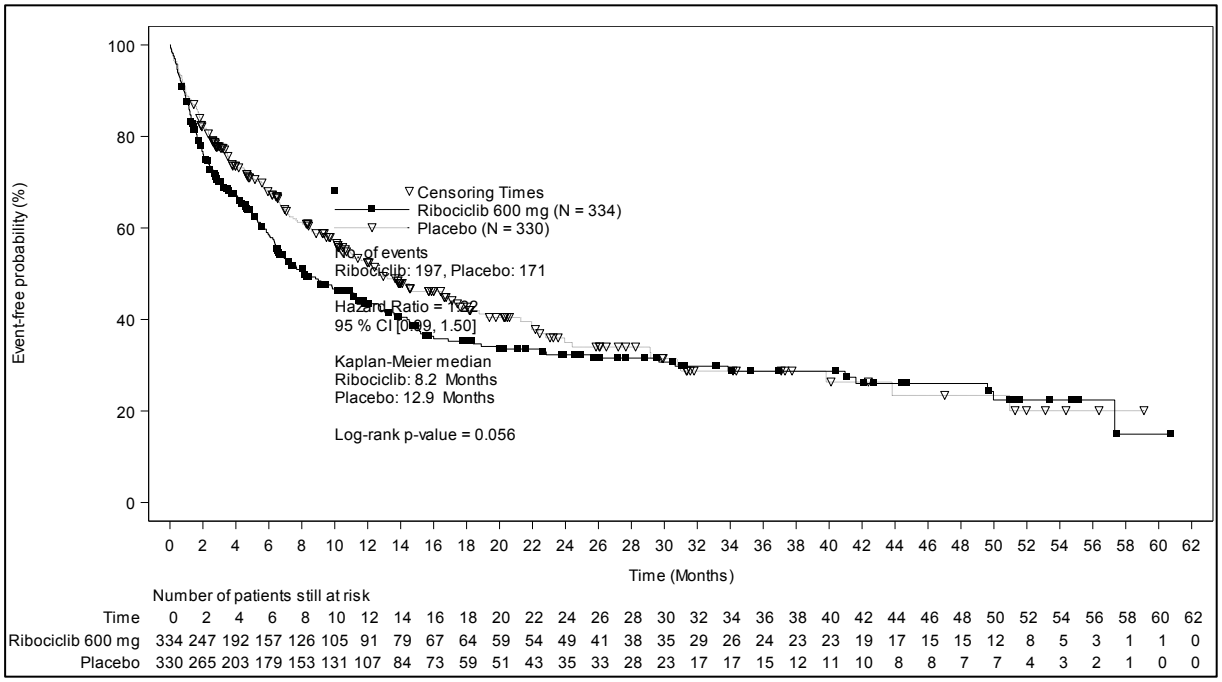


Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit“: Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

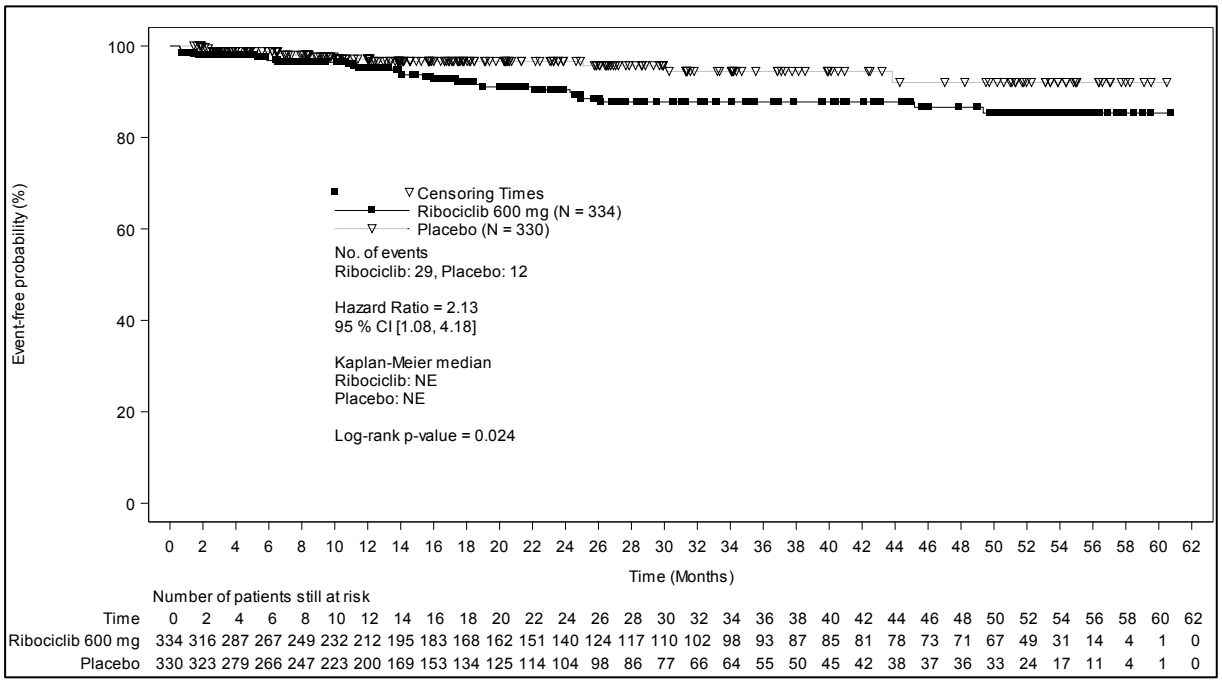


Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit“: Infektionen (CTCAE-Grad 3/4) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

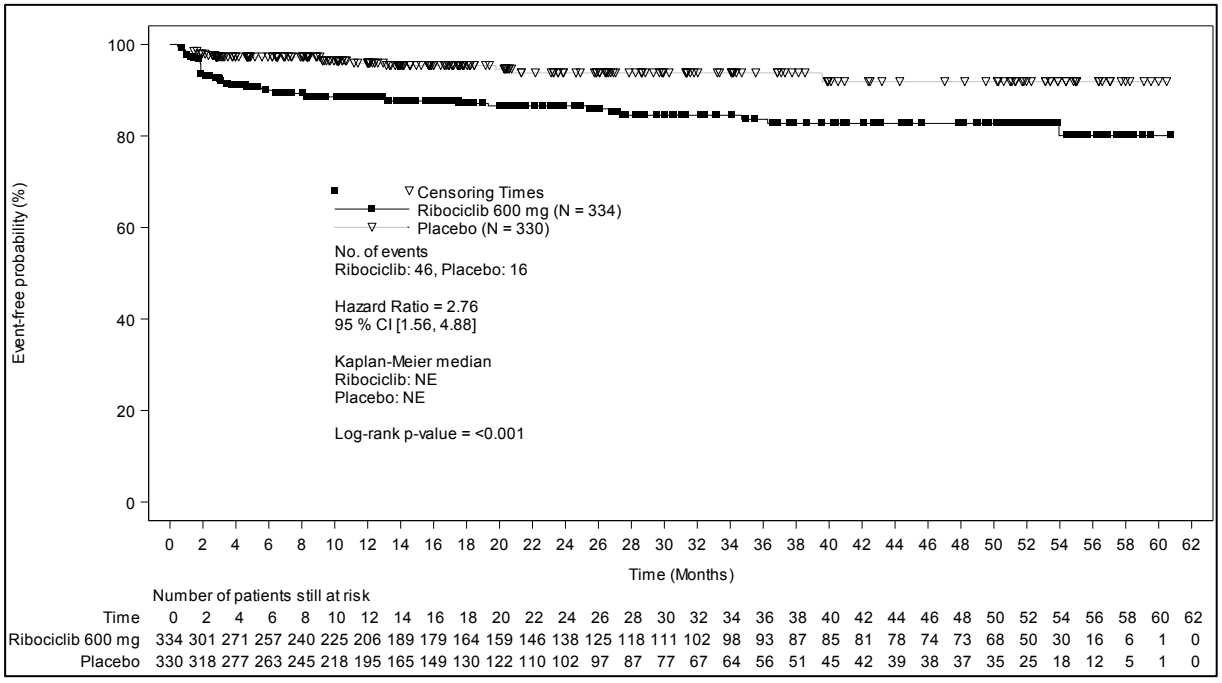


Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit“: Hepatobiliäre Toxizität (CTCAE-Grad 3/4) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

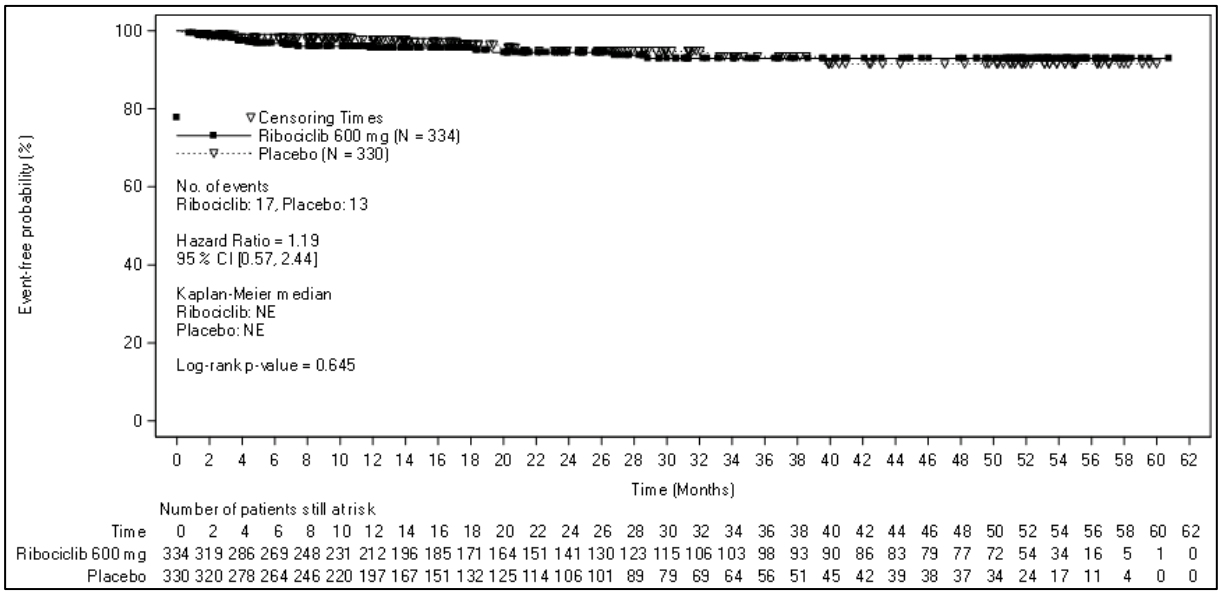


Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit“: Erkrankungen der Leber und der Gallenblase (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Myelosuppression (Neutropenie, Leukopenie) und mögliche Folgen

Wie bereits erwähnt, lassen sich Unterschiede bei den Gesamtraten unerwünschter Ereignisse überwiegend auf die unter Ribociclib auftretenden Blutbildveränderungen – insbesondere Neutropenien sowie (in geringerem Umfang) Leukopenien – zurückführen. Dies spiegelt sich auch bei der Auswertung spezifischer unerwünschter Ereignisse wider: So zeigte sich für die beiden AESI-Kategorien „Myelosuppression – Neutropenie (CTCAE-Grad 3/4)“ und „Myelosuppression – Leukopenie (CTCAE-Grad 3/4)“ jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ribociclib + Letrozol (HR = 80,74 [30,03; 217,12]; p < 0,001 bzw. HR = 22,95 [8,41; 62,60]; p < 0,001) (siehe Tabelle 4-51).

Sowohl Neutropenien als auch Leukopenien werden mittels labortechnischer Verfahren diagnostiziert und sind für die Patientinnen nicht unmittelbar wahrnehmbar. Beide Ereignisse sind somit zunächst Laborbefunde, die für die Patientin erst dann direkt spürbar werden, wenn entweder Fieber auftritt oder die Immunabwehr so stark geschwächt ist, dass es vermehrt zu Infektionen kommt [147]. Febrile Neutropenien traten im Ribociclib + Letrozol-Arm jedoch nur bei 4 Patientinnen[22] (1,2 %) auf, waren in allen Fällen wieder vollständig reversibel und führten bei keiner Patientin zu einem Therapieabbruch (siehe Anhang 4-G.8.1). Da febrile Neutropenien in der Regel zu Beginn einer myelosuppressiven Therapie auftreten [148], lässt sich das Risiko mit den vorliegenden Daten – insbesondere auf Basis des nun vorliegenden neuen Datenschnitts – ausreichend abschätzen. Tatsächlich traten alle Fälle bereits vor Schluss

[22] Im Studienbericht zur Interimsanalyse [27] waren 5 Fälle (entsprechend 1,5%) aufgeführt. Einer dieser Fälle ging jedoch nicht mit Fieber einher, so dass im Nachgang eine Klassifizierung als „afebril“ stattfand.

der Datenbank für die Primäranalyse im Januar 2016 auf, in der zusätzlichen Nachbeobachtungszeit bis Mai 2019 wurde kein zusätzlicher Fall dokumentiert [71].

Auch eine relevante Häufung von Infektionen, die als Folge einer Myelosuppression auftreten können, wurde unter Ribociclib nicht beobachtet. In Bezug auf die AESI-Kategorie „Infektionen" zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR = 1,22 [0,99; 1,50]; p = 0,056) (siehe Tabelle 4-51). Infektionen der CTCAE-Grade 3/4 traten unter Ribociclib zwar geringfügig häufiger auf als unter Placebo + Letrozol (HR = 2,13 [1,08; 4,18]; p = 0,024), allerdings waren diese mit 8,7 % im Ribociclib + Letrozol-Arm bzw. 3,6 % im Placebo + Letrozol-Arm insgesamt nur selten (siehe Tabelle 4-51). In Bezug auf schwerwiegende Ereignisse der AESI-Kategorie „Infektionen" konnte dieser Effekt außerdem nicht bestätigt werden (HR = 1,59 [0,76; 3,32]; p = 0,215) (siehe Anhang 4-H.1). Die am häufigsten berichteten Infektionen waren Entzündungen der Nase und des Rachens (Nasopharyngitis), Infektionen der oberen Atemwege und Harnwegsinfekte [71]. Lediglich drei Patientinnen (0,9 %) beendeten aufgrund einer Infektion die Behandlung mit Ribociclib (siehe Anhang 4-G.4.1).

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 [43]. Eine Behandlung mit Kolonie-stimulierenden Faktoren wurde in der Studie MONALEESA-2 lediglich bei 8,6 % der Patientinnen im Ribociclib + Letrozol-Arm durchgeführt [71]. Generell sind die durch Ribociclib ausgelösten Neutropenien transient und durch einfache Maßnahmen wie Dosismodifikationen oder Therapieunterbrechungen reversibel, entsprechende Vorgaben zur Vorgehensweise können der Fachinformation entnommen werden [8]. Typischerweise treten sie in den ersten vier Wochen unter der Behandlung auf, nach Dosismodifikation oder Unterbrechung der Therapie kommt es aber im Median innerhalb von 12 Tagen wieder zu einer Verbesserung auf einen CTCAE-Grad 2 oder besser, so dass ein Fortsetzen der Therapie in der Regel problemlos möglich ist [1, 8]. Tatsächlich führten Neutropenien in der Studie MONALEESA-2 nur bei 3 Patientinnen (0,9 %) zum Abbruch der Therapie (siehe Anhang 4-G.8.1).

Damit unterscheidet sich die durch Ribociclib ausgelöste Myelosuppression grundlegend von der durch eine zytotoxische Chemotherapie bewirkten. Ursache hierfür ist der unterschiedliche Pathomechanismus: Während klassische Chemotherapien zur Apoptose hämatopoetischer Stammzellen führen, bewirken CDK4/6-Inhibitoren wie Ribociclib lediglich einen Zellzyklusarrest, der nach Entzug oder Dosismodifikation des Wirkstoffs wieder vollständig reversibel ist [69]. Dementsprechend war die Inzidenz febriler Neutropenien als schwerwiegende Komplikation einer höhergradigen Neutropenie mit 1,2 % unter Ribociclib deutlich niedriger als unter myelosuppressiven Chemotherapien, unter denen Inzidenzen von 13 – 21 % berichtet werden [68]. Auch eine prophylaktische Gabe von G-CSF (Granulozyten-Kolonie-stimulieren-

den Faktoren), die bei der Behandlung mit zytotoxischen Chemotherapien – in Abhängigkeit von der Risikosituation – zur Verringerung der Inzidenz febriler Neutropenien empfohlen wird [31], ist unter der Behandlung mit Ribociclib deshalb nicht notwendig [8]. Anders als bei Chemotherapien entsteht bei CDK4/6-Inhibitoren wie Ribociclib im Verlauf der Therapie auch keine kumulative Toxizität [69, 70].

Hepatobiliäre unerwünschte Ereignisse

Für die im Rahmen spezifischer unerwünschter Ereignisse untersuchte AESI-Gruppe „Hepatobiliäre Toxizität (CTCAE-Grad 3/4)“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ribociclib + Letrozol (HR = 2,76 [1,56; 4,88]; p < 0,001) (siehe Tabelle 4-51). Die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen waren dabei im Wesentlichen auf erhöhte ALT- und AST-Werte zurückzuführen [71], die zusammen mit verminderten Neutrophilen- und Leukozytenzahlen zu den Unterschieden bei den Gesamtraten unerwünschter Ereignisse beitragen (siehe oben).

Eine Erhöhung der Leberwerte ist für die betroffenen Patientinnen nicht direkt spürbar, kann jedoch als Indikator für eine Störung der Leberfunktion gewertet werden. Insgesamt wurden im Studienbericht für den Datenschnitt im Januar 2016 [27] für 4 Patientinnen die Kriterien für eine mögliche Leberschädigung entsprechend der Definition nach Hy’s Law als erfüllt angesehen [149, 150]. In allen Fällen normalisierten sich die Werte aber durch Absetzen der Therapie ohne weitere Maßnahmen [150]. Zum vorliegend betrachteten Datenschnitt wurden keine neuen Hy’s-Law-Fälle dokumentiert [151]. Auch Ereignisse der Systemorganklasse „Erkrankungen der Leber und der Gallenblase“, die im Gegensatz zur AESI-Gruppe „Hepatobiliäre Toxizität“ ausschließlich die für die Patientinnen direkt spürbaren Folgen der Hepatotoxizität erfasst, waren in beiden Studienarmen selten (5,1 % vs. 3,9 %). Ein statistisch signifikanter Unterschied war nicht festzustellen (HR = 1,19 [0,57; 2,44]; p = 0,645) (siehe Tabelle 4-51).

Auswirkungen auf Gesundheitszustand und Lebensqualität

In der Studie MONALEESA-2 wurden der Gesundheitszustand und die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit Hilfe der Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23 und EQ-5D umfassend erhoben. Statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Ribociclib + Letrozol wurden jedoch nicht beobachtet, die Nebenwirkungen von Ribociclib + Letrozol führten im Vergleich zu Placebo + Letrozol also nicht zu einer Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des Gesundheitszustandes (siehe Abschnitte 4.3.1.3.1.7 bis 4.3.1.3.1.9). Im Gegenteil, für die Lebensqualitäts-Skala „Zukunftsperspektive“ des QLQ-BR23 zeigte sich sogar ein statistisch signifikanter Vorteil für Ribociclib + Letrozol gegenüber Placebo + Letrozol (HR = 0,63 [0,44; 0,90]; p = 0,011) (siehe Tabelle 4-47). Für das QLQ-BR23-Item „Nebenwirkungen der systemischen Therapie“, das die von den Patientinnen selbst wahrnehmbaren Einflüsse der Nebenwirkungen abbildet, zeigte

sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ribociclib + Letrozol und Placebo + Letrozol (HR = 1,14 [0,90; 1,44]; p = 0,292) (siehe Tabelle 4-35). Tatsächlich bestätigen auch medizinische Experten mit umfangreicher Erfahrung bei der Behandlung von Brustkrebspatientinnen wie z.B. Vertreter der Deutschen Gesellschaft für Senologie (DGS), dass die Lebensqualität der Patientinnen nach ihrer Praxiserfahrung unter der Ribociclib-Therapie nicht durch Nebenwirkungen eingeschränkt wird [1].

Zusammenfassung

In Bezug auf die Gesamtrate schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4), schwerwiegender unerwünschter Ereignisse sowie unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Ribociclib + Letrozol gegenüber Placebo + Letrozol. Diese Unterschiede wurden maßgeblich durch eine Veränderung des Blutbildes (hierbei v.a. Neutropenien), auf die auch IQWiG und G-BA im Rahmen der letzten Nutzenbewertung von Ribociclib im Jahr 2019 abgestellt haben, sowie die Erhöhung von Leberwerten bedingt.

Da die Wirkung von Ribociclib nicht wie bei einer Chemotherapie auf einer unspezifischen Zytotoxizität beruht, sondern auf einem reversiblen Eingriff in den Zellzyklus, sind diese Ereignisse in der Regel innerhalb kurzer Zeit durch Dosismodifikationen/-unterbrechungen reversibel und haben deshalb für die Patientinnen kaum spürbare Konsequenzen. Febrile Neutropenien, die schwerwiegendste Komplikation einer höhergradigen Neutropenie, waren unter Ribociclib im Vergleich zu den unter einer zytotoxischen Chemotherapie beobachteten Inzidenzen nur sehr selten. Auch in Bezug auf Infektionen oder Erkrankungen der Leber oder Gallenblase, die als Folge der beschriebenen Laborwertveränderungen auftreten können, zeigten sich keine oder nur geringe Unterschiede zuungunsten von Ribociclib + Letrozol. Insbesondere führten die unerwünschten Ereignisse unter Ribociclib + Letrozol nicht zu einer Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des allgemeinen Gesundheitszustandes. Im Gegenteil, für die QLQ-BR23-Skala „Zukunftsperspektive“ zeigte sich sogar ein statistisch signifikanter Vorteil für Ribociclib + Letrozol. Dementsprechend haben auch behandelnde Ärzte und Vertreter der Fachgesellschaften wiederholt betont, dass die das Nebenwirkungsprofil von Ribociclib bestimmenden Laborwertveränderungen, insbesondere die seitens G-BA und IQWiG besonders hervorgehobenen Neutropenien, für die Patientinnen nicht spürbar sind, im Praxisalltag sehr gut kontrolliert werden können und nur selten zu klinisch relevanten Problemen führen [1, 2, 6, 7]. Insgesamt werden die Nebenwirkungen somit als bedeutsam, aber überwiegend als transient und gut 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 es sich beim vorliegenden Nutzendossier um eine erneute Bewertung der Studie MONALEESA-2 mit einem aktuelleren Datenschnitt handelt und im Rahmen der systematischen Literatur- und Registerrecherche keine weitere relevante Studie identifiziert wurde, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Die Ergebnisse der Studie können auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da ein überwiegender Anteil (über 80 %) der Patientinnen kaukasischer Abstammung ist und sowohl das Alter als auch die Verteilung der Krankheits- und Behandlungscharakteristika die Charakteristika der Zielpopulation im Versorgungsalltag widerspiegelt. Die Mehrzahl der Patientinnen wurden in Zentren in Europa und Nordamerika behandelt (siehe auch Details in Tabelle 4-87 in Anhang 4-E), d. h. in Ländern, in denen die medizinischen Versorgungsstandards hoch und mit denen in Deutschland vergleichbar sind. Im Rahmen der durchgeführten Subgruppenanalysen zeigten sich zudem keine relevanten Effektmodifikationen durch das Merkmal „Rasse“ (asiatisch vs. nicht asiatisch) und auch für die Subgruppe der in Europa bzw. in Nordamerika behandelten Patientinnen ergaben sich keine wesentlich von der Gesamtpopulation abweichenden Ergebnisse (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

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

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

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

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden Subgruppenanalysen zu den betrachteten Endpunkten gemäß Abschnitt 4.2.5.5 durchgeführt. Die Rationale für die Einteilung der Subgruppen (Cut-off-Werte) ist ebenfalls im Methodik-Teil unter Abschnitt 4.2.5.5 im Detail ausgeführt.

In den folgenden Abschnitten (Abschnitt 4.3.1.3.2.1 bis 4.3.1.3.2.10) wurden für die untersuchten Endpunkte zunächst die p-Werte der Interaktionstests in einer Tabelle zusammengefasst. Im Anschluss daran wurden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Vorgehensweise jeweils für Subgruppenanalysen mit einem Interaktions-p-Wert von < 0,05 die Ergebnisse in den einzelnen Subgruppen tabellarisch dargestellt, wenn zumindest in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter Effekt vorlag.

Eine zusammenfassende Diskussion der Subgruppenergebnisse findet sich in Abschnitt 4.3.1.3.2.11.

Ergänzend wurden Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Verträglichkeit“ für „Unerwünschte Ereignisse unterschiedlichen Schweregrads nach MedDRA SOC und PT“ (siehe Anhang 4-G) und „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)“ (siehe Anhang 4-H) dargestellt. Die Auswertung orientierte sich dabei an der ab April 2020 geltenden neuen Dossiervorlage [111].

Da es sich beim vorliegenden Nutzendossier um eine erneute Bewertung der Studie MONALEESA-2 mit einem aktuelleren Datenschnitt handelt und im Rahmen der

systematischen Literatur- und Registerrecherche keine weitere relevante Studie identifiziert wurde, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen zum Gesamtüberleben – RCT

Tabelle 4-52: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Interaktionstest (p-Wert)*
Gesamtüberleben	
Region (Europa vs. andere)	0,939
Leber- und/oder Lungenmetastasen (nein vs. ja)[#]	0,125
Baseline ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)[#]	0,968
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)[#]	0,142
Rasse (asiatisch vs. nicht asiatisch)[#]	0,643
Vorherige adjuvante oder neoadjuvante Chemotherapie (nein vs. ja)[#]	0,901
Progesteron-Rezeptor-Status (+ vs. -)[#]	0,175
Östrogen-Rezeptor und Progesteron-Rezeptor-Status (++ vs. andere)[#]	0,128
Geographische Region (Europa vs. Nordamerika vs. Asien vs. Lateinamerika vs. andere)[#]	0,661
Anzahl an Metastasen-Lokalisationen (< 3 vs. ≥ 3)[#]	0,975
Lebermetastasen (nein vs. ja)[#]	0,604
Lungenmetastasen (nein vs. ja)[#]	0,154
Krankheitsfreies Intervall (De novo vs. Non de novo)[#]	0,070
Ausschließlich Knochenläsionen (nein vs. ja)[#]	0,399
Hormonale Therapie im adjuvanten Setting (Tamoxifen vs. NSAI und andere vs. keine)[#]	0,989
Ki67 (≤ 14 % vs. > 14 %)[#]	0,745
Cyclin D1 (≤ Median vs. > Median)[#]	0,809
Total Rb über H-Score (niedrig (< 100) vs. hoch (≥ 100))[#]	0,680
p16 mRNA über Nanostring (≤ Median vs. > Median)[#]	0,643
p16-Protein über H-Score (hoch (< 50) vs. mittel (≥ 50 - < 150) vs. niedrig (≥ 150))[#]	0,966
* Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal im Modell [#] a priori geplante Subgruppenanalyse, siehe Abschnitt 4.2.5.5 Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; NSAI: Nonsteroidal Aromatase Inhibitors; mRNA: messenger Ribonukleinsäure; Rb: Retinoblastom	

4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen zum Progressionsfreies Überleben (PFS) – RCT

Tabelle 4-53: Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (PFS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Interaktionstest (p-Wert)*
Progressionsfreies Überleben (PFS)	
Region (Europa vs. andere)	0,775
Leber- und/oder Lungenmetastasen (nein vs. ja)[#]	0,904
Baseline ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)[#]	0,959
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)[#]	0,301
Rasse (asiatisch vs. nicht asiatisch)[#]	0,305
Vorherige adjuvante oder neoadjuvante Chemotherapie (nein vs. ja)[#]	0,397
Progesteron-Rezeptor-Status (+ vs. -)[#]	0,124
Östrogen-Rezeptor und Progesteron-Rezeptor-Status (++ vs. andere)[#]	0,133
Geographische Region (Europa vs. Nordamerika vs. Asien vs. Lateinamerika vs. andere)[#]	**0,019**
Anzahl an Metastasen-Lokalisationen (< 3 vs. ≥ 3)[#]	0,412
Lebermetastasen (nein vs. ja)[#]	0,457
Lungenmetastasen (nein vs. ja)[#]	0,908
Krankheitsfreies Intervall (De novo vs. Non de novo)[#]	0,448
Ausschließlich Knochenläsionen (nein vs. ja)[#]	0,737
Hormonale Therapie im adjuvanten Setting (Tamoxifen vs. NSAI und andere vs. keine)[#]	0,586
Ki67 (≤ 14 % vs. > 14 %)[#]	0,418
Cyclin D1 (≤ Median vs. > Median)[#]	0,922
Total Rb über H-Score (niedrig (< 100) vs. hoch (≥ 100))[#]	0,947
p16 mRNA über Nanostring (≤ Median vs. > Median)[#]	0,941
p16-Protein über H-Score (hoch (< 50) vs. mittel (≥ 50 - < 150) vs. niedrig (≥ 150))[#]	0,282

* Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal im Modell

[#] a priori geplante Subgruppenanalyse, siehe Abschnitt 4.2.5.5

Subgruppenanalysen, für die die Ergebnisse auf Subgruppenebene dargestellt werden, sind **fett** markiert

Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; NSAI: Nonsteroidal Aromatase Inhibitors; mRNA: messenger Ribonukleinsäure; Rb: Retinoblastom

Tabelle 4-54: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (PFS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Progressionsfreies Überleben (PFS)	**MONALEESA-2**									
Datenschnitt: 08. Mai 2019	**Ribociclib + Letrozol**	**Placebo + Letrozol**	**Ribociclib + Letrozol**	**Placebo + Letrozol**	**Ribociclib + Letrozol**	**Placebo + Letrozol**	**Ribociclib + Letrozol**	**Placebo + Letrozol**	**Ribociclib + Letrozol**	**Placebo + Letrozol**
Geographische Region	**Asien**		**Europa**		**Lateinamerika**		**Nordamerika**		**Andere**	
Zahl der Patientinnen (N)	35	33	150	146	7	7	108	121	34	27
Patientinnen mit Ereignis n (%)	20 (57,1)	31 (93,9)	91 (60,7)	114 (78,1)	6 (85,7)	4 (57,1)	54 (50,0)	78 (64,5)	17 (50,0)	20 (74,1)
Median [95%-KI][#]	38,7 [19,3; n. e.]	11,1 [9,1; 16,0]	27,4 [20,3; 33,1]	16,5 [13,2; 19,3]	22,5 [1,3; 40,5]	39,9 [1,8; n. e.]	27,6 [19,6; 39,6]	15,0 [11,1; 21,0]	29,6 [16,9; n. e.]	27,8 [12,7; 32,8]
Hazard Ratio [95%-KI]*	0,27 [0,15; 0,49]		0,58 [0,44; 0,77]		2,00 [0,54; 7,36]		0,62 [0,44; 0,88]		0,57 [0,29; 1,13]	
p-Wert[†]	< 0,001		< 0,001		0,289		0,007		0,102	

[#] Mediane Zeit bis zum Ereignis und zugehöriges 95%-Konfidenzintervall wurden über die Kaplan-Meier-Methode geschätzt.

* Hazard-Ratio basierend auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen gemäß IRT.

[†] p-Wert aus einem zweiseitigen Log-Rank-Test, stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen gemäß IRT.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; PFS: Progressionsfreies Überleben; RCT: Randomized Controlled Trial

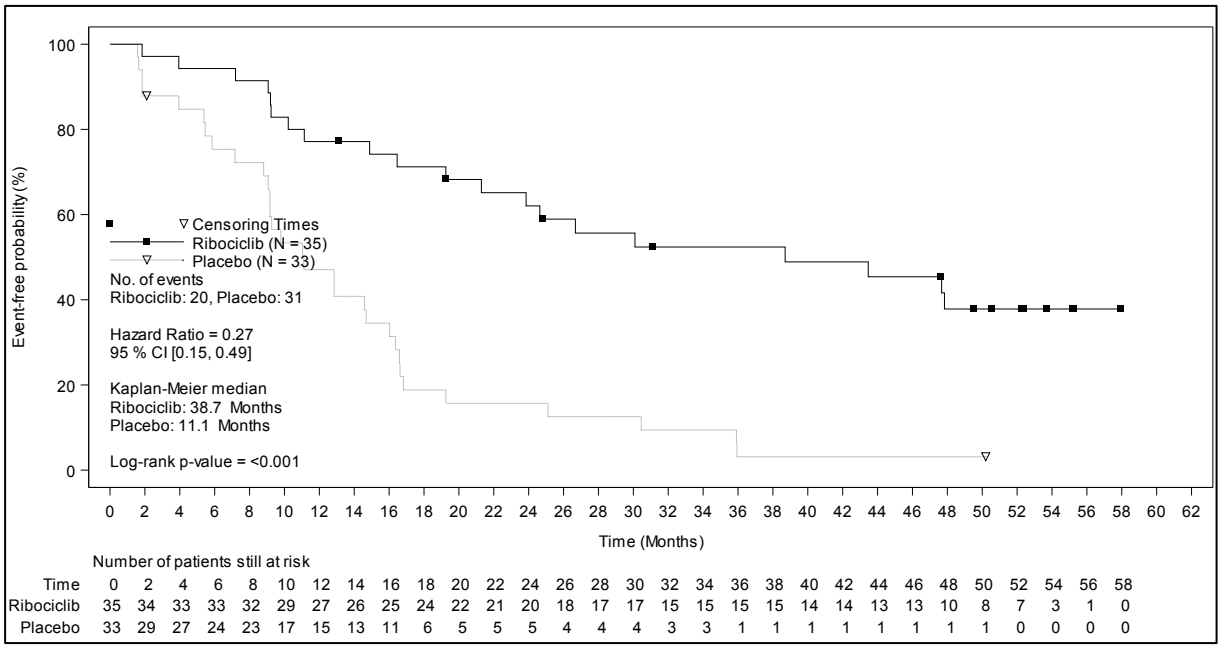


Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (PFS)“ (Subgruppe Geographische Region = Asien) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

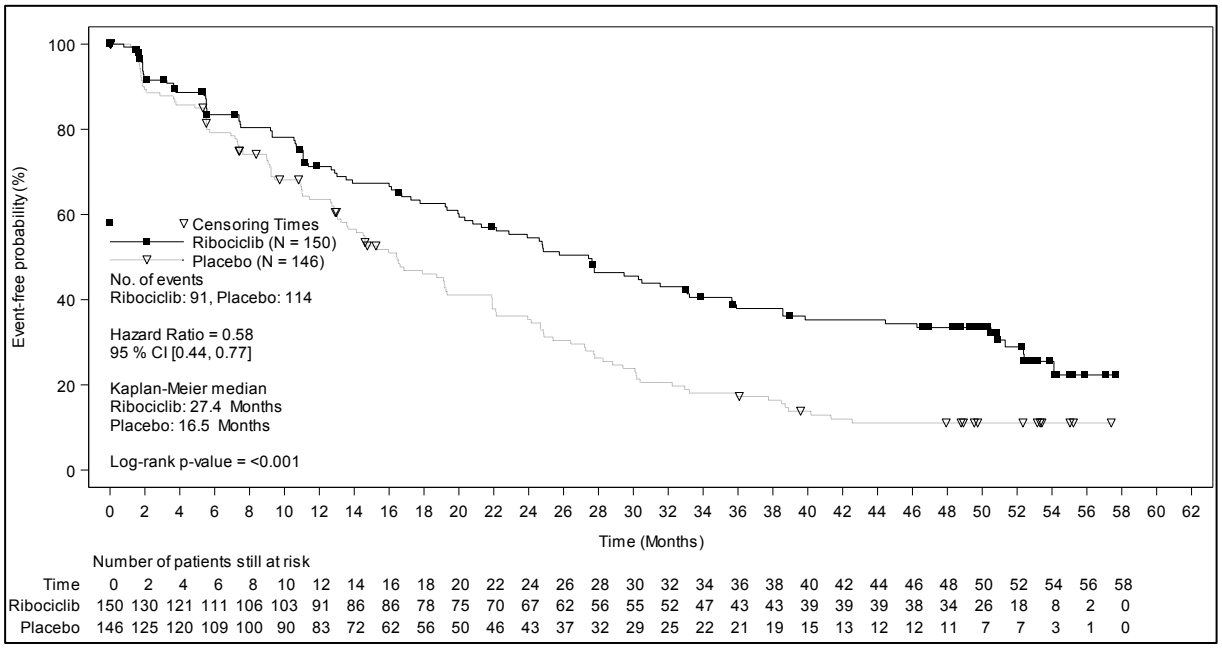


Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (PFS)“ (Subgruppe Geographische Region = Europa) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

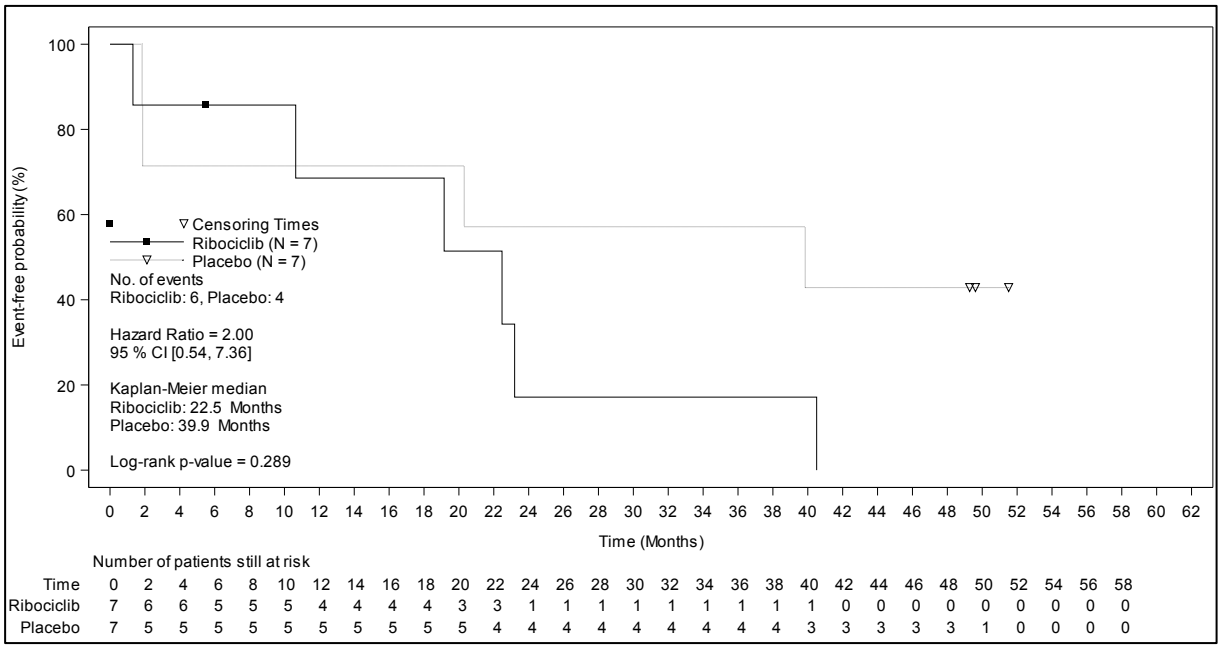


Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (PFS)“ (Subgruppe Geographische Region = Lateinamerika) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

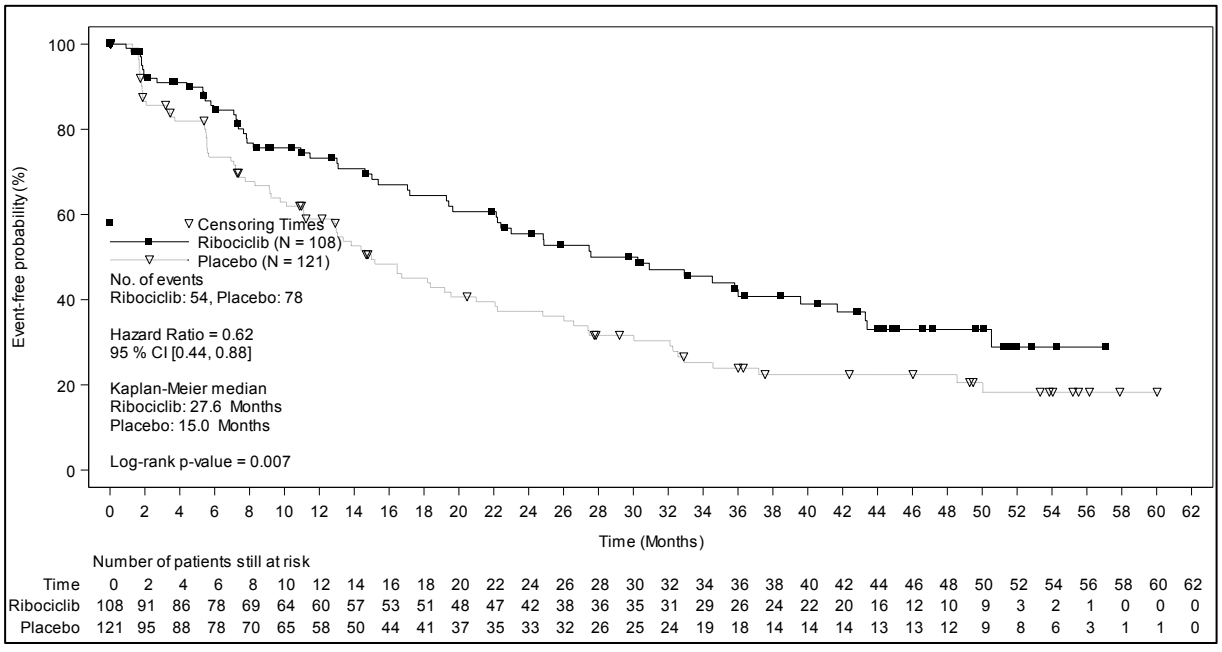


Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (PFS)“ (Subgruppe Geographische Region = Nordamerika) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

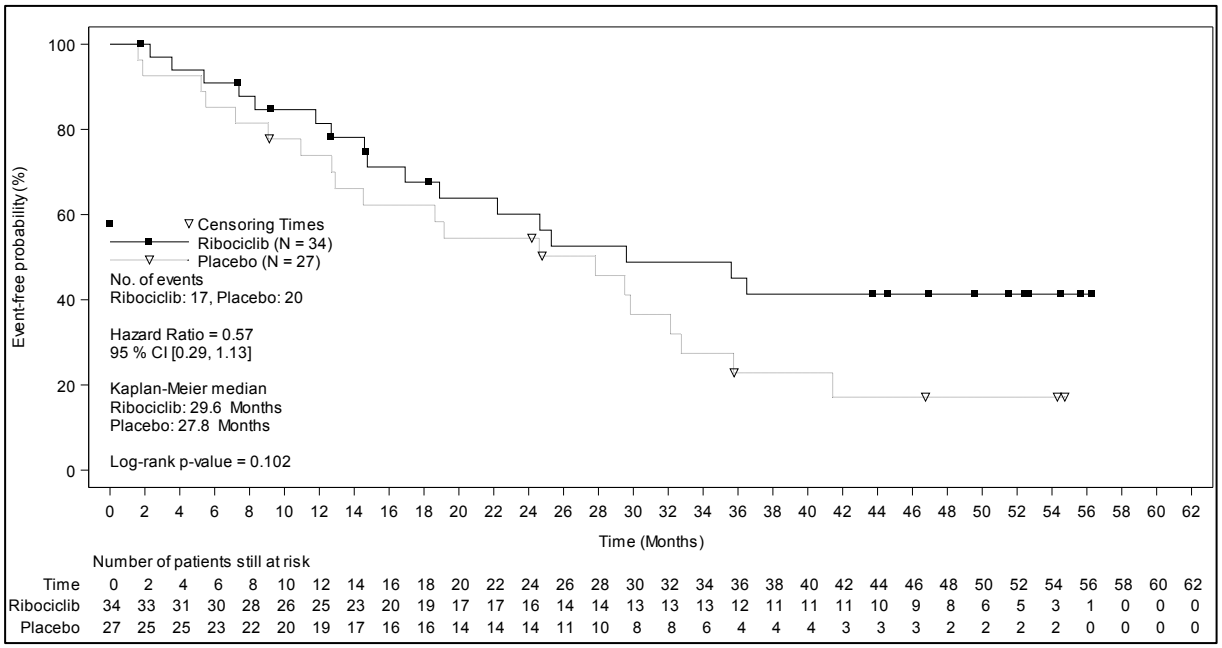


Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (PFS)“ (Subgruppe Geographische Region = Andere) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen zur Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie – RCT

Tabelle 4-55: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Interaktionstest (p-Wert)*
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie	
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,189
Geographische Region (Europa vs. andere)	0,425
Leber- und/oder Lungenmetastasen (nein vs. ja)	0,888
* Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal im Modell Abkürzungen: RCT: Randomized Controlled Trial	

4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen zum Tumoransprechen – RCT

Tabelle 4-56: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Tumoransprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Interaktionstest (p-Wert)*
Tumoransprechen	
ORR	
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,157
Geographische Region (Europa vs. andere)	0,906
Leber- und/oder Lungenmetastasen (nein vs. ja)	0,082
* Logistische Regression mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal im Modell Abkürzungen: ORR: Overall response rate; RCT: Randomized Controlled Trial	

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

Tabelle 4-57: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**Interaktionstest (p-Wert)***							
Krankheitssymptomatik								
EORTC QLQ-C30	**Fatigue**	**Übelkeit/ Erbrechen**	**Schmerzen**	**Dyspnoe**	**Schlaflosig-keit**	**Appetit-verlust**	**Obstipation**	**Diarrhö**
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,809	0,919	0,120	**0,030**	0,617	0,195	0,399	0,993
Leber- und/oder Lungenmetastasen (nein vs. ja)	0,571	0,498	0,927	0,521	0,156	0,322	0,594	0,230
Geographische Region (Europa vs. andere)	0,687	0,790	0,526	0,678	0,274	0,737	0,073	0,925

* Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal im Modell

Subgruppenanalysen, für die die Ergebnisse auf Subgruppenebene dargestellt werden, sind **fett** markiert

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomized Controlled Trial

Tabelle 4-58: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)	**MONALEESA-2**			
Datenschnitt: 08. Mai 2019	**Ribociclib + Letrozol**	**Placebo + Letrozol**	**Ribociclib + Letrozol**	**Placebo + Letrozol**
Dyspnoe				
Alter	< 65 Jahre		≥ 65 Jahre	
Zahl der Patientinnen (N)	184	189	150	145
Patientinnen mit Ereignis n (%)	9 (4,9)	9 (4,8)	15 (10,0)	3 (2,1)
Median [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]*	0,85 [0,34; 2,17]		4,64 [1,34; 16,06]	
p-Wert[†]	0,719		0,008	

[#] Mediane Zeit bis zum Ereignis und zugehöriges 95%-Konfidenzintervall wurden über die Kaplan-Meier-Methode geschätzt.

* Hazard-Ratio basierend auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen gemäß IRT.

[†] p-Wert aus einem zweiseitigen Log-Rank-Test, stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen gemäß IRT.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; RCT: Randomized Controlled Trial

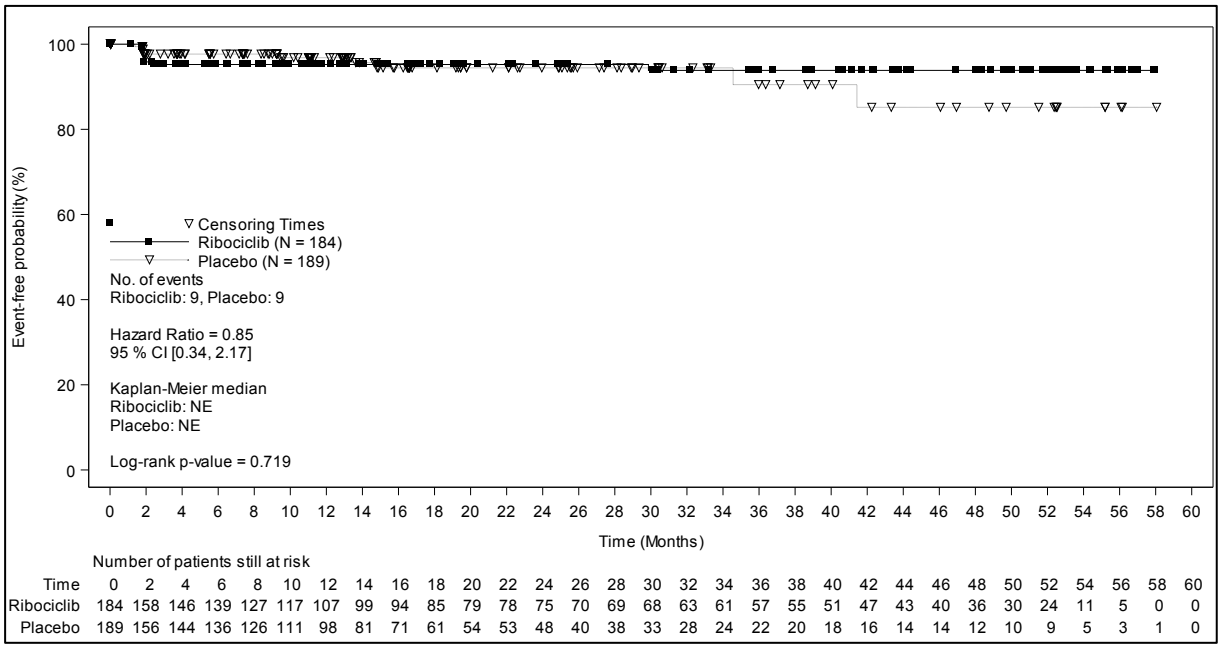


Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“: Dyspnoe (Subgruppe Alter < 65 Jahre) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

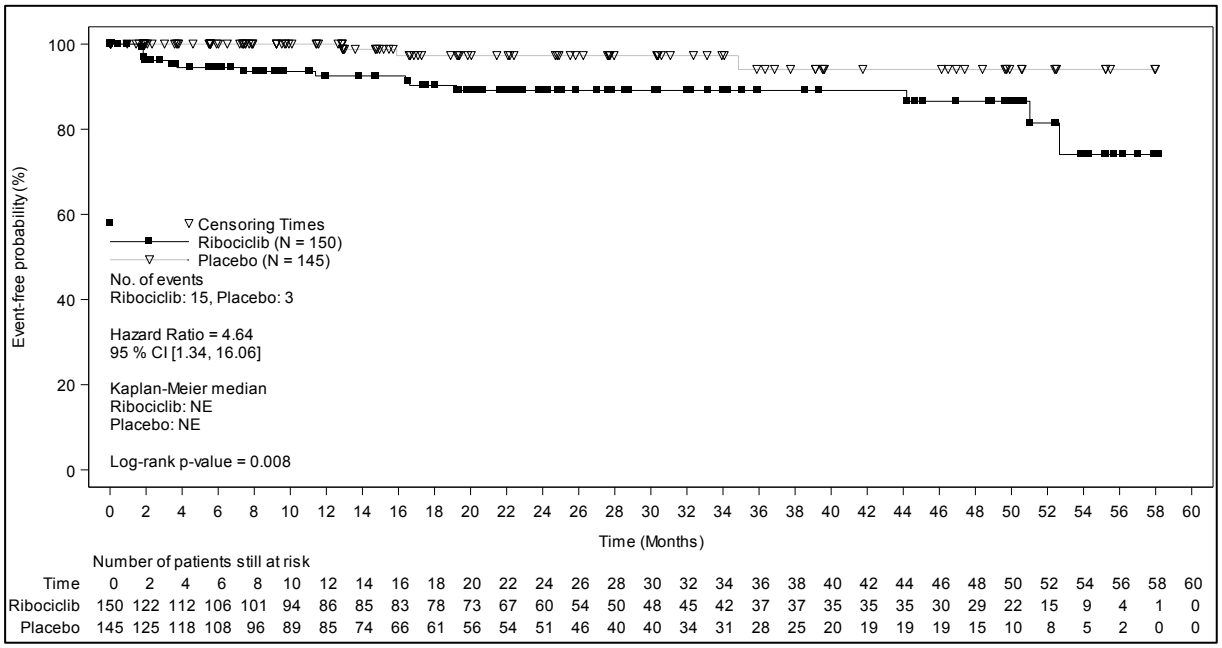


Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“: Dyspnoe (Subgruppe Alter ≥ 65 Jahre) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Tabelle 4-59: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**Interaktionstest (p-Wert)***			
Krankheitssymptomatik				
EORTC QLQ-BR23	**Nebenwirkungen der systemischen Therapie**	**Brustsymptome**	**Armsymptome**	**Belastung durch Haarausfall**
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,298	0,391	0,904	0,992
Leber- und/oder Lungenmetastasen (nein vs. ja)	0,761	0,958	0,924	0,306
Geographische Region (Europa vs. andere)	0,825	0,561	0,986	0,509
* Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal im Modell Abkürzungen: EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; RCT: Randomized Controlled Trial				

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

Tabelle 4-60: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Interaktionstest (p-Wert)*
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): 7 Punkte-Kriterium	
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,126
Leber- und/oder Lungenmetastasen (nein vs. ja)	0,835
Geographische Region (Europa vs. andere)	0,746
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): 10 Punkte-Kriterium	
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,202
Leber- und/oder Lungenmetastasen (nein vs. ja)	0,824
Geographische Region (Europa vs. andere)	0,569
* Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal im Modell Abkürzungen: EQ-5D: EuroQol 5 Dimensionen Questionnaire; RCT: Randomized Controlled Trial; VAS: Visuelle Analogskala	

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

Tabelle 4-61: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Interaktionstest (p-Wert)*					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
EORTC QLQ-C30	**Allgemeiner Gesundheits-zustand/ Lebensqualität**	**Körper-liche Funktion**	**Rollen-funktion**	**Emotionale Funktion**	**Kognitive Funktion**	**Soziale Funktion**
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,292	0,928	0,318	0,438	0,730	0,459
Leber- und/oder Lungenmetastasen (nein vs. ja)	0,180	0,951	0,319	0,284	0,156	0,756
Geographische Region (Europa vs. andere)	0,196	0,444	0,146	0,995	0,378	0,449
* Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal im Modell Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomized Controlled Trial						

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

Tabelle 4-62: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**Interaktionstest (p-Wert)***			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
EORTC QLQ-BR23	**Körperbild**	**Sexuelle Funktion**	**Sexueller Genuss**	**Zukunftsperspektive**
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,093	0,157	0,801	0,686
Leber- und/oder Lungenmetastasen (nein vs. ja)	0,811	0,551	0,977	0,358
Geographische Region (Europa vs. andere)	0,864	0,125	0,409	0,840
* Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal im Modell Abkürzungen: EORTC QLQ-C23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 23; RCT: Randomized Controlled Trial				

4.3.1.3.2.10 Subgruppenanalysen zur Verträglichkeit – RCT

Tabelle 4-63: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Verträglichkeit“: Unerwünschte Ereignisse unterschiedlichen Schweregrads aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**Interaktionstest (p-Wert)***		
Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse unterschiedlichen Schweregrads)**			
	Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)	**Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**	**Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten**
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)[#]	0,980	0,132	0,317
Leber- und/oder Lungenmetastasen (nein vs. ja)	**0,017**	0,816	0,994
Geographische Region (Europa vs. andere)	0,561	0,473	0,611
Baseline ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)[#]	**0,029**	0,184	0,395
Rasse (asiatisch vs. nicht asiatisch)[#]	**0,013**	0,261	0,987
Geographische Region (Europa vs. Nordamerika vs. Asien vs. Lateinamerika vs. andere)[#]	0,139	0,840	0,993

Endpunkt	**Interaktionstest (p-Wert)***		
Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse unterschiedlichen Schweregrads)**			
	Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)	**Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**	**Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten**
* Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal im Modell ** 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. Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse wurde daher für die Subgruppenanalysen nicht berücksichtigt. Subgruppenanalysen, für die die Ergebnisse auf Subgruppenebene dargestellt werden, sind **fett** markiert # a priori geplante Subgruppenanalyse, siehe Abschnitt 4.2.5.5 Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; RCT: Randomized Controlled Trial			

Tabelle 4-64: Subgruppenergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“: Unerwünschte Ereignisse unterschiedlichen Schweregrads aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Verträglichkeit	**MONALEESA-2**			
Datenschnitt: 08. Mai 2019	**Ribociclib + Letrozol**	**Placebo + Letrozol**	**Ribociclib + Letrozol**	**Placebo + Letrozol**
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)				
Leber- und/oder Lungenmetastasen	**nein**		**ja**	
Zahl der Patientinnen (N)	152	139	182	191
Patientinnen mit Ereignis n (%)	130 (85,5)	67 (48,2)	165 (90,7)	72 (37,7)
Median [95%-KI][#]	0,95 [0,95; 1,87]	21,19 [16,85; 33,22]	0,95 [n. e.; n. e.]	41,30 [19,58; 52,47]
Harzard Ratio [95%-KI]*	3,10 [2,30; 4,19]		5,10 [3,83; 6,77]	
p-Wert[†]	< 0,001		< 0,001	
Baseline ECOG-Performance-Status	**0**		**1**	
Zahl der Patientinnen (N)	204	201	130	129
Patientinnen mit Ereignis n (%)	178 (87,3)	74 (36,8)	117 (90,0)	65 (50,4)
Median [95%-KI][#]	0,95 [0,95; 1,05]	35,35 [23,39; 52,47]	0,95 [0,95; 0,99]	18,50 [8,61; 29,50]
Hazard Ratio [95%-KI]*	4,92 [3,72; 6,51]		3,00 [2,21; 4,09]	
p-Wert[†]	< 0,001		< 0,001	
Rasse	**asiatisch**		**nicht-asiatisch**	

Verträglichkeit	**MONALEESA-2**			
Datenschnitt: 08. Mai 2019	**Ribociclib + Letrozol**	**Placebo + Letrozol**	**Ribociclib + Letrozol**	**Placebo + Letrozol**
Zahl der Patientinnen (N)	28	23	281	283
Patientinnen mit Ereignis n (%)	26 (92,9)	4 (17,4).	245 (87,2)	123 (43,5)
Median [95%-KI][#]	0,94 [0,53; 0,99]	n. e. [12,88; n. e.]	0,95 [0,95; 0,99]	27,63 [19,02; 37,55]
Hazard Ratio [95%-KI]*	11,99 [4,08; 35,20]		3,73 [2,99; 4,65]	
p-Wert[†]	< 0,001		< 0,001	

[#] Mediane Zeit bis zum Ereignis und zugehöriges 95%-Konfidenzintervall wurden über die Kaplan-Meier-Methode geschätzt.

* Hazard-Ratio basierend auf einem Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen gemäß IRT.

[†] p-Wert aus einem zweiseitigen Log-Rank-Test, stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen gemäß IRT.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; RCT: Randomized Controlled Trial

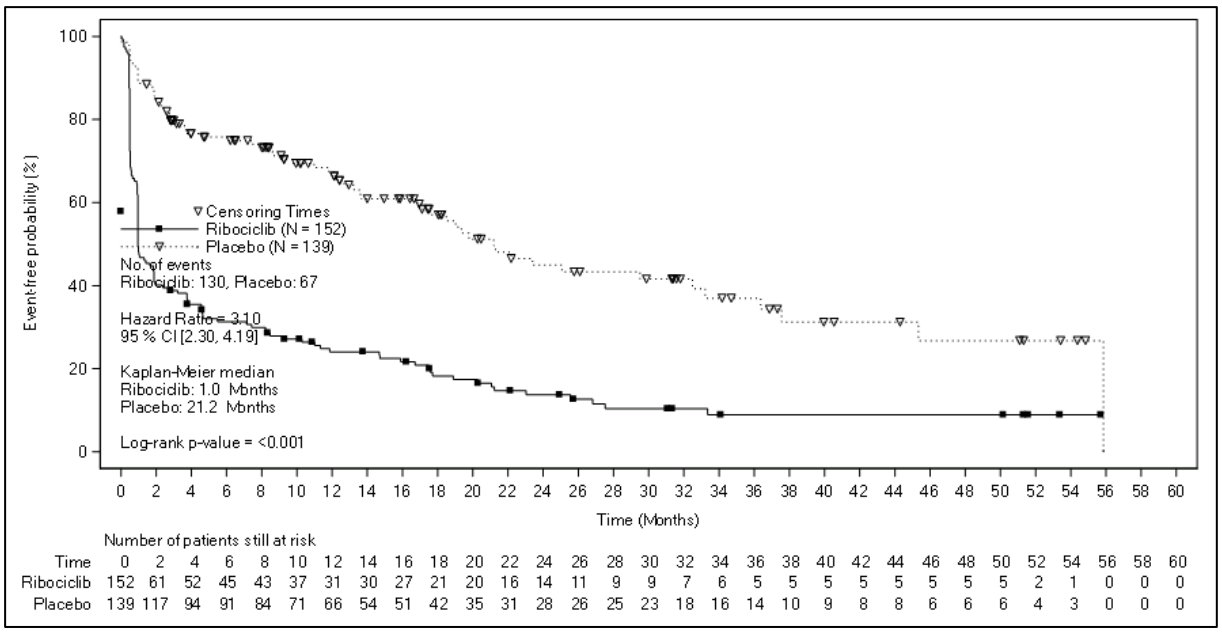


Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit“: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)
(Subgruppe Leber- und/oder Lungenmetastasen = nein) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

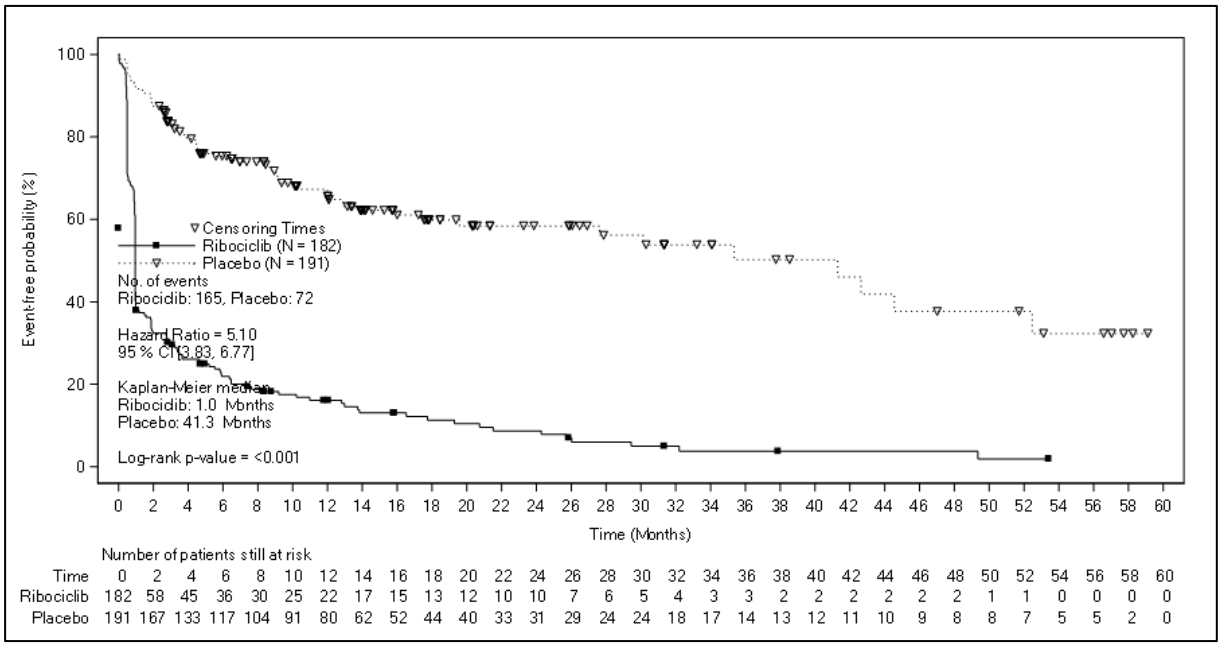


Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit“: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)
(Subgruppe Leber- und/oder Lungenmetastasen = ja) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

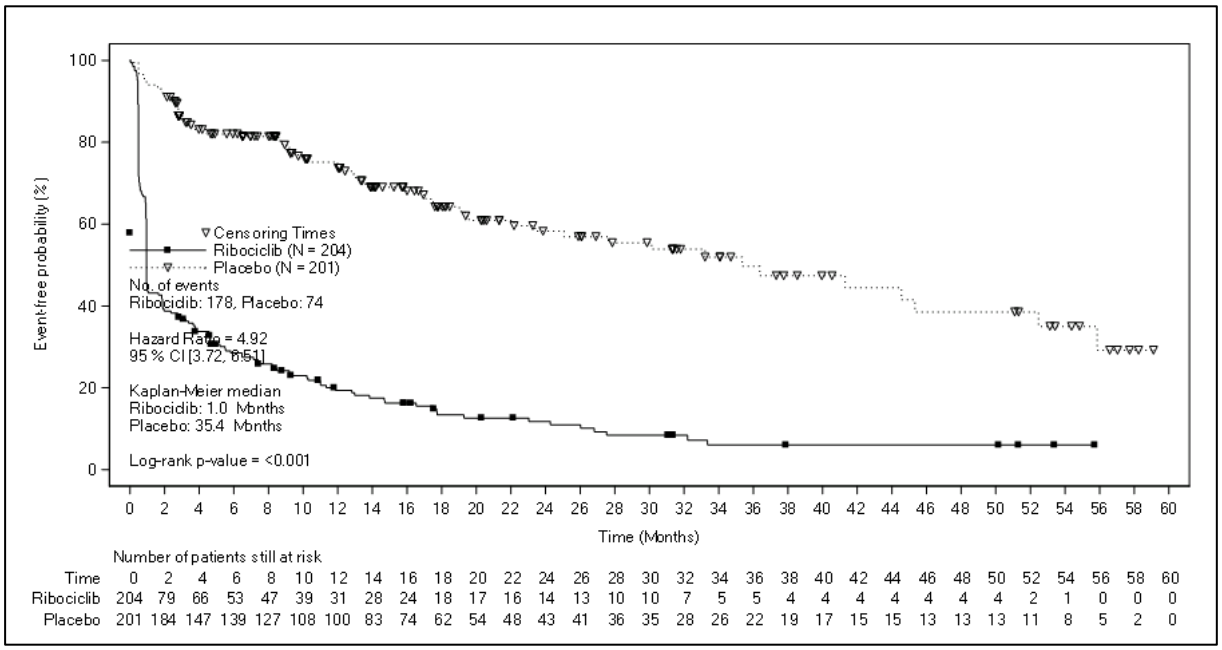


Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit“: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)
(Subgruppe Baseline ECOG-Performance-Status = 0) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

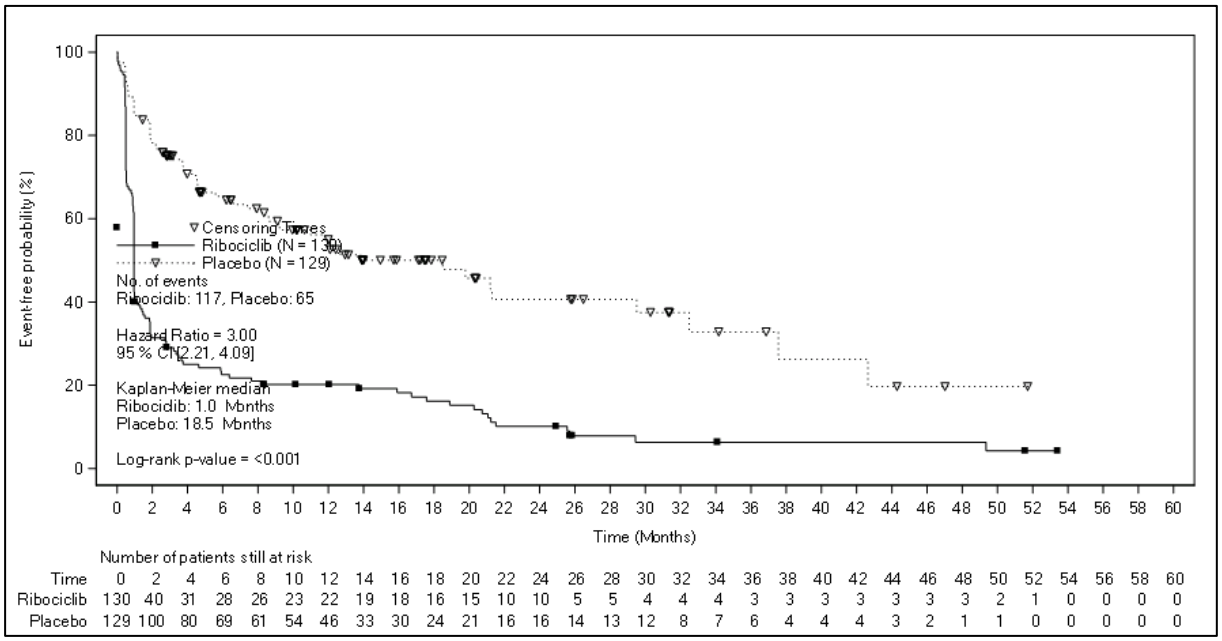


Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit“: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)
(Subgruppe Baseline ECOG-Performance-Status = 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

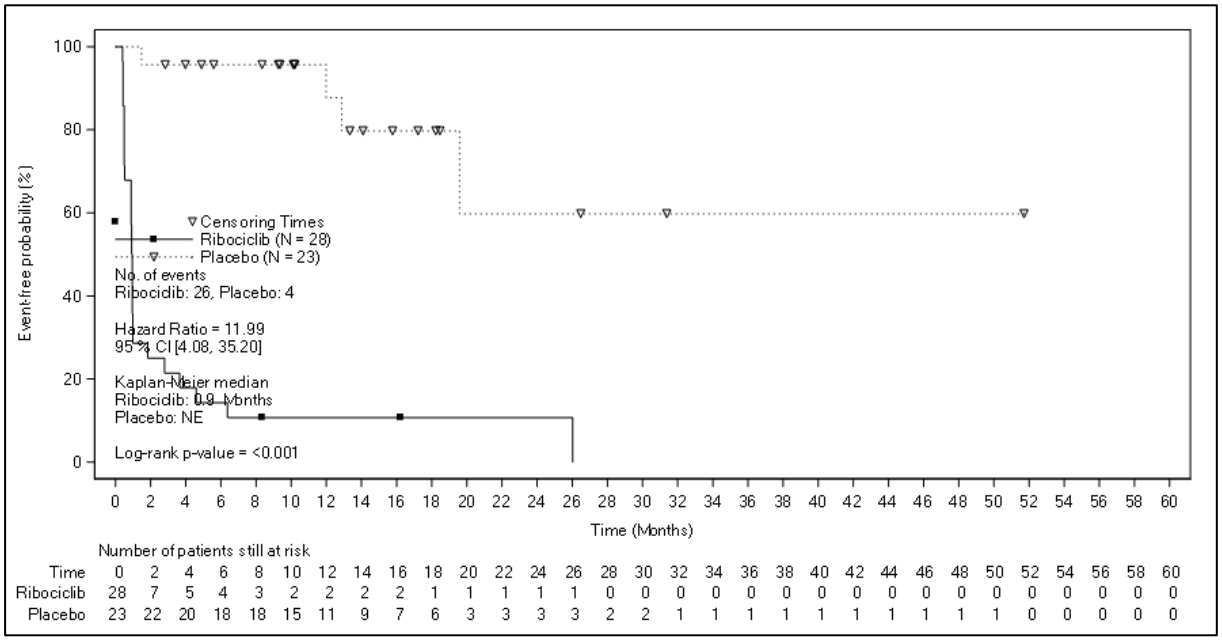


Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit“: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4) (Subgruppe Rasse = asiatisch) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

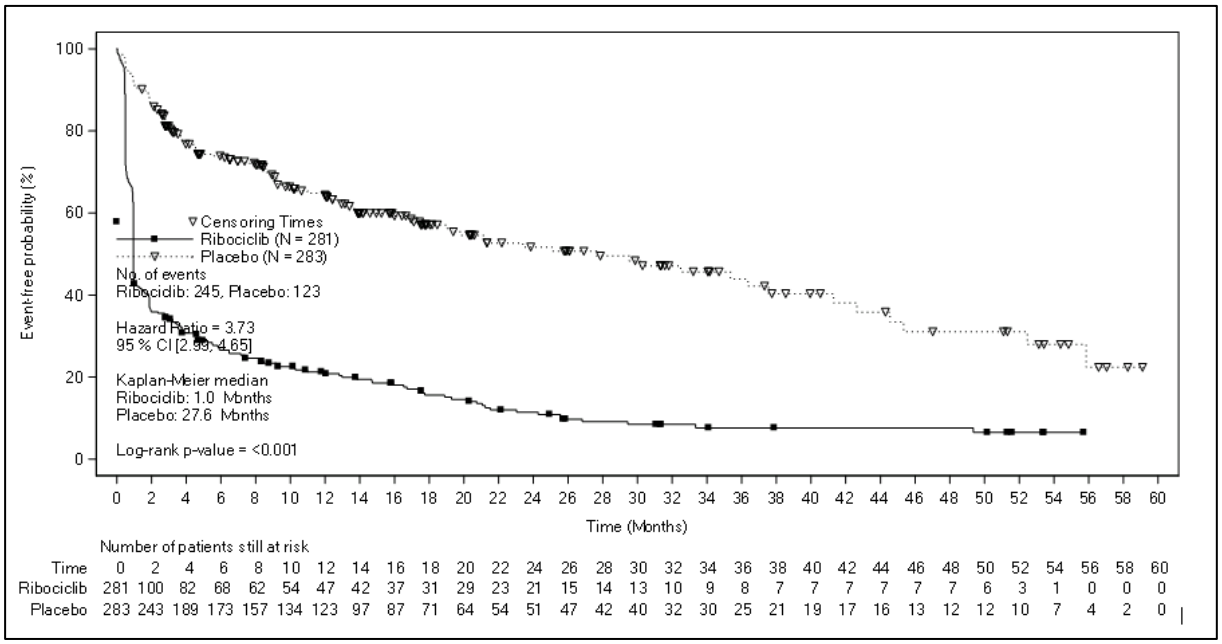


Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Verträglichkeit“: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4) (Subgruppe Rasse = nicht-asiatisch) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-65: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Verträglichkeit“: Spezifische unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**Interaktionstest (p-Wert)***					
Verträglichkeit (Spezifische unerwünschte Ereignisse)						
	Myelosuppression – Leukopenie (CTCAE-Grad 3/4)	**Myelosuppression – Neutropenie (CTCAE-Grad 3/4)**	**Infektionen**	**Infektionen (CTCAE-Grad 3/4)**	**Hepatobiliäre Toxizität (CTCAE-Grad 3/4)**	**Erkrankungen der Leber und der Gallenblase (SOC)**
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)[#]	0,443	0,980	0,582	0,824	0,851	-[†]
Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja vs. nein)	0,704	0,525	0,420	0,268	0,167	-[†]
Geographische Region (Europa vs. andere)	0,825	0,902	0,222	0,603	0,071	-[†]
Baseline ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)[#]	0,694	0,552	0,513	0,882	0,279	-[†]
Rasse (asiatisch vs. nicht asiatisch)[#]	0,988	0,984	0,526	0,991	0,987	-[†]
Geographische Region (Europa vs. Nordamerika vs. Asien vs. Lateinamerika vs. andere)[#]	0,829	0,558	0,459	0,999	0,208	-[†]

* Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal im Modell

[#] a priori geplante Subgruppenanalyse, siehe Abschnitt 4.2.5.5

[†] Da sich für diese SOC kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ergab (siehe Tabelle 4-51), wurden entsprechend der G-BA Verfahrensordnung [111] hierfür keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG; Eastern Cooperative Oncology Group; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomized Controlled Trial; SOC: System Organ Class

4.3.1.3.2.11 Zusammenfassung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen – RCT

Die Ergebnisse der in den Abschnitten 4.3.1.3.2.1 bis 4.3.1.3.2.10 dargestellten Subgruppenanalysen, bei denen ein Interaktions-p-Wert von < 0,05 und in mindestens einer der betrachteten Subgruppen ein statistisch signifikanter Effekt vorlag, sind in der folgenden Tabelle 4-66 zusammengefasst.

Tabelle 4-66: Zusammenfassung der Subgruppenergebnisse mit einer Interaktion

Endpunkt Subgruppenmerkmal (p-Wert Interaktionstest)	**Subgruppe**	**Effektschätzer [95%-KI]***	**p-Wert†**
Progressionsfreies Überleben (PFS)			
Region (p=0,019)	Asien	HR: 0,27 [0,15; 0,49]	< 0,001
	Europa	HR: 0,58 [0,44; 0,77]	< 0,001
	Lateinamerika	HR: 2,00 [0,54; 7,36]	0,289
	Nordamerika	HR: 0,62 [0,44; 0,88]	0,007
	Andere	HR: 0,57 [0,29; 1,13]	0,102
Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)			
Dyspnoe			
Alter (p=0,030)	< 65 Jahre	HR: 0,85 [0,34; 2,17]	0,719
	≥ 65 Jahre	HR: 4,64 [1,34; 16,06]	0,008
Verträglichkeit			
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)			
Leber- und/oder Lungenmetastasen (p=0,017)	nein	HR: 3,10 [2,30; 4,19]	< 0,001
	ja	HR: 5,10 [3,83; 6,77]	< 0,001
Baseline ECOG-Performance-Status (p=0,029)	0	HR: 4,92 [3,72; 6,51]	< 0,001
	1	HR: 3,00 [2,21; 4,09]	< 0,001
Rasse (p=0,013)	asiatisch	HR: 11,99 [4,08; 35,20]	< 0,001
	nicht asiatisch	HR: 3,73 [2,99; 4,65]	< 0,001

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.

* Hazard-Ratios aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach dem Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen, es sei denn, dies war das zu untersuchende Subgruppenmerkmal

† p-Werte aus einem zweiseitigen Logrank-Test (für das Subgruppenmerkmal „Leber- und/oder Lungenmetastasen“ nicht stratifiziert)

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR, Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall; PFS: Progressionsfreies Überleben

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Für das progressionsfreie Überleben ergab sich eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal „Region“ (Interaktionstest p = 0,019). Wie für die Gesamtpopulation zeigte sich für die Subgruppen „Asien“, „Europa“ und „Nordamerika“ ein statistisch signifikanter Vorteil für Ribociclib + Letrozol. Für die Subruppen „Lateinamerika“ und „Andere“ ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) - Dyspnoe

Für das EORTC QLQ-C30-Symptom „Dyspnoe“ ergab sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ (Interaktionstest p = 0,030). Für die Subgruppe der Patientinnen < 65 Jahre zeigte sich – wie in der Gesamtpopulation – kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Patientinnen mit einem Alter von ≥ 65 Jahren ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ribociclib + Letrozol.

Verträglichkeit - Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)

Leber- und/oder Lungenmetastasen

Für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4) ergab sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Leber- und/oder Lungenmetastasen“ (Interaktionstest p = 0,017). 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.

Baseline ECOG-Performance-Status

Zusätzlich ergab sich für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4) eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Baseline ECOG-Performance-Status“ (Interaktionstest p = 0,029). Wie für die Gesamtpopulation zeigte sich für Patientinnen beider Subgruppen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ribociclib.

Rasse

Für schwere unerwünschte Ereignisse ergab sich zudem eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Rasse“ (Interaktionstest p = 0,013). Auch hier zeigte sich sowohl für asiatische als auch für nicht asiatische Patientinnen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ribociclib.

Zusammenfassung

Zusammenfassend ergaben die vorgelegten Subgruppenanalysen bei einer Reihe von Endpunkten Effektmodifikationen durch verschiedene Merkmale wie „Region“, „Alter“, Leber- und/oder Lungenmetastasen“, „Baseline ECOG-Performance-Status“ und „Rasse“. Keine der beobachteten Effektmodifikationen trat jedoch bei mehr als einem Endpunkt auf. Gemäß der Vorgehensweise des G-BA in früheren Bewertungsverfahren [122-124] wurden die

Ergebnisse aus Subgruppenanalysen deshalb im Rahmen der Nutzenbewertung nicht weiter berücksichtigt und für die Ableitung des Zusatznutzens ausschließlich die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie herangezogen.

Ergänzend sei angemerkt, dass weder das Auftreten statistischer Signifikanzen in Interaktionstests noch das Fehlen statistisch signifikanter Ergebnisse in einzelnen Subgruppen definitive Schlüsse auf das Ausmaß des Behandlungseffekts in einer bestimmten Subgruppe erlauben. So sind die in Interaktionstests beobachteten Ergebnisse 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 [118-121, 125]. 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 [152, 153]. So würde man bei den insgesamt 166 durchgeführten Interaktionstests mit einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ erwarten, dass 8 dieser Tests ein zufällig positives Ergebnis liefern. Die Anzahl von 5 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 [125]. Umgekehrt reicht die statistische Power aufgrund geringerer Patientenzahlen innerhalb der einzelnen Subgruppen oft nicht aus, um Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen inferenzstatistisch aufzudecken, so dass auch bei Vorliegen tatsächlicher Effekte mit nicht signifikanten Ergebnissen zu rechnen ist [10, 120, 121].

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

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

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

Gesamtüberleben (OS)

In Bezug auf das Gesamtüberleben zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ribociclib + Letrozol gegenüber Placebo + Letrozol (HR = 0,78 [0,62; 0,98]; p = 0,034). Durch die Behandlung mit Ribociclib + Letrozol konnte das Mortalitätsrisiko somit um 22 % gegenüber Placebo + Letrozol reduziert werden. Während zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 08. Mai 2019 unter Placebo + Letrozol bereits 50 % der Patientinnen verstorben waren, lag der Anteil der Todesfälle unter Ribociclib + Letrozol nur bei 40,7 %. Das mediane Gesamtüberleben unter Placebo + Letrozol lag bei 51,4 Monaten, im Ribociclib + Letrozol-Arm wurde es wegen der geringeren Zahl der Ereignisse nicht erreicht.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Für den primären Studienendpunkt, das progressionsfreie Überleben, ergab sich ein deutlicher Vorteil für die Therapie mit Ribociclib + Letrozol gegenüber Placebo + Letrozol. So verlängerte sich das mediane progressionsfreie Überleben von 16,0 Monaten im Placebo + Letrozol-Arm auf 27,6 Monate im Ribociclib + Letrozol-Arm, was einer statistisch signifikanten Senkung des Risikos für Progression oder Tod um 43 % entspricht (HR = 0,57 [0,47; 0,69]; p < 0,001).

Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie

Wie die Analyse der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie ergab, war die Einleitung einer Chemotherapie im Ribociclib + Letrozol-Arm statistisch signifikant später erforderlich als im Placebo + Letrozol-Arm der Studie (HR = 0,73 [0,60; 0,90]; p = 0,002). Die mediane

Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie unter Placebo + Letrozol lag bei 33,0 Monaten, im Ribociclib + Letrozol-Arm dagegen bei 42,5 Monaten.

Tumoransprechen

Sowohl die Gesamtansprechrate als auch die klinische Nutzenrate waren mit 43,1 % (vs. 29,6 %) und 79,9 % (vs. 73,1 %) im Ribociclib + Letrozol-Arm statistisch signifikant höher als im Placebo + Letrozol-Arm ($p < 0,001$ bzw. $p = 0,036$) und bestätigen damit die Überlegenheit der Therapie mit Ribociclib + Letrozol. Auf die Ribociclib + Letrozol-Behandlung sprachen nicht nur mehr Patientinnen an, das Ansprechen erfolgte auch früher und war von längerer Dauer als bei Patientinnen im Placebo + Letrozol-Arm. Die Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens betrug nach 62 Monaten 46,5 % im Ribociclib + Letrozol-Arm, aber nur 31,8 % im Placebo + Letrozol-Arm. Im Median zeigte sich bei der Dauer des Ansprechens ein Unterschied von 12,2 Monaten zugunsten von Ribociclib + Letrozol.

Krankheitssymptomatik

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

Gesundheitszustand

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mittels der Lebensqualitätsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 sowie des krankheitsspezifischen Ergänzungsmoduls EORTC BR-23 erhoben. Auf Basis der Zeit bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung zeigte sich für das Item „Zukunftsperspektive“ des EORTC QLQ-BR23 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ribociclib + Letrozol gegenüber Placebo + Letrozol ($HR = 0,63$ [0,44; 0,90]; $p = 0,011$). Für die anderen der untersuchten Skalen ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, allerdings erfuhren mindestens 70 % der Patientinnen keine Verschlechterung, die Lebensqualität war stabil.

Verträglichkeit

Da die mediane Beobachtungsdauer im Ribociclib + Letrozol-Arm länger war als im Vergleichsarm, wurde für alle Operationalisierungen eine Auswertung der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses mittels Überlebenszeitanalysen durchgeführt.

In Bezug auf die Gesamtrate schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4), schwerwiegender unerwünschter Ereignisse sowie unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Ribociclib + Letrozol gegenüber Placebo + Letrozol (HR = 3,99 [3,25; 4,90]; p < 0,001 bzw. HR = 1,52 [1,11; 2,10]; p = 0,009 bzw. HR = 4,08 [2,33; 7,16]; p < 0,001). Die beobachteten Unterschiede wurden dabei maßgeblich durch eine Veränderung des Blutbildes (hierbei v. a. Neutropenien), auf die auch IQWiG und G-BA im Rahmen der letzten Nutzenbewertung von Ribociclib im Jahr 2019 abgestellt haben, sowie die Erhöhung von Leberwerten bedingt. Dies spiegelt sich in statistisch signifikanten Unterschieden zuungunsten von Ribociclib + Letrozol bei den als spezifische unerwünschte Ereignisse untersuchten AESI-Gruppen „Myelosuppression – Neutropenie (CTCAE-Grad 3/4)“, „Myelosuppression – Leukopenie (CTCAE-Grad 3/4)“ und „Hepatobiliäre Toxizität (CTCAE-Grad 3/4)“ wider (HR = 80,74 [30,03; 217,12]; p < 0,001 bzw. HR = 22,95 [8,41; 62,60]; p < 0,001 bzw. HR = 2,76 [1,56; 4,88]; p < 0,001).

Da die Wirkung von Ribociclib nicht wie bei einer Chemotherapie auf einer unspezifischen Zytotoxizität beruht, sondern auf einem reversiblen Eingriff in den Zellzyklus, sind diese Ereignisse jedoch in der Regel innerhalb kurzer Zeit durch Dosismodifikationen/-unterbrechungen reversibel und haben deshalb für die Patientin kaum spürbare Konsequenzen. Febrile Neutropenien, die schwerwiegendste Komplikation einer höhergradigen Neutropenie, waren mit 1,2 % unter Ribociclib im Vergleich zu den unter einer zytotoxischen Chemotherapie beobachteten Inzidenzen nur sehr selten. Auch für die AESI-Gruppe „Infektionen“ ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen (HR = 1,22 [0,99; 1,50]; p = 0,056). Lediglich Infektionen der CTCAE-Grade 3/4 traten unter Ribociclib geringfügig häufiger auf als unter der Kontrolle (HR = 2,13 [1,08; 4,18]; p = 0,024), allerdings waren diese mit 8,7 % im Ribociclib + Letrozol- bzw. 3,6 % im Placebo + Letrozol-Arm insgesamt nur selten. Hinsichtlich schwerwiegender Infektionen konnte dieser Effekt außerdem nicht bestätigt werden (HR = 1,59 [0,76; 3,32]; p = 0,215). Für den SOC-Begriff „Erkrankungen der Leber oder Gallenblase“ (SOC), der ausschließlich für die Patientinnen direkt spürbare Folgen der Hepatotoxizität erfasst, zeigten sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen (HR = 1,19 [0,57; 2,44]; p = 0,645).

Insbesondere führten die unerwünschten Ereignisse im Ribociclib + Letrozol-Arm nicht zu einer Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des allgemeinen Gesundheitszustandes. Im Gegenteil, für die EORTC QLQ-BR23-Skala „Zukunftsperspektive“ zeigte sich sogar ein statistisch signifikanter Vorteil für Ribociclib + Letrozol gegenüber Placebo + Letrozol. Demgemäß haben auch behandelnde Ärzte und Vertreter der Fachgesellschaften wiederholt betont, dass die das Nebenwirkungsprofil von Ribociclib bestimmenden Laborwertveränderungen, insbesondere die seitens G-BA und IQWiG

besonders hervorgehobenen Neutropenien, für die Patientinnen nicht spürbar sind, im Praxisalltag sehr gut kontrolliert werden können und nur selten zu klinisch relevanten Problemen führen. Insgesamt werden die Nebenwirkungen somit als bedeutsam, aber überwiegend als transient und gut behandelbar eingestuft.

Zusammenfassung

Wie die Daten zeigen, führt die Therapie mit Ribociclib + Letrozol gegenüber Placebo + Letrozol zu einem statistisch signifikant verlängerten Gesamtüberleben, einer signifikanten Senkung des Progressionsrisikos, einer Verbesserung des Tumoransprechens sowie einer Verzögerung der Notwendigkeit zum Einsatz einer zytotoxischen Chemotherapie. Außerdem zeigt sich in der Studie MONALEESA-2, dass der Gesundheitszustand und die Lebensqualität trotz der aufgetretenen unerwünschten Ereignisse unter Ribociclib + Letrozol im Vergleich zu Placebo + Letrozol aufrechterhalten wurden.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Tabelle 4-67: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**

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 4-68: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-69: 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 4-70: 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 4-71: 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 4-72: 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. Nicht randomisierte vergleichende Studien werden für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Ribociclib nicht herangezogen.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-73: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten F…	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 4-74: 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 4-75: 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.

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

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-76: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf der großen, multizentrischen Phase-III-Studie MONALEESA-2, in der die Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie mit Ribociclib in Kombination mit dem Aromatasehemmer Letrozol im Vergleich zur zVT, der Monotherapie mit dem Aromatasehemmer Letrozol, untersucht wurden. Die Patientenpopulation bestand aus Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die bislang noch keine systemische Therapie in der fortgeschrittenen Situation erhalten hatten. Damit wurde die Studie vollständig innerhalb des hier betrachteten Anwendungsgebietes von Ribociclib (Kisqali®) 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 relevanten RCTs mit Ribociclib im vorliegenden Anwendungsgebiet (Abschnitt 4.3.1.1.3).

Evidenzstufe

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

Studienqualität

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

Validität der Endpunkte

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

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

Weitere endpunktspezifische Aspekte

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23)

Da der Fragebogen nur bis zum Zeitpunkt der Progression ausgefüllt wurde und diese im Ribociclib + Letrozol-Arm deutlich später eintrat als im Placebo + Letrozol-Arm, kommt es zu relevanten Unterschieden in der medianen Beobachtungsdauer zwischen den beiden Studienarmen (19,4 vs. 13,3 Monate) sowie einer damit einhergehenden möglichen informativen Zensierung von Beobachtungen im Rahmen der Time-to-Event-Analysen. Die fehlende Erhebung patientenberichteter Zielgrößen nach der Progression führt außerdem dazu, dass Ereignisse, die erst nach der Progression auftraten, nicht erfasst wurden. Eine Verschlechterung der Symptomatik, die krankheitsbedingt erst nach der Progression erwartet wird, wird damit nicht mehr erfasst. Die unter Ribociclib + Letrozol längere Behandlungszeit führt zudem dazu, dass vermehrt unerwünschte Ereignisse auftreten können, die sich zuungunsten von Ribociclib + Letrozol auf die Ergebnisse patientenberichteter Endpunkte auswirken können. Aufgrund der früheren Progression im Placebo + Letrozol-Arm muss folglich von einer Verzerrung zuungunsten von Ribociclib + Letrozol ausgegangen werden. Für das Item „Zukunftsperspektive“ zeigte sich allerdings ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ribociclib + Letrozol gegenüber Placebo + Letrozol. Vor dem Hintergrund der Ergebnisverzerrung zuungunsten von Ribociclib + Letrozol wurde somit trotzdem ein für Ribociclib günstiges Ergebnis erzielt. Daher wird die Ergebnissicherheit für dieses Item nicht herabgestuft.

Verträglichkeit

Da die mediane Behandlungs- und damit Beobachtungsdauer im Ribociclib + Letrozol-Arm deutlich über der im Placebo + Letrozol-Arm lag, ist eine Verzerrung der Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ anzunehmen. Daher ist aufgrund 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 in Kombination mit einem Aromatasehemmer im Vergleich zur zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet als „hoch“ einzustufen. Weitere endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Herabstufung der Aussagesicherheit führen würden, liegen lediglich für den Endpunkt „Verträglichkeit“ vor. Da sich eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse jedoch in allen Fällen zuungunsten von Ribociclib + Letrozol auswirkt, führt dies eher zu einer Unterschätzung des Vorteils bzw. einer Überschätzung des Nachteils durch Ribociclib + Letrozol. Insgesamt ist eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens auf Grundlage der erbrachten Nachweise deshalb mit hoher Ergebnissicherheit möglich.

Weiterhin zeigten sich im Vergleich zu den im vorliegenden Anwendungsgebiet betrachteten Ergebnissen konsistente Ergebnisse zum Anwendungsgebiet B (Kombinationstherapie mit Fulvestrant zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrinbasierte Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie, siehe Studie MONALEESA-3 in Modul 4B) und zum Anwendungsgebiet „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 endokrinbasierte Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie“ (siehe Studie MONALEESA-7 [154] bzw. [155]): Auch bei diesen Patientenpopulationen zeigte sich eine klare Senkung des Progressionsrisikos und eine Verbesserung des Tumoransprechens, die in einer verzögerten Notwendigkeit zum Einsatz einer zytotoxischen Chemotherapie und in einem statistisch signifikant verlängerten Gesamtüberleben resultierten. Auch konnte in diesen Patientenpopulationen gezeigt werden, dass trotz der in den Studien MONALEESA-3 und -7 aufgetretenen unerwünschten Ereignisse der Gesundheitszustand und die Lebensqualität unter Ribociclib im Vergleich zu Placebo aufrechterhalten wurden. Dies bestätigt die hohe Sicherheit der vorliegend betrachteten Ergebnisse der Studie MONALEESA-2.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen

Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die Nutzenbewertung beruht auf der randomisierten kontrollierten Studie MONALEESA-2, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Ribociclib in Kombination mit dem Aromatasehemmer Letrozol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Letrozol bei Patientinnen der Zielpopulation evaluiert wurden. Aufgrund der hohen Evidenzstufe (Evidenzstufe Ib), der guten Studienqualität sowie der Validität der herangezogenen Endpunkte ist die Aussagekraft der Nachweise als „hoch“ einzustufen. Eine valide Beurteilung des Zusatznutzens ist deshalb mit hoher Ergebnissicherheit möglich. Die Ergebnisse können außerdem uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da überwiegend Patientinnen kaukasischer/europäischer Abstammung eingeschlossen wurden und die medizinischen Versorgungsstandards der Länder, in denen die Mehrzahl der Patientinnen behandelt wurden (Europa, Nordamerika), mit denen in Deutschland vergleichbar sind.

Aufgrund der erbrachten Nachweise begründet sich der Zusatznutzen von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Letrozol im Hinblick auf die Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit dabei wie folgt (siehe Tabelle 4-77):

Mortalität

Wie die Ergebnisse der MONALEESA-2-Studie belegen, wird durch die Kombination mit Ribociclib und Letrozol im Vergleich zur alleinigen Letrozol-Therapie eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens bewirkt. Bereits beim Datenschnitt vom

Januar 2017, der Grundlage der vorangegangenen Bewertung war, zeigte sich eine klare Tendenz zu einem verlängerten Gesamtüberleben unter Ribociclib + Letrozol (HR = 0,75 [0,52; 1,08]; p = 0,118). Die Zahl der Ereignisse lag jedoch in beiden Studienarmen noch bei unter 20 % (15,0 % im Ribociclib + Letrozol-Arm vs. 19,8 % im Placebo + Letrozol-Arm), statistische Signifikanz wurde nicht erreicht. Basierend auf den inzwischen verfügbaren Ergebnissen des Datenschnitts vom Mai 2019 konnte nun eine statistisch signifikante Senkung des Mortalitätsrisikos unter Ribociclib um 22 % nachgewiesen werden (HR = 0,78 [0,62; 0,98]; p = 0,034). Während im Placebo + Letrozol-Arm bereits 50 % der Patientinnen verstorben waren, betrug der Anteil der Todesfälle im Ribociclib + Letrozol-Arm nur 40,7 %. Das mediane Gesamtüberleben lag bei 51,4 Monaten im Placebo + Letrozol-Arm, im Ribociclib + Letrozol-Arm wurde es wegen der geringeren Zahl der Ereignisse nicht erreicht.

Weiter gestützt wird der Überlebensvorteil unter Ribociclib durch konsistente Ergebnisse aus den Studien MONALEESA-3 und MONALEESA-7, die für die endokrine Kombinationstherapie mit Ribociclib gegenüber der alleinigen endokrinen Therapie ebenfalls eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens bei Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom belegen (siehe Modul 4B und [154, 155]). Dies ist insbesondere deshalb bemerkenswert, da der Nachweis einer statistisch signifikant verlängerten Überlebenszeit in der vorliegenden Indikation durch das vergleichsweise lange Postprogressions-Überleben sowie den Einsatz vielfältiger und heterogener weiterer Therapielinien erschwert wird [156] und alle drei Studien nicht primär auf den Nachweis eines statistisch signifikanten Unterschieds für diesen Endpunkt ausgelegt waren [26, 157, 158].

Mit der statistisch signifikanten Senkung des Mortalitätsrisikos im Ribociclib + Letrozol-Arm liegt somit eine im vorliegenden Anwendungsgebiet bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV vor. Gemäß den Vorgaben der AM-NutzenV sowie in Übereinstimmung mit der Bewertungspraxis des G-BA [159] ist der Zusatznutzen von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Dimension „Mortalität“ daher als **beträchtlich** einzustufen.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben und Tumoransprechen

Für das progressionsfreie Überleben zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Ribociclib mit einer klinisch relevanten Verlängerung des medianen PFS um 11,6 Monate von 16,0 Monaten im Placebo + Letrozol-Arm auf 27,6 Monate im Ribociclib + Letrozol-Arm (HR = 0,57 [0,47; 0,69]; p < 0,001). Auch die Ergebnisse zum Tumoransprechen bestätigen die Überlegenheit der Ribociclib-Therapie mit statistisch signifikant höherer Gesamtansprech-rate und klinischer Nutzenrate (RR = 1,50 [1,18; 1,79]; p < 0,001 bzw. RR = 1,10 [1,01; 1,19]; p = 0,036).

Hinsichtlich der Patientenrelevanz des PFS bestehen innerhalb des G-BA unterschiedliche Auffassungen, was mit der Erhebung mittels bildgebender Verfahren und der dadurch bedingten fehlenden Wahrnehmbarkeit für den Patienten begründet wird. Im Rahmen der letzten Nutzenbewertung von Ribociclib hat der G-BA das PFS deshalb vor dem Hintergrund der Ergebnisse zum Gesamtüberleben bewertet und überprüft, ob sich das verlängerte PFS in eine verlängerte Überlebenszeit umsetzt [160]. Tatsächlich zeigen konsistente Ergebnisse aus den Studien MONALEESA-2, -3 und -7, dass die Verzögerung der Krankheitsprogression durch Ribociclib mit einer statistisch signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens verbunden ist. Die vom G-BA geforderte Umsetzung der verlängerten progressionsfreien Zeit in Vorteile beim Gesamtüberleben wird somit sowohl für die im vorliegenden Bewertungsverfahren relevante Studie MONALEESA-2 als auch für weitere Studien im Anwendungsgebiet vollumfänglich erfüllt. Alleine aus diesem Grund ist das PFS als relevanter Endpunkt für die Bewertung heranzuziehen und die diesbezüglichen Vorteile von Ribociclib als bislang nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV zu werten

Das PFS ist jedoch auch unabhängig vom Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt für die Nutzenbewertung heranzuziehen. So ergibt sich die Patienten- und Therapierelevanz des Endpunktes unter anderem direkt aus den Maßnahmen, die als unmittelbare Konsequenz der Progression getroffen werden müssen (z. B. die Beendigung der Behandlung). Mit ebendieser Begründung hat der G-BA auch eine Veränderung von Laborwerten der CTCAE-Grade 3/4, die für die Patienten ebenfalls nicht unmittelbar spürbar ist, als patientenrelevant eingestuft [43]. Tatsächlich haben IQWiG und G-BA in vorangegangenen Bewertungsverfahren zu Ribociclib unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, uneingeschränkt für die Bewertung herangezogen, obwohl diese im Ribociclib + Letrozol-Arm maßgeblich durch veränderte Laborwerte bestimmt sind und somit auch hier – wie bei einer mit Hilfe bildgebender Verfahren erfassten Progression – die therapeutische Konsequenz (Therapieabbruch) auf Basis eines nicht spürbaren Ereignisses (veränderter Laborparameter) getroffen wird [29, 116, 160, 161]. In Analogie hierzu muss somit auch eine radiologisch gemessene Progression, die in der Praxis aufgrund der Leitlinienempfehlung zum Therapiewechsel wohl so gut wie immer in einem Therapieabbruch resultiert, als bewertungsrelevant angesehen werden. Zu berücksichtigen ist in diesem Zusammenhang außerdem, dass eine Krankheitsprogression zu allen Zeitpunkten den bei weitem häufigsten Grund für einen Behandlungsabbruch darstellte (vgl. Anhang 4-E), und Patientinnen im Ribociclib + Letrozol-Arm somit – trotz der etwas häufigeren Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse – aufgrund der späteren und selteneren Progressionsereignisse insgesamt deutlich länger von der Behandlung mit der Studienmedikation profitierten als Patientinnen im Placebo + Letrozol-Arm (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.10).

Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie

Die Einleitung einer Chemotherapie war im Ribociclib + Letrozol-Arm statistisch signifikant später erforderlich als im Placebo + Letrozol-Arm (HR = 0,73 [0,60; 0,90]; p = 0,002). 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, viszeraler Krise und drohendem Organversagen) signalisiert ein solcher Therapiewechsel den Patientinnen außerdem den Übergang in ein weiter fortgeschrittenes Krankheitsstadium.

Da später auftretende Progress-Ereignisse den Beginn der nachfolgenden Therapielinien und folglich den Start der ersten Chemotherapie verzögern, ist davon auszugehen, dass der Vorteil von Ribociclib für diesen Endpunkt aus dem erheblich längeren PFS im Ribociclib + Letrozol-Arm resultiert. Dass – wie das IQWiG im Rahmen des vorangegangenen Bewertungsverfahren zu bedenken gab [109] – unter Ribociclib aufgetretene Nebenwirkungen (insbesondere Grad-3/4-Neutropenien) potenziell zum verzögerten Einsatz einer Chemotherapie im Ribociclib + Letrozol beigetragen haben, ist hingegen wenig wahrscheinlich. So normalisieren sich erniedrigte Neutrophilen-Werte nach Beendigung der Ribociclib-Therapie im Median innerhalb von 12 Tagen wieder [8], während in der klinischen Praxis bis zum Einsatz einer Chemotherapie in der Regel mehrere Wochen vergehen.

Auch Vertreter der Fachgesellschaften sehen einen hohen Nutzen im verzögerten Einsatz einer zytotoxischen Chemotherapie, die im Vergleich zu CDK4/6-Inhibitoren „eine erhebliche Zunahme an Nebenwirkungen bzw. einen deutlichen Verlust an Lebensqualität“ bedeutet [1], und bestätigen, dass der Vorteil durch Ribociclib für diesen Endpunkt durch das deutlich längere PFS und nicht eine eventuelle Kontraindikation aufgrund von Nebenwirkungen bedingt ist [1-3].

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Für die Endpunkte zur Krankheitssymptomatik und zum Gesundheitszustand ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Zu berücksichtigen ist dabei, dass viele Patientinnen in der betrachteten frühen Phase der fortgeschrittenen Erkrankung noch keine bzw. eine nur schwach ausgeprägte Symptomatik aufweisen [37]. Zudem ist es Ziel der Behandlung, durch regelmäßige Kontrollen frühzeitig eine Tumorprogression zu erkennen und die Therapie umzustellen [33], bevor es zu einer stärkeren Ausprägung von Symptomen und einer Verschlechterung der Lebensqualität kommt. Dementsprechend war die Zahl der Ereignisse für die Mehrzahl der untersuchten Items nur gering. Aufgrund dessen sowie vor dem Hintergrund des in Abschnitt 4.4.1 beschriebenen Verzerrungspotenzials zuungunsten von Ribociclib sind deutliche Effekte auf patientenberichtete Zielgrößen in der vorliegenden Therapiesituation nur bedingt zu erwarten.

Zusammenfassung

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Ergebnisse zu Lebensqualitätsparametern zeigten für das Item „Zukunftsperspektive“ des EORTC QLQ-BR23 einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Ribociclib + Letrozol (HR = 0,63 [0,44; 0,90]; p = 0,011). Dies ist insbesondere deshalb bemerkenswert, da – wie bereits im Abschnitt zu Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand beschrieben – deutliche Effekte auf patientenberichtete Zielgrößen in der vorliegenden Situation nur bedingt zu erwarten sind. Gemäß AM-NutzenV stellt dies somit eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens dar. Für diesen Teilaspekt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist der Zusatznutzen von Ribociclib daher als **beträchtlich** einzustufen.

Für die anderen untersuchten Lebensqualitätsskalen ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Die Lebensqualität unter der Behandlung mit Ribociclib + Letrozol wird somit auch in diesen Dimensionen auf einem vergleichbaren Niveau gehalten wie unter der Vergleichstherapie, Vorteile der Ribociclib-Therapie in den Dimensionen „Mortalität“ und „Morbidität“ werden somit nicht durch Einbußen in der Lebensqualität erkauft. Dies ist insbesondere deshalb von Bedeutung, da dem Erhalt der Lebensqualität in der Palliativsituation im vorliegenden Anwendungsgebiet, in der gewöhnlich keine Heilung mehr zu erwarten ist, ein hoher Stellenwert beigemessen wird [162].

Verträglichkeit

In Bezug auf schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowie unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Ribociclib. Aus den verfügbaren Ergebnissen ergeben sich somit zwar Anhaltspunkte für einen höheren Schaden durch Ribociclib, bei der Bewertung dieser Nebenwirkungen ist jedoch eine medizinisch differenzierte Betrachtung unter Berücksichtigung der folgenden Punkte notwendig:

- Die Unterschiede zuungunsten von Ribociclib sind maßgeblich durch eine Veränderung des Blutbildes, insbesondere Neutropenien, sowie (in geringerem Umfang) eine Erhöhung der Leberwerte bedingt. Als Laborparameter sind diese für die Patientinnen nicht unmittelbar spürbar.
- Aufgrund des kurzfristig reversiblen Pathomechanismus sind sie transient und durch einfache Maßnahmen wie Dosismodifikationen wieder vollständig reversibel.

- Ernsthafte Komplikationen wie febrile Neutropenien sind selten und auch Infektionen als Folge der Myelosuppression sind nicht oder nur geringfügig häufiger als unter der Vergleichstherapie.
- Die beobachteten Laborwertveränderungen sind leicht zu überwachen und es besteht eine hohe Expertise bei deren Management.
- Die Nebenwirkungen von Ribociclib führen nicht zu einer Einschränkung des Gesundheitszustandes und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Das Nebenwirkungsprofil von Ribociclib wird somit durch Laborwertveränderungen dominiert, die zwar therapie- und bewertungsrelevant sind, da als unmittelbare Konsequenz ihres Auftretens Maßnahmen ergriffen werden müssen, um dem jeweiligen Ereignis entgegenzuwirken, allerdings in der Regel ohne für die Patientinnen spürbare Konsequenzen bleiben. Die hohe Bedeutung, die insbesondere den Neutropenien im Rahmen des letzten Verfahrens beigemessen wurde, ist hingegen nicht nachvollziehbar, insbesondere nicht vor dem Hintergrund der gleichzeitigen Nichtberücksichtigung einer mittels bildgebender Verfahren erfassten Progression, obwohl auch auf diese therapeutisch-klinische Konsequenzen von zudem deutlich gravierenderem Ausmaß folgen.

Gemäß den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin ist außerdem die Einschätzung behandelnder Ärzte und der Fachgesellschaften, die auf umfassender Erfahrung im Klinikalltag basiert, angemessen zu berücksichtigen. Diese haben wiederholt betont, dass es sich bei den Nebenwirkungen von Ribociclib überwiegend um für die Patientinnen nicht spürbare Laborwertveränderungen handelt, die in der klinischen Praxis als unproblematisch anzusehen sind [1, 2, 4-7].

In der Gesamtschau werden die Nebenwirkungen somit als bedeutsam, aber überwiegend als transient und gut behandelbar eingestuft und rechtfertigen daher – insbesondere vor dem Hintergrund der bedeutsamen Vorteile von Ribociclib bei Mortalität und Morbidität – **keine Herabstufung** des Ausmaßes des Zusatznutzens.

Fazit

Der Zusatznutzen von Ribociclib im Kombination mit einem Aromatasehemmer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der Behandlung von postmenopausalen Frauen mit einem HR-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom ergibt sich aus der Verlängerung des Gesamtüberlebens, der Verzögerung der Krankheitsprogression, der Erhöhung der Remissionsraten sowie der Hinauszögerung der Notwendigkeit einer Chemotherapie, was durch konsistente Ergebnisse aus zwei weiteren Studien gestützt wird. Demgegenüber stehen negative Effekte bei der Verträglichkeit, die als

bedeutend, aber als transient und gut behandelbar eingestuft werden und die Lebensqualität der Patientinnen nicht einschränken.

Bei der Abwägung zwischen den Vorteilen bei den Nutzenendpunkten sowie den Nachteilen bei den Schadenendpunkten ist insbesondere die Bedeutung der jeweiligen Ereignisse für die betroffene Patientin (Tod versus reversible, nicht wahrnehmbare Veränderung eines Laborparameters) ausschlaggebend. Der Vergleich von Nutzen und Nebenwirkungen kann somit nicht rein formell auf Basis statistisch-methodischer Verfahren erfolgen, sondern muss aus klinischer Sicht – insbesondere auch unter Einbeziehung der Erfahrung behandelnder Ärzte – geführt werden. Unter Berücksichtigung dessen sowie vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung werden die Nebenwirkungen nicht als derartig gravierend eingestuft, dass in der Gesamtbewertung eine Herabstufung des beträchtlichen Zusatznutzens, der sich in den Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ ergibt, gerechtfertigt wäre.

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. Nach den Vorgaben der AM-NutzenV ist der Zusatznutzen von Ribociclib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie damit für alle Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet als **beträchtlich** einzustufen.

Tabelle 4-77: Ausmaß des Zusatznutzens Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Ribociclib + Letrozol (N = 334)** **vs.** **Placebo + Letrozol (N = 334)** **Effektschätzer [95%-KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit***	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Mortalität		
Gesamtüberleben	Median (Monate): n. e. vs. 51,4 HR: 0,78 [0,62; 0,98] p = 0,034 Wahrscheinlichkeit: hoch	**Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich**
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben (PFS)	Median (Monate): 27,6 vs. 16,0 HR: 0,57 [0,47; 0,69] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch	**Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich**
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie	Median (Monate): 42,5 vs. 33,0 HR: 0,73 [0,60; 0,90] p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: hoch	**Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich**
Tumoransprechen		
Gesamtansprechrate (ORR)	43,1 % vs. 29,6 % RR: 1,5 [1,18; 1,79]	**Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich**

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Ribociclib + Letrozol (N = 334)** **vs.** **Placebo + Letrozol (N = 334)** **Effektschätzer [95%-KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit***	**Ausmaß des Zusatznutzens**
	p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch	
Klinische Nutzenrate (CBR)	79,9 % vs. 73,1 % RR: 1,1 [1,01; 1,19] p = 0,036 Wahrscheinlichkeit: hoch	
Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung**		
Fatigue	Median (Monate): n. e. vs. 55,1 HR: 0,82 [0,61; 1,09] p = 0,171	Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit/Erbrechen	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,84 [0,41; 1,73] p = 0,634	
Schmerzen	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,72 [0,50; 1,03] p = 0,068	
Dyspnoe	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 1,73 [0,86; 3,48] p = 0,120	
Schlaflosigkeit	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 1,04 [0,58; 1,84] p = 0,902	
Appetitverlust	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,66 [0,35; 1,26] p = 0,204	
Obstipation	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,98 [0,43; 2,20] p = 0,955	
Diarrhö	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,92 [0,26; 3,16] p = 0,889	
Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23) – Zeit bis zur Verschlechterung**		
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	Median (Monate): 32,0 vs. 31,3 HR: 1,14 [0,90; 1,44] p = 0,292	Zusatznutzen nicht belegt
Brustsymptome	Median (Monate): n. e. vs. n. e.	

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Ribociclib + Letrozol (N = 334)** **vs.** **Placebo + Letrozol (N = 334)** **Effektschätzer [95%-KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit***	**Ausmaß des Zusatznutzens**
	HR: 1,07 [0,64; 1,77] p = 0,804	
Armsymptome	Median (Monate): 58,0 vs. n. e. HR: 0,70 [0,44; 1,12] p = 0,139	
Belastung durch Haarausfall	Median (Monate): 55,7 vs. n. e. HR: 3,37 [0,71; 16,00] p = 0,104	
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – Zeit bis zur Verschlechterung[§]		
VAS Score	7 Punkte-Kriterium Median (Monate): 51,1 vs. 55,2 HR: 0,91 [0,68; 1,23] p = 0,553 10 Punkte-Kriterium Median (Monate): 52,5 vs. 55,2 HR: 0,91 [0,67; 1,23] p = 0,518	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung[§]		
Allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität	Median (Monate): 47,9 vs. 46,9 HR: 0,89 [0,68; 1,16] p = 0,400	Zusatznutzen nicht belegt
Körperliche Funktion	Median (Monate): 52,7 vs. 55,1 HR: 1,00 [0,75; 1,35] p = 0,986	
Rollenfunktion	Median (Monate): 52,5 vs. 40,1 HR: 0,84 [0,63; 1,11] p = 0,218	
Emotionale Funktion	Median (Monate): 52,7 vs. 48,4 HR: 0,76 [0,57; 1,02] p = 0,069	
Kognitive Funktion	Median (Monate): 50,6 vs. 41,5 HR: 0,85 [0,66; 1,11] p = 0,227	
Soziale Funktion	Median (Monate): n. e. vs. 56,1 HR: 0,93 [0,68; 1,26] p = 0,641	

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Ribociclib + Letrozol (N = 334)** **vs.** **Placebo + Letrozol (N = 334)** **Effektschätzer [95%-KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit***	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23) – Zeit bis zur Verschlechterung[§]		
Körperbild	Median (Monate): 58,2 vs. n. e. HR: 1,23 [0,91; 1,67] p = 0,179	Zusatznutzen nicht belegt
Sexuelle Funktion	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,68 [0,46; 1,02] p = 0,059	
Sexueller Genuss	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 1,22 [0,45; 3,28] p = 0,701	
Zukunftsperspektive	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 0,63 [0,44; 0,90] p = 0,011 Wahrscheinlichkeit: hoch[$]	**Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich**
Verträglichkeit		
Unerwünschte Ereignisse unterschiedlichen Schweregrads – Zeit bis zum (ersten) Ereignis		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)	Median (Monate): 0,95 vs. 27,63 HR: 3,99 [3,25; 4,90] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	**Größerer Schaden**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 1,52 [1,11; 2,10] p = 0,009 Wahrscheinlichkeit: niedrig	
Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 4,08 [2,33; 7,16] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	
Spezifische unerwünschte Ereignisse – Zeit bis zum (ersten) Ereignis		
Myelosuppression - Neutropenie (CTCAE-Grad 3/4)	Median (Monate): 4,60 vs. n. e. HR: 80,74 [30,03; 217,12] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	**Größerer Schaden**
Myelosuppression - Leukopenie (CTCAE-Grad 3/4)	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 22,95 [8,41; 62,60] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	**Größerer Schaden**

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Ribociclib + Letrozol (N = 334)** **vs.** **Placebo + Letrozol (N = 334)** **Effektschätzer [95%-KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit***	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Infektionen	Median (Monate): 8,18 vs. 12,91 HR: 1,22 [0,99; 1,50] p = 0,056	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Infektionen (CTCAE-Grad 3/4)	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 2,13 [1,08; 4,18] p = 0,024 Wahrscheinlichkeit: niedrig	**Größerer Schaden**
Hepatobiliäre Toxizität (CTCAE-Grad 3/4)	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 2,76 [1,56; 4,88] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	**Größerer Schaden**
Erkrankungen der Leber und der Gallenblase (SOC)	Median (Monate): n. e. vs. n. e. HR: 1,19 [0,57; 2,44] p = 0,645	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt

* 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 10 Punkte bzw. 7 Punkte bei EQ-5D VAS gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen

$ Aufgrund der Richtung der Ergebnisverzerrung zuungunsten von Ribociclib + Letrozol wird die Ergebnissicherheit für dieses Item nicht herabgestuft.

Abkürzungen: CBR: Clinical benefit rate; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n. e: nicht erreicht; ORR: Overall response rate; PFS: Progressionsfreies Überleben; RR, Risk Ratio; SOC: System Organ Class; VAS: visuelle Analogskala

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-78: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	Beträchtlich
Abkürzungen: HER: Human Epidermal Growth Factor Receptor; HR: Hazard Ratio	

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[23], Molenberghs 2010[24]). 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[25]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[26]) 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:

[23] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[24] *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.*
[25] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[26] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

Tabelle 4-79: Für die Nutzenbewertung berücksichtigte Studien und Untersuchungen

Studie/Untersuchung	Studienbezeichnung und Quellen
MONALEESA-2	MONALEESA-2 • Studienbericht [27][a] • Studienprotokoll [26] • Publikationen [25, 133-138] • Studienregistereinträge [127-132] • Post-hoc Analysen MONALEESA-2 [71]
a: Dies ist der originäre Studienbericht zum Datenschnitt vom 29. Januar 2016. Zum vorliegend betrachteten Datenschnitt vom 08. Mai 2019 liegt ein separater Interimsreport vor [139].	

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), 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. Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS) e.V. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Senologie e.V. (DGS) zur Ribociclib (Mammakarzinom), Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. 2019. Adresse:

https://www.senologie.org/fileadmin/media/documents/Stellungnahmen/Stellungnahme_Nutzenbewertung_Ribociclib_DGS_20190506.pdf. Aufgerufen am: 08.01.2020.

2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. hier: Wirkstoff Ribociclib. 2018. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-311/2018-01-22_Wortprotokoll_Ribociclib_D-307.pdf. Aufgerufen am: 06.12.2019.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Ribociclib. Vom 16. März 2018. 2018. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5527/2018-03-16_AM-RL-XII_Ribociclib_D-307_ZD.pdf. Aufgerufen am: 25.02.2020.
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO). Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Ribociclib (neues Anwendungsgebiet, Kombination mit Fulvestrant, Behandlung prä-/perimenopausaler Patientinnen) veröffentlicht am 15. April 2019. Vorgangsnummer 2019-01-15-D-430. IQWiG Bericht Nr. 752. 2019. Adresse: https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/ribociclib/ribociclib-dgho-stellungnahme-20190506.pdf. Aufgerufen am: 24.02.2020.
5. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO). Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Ribociclib veröffentlicht am 15. Dezember 2017. Vorgangsnummer 2017-09-15-D-307. IQWiG Bericht Nr. 567. 2018. Adresse: https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/ribociclib/ribociclib-dgho-stellungnahme-20180105.pdf/@@download/file/Ribociclib%20DGHO%20Stellungnahme%20201801 05.pdf. Aufgerufen am: 08.01.2020.
6. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Kommission Mamma. Stellungnahme zu Ribociclib (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2018. Adresse: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/Stellungnahmen/AGO_Stellungnahme_Ribociclib.pdf. Aufgerufen am: 21.02.2020.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; hier: Wirkstoff Ribociclib. 2019. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-430/2019-05-27_Wortprotokoll_Ribociclib_D-430.pdf. Aufgerufen am: 13.02.2020.
8. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Kisqali® 200 mg Filmtabletten (Stand: September 2019). 2019. Adresse: https://www.fachinfo.de/. Aufgerufen am: 05.12.2019.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2016-B-114 [VERTRAULICH]. 2016.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden, Version 5.0. 2017. Adresse: http://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf. Aufgerufen am: 05.12.2019.
11. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) (Stand: Zuletzt geändert durch Art. 13 G v. 9.8.2019 I 1202). 2010. Adresse: http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf. Aufgerufen am: 05.12.2019.

12. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. Journal of the Medical Library Association. 2006;94(4):451-5.
13. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 2012. Adresse: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf. Aufgerufen am: 05.12.2019.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert am 18. Juli 2019 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 18.11.2019 B2 in Kraft getreten am 19. November 2019. 2019. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1970/VerfO_2019-07-18_iK-2019-11-19.pdf. Aufgerufen am: 05.12.2019.
15. Food and Drug Administration (FDA). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Guidance for Industry. 2018. Adresse: https://www.fda.gov/media/71195/download. Aufgerufen am: 05.12.2019.
16. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. The Oncologist. 2008;13 Suppl 2:19-21.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. 2011. Adresse: http://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie..pdf. Aufgerufen am: 05.12.2019.
18. Korn EL, Freidlin B, Abrams JS. Overall survival as the outcome for randomized clinical trials with effective subsequent therapies. Journal of Clinical Oncology. 2011;29(17):2439-42.
19. Aidelsburger P, Wasem W. Kosten-Nutzen-Bewertungen von onkologischen Therapien. 2008. Adresse: https://www.gerechte-gesundheit.de/uploads/tx_ggmain/presentation/gutachten_2_als_pdf-FIle.pdf. Aufgerufen am: 15.12.2019.
20. Beauchemin C, Cooper D, Lapierre ME, Yelle L, Lachaine J. Progression-free survival as a potential surrogate for overall survival in metastatic breast cancer. OncoTargets and Therapy. 2014;7:1101-10.
21. iOMEDICO Tumorregister Mammakarzinom TMK. Sonderauswertung 2017: Gesamtüberleben bezüglich des PFS [VERTRAULICH]. 2017.
22. iOMEDICO Tumorregister Mammakarzinom TMK. Sonderauswertung 2017: Gesamtüberleben, Anzahl Behandlungslinien, Behandlungsdauer pro Linie [VERTRAULICH]. 2017.
23. European Medicines Agency (EMA). Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 2012. Adresse: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137126.pdf. Aufgerufen am: 05.12.2019.
24. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). European Journal of Cancer (Oxford, England : 1990). 2009;45(2):228-47.

25. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. The New England Journal of Medicine. 2016;375(18):1738-48.
26. Novartis Pharma GmbH. 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. Amended Protocol Version. Version number 08 (Clean) [VERTRAULICH]. 2019.
27. Novartis Pharma GmbH. 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. Interim Clinical Study Report [VERTRAULICH]. 2016.
28. Kaklamani VG. Clinical Implications of the Progression-Free Survival Endpoint for Treatment of Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. The Oncologist. 2016;21(8):922-30.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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. 2018. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4874/2018-03-16_AM-RL-XII_Ribociclib_D-307_TrG.pdf. Aufgerufen am: 13.01.2020.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Aktualisierung von Anlage 3 zur Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (Strukturierte Behandlungsprogramme für Patientinnen mit Brustkrebs). 2011. Adresse: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1309/2011-03-17-DMP-Brustkrebs-Empfehlungen%20zur%20Aktualisierung.pdf. Aufgerufen am: 05.12.2019.
31. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 4.2 – August 2019. 2019. Adresse: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.2/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.2.pdf. Aufgerufen am: 05.12.2019.
32. Wallwiener M, Simoes E, Sokolov AN, Brucker SY, Fasching PA, Graf J. Health-related Quality of Life in Metastatic and Adjuvant Breast Cancer Patients. Geburtshilfe und Frauenheilkunde. 2016;76(10):1065-73.
33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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). 2017. Adresse: 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. Aufgerufen am: 05.12.2019.
34. lebensmut e. V. Ungekürztes Interview mit Frau Professor Nadia Harbeck vom November 2012. 2012. Adresse: https://web.archive.org/web/20170517012748/http://www.lebensmut.org:80/wp-content/uploads/2014/01/Interview_Metastasierter-Brustkrebs_Harbeck_Nov_2012.pdf. Aufgerufen am: 06.12.2019.

35. Eniu A, Palmieri FM, Perez EA. Weekly administration of docetaxel and paclitaxel in metastatic or advanced breast cancer. The Oncologist 2005;10(9):665-85.
36. Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, Barton DL, Connolly HK, Dickler MN, et al. Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. Journal of Clinical Oncology. 2016;34(25):3069-103.
37. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA; hier: Wirkstoff Palbociclib. 2017. Adresse: http://www.g-ba.de/downloads/91-1031-269/2017_04_11_Wortprotokoll_Palbociclib_D-264.pdf. Aufgerufen am: 05.12.2019.
38. Herschbach P, Dinkel A. Fear of progression. Recent Results in Cancer Research. 2014;197:11-29.
39. Hoyer M, Johansson B, Nordin K, Bergkvist L, Ahlgren J, Lidin-Lindqvist A, et al. Health-related quality of life among women with breast cancer - a population-based study. Acta Oncologica. 2011;50(7):1015-26.
40. Walker MS, Hasan M, Yim YM, Yu E, Stepanski EJ, Schwartzberg LS. Retrospective study of the effect of disease progression on patient reported outcomes in HER-2 negative metastatic breast cancer patients. Health and Quality of Life Outcomes. 2011;46:1-9.
41. Hurvitz SA, Lalla D, Crosby RD, Mathias SD. 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 Research and Treatment. 2013;142(3):603-9.
42. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Aromatasehemmer beim Mammakarzinom der Frau, Abschlussbericht, A10-03. 2016. Adresse: http://www.iqwig.de/download/A10-03_Abschlussbericht_Aromatasehemmer-beim-Mammakarzinom.pdf. Aufgerufen am: 05.12.2019.
43. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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). 2015. Adresse: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-3085/2015-01-22_AM-RL-XII_Eribulin_2014-08-01-D-125_TrG.pdf. Aufgerufen am: 05.12.2019.
44. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO). Onkopedia Leitlinien: Mammakarzinom der Frau. 2018. Adresse: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@pdf-latest?filename=mammakarzinom-der-frau.pdf. Aufgerufen am: 05.12.2019.
45. Possinger K, Regierer AC. Mammakarzinom. In: Dietel M, Suttorp N, Zeitz M (Hrsg.). Harrisons; Innere Medizin. ABW Wissenschaftsverlag; 2012. S. 807-17.
46. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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). 2016. Adresse: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-3610/2016-02-18_AM-TL-XII_Pertuzumab-nAWG_2015-09-01-D-177_TrG.pdf. Aufgerufen am: 05.12.2019.

47. Herschbach P, Keller M, Knight L, Brandl T, Huber B, Henrich G, et al. Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire. British Journal of Cancer. 2004;91(3):504-11.
48. Chakravarty A, Sridhara R. Use of progression-free survival as a surrogate marker in oncology trials: some regulatory issues. Statistical Methods in Medical Research. 2008;17(5):515-8.
49. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Kommission Mamma. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. Empfehlungen der AGO Kommission Mamma. 2019. Adresse: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/2019/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2019.pdf. Aufgerufen am: 21.02.2020.
50. Singer S, Blettner M, Kreienberg R, Janni W, Wöckel A, Kühn T, et al. Breast Cancer Patients' Fear of Treatment: Results from the Multicenter Longitudinal Study BRENDA II. Breast care (Basel, Switzerland). 2015;10(2):95-100.
51. Lindberg P, Koller M, Steinger B, Lorenz W, Wyatt JC, Inwald EC, et al. Breast cancer survivors' recollection of their illness and therapy seven years after enrolment into a randomised controlled clinical trial. BMC Cancer. 2015;15:554.
52. Gupta S, Zhang J, Jerusalem G. The association of chemotherapy versus hormonal therapy and health outcomes among patients with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: experience from the patient perspective. Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research. 2014;14(6):929-40.
53. Mehnert A, Berg P, Henrich G, Herschbach P. Fear of cancer progression and cancer-related intrusive cognitions in breast cancer survivors. Psycho-Oncology. 2009;18(12):1273-80.
54. Celgene. Fachinformation Abraxane 5 mg/ml; Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension (Stand: November 2019). 2019. Adresse: https://www.fachinfo.de/. Aufgerufen am: 08.01.2020.
55. Sanofi GENZYME. Fachinformation TAXOTERE 20mg/1ml, TAXOTERE 80mg/4ml, TAXOTERE 160mg/8ml (Stand: November 2019). 2019. Adresse: https://www.fachinfo.de/. Aufgerufen am: 08.01.2020.
56. medac. Adrimedac 2 mg/ml Infusionslösung (Stand: September 2013). 2013. Adresse: https://www.fachinfo.de/. Aufgerufen am: 08.01.2020.
57. Ribosepharm. Fachinformation Riboepi (Stand: Februar 2017). 2017. Adresse: https://www.fachinfo.de/. Aufgerufen am: 08.01.2020.
58. Janssen. Fachinformation Caelyx 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: Mai 2018). 2018. Adresse: https://www.fachinfo.de/. Aufgerufen am: 08.01.2020.
59. Baxter Oncology. Fachinformation Onkotrone (Stand: Oktober 2017). 2017. Adresse: https://www.fachinfo.de/. Aufgerufen am: 08.01.2020.
60. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Advanced breast cancer: diagnosis and treatment (Published date: February 2009 Last updated: August 2017). 2017. Adresse: https://www.nice.org.uk/guidance/cg81/resources/advanced-breast-cancer-diagnosis-and-treatment-pdf-975683850181. Aufgerufen am: 20.12.2019.
61. European Medicines Agency (EMA). Ibrance - European Public Assessment Report (EPAR). 2016. Adresse: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-

_Public_assessment_report/human/003853/WC500217198.pdf. Aufgerufen am: 08.01.2020.

62. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Palbociclib with an aromatase inhibitor for previously untreated metastatic, hormone receptor - positive, HER2-negative breast cancer. 2017. Adresse: http://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10068/documents/appraisal-consultation-document. Aufgerufen am: 08.01.2020.
63. Brufsky AM. Delaying Chemotherapy in the Treatment of Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer. Clinical Medicine Insights: Oncology. 2015;9:137-47.
64. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Ribociclib. Vom 16. März 2018. 2018. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5527/2018-03-16_AM-RL-XII_Ribociclib_D-307_ZD.pdf. Aufgerufen am: 08.01.2020.
65. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO). Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V. Palbociclib (Neubewertung nach Fristablauf) veröffentlicht am 2. Januar 2019. Vorgangsnummer 2018-10-01-D-395. IQWiG Bericht Nr. 701. 2019. Adresse: https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/palbociclib/palbociclib-dgho-stellungnahme-20190123.pdf/@@download/file/Palbociclib%20DGHO%20Stellungnahme%202019 0123.pdf. Aufgerufen am: 08.01.2020.
66. Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS) e.V. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Senologie e.V. (DGS) zur Palbociclib - 2016-12-01D-264. 2017. Adresse: https://www.senologie.org/fileadmin/media/documents/Stellungnahmen/schriftl._Stellungnahme_Anh%C3%B6rung_Palbociclib_21.03.17.pdf. Aufgerufen am: 08.01.2020.
67. Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS) e.V. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Senologie e.V. (DGS) zu Palbociclib/Ibrance, Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. 2019. Adresse: https://www.senologie.org/fileadmin/media/documents/Stellungnahmen/Stellungnahme_Nutzenbewerung_Palbociclib_DGS_20190120.pdf. Aufgerufen am: 08.01.2020.
68. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, Carson KR, Crawford J, Cross SJ, et al. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. Journal of Clinical Oncology. 2015;33(28):3199-212.
69. Hu W, Sung T, Jessen BA, Thibault S, Finkelstein MB, Khan NK, et al. Mechanistic Investigation of Bone Marrow Suppression Associated with Palbociclib and its Differentiation from Cytotoxic Chemotherapies. Clinical Cancer Research. 2016;22(8):2000-8.
70. Finn RS, Aleshin A, Slamon DJ. Targeting the cyclin-dependent kinases (CDK) 4/6 in estrogen receptor-positive breast cancers. Breast Cancer Research. 2016;18(1):17.
71. Novartis Pharma GmbH. Ergebnisse der post-hoc Analysen zur Studie MONALEESA-2 [VERTRAULICH]. 2020.
72. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 291; Enzalutamid (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2015. Adresse: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-

750/Nutzenbewertung%20IQWiG_Enzalutamid_nAWG.pdf. Aufgerufen am: 05.12.2019.
73. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 290; Nintedanib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2015. Adresse: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-738/2015-03-30_A15-01_Nintedanib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf. Aufgerufen am: 05.12.2019.
74. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 318; Afatinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2015. Adresse: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-853/2015-08-13_A15-17_Afatinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf. Aufgerufen am: 05.12.2019.
75. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. Journal of the National Cancer Institute. 1993;85(5):365-76.
76. Teckle P, Peacock S, McTaggart-Cowan H, van der Hoek K, Chia S, Melosky B, et al. The ability of cancer-specific and generic preference-based instruments to discriminate across clinical and self-reported measures of cancer severities. Health and Quality of Life Outcomes. 2011;9:106.
77. Bjordal K, de Graeff A, Fayers PM, Hammerlid E, van Pottelsberghe C, Curran D, et al. 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. European Journal of Cancer. 2000;36(14):1796-807.
78. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. Journal of Clinical Oncology. 1998;16(1):139-44.
79. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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). 2016. Adresse: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-3830/2016-06-16_AM-Rl-XII_Crizotinib_nAWG_D-205_TrG.pdf. Aufgerufen am: 05.12.2019.
80. Sprangers MA, Groenvold M, Arraras JI, Franklin J, te Velde A, Muller M, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer breast cancer-specific quality-of-life questionnaire module: first results from a three-country field study. Journal of Clinical Oncology. 1996;14(10):2756-68.
81. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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. 2017. Adresse: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-2947/2017-05-18_AM-RL-XII_Palbociclib_D-264.pdf. Aufgerufen am: 08.01.2020.
82. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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. 2017. Adresse: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-4388/2017-05-18_AM-RL-XII_Palbociclib_D-264_TrG.pdf. Aufgerufen am: 08.01.2020.

83. Ousmen A, Conroy T, Guillemin F, Velten M, Jolly D, Mercier M, et al. 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 and Quality of Life Outcomes. 2016;14(1):167.
84. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. Annals of Medicine. 2001;33(5):337-43.
85. Springer Gabler Verlag (Herausgeber). Gabler Wirtschaftslexikon; Stichwort EQ-5D (EuroQol). 2010. Adresse: http://wirtschaftslexikon.gabler.de/Archiv/18104/eq-5d-euroqol-v10.html. Aufgerufen am: 08.01.2020.
86. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 313; Fingolimod – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2015. Adresse: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-822/2015-06-29_Nutzenbewertung-IQWiG_Fingolimod.pdf. Aufgerufen am: 05.12.2019.
87. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 396; Crizotinib – Addendum zum Auftrag A15-59. 2016. Adresse: http://www.iqwig.de/download/A16-26_Crizotinib_Addendum-zum-Auftrag-A15-59.pdf. Aufgerufen am: 05.12.2019.
88. Müller T. „Lebensqualität in der frühen Nutzenbewertung“ – Sichtweise des G-BA. 2017. Adresse: https://www.vfa-patientenportal.de/download/praesentation-mueller. Aufgerufen am: 11.12.2019.
89. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 353; Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2015. Adresse: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1186/2015-12-28_A15-39_Dabrafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf. Aufgerufen am: 05.12.2019.
90. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health and Quality of Life Outcomes. 2007;5:70.
91. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet). 2016. Adresse: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-2532/2016-03-17_AM-RL-XII_Dabrafenib-neues%20AWG_2015-10-01-D-182_BAnz.pdf. Aufgerufen am: 05.12.2019.
92. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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. 2016. Adresse: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-2531/2016-03-17_AM-RL-XII_Trametinib_2015-10-01-D-183_BAnz.pdf. Aufgerufen am: 15.12.2019.
93. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 (neues Anwendungsgebiet: Brustkrebs, in Kombination mit Fulvestrant). Vom 4. Juli 2019. 2019. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3863/2019-07-04_AM-RL-XII_Ribociclib-Fulvestrant_D-430_BAnz.pdf. Aufgerufen am: 05.12.2019.
94. Klakow-Franck. Die Bedeutung von Lebensqualität für die Arbeit des Gemeinsamen Bundesausschusses. 2013. Adresse: http://www.iqwig.de/download/HS13_Klakow-

Franck_Die_Bedeutung_von_Lebensqualitaet_fuer_den_G-BA.pdf. Aufgerufen am: 15.12.2019.

95. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 509; Pembrolizumab (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2017. Adresse: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1804/2017-02-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Pembrolizumab-D-274.pdf. Aufgerufen am: 15.12.2019.
96. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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). 2017. Adresse: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-2876/2017-03-16_AM-RL-XII_Ceritinib_D-259.pdf. Aufgerufen am: 05.12.2019.
97. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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. 2015. Adresse: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-2262/2015-06-18_AM-RL-XII_Nintedanib_2015-01-01-D-147_BAnz.pdf. Aufgerufen am: 15.12.2019.
98. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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). 2015. Adresse: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-2148/2015-01-22_AM-RL-XII_Eribulin_2014-08-01-D-125_BAnz.pdf. Aufgerufen am: 08.01.2020.
99. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ribociclib. Vom 16. März 2018. 2018. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3253/2018-03-16_AM-RL-XII_Ribociclib_D-307_BAnz.pdf. Aufgerufen am: 08.01.2020.
100. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 354; Trametinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2015. Adresse: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1180/2015-12-28_A15-40_Trametinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf. Aufgerufen am: 15.12.2019.
101. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 204; Addendum zum Auftrag A13-33 (Enzalutamid). 2014. Adresse: http://www.iqwig.de/download/A14-06_Addendum-zum-Auftrag-A13-33_Enzalutamid.pdf. Aufgerufen am: 15.12.2019.
102. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 149; Axitinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2012. Adresse: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-157/2012-12-21_A12-14_Axitinib_Nutzenbewertung-%C2%A735a.pdf. Aufgerufen am: 15.12.2019.
103. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 – Abemaciclib (Brustkrebs; in Kombination mit einem Aromatasehemmer). 2019. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-

3767/2019-05-02_AM-RL-XII_Abemaciclib_D-400_BAnz.pdf. Aufgerufen am: 13.02.2020.

104. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 718; Abemaciclib (Mammakarzinom; Kombination mit einem Aromatasehemmer) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2019. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2702/2018-11-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Abemaciclib-D-400.pdf. Aufgerufen am: 13.02.2020.
105. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 726; Enzalutamid (Prostatakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2019. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2785/2018-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Enzalutamid_D-411.pdf. Aufgerufen am: 13.02.2020.
106. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 660; Bosutinib (chronische myeloische Leukämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2018. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2442/2018-06-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Bosutinib_D-355.pdf. Aufgerufen am: 13.02.2020.
107. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Crizotinib (neues Anwendungsgebiet). 2016. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2621/2016-06-16_AM-Rl-XII_Crizotinib_nAWG_D-205_BAnz.pdf. Aufgerufen am: 13.02.2020.
108. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 664; Cabozantinib (Nierenzellkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2018. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2448/2018-06-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Cabozantinib-D-367.pdf. Aufgerufen am: 13.02.2020.
109. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 752; Ribociclib (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2019. Adresse: https://www.iqwig.de/download/A19-06_Ribociclib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf. Aufgerufen am: 29.01.2020.
110. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 (neues Anwendungsgebiet: Brustkrebs, in Kombination mit einem Aromatasehemmer)). Vom 4. Juli 2019. 2019. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3862/2019-07-04_AM-RL-XII_Ribociclib-Aromatasehemmer_D-430_BAnz.pdf. Aufgerufen am: 08.01.2020.
111. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlagen zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung. Anlage II.6: Modul 4 – Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. 2019. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4825/2019-02-21_Anl2_6_Modul4.pdf. Aufgerufen am: 07.02.2020.
112. European Medicines Agency (EMA). Kisqali : EPAR - Risk-management-plan summary. 2019. Adresse: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/kisqali-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf. Aufgerufen am: 08.01.2020.

113. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Ribociclib (Kisqali®). Modul 4 A. 2017. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2078/2017-08-29_Modul4_Ribociclib.pdf. Aufgerufen am: 15.12.2019.
114. European Medicines Agency (EMA). NOTE FOR GUIDANCE ON STUDIES IN SUPPORT OF SPECIAL POPULATIONS: GERIATRICS (CPMP/ICH/379/95). 1994. Adresse: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002875.pdf. Aufgerufen am: 08.01.2020.
115. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 215; Radium-223-dichlorid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2014. Adresse: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-420/A14-02_Radium-223-dichlorid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf. Aufgerufen am: 15.12.2019.
116. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 567; Ribociclib (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2017. Adresse: https://www.iqwig.de/download/A17-45_Ribociclib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf. Aufgerufen am: 15.12.2019.
117. Bestehorn M, Tunder R. AMNOG – Erste Erfahrungen und mögliche Auswirkungen auf die Klinische Forschung. PharmacoEconomics German Research Articles. 2013;11(1):3-11.
118. Rothwell PM. Treating individuals 2. Subgroup analysis in randomised controlled trials: importance, indications, and interpretation. Lancet. 2005;365(9454):176-86.
119. Oxman AD, Guyatt GH. A consumer's guide to subgroup analyses. Annals of Internal Medicine. 1992;116(1):78-84.
120. Cook DI, Gebski VJ, Keech AC. Subgroup analysis in clinical trials. The Medical Journal of Australia. 2004;180(6):289-91.
121. Assmann SF, Pocock SJ, Enos LE, Kasten LE. Subgroup analysis and other (mis)uses of baseline data in clinical trials. Lancet. 2000;355(9209):1064-9.
122. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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). Vom 16. März 2018. 2018. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4877/2018-03-16_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-314_TrG.pdf. Aufgerufen am: 15.12.2019.
123. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 (neues Anwendungsgebiet). Vom 20. Oktober 2016. 2016. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4021/2016-10-20_AM-RL-XII_Nivolumab_Nierenzellkarzinom_D-230_TrG.pdf. Aufgerufen am: 05.12.2019.
124. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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). Vom 15. Februar 2018. 2018. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4804/2018-02-15_AM-RL_XII_Daratumumab_D-310_TrG.pdf. Aufgerufen am: 05.12.2019.

125. Kleist P. Vorsicht bei Subgruppenanalysen! Swiss Medical Forum. 2007;07(39):794-9.
126. Sun X, Briel M, Busse JW, You JJ, Akl EA, Mejza F, et al. Credibility of claims of subgroup effects in randomised controlled trials: systematic review. BMJ. 2012;344:e1553.
127. Clinicaltrials.gov. Study of Efficacy and Safety of LEE011 in Postmenopausal Women With Advanced Breast Cancer.(MONALEESA-2) (Study results). 2020. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01958021. Aufgerufen am: 08.01.2020.
128. Clinicaltrials.gov. Study of Efficacy and Safety of LEE011 in Postmenopausal Women With Advanced Breast Cancer.(MONALEESA-2) (Study details). 2020. Adresse: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01958021. Aufgerufen am: 08.01.2020.
129. PharmNet.Bund. 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. 2019. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/static/de/klinische-pruefungen/. Aufgerufen am: 08.01.2020.
130. EU Clinical Trials Register. 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. 2019. Adresse: http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003084-61. Aufgerufen am: 08.01.2020.
131. ICTRP WHO. 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. 2019. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01958021. Aufgerufen am: 08.01.2020.
132. ICTRP WHO. 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. 2019. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=LBCTR2019050229. Aufgerufen am: 07.01.2020.
133. Yardley DA, Hart L, Favret A, Blau S, Diab S, Richards D, et al. Efficacy and Safety of Ribociclib With Letrozole in US Patients Enrolled in the MONALEESA-2 Study. Clinical Breast Cancer. 2019;19(4):268-77.e1.
134. Verma S, O'Shaughnessy J, Burris HA, Campone M, Alba E, Chandiwana D, et al. Health-related quality of life of postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer treated with ribociclib + letrozole: results from MONALEESA-2. Breast Cancer Research and Treatment. 2018;170(3):535-45.
135. Sonke GS, Hart LL, Campone M, Erdkamp F, Janni W, Verma S, et al. Ribociclib with letrozole vs letrozole alone in elderly patients with hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer in the randomized MONALEESA-2 trial. Breast Cancer Research and Treatment. 2018;167(3):659-69.
136. O'Shaughnessy J, Petrakova K, Sonke GS, Conte P, Arteaga CL, Cameron DA, et al. Ribociclib plus letrozole versus letrozole alone in patients with de novo HR+, HER2-advanced breast cancer in the randomized MONALEESA-2 trial. Breast Cancer Research and Treatment. 2018;168(1):127-34.

137. Janni W, Alba E, Bachelot T, Diab S, Gil-Gil M, Beck TJ, et al. First-line ribociclib plus letrozole in postmenopausal women with HR+ , HER2- advanced breast cancer: tumor response and pain reduction in the phase 3 MONALEESA-2 trial. Breast Cancer Research and Treatment. 2018;169(3):469-79.
138. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. Annals of Oncology. 2018;29(7):1541-7.
139. Novartis Pharma GmbH. Additional analyses: Study CLEE011A2301 and Study CLEE011F2301. Additional interim analyses [VERTRAULICH]. 2020.
140. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Femara® 2,5 mg (Stand: August 2019). 2019. Adresse: https://www.fachinfo.de/. Aufgerufen am: 08.01.2020.
141. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Ribociclib. 2019. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3685/2019-02-21_AM-RL-XII_Ribociclib_D-307_BAnz.pdf. Aufgerufen am: 08.01.2020.
142. Driscoll JJ, Rixe O. Overall survival: still the gold standard: why overall survival remains the definitive end point in cancer clinical trials. Cancer Journal. 2009;15(5):401-5.
143. iOMEDICO Tumorregister Mammakarzinom TMK. Sonderauswertung 2017: Folgetherapien nach Progress [VERTRAULICH]. 2017.
144. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, et al. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). 2001. Adresse: https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/SCmanual.pdf. Aufgerufen am: 06.12.2019.
145. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 491; Palbociclib (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2017. Adresse: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1746/2017-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Palbociclib-D-264.pdf. Aufgerufen am: 15.12.2019.
146. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 177; Pertuzumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2013. Adresse: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-257/2013-06-27_A13-10_Pertuzumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf. Aufgerufen am: 15.12.2019.
147. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA; hier: Wirkstoff Palbociclib. 2019. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-394/2019-02-11_Wortprotokoll_Palbociclib_D-395.pdf. Aufgerufen am: 05.12.2019.
148. Lyman GH, Dale DC, Legg JC, Abella E, Morrow PK, Whittaker S, et al. Assessing patients' risk of febrile neutropenia: is there a correlation between physician-assessed risk and model-predicted risk? Cancer Medicine. 2015;4(8):1153-60.
149. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry; Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation. 2009. Adresse: https://www.fda.gov/media/116737/download. Aufgerufen am: 08.01.2020.
150. European Medicines Agency (EMA). Assessment report. Kisqali. International non-proprietary name: ribociclib. Procedure No. EMEA/H/C/004213/0000. 2017. Adresse:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kisqali-epar-public-assessment-report_en.pdf. Aufgerufen am: 05.12.2019.
151. Novartis Pharma GmbH. LEE011 (ribociclib). Investigator's Brochure (28-Nov-2019) [VERTRAULICH]. 2019.
152. Victor A, Elsasser A, Hommel G, Blettner M. 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. Deutsches Ärzteblatt International. 2010;107(4):50-6.
153. Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen e.V. G-2 Gutachten: Aussagekraft von Subgruppenanalysen. 2004. Adresse: https://www.mds-ev.de/fileadmin/dokumente/Publikationen/GKV/Begutachtungsgrundlagen_GKV/subgruppen-gutachten.pdf. Aufgerufen am: 06.12.2019.
154. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Ribociclib (Kisqali®). Modul 4 B. 2019. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2866/2019-01-11_Modul4B_Ribociclib.pdf. Aufgerufen am: 05.12.2019.
155. Novartis Pharma GmbH. Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH zur Nutzenbewertung von Ribociclib/Kisqali® (06.05.2019) (Data on file). 2019.
156. Broglio KR, Berry DA. Detecting an overall survival benefit that is derived from progression-free survival. Journal of the National Cancer Institute. 2009;101(23):1642-9.
157. Novartis Pharma GmbH. 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-negative, advanced breast cancer who have received no or only one line of prior endocrine treatment. Amended Protocol Version (Clean). Version number 0.3 (Amended Protocol) [VERTRAULICH]. 2018.
158. Novartis Pharma GmbH. 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. Version number 06 (clean). 2019.
159. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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. 2016. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3592/2016-02-04_AM-RL-XII_Pembrolizumab_2015-08-15-D-186_TrG.pdf. Aufgerufen am: 25.02.2020.
160. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 (neues Anwendungsgebiet: Brustkrebs; in Kombination mit einem Aromatasehemmer). 2019. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5883/2019-07-04_AM-RL-XII_Ribociclib-Aromatasehemmer_D-430_TrG.pdf. Aufgerufen am: 25.02.2020.
161. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 (neues Anwendungsgebiet: Brustkrebs; in Kombination mit Fulvestrant). 2019. Adresse: https://www.g-

ba.de/downloads/40-268-5884/2019-07-04_AM-RL-XII_Ribociclib-Fulvestrant_D-430_TrG.pdf. Aufgerufen am: 15.12.2019.

162. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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. 2013. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2513/2013-10-01_AM-RL-XII_Pertuzumab_TrG.pdf. Aufgerufen am: 25.02.2020.

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[27]] – 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

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

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

Tabelle 4-80: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in MEDLINE

Datenbank	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	04.12.2019
Zeitsegment	1946 to December 03, 2019
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 [12].

#	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$).mp.	296
2	exp Breast Neoplasms/	283657
3	((breast adj6 cancer$) 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.	387147
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.	46792
5	or/2-4	412089
6	randomized controlled trial.pt.	495548
7	randomized.mp.	814705
8	placebo.mp.	209805
9	or/6-8	876670
10	and/1,5,9	51
11	remove duplicates from 10	50

Tabelle 4-81: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EMBASE

Datenbank	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	04.12.2019
Zeitsegment	1974 to 2019 December 03
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455 [12].

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp ribociclib/	976
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.	1067
3	1374639-75-4.rn.	847
4	or/1-3	1067

Datenbank	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	04.12.2019
Zeitsegment	1974 to 2019 December 03
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455 [12].

#	Suchbegriffe	Ergebnis
5	exp breast tumor/	515750
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$)).mp.	600139
7	((mamma$ 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.	46946
8	or/5-7	617837
9	random:.tw.	1483564
10	placebo:.mp.	445339
11	double-blind:.tw.	204965
12	or/9-11	1734814
13	and/4,8,12	272
14	remove duplicates from 13	256

Tabelle 4-82: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Central Register of Controlled Trials

Datenbank	COCHRANE Central Register of Controlled Trials
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	04.12.2019
Zeitsegment	1991 to October 2019[28]

#	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.	181
2	remove duplicates from 1	176

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

[28] Aufgrund fehlender Aktualisierung der OVID-Suchplattform waren im Dezember 2019 in der Datenbank „Cochrane Controlled Trials Register (CCTR)“ nur Inhalte bis Oktober 2019 verfügbar.

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 4-83: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in clinicaltrials.gov

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	02.12.2019
Suchstrategie	Search Terms = Ribociclib OR LEE011 OR lee-011 OR lee011a OR lee-011a OR LEE11 OR lee-11 OR lee11a OR lee-11a OR Kisqali
Anzahl der Treffer	100

Tabelle 4-84: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in WHO ICTRP

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
Internetadresse	http://www.who.int/trialsearch
Datum der Suche	02.12.2019
Suchstrategie	Search Terms= Ribociclib OR LEE011 OR lee-011 OR lee011a OR lee-011a OR LEE11 OR lee-11 OR lee11a OR lee-11a OR Kisqali
Anzahl der Treffer	243 Einträge zu 121 Studien

Tabelle 4-85: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EU-CTR

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/
Datum der Suche	02.12.2019
Suchstrategie	Search Terms= Ribociclib OR LEE011 OR lee-011 OR "lee 011" OR lee011a OR lee-011a OR "lee 011a" OR LEE11 OR lee-11 OR "lee 11" OR lee11a OR lee-11a OR "lee 11a" OR Kisqali
Anzahl der Treffer	31

Tabelle 4-86: 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	02.12.2019
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	14

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

Fortlaufende Nummer	Ausgeschlossene Referenz	Ausschlussgrund
1	Battisti NML. et al. Perspectives on geriatric oncology research presented at the 2018 San Antonio Breast Cancer Symposium. Journal of Geriatric Oncology. 2019. Vol 10 (2). 192-195.	A2, Anderer Dokumentationstyp erfüllt
2	Bilgin B. et al. Optimal regimen for treatment-naive hormone receptor-positive HER-2 negative metastatic breast cancer. Future Oncology. 2019. Vol 15 (2). 105-107.	A2, Anderer Dokumentationstyp erfüllt
3	Brower V. Cell cycle inhibitors make progress. Journal of the National Cancer Institute. 2014. Vol 106 (7).	A2, Anderer Dokumentationstyp erfüllt
4	Chopra M. Annual Congress of the European Society for Medical Oncology (ESMO): Copenhagen, Denmark; 7-11 October 2016. Targeted Oncology. 2016. Vol 11 (6). 705-709.	A2, Anderer Dokumentationstyp erfüllt
5	Choy M. Pharmaceutical approval update. P and T. 2017. Vol 42 (6). 367-371.	A2, Anderer Dokumentationstyp erfüllt
6	Delou JMA. et al. Could combinations of new and old drugs enhance tumor cell death? Future Oncology. 2018. Vol 14 (23). 2319-2322.	A2, Anderer Dokumentationstyp erfüllt
7	Hortobagyi GN. The author replies. New England Journal of Medicine. 2017. Vol 376 (3). 289.	A2, Anderer Dokumentationstyp erfüllt
8	Isaac D. Combination therapy with ribociclib improves progression-free survival in advanced breast cancer. Journal of clinical outcomes management. 2016. Vol 23 (12). 539-541.	A2, Anderer Dokumentationstyp erfüllt
9	Johnston SRD. Are Cyclin-dependent Kinase 4/6 Inhibitors Needed for all Oestrogen Receptor-positive Metastatic Breast Cancers? Clinical Oncology. 2017. Vol 29 (11). 703-706.	A2, Anderer Dokumentationstyp erfüllt
10	Malorni L. et al. Is There Still a Role for First-Line Single Agent Endocrine Therapy in HR+ and HER2- Advanced Breast Cancer? Breast Care. 2017. Vol 12 (5). 288-289.	A2, Anderer Dokumentationstyp erfüllt
11	McCain J. First-in-class CDK4/6 inhibitor palbociclib could usher in a new wave of combination therapies for HR+, HER2- breast cancer. P and T. 2015. Vol 40 (8). 511-520.	A2, Anderer Dokumentationstyp erfüllt

Fortlaufende Nummer	Ausgeschlossene Referenz	Ausschlussgrund
12	Messina C. et al. Risks and benefits from CDK inhibitors for advanced HR+ Her 2- breast cancer. Annals of Oncology. 2017. Vol 28 (12). 3099-3100.	A2, Anderer Dokumentationstyp erfüllt
13	Orlando L. et al. Should endocrine therapy still be used as an initial treatment for postmenopausal women with metastatic breast cancer? Future Oncology. 2017. Vol 13 (16). .	A2, Anderer Dokumentationstyp erfüllt
14	Romero D. Expanding ribociclib use. Nature Reviews Clinical Oncology. 2018. Vol 15 (8). 470-471.	A2, Anderer Dokumentationstyp erfüllt
15	Rossi L. The open issues regarding cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in the management of advanced breast cancer. Journal of Breast Cancer. 2018. Vol 21 (4). 468-470.	A2, Anderer Dokumentationstyp erfüllt
16	Sidaway P. Ribociclib effective in HR+, HER2- breast cancer. Nature reviews clinical oncology. 2018. Vol 15 (9). 532.	A2, Anderer Dokumentationstyp erfüllt
17	Syed BA. The breast cancer market. Nature Reviews Drug Discovery. 2015. Vol 14 (4). 233-234.	A2, Anderer Dokumentationstyp erfüllt
18	Yam C. et al. CDK4/6 inhibitors in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative metastatic breast cancer: Are we at the finish line? Oncotarget. 2018. Vol 9 (76). 34193-34195.	A2, Anderer Dokumentationstyp erfüllt

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

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
01	clinicaltrials.gov. Adj. Marker-adjusted Personalized Therapy Comparing ET+Ribociclib vs Chemotherapy in Intermediate Risk, HR+/HER2- EBC. NCT04055493 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04055493. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
02	clinicaltrials.gov. Phase Ib Study of TNO155 in Combination With Spartalizumab or Ribociclib in Selected Malignancies. NCT04000529 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04000529. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
03	clinicaltrials.gov. A Phase IV Study to Collect Data on the Efficacy and Safety of RIBociclib in Older Women With Breastcancer. NCT03956654 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03956654. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
04	clinicaltrials.gov. FACILE: FeAsibility of First-line riboCIclib in oLdEr Patients With Advanced Breast Cancer. NCT03944434 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03944434. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
05	clinicaltrials.gov. Phase IB & II Study of Ribociclib With Trastuzumab Plus Letrozole in Postmenopausal HR+, HER2+ Advanced Breast Cancer Patients. NCT03913234 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03913234. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E2, Intervention nicht erfüllt
06	clinicaltrials.gov. Ribociclib-endocrine Combination Therapy Versus Chemotherapy as 1st Line in Visceral mBC. NCT03905343 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03905343. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
07	clinicaltrials.gov. A Phase 0 /II Study of Ribociclib (LEE011) in Combination With Everolimus in Preoperative Recurrent High-Grade Glioma Patients Scheduled for Resection. NCT03834740 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03834740. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E2, Intervention nicht erfüllt
08	clinicaltrials.gov. Study of 2 Ribociclib Doses in Combination With Aromatase Inhibitors in Women With HR+, HER2- Advanced Breast Cancer. NCT03822468 [Internet]. Adresse:	E3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03822468. Aufgerufen am: 02.12.2019.	
09	clinicaltrials.gov. Study to Compare the Combination of Ribociclib Plus Goserelin Acetate With Hormonal Therapy Versus Combination Chemotherapy in Premenopausal or Perimenopausal Patients With Advanced or Metastatic Breast Cancer. NCT03839823 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03839823. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
10	clinicaltrials.gov. Ribociclib in Combination With Everolimus and Dexamethasone in Relapsed ALL. NCT03740334 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03740334. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E2, Intervention nicht erfüllt
11	clinicaltrials.gov. A Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Ribociclib With Endocrine Therapy as Adjuvant Treatment in Patients With HR+/HER2- Early Breast Cancer. NCT03701334 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03701334. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
12	clinicaltrials.gov. Ribociclib and Letrozole Treatment in Ovarian Cancer. NCT03673124 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03673124. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
13	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of Ribociclib in Pre- and Postmenopausal Chinese Women With HR Positive, HER2-negative, Advanced Breast Cancer.. NCT03671330 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03671330. Aufgerufen am: 02.12.2019.	A2, Anderer Dokumentationstyp erfüllt
14	clinicaltrials.gov. CompLEEment-1 Canadian Correlative Sub-Study. NCT03613220 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03613220. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E5, Studientyp nicht erfüllt
15	clinicaltrials.gov. Anti-hormonal Therapie With or Without Ribociclib in HR-positive / HER2- Negative Metastatic Breast Cancer. NCT03555877 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03555877. Aufgerufen am: 02.12.2019.	A2, Anderer Dokumentationstyp erfüllt
16	clinicaltrials.gov. Ribociclib and Aromatase Inhibitor in Treating Older Participants With Hormone Receptor Positive Metastatic Breast Cancer. NCT03477396 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03477396. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
17	clinicaltrials.gov. Study of the Molecular Features of Postmenopausal Women With HR+ HER2-negative aBC on First-line Treatment With Ribociclib and Letrozole and, in Patients With a PIK3CA Mutation, on Second-line Treatment With Alpelisib Plus Fulvestrant. NCT03439046 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03439046. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
18	clinicaltrials.gov. Ribociclib and Endocrine Therapy or Chemotherapy With or Without Bevacizumab for Metastatic Breast Cancer in First Line. NCT03462251 [Internet]. Adresse:	E3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03462251. Aufgerufen am: 02.12.2019.	
19	clinicaltrials.gov. Ribociclib and Everolimus in Treating Children With Recurrent or Refractory Malignant Brain Tumors. NCT03387020 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03387020. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
20	clinicaltrials.gov. 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 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03355794. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
21	clinicaltrials.gov. Ribociclib + PDR001 in Breast Cancer and Ovarian Cancer. NCT03294694 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03294694. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E2, Intervention nicht erfüllt
22	clinicaltrials.gov. CDK 4/6 Inhibitor, LEE011 (Ribociclib), in Combination With Adjuvant Endocrine Therapy at Varying Duration for ER-positive Breast Cancer. NCT03285412 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03285412. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
23	clinicaltrials.gov. Neadjuvant Multi-agent Chemotherapy or Letrozole Plus Ribociclib in Luminal B/HER2-negative Breast Cancer.. NCT03248427 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03248427. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
24	clinicaltrials.gov. Ribociclib and Gemcitabine Hydrochloride in Treating Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumors. NCT03237390 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03237390. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E2, Intervention nicht erfüllt
25	clinicaltrials.gov. Impact of Ribociclib on Head and Neck Squamous Cell Cancer. NCT03179956 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03179956. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
26	clinicaltrials.gov. Phase II Trial of Ribociclib and Everolimus in Advanced Dedifferentiated Liposarcoma (DDL) and Leiomyosarcoma (LMS). NCT03114527 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03114527. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
27	clinicaltrials.gov. A Study Assessing Efficacy & Safety of Ribociclib in Patients With Advanced Well/Dedifferentiated Liposarcoma. NCT03096912 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03096912. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
28	clinicaltrials.gov. Study for Women and Men With Hormone-receptor Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. NCT03096847 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03096847. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
29	clinicaltrials.gov. Ribociclib and Bicalutamide in AR+ TNBC. NCT03090165 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03090165. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E2, Intervention nicht erfüllt
30	clinicaltrials.gov. Adjuvant Ribociclib With Endocrine Therapy in Hormone Receptor+/HER2- Intermediate Risk Early Breast Cancer. NCT03081234 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03081234. Aufgerufen am: 02.12.2019.	A2, Anderer Dokumentationstyp erfüllt
31	clinicaltrials.gov. Adjuvant Ribociclib With Endocrine Therapy in Hormone Receptor+/HER2- High Risk Early Breast Cancer. NCT03078751 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03078751. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
32	clinicaltrials.gov. A Study of LEE011 With Everolimus in Patients With Advanced Neuroendocrine Tumors. NCT03070301 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03070301. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
33	clinicaltrials.gov. Ribociclib (Ribociclib (LEE-011)) With Platinum-based Chemotherapy in Recurrent Platinum Sensitive Ovarian Cancer. NCT03056833 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03056833. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
34	clinicaltrials.gov. A Companion Sample Collection Protocol to Support the Discovery of Breast Cancer Aberrations With Treatment of CDK4/6 Therapy/LEE011/Ribociclib. NCT03050398 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050398. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E5, Studientyp nicht erfüllt
35	clinicaltrials.gov. Study of Ribociclib (LEE011), Everolimus, and Letrozole, in Patients With Advanced or Recurrent Endometrial Carcinoma. NCT03008408 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03008408. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E5, Studientyp nicht erfüllt
36	clinicaltrials.gov. Ribociclib and Doxorubicin in Treating Patients With Metastatic or Advanced Soft Tissue Sarcomas That Cannot Be Removed by Surgery. NCT03009201 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03009201. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E2, Intervention nicht erfüllt
37	clinicaltrials.gov. LEE011 Plus Everolimus in Patients With Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma Refractory to Chemotherapy. NCT02985125 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02985125. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
38	clinicaltrials.gov. Tailoring NEOadjuvant Therapy in Hormone Receptor Positive, HER2 Negative, Luminal Breast Cancer.. NCT03283384 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03283384. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
39	clinicaltrials.gov. 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 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02941926. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E5, Studientyp nicht erfüllt
40	clinicaltrials.gov. Ribociclib (LEE011) Rollover Study for Continued Access. NCT02934568 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02934568. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
41	clinicaltrials.gov. Ribociclib (LEE011) in Preoperative Glioma and Meningioma Patients. NCT02933736 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02933736. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
42	clinicaltrials.gov. Phase I Evaluating the Combination of Ribociclib+Capecitabine in Locally Advanced/Metastatic Breast Cancer HER2 Negative. NCT02754011 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02754011. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E2, Intervention nicht erfüllt
43	clinicaltrials.gov. Phase I/Ib Trial of LSZ102 Single Agent or LSZ102 + LEE011 or LSZ102 + BYL719 in ER+ Breast Cancers. NCT02734615 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02734615. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E2, Intervention nicht erfüllt
44	clinicaltrials.gov. Study of Ribociclib With Everolimus + Exemestane in HR+ HER2- Locally Advanced/Metastatic Breast Cancer Post Progression on CDK 4/6 Inhibitor.. NCT02732119 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02732119. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E2, Intervention nicht erfüllt
45	clinicaltrials.gov. Letrozole Plus Ribociclib or Placebo as Neo-adjuvant Therapy in ER-positive, HER2-negative Early Breast Cancer. NCT02712723 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02712723. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
46	clinicaltrials.gov. Study of Safety and Efficacy of Ribociclib and Trametinib in Patients With Metastatic or Advanced Solid Tumors. NCT02703571 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02703571. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
47	clinicaltrials.gov. Ribociclib and Letrozole in Treating Patients With Relapsed ER Positive Ovarian, Fallopian Tube, Primary Peritoneal, or Endometrial Cancer. NCT02657928 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02657928. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
48	clinicaltrials.gov. Study of Efficacy of Ribociclib After Progression on CDK4/6 Inhibition in Patients With HR+ HER2- Advanced Breast Cancer. NCT02632045 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02632045. Aufgerufen am: 02.12.2019.	A2, Anderer Dokumentationstyp erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
49	clinicaltrials.gov. 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 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02657343. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
50	clinicaltrials.gov. A Phase I/II Study of Ribociclib,a CDK4/6 Inhibitor, Following Radiation Therapy. NCT02607124 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607124. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
51	clinicaltrials.gov. [18F]FLT PET/CT in Rb+ Metastatic Breast Cancer. NCT02608216 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02608216. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E2, Intervention nicht erfüllt
52	clinicaltrials.gov. TEEL Study- Phase 1 Tamoxifen and Ribociclib (LEE011) in Advanced ER+ (HER2 Negative) Breast Cancer. NCT02586675 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02586675. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E5, Studientyp nicht erfüllt
53	clinicaltrials.gov. A Phase II Study Assessing Efficacy & Safety of Ribociclib in Patients With Advanced Well/Dedifferentiated Liposarcoma. NCT02571829 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02571829. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
54	clinicaltrials.gov. A Trial of Ribocilcib (LEE011) and Weekly Paclitaxel in Patients With Rb+ Advanced Breast Cancer. NCT02599363 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02599363. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E2, Intervention nicht erfüllt
55	clinicaltrials.gov. Enzalutamide With and Without Ribociclib for Metastatic, Castrate-Resistant, Chemotherapy-Naive Prostate Cancer That Retains RB Expression. NCT02555189 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02555189. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
56	clinicaltrials.gov. LEE011 (Ribociclib) in Combination With Docetaxel Plus Prednisone in mCRPC. NCT02494921 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02494921. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
57	clinicaltrials.gov. Evaluation of Renal Function Impairment on the Pharmacokinetics of LEE011. NCT02431481 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02431481. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E5, Studientyp nicht erfüllt
58	clinicaltrials.gov. Study of LEE011plus Cetuximab in Patients With a Cancer of the Head and Neck. NCT02429089 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02429089. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
59	clinicaltrials.gov. LEE011 in Neuroendocrine Tumors of Foregut Origin. NCT02420691 [Internet]. Adresse:	E1, Patienten-population nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02420691. Aufgerufen am: 02.12.2019.	
60	clinicaltrials.gov. Study of Efficacy and Safety of LEE011 in Men and Postmenopausal Women With Advanced Breast Cancer.. NCT02422615 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02422615. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E2, Intervention nicht erfüllt
61	clinicaltrials.gov. Ribociclib and Gemcitabine Hydrochloride in Treating Patients With Advanced Solid Tumors or Lymphoma. NCT02414724 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02414724. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E2, Intervention nicht erfüllt
62	clinicaltrials.gov. Evaluation of Hepatic Function Impairment on the Pharmacokinetics of LEE011. NCT02388620 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02388620. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E5, Studientyp nicht erfüllt
63	clinicaltrials.gov. Study of the Safety of PIM447 in Combination With Ruxolitinib (INC424) and LEE011 in Patients With Myelofibrosis. NCT02370706 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02370706. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E2, Intervention nicht erfüllt
64	clinicaltrials.gov. LEE001 and Chemoembolization In Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma. NCT02524119 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02524119. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
65	clinicaltrials.gov. Early-Phase Study to Assess Inhibitor Ribociclib in Patients With Recurrent Glioblastoma or Anaplastic Glioma. NCT02345824 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02345824. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
66	clinicaltrials.gov. Study of Safety and Efficacy of HDM201 in Combination With LEE011 in Patients With Liposarcoma. NCT02343172 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02343172. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
67	clinicaltrials.gov. 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 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02333370. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E5, Studientyp nicht erfüllt
68	clinicaltrials.gov. A Randomized, Blinded, Placebo-controlled, Phase II Trial of LEE011 in Patients With Relapsed, Refractory, Incurable Teratoma With Recent Progression. NCT02300987 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02300987. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
69	clinicaltrials.gov. Study of Safety and Efficacy of LEE011 and Ceritinib in Patients With ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer.. NCT02292550 [Internet]. Adresse:	E2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02292550. Aufgerufen am: 02.12.2019.	
70	clinicaltrials.gov. Study of Efficacy and Safety in Premenopausal Women With Hormone Receptor Positive, HER2-negative Advanced Breast Cancer. NCT02278120 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02278120. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
71	clinicaltrials.gov. LEE011 for Patients With CDK4/6 Pathway Activated Tumors (SIGNATURE). NCT02187783 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02187783. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E2, Intervention nicht erfüllt
72	clinicaltrials.gov. Dose Escalation Study of LEE011 in Combination With Buparlisib and Letrozole in HR+, HER2-negative Post-menopausal Women With Advanced Breast Cancer.. NCT02154776 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02154776. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E2, Intervention nicht erfüllt
73	clinicaltrials.gov. Study of LEE011 With Fulvestrant and BYL719 or BKM120 in Advanced Breast Cancer. NCT02088684 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02088684. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E2, Intervention nicht erfüllt
74	clinicaltrials.gov. Detect V / CHEVENDO (Chemo vs. Endo). NCT02344472 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02344472. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
75	clinicaltrials.gov. A Pharmacodynamics Pre-surgical Study of LEE011 in Early Breast Cancer Patients (MONALEESA-1). NCT01919229 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01919229. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
76	clinicaltrials.gov. A Phase I Study of LEE011 in Asian Patients. NCT01898845 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01898845. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E2, Intervention nicht erfüllt
77	clinicaltrials.gov. Study of LEE011, BYL719 and Letrozole in Advanced ER+ Breast Cancer. NCT01872260 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01872260. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E2, Intervention nicht erfüllt
78	clinicaltrials.gov. Phase Ib Trial of LEE011 With Everolimus (RAD001) and Exemestane in the Treatment of Hormone Receptor Positive HER2 Negative Advanced Breast Cancer. NCT01857193 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01857193. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E2, Intervention nicht erfüllt
79	clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy of LEE011 and LGX818 in Patients With BRAF Mutant Melanoma.. NCT01777776 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01777776. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E5, Studientyp nicht erfüllt
80	clinicaltrials.gov. A Phase Ib/II Study of LEE011 in Combination With MEK162 in Patients With NRAS Mutant Melanoma. NCT01781572 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01781572. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E5, Studientyp nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
81	clinicaltrials.gov. Study of Safety and Efficacy in Patients With Malignant Rhabdoid Tumors (MRT) and Neuroblastoma. NCT01747876 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01747876. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
82	clinicaltrials.gov. DETECT IV - A Study in Patients With HER2-negative Metastatic Breast Cancer and Persisting HER2-negative Circulating Tumor Cells (CTCs).. NCT02035813 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02035813. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
83	clinicaltrials.gov. A Trial of LEE011 in Patients With Advanced Solid Tumors or Lymphoma.. NCT01237236 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01237236. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
84	clinicaltrials.gov. A Phase Ib/II Study of LGX818 in Combination With MEK162 in Adult Patients With BRAF Dependent Advanced Solid Tumors. NCT01543698 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01543698. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E5, Studientyp nicht erfüllt
85	clinicaltrials.gov. LGX818 and MEK162 in Combination With a Third Agent (BKM120, LEE011, BGJ398 or INC280) in Advanced BRAF Melanoma. NCT02159066 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02159066. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E5, Studientyp nicht erfüllt
86	clinicaltrials.gov. Study of Efficacy and Safety of Novel Spartalizumab Combinations in Patients With Previously Treated Unresectable or Metastatic Melanoma. NCT03484923 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03484923. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E2, Intervention nicht erfüllt
87	clinicaltrials.gov. A Study Evaluating the Activity of Anti-cancer Treatments Targeting Tumor Molecular Alterations/Characteristics in Advanced / Metastatic Tumors.. NCT04116541 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04116541. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
88	clinicaltrials.gov. A Phase Ib Study of LXH254-centric Combinations in NSCLC or Melanoma. NCT02974725 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02974725. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
89	clinicaltrials.gov. 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 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03195192. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E5, Studientyp nicht erfüllt
90	clinicaltrials.gov. 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 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03434262. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
91	clinicaltrials.gov. Endocrine Therapy Plus CDK4/6 in First or Second Line for Hormone (SONIA) Receptor Positive Advanced Breast Cancer. NCT03425838 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03425838. Aufgerufen am: 02.12.2019.	A2, Anderer Dokumentationstyp erfüllt
92	clinicaltrials.gov. LGX818 in Combination With Agents (MEK162; BKM120; LEE011; BGJ398; INC280) in Advanced BRAF Melanoma. NCT01820364 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01820364. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
93	clinicaltrials.gov. Study of EGF816 in Combination With Selected Targeted Agents in EGFR-mutant NSCLC. NCT03333343 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03333343. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
94	clinicaltrials.gov. Next Generation Personalized Neuroblastoma Therapy. NCT02780128 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02780128. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
95	clinicaltrials.gov. CDK4/6-inhibitor or Chemotherapy, in Combination With ENDOcrine Therapy, for Advanced Breast Cancer / KENDO. NCT03227328 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03227328. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
96	clinicaltrials.gov. Analysis of Circulating Tumor Markers in Blood. NCT04025541 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04025541. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E5, Studientyp nicht erfüllt
97	clinicaltrials.gov. Pilot Study Assessing the Effect of Cyclin-dependent Kinase 4/6 Inhibitors on Body Composition in Patients With ER+/HER2- Metastatic Breast Cancer. NCT03697577 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03697577. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E5, Studientyp nicht erfüllt
98	clinicaltrials.gov. A Study of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations in Hormone Receptor (HR)-Positive Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Negative Breast Cancer. NCT03280563 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03280563. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E2, Intervention nicht erfüllt
99	clinicaltrials.gov. European Proof-of-Concept Therapeutic Stratification Trial of Molecular Anomalies in Relapsed or Refractory Tumors. NCT02813135 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02813135. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E2, Intervention nicht erfüllt
100	ICTRP WHO. An open-label, multi-center rollover protocol for patients who have participated in a Novartis-sponsored ribociclib (LEE011) study and are continuing to benefit from ribociclib as single agent or in combination with other investigational treatments. EUCTR2016-000293-37-ES [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A2, Anderer Dokumentationstyp erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	search/search?query=eudract_number:2016-000293-37. Aufgerufen am: 02.12.2019.	
101	ICTRP WHO. A Phase I Study of CDK4/6 Inhibitor LEE011 Combined With Gemcitabine in Patients With Advanced Solid Tumors or Lymphoma. NCT02414724 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02414724. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E2, Intervention nicht erfüllt
102	ICTRP WHO. A Phase I/II Study of Ribociclib, a CDK4/6 Inhibitor, Following Radiation Therapy in Children With Newly Diagnosed Non-biopsied Diffuse Pontine Gliomas (DIPG) and RB+ Biopsied DIPG and High Grade Gliomas (HGG). NCT02607124 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02607124. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
103	ICTRP WHO. [18F]Fluorothymidine (FLT) PET/CT Imaging In Rb+ Metastatic Breast Cancer Patients Undergoing LEE011 And Weekly Paclitaxel Therapy. NCT02774473 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02774473. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E2, Intervention nicht erfüllt
104	ICTRP WHO. A Phase II Single Arm Study Assessing Efficacy & Safety of Ribociclib in Patients With Advanced Well-Differentiated or Dedifferentiated Liposarcoma. NCT03096912 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03096912. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
105	ICTRP WHO. A Phase Ib/II, Multicenter, Open Label, Study of LEE011 in Combination With MEK162 in Adult Patients With NRAS Mutant Melanoma. NCT01781572 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01781572. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E5, Studientyp nicht erfüllt
106	ICTRP WHO. 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. NCT03555877 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03555877. Aufgerufen am: 02.12.2019.	A2, Anderer Dokumentationstyp erfüllt
107	ICTRP WHO. A Phase II Single Arm Study Assessing Efficacy & Safety of Ribociclib in Patients With Advanced Well-Differentiated or Dedifferentiated Liposarcoma. NCT02571829 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02571829. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
108	ICTRP WHO. A Phase 0/II Study of Ribociclib (LEE011) in Preoperative Rb-Positive Recurrent High-Grade Glioma and Meningioma Patients Scheduled for Resection to Evaluate Central Nervous System (CNS) Penetration. NCT02933736 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02933736. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
109	ICTRP WHO. A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate Efficacy and Safety of Ribociclib With Endocrine Therapy as an Adjuvant Treatment in Patients With Hormone Receptor-positive, HER2-negative, Intermediate Risk Early Breast Cancer. NCT03081234 [Internet]. Adresse:	A2, Anderer Dokumentationstyp erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03081234. Aufgerufen am: 02.12.2019.	
110	ICTRP WHO. A Phase I Study of LEE011 in Asian Patients With Advanced Solid Tumors. NCT01898845 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01898845. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E2, Intervention nicht erfüllt
111	ICTRP WHO. A Randomized Double-blind, Placebo-controlled Study of Ribociclib in Combination With Fulvestrant for the Treatment of Men and Postmenopausal Women With Hormone Receptor Positive, HER2-negative, Advanced Breast Cancer Who Have Received no or Only One Line of Prior Endocrine Treatment. NCT02422615 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02422615. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E2, Intervention nicht erfüllt
112	ICTRP WHO. A Phase II Study of LEE011 (Ribociclib) in Patients With Advanced Neuroendocrine Tumors of Foregut Origin (CLEE011 XUS02T). NCT02420691 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02420691. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
113	ICTRP WHO. 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. EUCTR2014-001931-36-HU [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001931-36. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
114	ICTRP WHO. A Phase I, Open Label, Multi-center, Parallel Cohort, Single Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics of LEE011 in Healthy Subjects With Normal Hepatic Function and Subjects With Impaired Hepatic Function.. NCT02388620 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02388620. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E5, Studientyp nicht erfüllt
115	ICTRP WHO. A phase Ib/II trial of LEE011 in combination with everolimus (RAD001) and exemestane in the treatment of postmenopausal women with estrogen receptor positive Her2 negative locally advanced or metastatic breast cancer. EUCTR2012-005461-13-ES [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005461-13. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E2, Intervention nicht erfüllt
116	ICTRP WHO. A Phase Ib/II, Multicenter, Study of LEE011 in Combination With LGX818 in Adult Patients With BRAF Mutant Melanoma.. NCT01777776 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01777776. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E5, Studientyp nicht erfüllt
117	ICTRP WHO. Phase II, Multi-center, Open-label Study of Single-agent LGX818 Followed by a Rational Combination With Agents After Progression on LGX818, in Adult Patients With Locally Advanced or Metastatic BRAF V600 Melanoma. NCT01820364 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01820364. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
118	ICTRP WHO. A Randomized Pre-surgical Pharmacodynamics Study to Assess the Biological Activity of LEE011 Plus Letrozole Versus Single Agent Letrozole in Primary Breast Cancer. NCT01919229 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01919229. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
119	ICTRP WHO. A Phase II, Multi-center, Open-label Study of sequential LGX818/MEK162 combination followed by a Rational Combination With targeted agents After Progression, to overcome resistance in Adult Patients With Locally Advanced or Metastatic BRAF V600 Melanoma - LOGIC 2. EUCTR2013-004552-38-NL [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004552-38. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
120	ICTRP WHO. A national phase IIIb, multi-center, open label study for women and men with hormone-receptor positive, HER2-negative locally advanced or metastatic breast cancer treated with ribociclib (LEE011) in combination with letrozole. EUCTR2016-002556-24-DE [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002556-24. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E5, Studientyp nicht erfüllt
121	ICTRP WHO. Early-Phase Study to Assess Tumor Pharmacokinetics and Efficacy of the CDK4/6 Inhibitor Ribociclib (LEE011) in Patients With Recurrent Glioblastoma or Anaplastic Glioma. NCT02345824 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02345824. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
122	ICTRP WHO. European Proof-of-Concept Therapeutic Stratification Trial of Molecular Anomalies in Relapsed or Refractory Tumors. NCT02813135 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02813135. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E2, Intervention nicht erfüllt
123	ICTRP WHO. A phase1 Multi-center, Open Label, Dose-escalation Study of Oral LEE011 in Patients With Advanced Solid Tumors or Lymphoma. NCT01237236 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01237236. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
124	ICTRP WHO. A Phase 1B Study of Ribociclib in Combination With Doxorubicin in Advanced Soft Tissue Sarcomas. NCT03009201 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03009201. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E2, Intervention nicht erfüllt
125	ICTRP WHO. BOOG 2017-03: Endocrine Therapy Plus CDK 4/6 Inhibition in First- or Second-line for Hormone Receptor Positive Advanced Breast Cancer - the SONIA Study. NCT03425838 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03425838. Aufgerufen am: 02.12.2019.	A2, Anderer Dokumentationstyp erfüllt
126	ICTRP WHO. A Phase II Trial of LEE011 in Combination With Everolimus in the Treatment of Advanced Well Differentiated Neuroendocrine Tumors of Foregut Origin. NCT03070301 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03070301. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
127	ICTRP WHO. A phase Ib/II study of the ALK inhibitor ceritinib in combination with the CDK4/6 inhibitor LEE011 in patients with ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer. EUCTR2014-003032-39-ES [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003032-39. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
128	ICTRP WHO. A Phase I 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 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03355794. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
129	ICTRP WHO. A Phase Ib, Multi-center, Open-label, Dose-escalation Study of PIM447 in Combination With Ruxolitinib (INC424) and LEE011 Administered Orally in Patients With Myelofibrosis. NCT02370706 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02370706. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E2, Intervention nicht erfüllt
130	ICTRP WHO. Phase II, Multicenter, Single Arm Trial to Assess the Feasibility of First Line Ribociclib in Combination With a Non Steroidal Aromatase Inhibitor in Elderly Patients With Hormone Receptor Positive/HER2 Negative Advanced Breast Cancer. NCT03944434 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03944434. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
131	ICTRP WHO. A Phase I/II, Single Arm, Open-label Study of Ribociclib in Combination With Everolimus + Exemestane in the Treatment of Men and Postmenopausal Women With HR+, HER2- Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Following Progression on a CDK 4/6 Inhibitor. NCT02732119 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02732119. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E2, Intervention nicht erfüllt
132	ICTRP WHO. A Phase II, Multi-center, Open-label Study of Sequential LGX818/MEK162 Combination Followed by a Rational Combination With Targeted Agents After Progression, to Overcome Resistance in Adult Patients With Locally Advanced or Metastatic BRAF V600 Melanoma. NCT02159066 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02159066. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E5, Studientyp nicht erfüllt
133	ICTRP WHO. Phase I Study of LEE011plus Cetuximab in Patients With Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. NCT02429089 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02429089. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
134	ICTRP WHO. A phase Ib/II study of LEE011 in combination with fulvestrant and BYL719 or BKM120 in the treatment of postmenopausal women with hormone receptor positive, HER2 negative locally recurrent or advanced metastatic breast cancer. EUCTR2013-004587-65-IT [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	E2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	search/search?query=eudract_number:2013-004587-65. Aufgerufen am: 02.12.2019.	
135	ICTRP WHO. A Randomized, Blinded, Placebo-controlled, Phase II Trial of LEE011 in Patients With Relapsed, Refractory, Incurable Teratoma With Recent Progression. NCT02300987 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02300987. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
136	ICTRP WHO. A Phase Ib/II, Open-label, Multicenter Study of Oral HDM201 in Combination With Oral LEE011 in Adult Patients With Liposarcoma. NCT02343172 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02343172. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
137	ICTRP WHO. A Phase 1 Study of the CDK4/6 Inhibitor Ribociclib (LEE011) in Combination With the PD-1 Inhibitor PDR001 in Patients With Metastatic Hormone Receptor-positive Breast Cancer and Metastatic Ovarian Cancer. NCT03294694 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03294694. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E2, Intervention nicht erfüllt
138	ICTRP WHO. A Randomized, Open-label, Multicenter, Two-arm, Phase III Study to Evaluate Efficacy and Quality of Life in Patients With Metastatic Hormone Receptor-positive HER2-negative Breast Cancer Receiving Ribociclib in Combination With Endocrine Therapy or Chemotherapy With or Without Bevacizumab in First Line. NCT03462251 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03462251. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
139	ICTRP WHO. A Phase 1 Dose Escalation Study of LEE011 in Combination With Buparlisib and Letrozole for the Treatment of HR+, HER2-negative Post-menopausal Women With Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer.. NCT02154776 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02154776. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E2, Intervention nicht erfüllt
140	ICTRP WHO. Biomarker Window of Opportunity Study to Evaluate the Impact of Ribociclib on Head and Neck Squamous Cell Cancer. NCT03179956 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03179956. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
141	ICTRP WHO. Randomized Phase IB/II Study of Enzalutamide With and Without Ribociclib in Patients With Metastatic Castrate Resistant, Chemotherapy Naïve Prostate Cancer That Retains RB Expression. NCT02555189 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02555189. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
142	ICTRP WHO. 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 women with hormone receptorpositive (HR+) HER2-negative (HER2-) advanced breast cancer (aBC) with no prior hormonal therapy for advanced disease - COMPLEEMENT-1. EUCTR2016-003467-19-BE [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	E5, Studientyp nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	search/search?query=eudract_number:2016-003467-19. Aufgerufen am: 02.12.2019.	
143	ICTRP WHO. Molecularly-Driven Doublet Therapy for All Children With Refractory or Recurrent CNS Malignant Neoplasms and Young Adults With Refractory or Recurrent SHH Medulloblastoma. NCT03434262 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03434262. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
144	ICTRP WHO. A Phase I, Open Label, Multicenter, Parallel-group, Single Dose Two-staged Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of a Single 400 mg Oral Dose of LEE011 in Subjects With Varying Degrees of Impaired Renal Function Compared to Matched Healthy Volunteers With Normal Renal Function. NCT02431481 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02431481. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E5, Studientyp nicht erfüllt
145	ICTRP WHO. Phase II Trial of Ribociclib in Combination With Everolimus in Advanced Dedifferentiated Liposarcoma (DDL) and Leiomyosarcoma (LMS). NCT03114527 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03114527. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
146	ICTRP WHO. Modular Phase II Study to Link Targeted Therapy to Patients With Pathway Activated Tumors: Module 8 - LEE011 for Patients With CDK4/6 Pathway Activated Tumors. NCT02187783 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02187783. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E2, Intervention nicht erfüllt
147	ICTRP WHO. A Phase IIIb, Open-label, Local, Multicenter Study of the Molecular Features of Postmenopausal Women With Hormone Receptor-positive (HR+) HER2-negative Advanced Breast Cancer on First-line Treatment With Ribociclib Plus Letrozole and, in Patients With a PIK3CA Mutation, on Second-line Treatment With Alpelisib Plus Fulvestrant (BioItaLEE). NCT03439046 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03439046. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
148	ICTRP WHO. A Phase II, Single-Arm Study of Ribociclib (LEE011), Everolimus, and Letrozole, in Patients With Advanced or Recurrent Endometrial Carcinoma. NCT03008408 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03008408. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E5, Studientyp nicht erfüllt
149	ICTRP WHO. Phase IB & II Study of Ribociclib With Trastuzumab Plus Letrozole in Postmenopausal HR+, HER2+ Advanced Breast Cancer Patients. NCT03913234 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03913234. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E2, Intervention nicht erfüllt
150	ICTRP WHO. A phase I study of LEE011 in Asian patients with advanced solid tumors. JPRN-JapicCTI-132168 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-132168. Aufgerufen am: 02.12.2019.	A2, Anderer Dokumentationstyp erfüllt
151	ICTRP WHO. A Phase Ib/II Study of LEE011 and Chemoembolization In Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma. NCT02524119	E1, Patienten-population nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	[Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02524119. Aufgerufen am: 02.12.2019.	
152	ICTRP WHO. A Phase 2 Trial of Ribociclib (LEE011) and Letrozole in ER Positive Relapsed Ovarian Cancer, Fallopian Tube Cancer, Primary Peritoneal Carcinomas, and Endometrial Cancers.. NCT02657928 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02657928. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
153	ICTRP WHO. A Phase IIA Trial Assessing the Tolerability of Ribociclib in Combination With an Aromatase Inhibitor in Patients Aged 70 and Older With Hormone Receptor Positive Metastatic Breast Cancer. NCT03477396 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03477396. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
154	ICTRP WHO. A Phase Ib/II, Multicenter, Open-label, Dose Escalation Study of LGX818 in Combination With MEK162 in Adult Patients With BRAF V600 - Dependent Advanced Solid Tumors. NCT01543698 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01543698. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E5, Studientyp nicht erfüllt
155	ICTRP WHO. A Phase I/II Study of LEE011 Plus Everolimus in Patients With Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma Refractory to Chemotherapy. NCT02985125 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02985125. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
156	ICTRP WHO. A Phase IV Study to Collect Data on the Efficacy and Safety of RIBociclib With Letrozole in Older Women (=70 Years) With HR+ and HER2- Advanced Breast Cancer (aBC) With no Prior Systemic Therapy for Advanced Disease.. NCT03956654 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03956654. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
157	ICTRP WHO. 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 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02657343. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
158	ICTRP WHO. A Phase Ib/II Study of the ALK Inhibitor Ceritinib in Combination With the CDK4/6 Inhibitor LEE011 in Patients With ALK-positive Non-Small Cell Lung Cancer. NCT02292550 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02292550. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E2, Intervention nicht erfüllt
159	ICTRP WHO. An Open Label, Multi-center Protocol for U.S. Patients Enrolled in a Study of Ribociclib With Endocrine Therapy as an Adjuvant Treatment in Patients With Hormone Receptor-positive, HER2-negative, High Risk Early Breast Cancer. NCT03078751 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03078751. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
160	ICTRP WHO. A Phase I Trial of Ribocilcib (LEE011) and Weekly Paclitaxel in Patients With Rb+ Advanced Breast Cancer. NCT02599363 [Internet]. Adresse:	E2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02599363. Aufgerufen am: 02.12.2019.	
161	ICTRP WHO. A Phase 1b/2 Study of the Oral CDK4/6 Inhibitor LEE011 (Ribociclib) in Combination With Docetaxel Plus Prednisone in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. NCT02494921 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02494921. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
162	ICTRP WHO. Phase I Study of CDK4/6 Inhibitor Ribociclib (LEE011) Combined With Gemcitabine in Patients With Advanced Solid Tumors. NCT03237390 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03237390. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E2, Intervention nicht erfüllt
163	ICTRP WHO. LEEP study A Randomised controlled Phase II trial of the pharmacodynamic effects of CDK4/6 inhibitor LEE011 (ribociclib) in high-risk, localised prostate cancer. ACTRN12618000354280 [Internet]. Adresse: https://anzctr.org.au/ACTRN12618000354280.aspx. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
164	ICTRP WHO. Next Generation Personalized Neuroblastoma Therapy (The NEPENTHE Trial). NCT02780128 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02780128. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
165	ICTRP WHO. DETECT IV - A Prospective, Multicenter, Open-label, Phase II Study in Patients With HER2-negative Metastatic Breast Cancer and Persisting HER2-negative Circulating Tumor Cells (CTCs).. NCT02035813 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02035813. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
166	ICTRP WHO. 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 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02333370. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E5, Studientyp nicht erfüllt
167	ICTRP WHO. A Phase II, Multicenter, Randomized, Open-label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of 400 mg of Ribociclib in Combination With Non-steroidal Aromatase Inhibitors for the Treatment of Pre- and Postmenopausal Women With Hormone Receptor-positive, HER2-negative Advanced Breast Cancer Who Received no Prior Therapy for Advanced Disease. CTRI/2019/09/021458 [Internet]. Adresse: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=34465. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
168	ICTRP WHO. Tailoring NEOadjuvant Therapy in Hormone Receptor Positive, HER2 Negative, Luminal Breast Cancer.. NCT03283384 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03283384. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
169	ICTRP WHO. Phase II Study of CDK 4/6 Inhibitor, LEE011 (Ribociclib), in Combination With Adjuvant Endocrine Therapy at Varying Duration for ER-positive Breast Cancer (LEADER).. NCT03285412 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03285412. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
170	ICTRP WHO. Phase II Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of LEE011(Ribociclib) or Placebo in Combination With Endocrine Therapy for the Treatment of Pre- and Postmenopausal Chinese Women With HR Positive, HER2-negative, Advanced Breast Cancer, Including a Subset With Pharmacokinetic Analysis.. NCT03671330 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03671330. Aufgerufen am: 02.12.2019.	A2, Anderer Dokumentationstyp erfüllt
171	ICTRP WHO. LEEOMIC: CompLEEment-1 Canadian Correlative Sub-Study Comprehensive Proteomic Analysis Towards Discovery of Predictive Patterns of Protein Expression to Ribociclib Sensitivity and Resistance. NCT03613220 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03613220. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E5, Studientyp nicht erfüllt
172	ICTRP WHO. A Companion Sample Collection Protocol to Support the Discovery of Breast Cancer Aberrations With Treatment of CDK4/6 Therapy/LEE011/Ribociclib. NCT03050398 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03050398. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E5, Studientyp nicht erfüllt
173	ICTRP WHO. A Phase Ib, Open Label, Multi-center Study to Characterize the Safety, Tolerability and Preliminary Efficacy of EGF816 in Combination With Selected Targeted Agents in EGFR Mutant NSCLC. NCT03333343 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03333343. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
174	ICTRP WHO. MegaMOST - A Multicenter, Open-label, Biology Driven, Phase II Study Evaluating the Activity of Anti-cancer Treatments Targeting Tumor Molecular Alterations /Characteristics in Advanced / Metastatic Tumors.. NCT04116541 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04116541. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
175	ICTRP WHO. Dose-escalation, Phase I Multicentric Trial, Evaluating the Combination of Ribociclib and Capecitabine in Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer HER2 Negative in Patients Previously Treated With Anthracyclines and Taxanes. NCT02754011 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02754011. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E2, Intervention nicht erfüllt
176	ICTRP WHO. 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 Women With Hormone Receptor-positive (HR+) HER2-negative (HER2-) Advanced Breast Cancer (aBC) With no Prior Hormonal Therapy for Advanced Disease. NCT02941926 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02941926. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E5, Studientyp nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
177	ICTRP WHO. A randoMized phAse II trIal of fulvestraNt wiTh or Without Ribociclib After Progression on AntI-estrogeN Therapy Plus Cyclin-dependent Kinase 4/6 Inhibition in Patients With Unresectable or Metastatic Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Breast Cancer (MAINTAIN Trial). NCT02632045 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02632045. Aufgerufen am: 02.12.2019.	A2, Anderer Dokumentationstyp erfüllt
178	ICTRP WHO. Kisqali Access Registry for Metastatic Breast Cancer in Australia. ACTRN12619001138178 [Internet]. Adresse: https://anzctr.org.au/ACTRN12619001138178.aspx. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E5, Studientyp nicht erfüllt
179	ICTRP WHO. Femara (Letrozole) Plus Ribociclib (LEE011) or Placebo as Neo-adjuvant Endocrine Therapy for Women With ER-positive, HER2-negative Early Breast Cancer. NCT02712723 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02712723. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
180	ICTRP WHO. A Phase I and Surgical Study of Ribociclib and Everolimus (RAD001) in Children With Recurrent or Refractory Malignant Brain Tumors. NCT03387020 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03387020. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
181	ICTRP WHO. Phase IB & II study of Ribociclib with Trastuzumab plus Letrozole in Postmenopausal HR+, HER2+ Advanced Breast Cancer Patients. KCT0003311 [Internet]. Adresse: http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=14664. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
182	ICTRP WHO. A Randomized Double-blind, Placebo-controlled Study of Ribociclib in Combination With Fulvestrant for the Treatment of Men and Postmenopausal Women With Hormone Receptor Positive, HER2-negative, Advanced Breast Cancer Who Have Received no or Only One Line of Prior Endocrine Treatment. LBCTR2019080232 [Internet]. Adresse: http://lbctr.emro.who.int/Trials/Details/1303. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E2, Intervention nicht erfüllt
183	ICTRP WHO. A randomized, open-label, multicenter, two-arm, phase III study to evaluate efficacy and quality of life in patients with metastatic hormone receptor-positive HER2-negative breast cancer receiving ribociclib in combination with endocrine therapy or chemotherapy with or without bevacizumab in first line - RIBBIT. EUCTR2017-002930-22-DE [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002930-22. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
184	ICTRP WHO. A Phase II, Multi-center, Open-label Study of Sequential LGX818/MEK162 Combination Followed by a Rational Combination With Targeted Agents After Progression, to Overcome Resistance in Adult Patients With Locally Advanced or Metastatic BRAF V600 Melanoma - LOGIC-2. DRKS00007195 [Internet]. Adresse: http://www.drks.de/DRKS00007195. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
185	ICTRP WHO. The TEEL Study: A Phase I Trial of Tamoxifen With Ribociclib (LEE011) in Adult Patients With Advanced ER+ (HER2	E5, Studientyp nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	Negative) Breast Cancer. NCT02586675 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02586675. Aufgerufen am: 02.12.2019.	
186	ICTRP WHO. A Randomized, Open-label, Phase II Open Platform Study Evaluating the Efficacy and Safety of Novel Spartalizumab (PDR001) Combinations in Previously Treated Unresectable or Metastatic Melanoma. NCT03484923 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03484923. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E2, Intervention nicht erfüllt
187	ICTRP WHO. A Phase Ib Trial of LEE011 in Combination With Everolimus (RAD001) and Exemestane in the Treatment of Postmenopausal Women With Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. NCT01857193 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01857193. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E2, Intervention nicht erfüllt
188	ICTRP WHO. [18F]Fluorothymidine (FLT) PET/CT Imaging in Rb+ Metastatic Breast Cancer Patients Undergoing LEE011 and Weekly Paclitaxel Therapy. NCT02608216 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02608216. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E2, Intervention nicht erfüllt
189	ICTRP WHO. A Phase I, Multi-center, Open-label Study of LEE011 in Patients With Malignant Rhabdoid Tumors and Neuroblastoma. NCT01747876 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01747876. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
190	ICTRP WHO. A Phase II, Multicenter, Randomized, Open-label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of 400 mg of Ribociclib in Combination With Non-steroidal Aromatase Inhibitors for the Treatment of Pre- and Postmenopausal Women With Hormone Receptor-positive, HER2-negative Advanced Breast Cancer Who Received no Prior Therapy for Advanced Disease. NCT03822468 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03822468. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
191	ICTRP WHO. A phase II, multicenter, randomized, open-label study to evaluate the safety and efficacy of 400 mg of ribociclib in combination with non-steroidal aromatase inhibitors for the treatment of pre- and postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer who received no prior therapy for advanced disease.. EUCTR2018-004234-15-SE [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004234-15. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
192	ICTRP WHO. A Phase 0/II Study of Ribociclib (LEE011) in Combination With Everolimus in Preoperative Rb-Intact Recurrent High-Grade Glioma Patients Scheduled for Resection to Evaluate Central Nervous System (CNS) Penetration. NCT03834740 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03834740. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E2, Intervention nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
193	ICTRP WHO. A Phase Ib, Open-label, Multi-center Study to Characterize the Safety, Tolerability, and Preliminary Efficacy of TNO155 in Combination With Spartalizumab or Ribociclib in Selected Malignancies. NCT04000529 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04000529. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
194	ICTRP WHO. An Open-label, Multi-center Rollover Protocol for Patients Who Have Participated in a Novartis-sponsored Ribociclib (LEE011) Study and Are Continuing to Benefit From Ribociclib as Single Agent or in Combination With Other Investigational Treatments. NCT02934568 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02934568. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
195	ICTRP WHO. 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-negative, advanced breast cancer who have received no or only one line of prior endocrine treatment - Monaleesa-3. EUCTR2015-000617-43-SE [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000617-43. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E2, Intervention nicht erfüllt
196	ICTRP WHO. A Phase II Trial of Ribociclib (LEE011) Plus Letrozole in Women With Recurrent Low-Grade Serous Carcinoma of the Ovary, Fallopian Tube or Peritoneum. NCT03673124 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03673124. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
197	ICTRP WHO. DETECT V / CHEVENDO A Multicenter, Randomized Phase III Study to Compare Chemo- Versus Endocrine Therapy in Combination With Dual HER2-targeted Therapy of Herceptin® (Trastuzumab) and Perjeta® (Pertuzumab) Plus Kisqali® (Ribociclib) in Patients With HER2 Positive and Hormone-receptor Positive Metastatic Breast Cancer.. NCT02344472 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02344472. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
198	ICTRP WHO. Ribociclib-endocrine Combination Therapy Versus Chemotherapy as 1st Line Treatment in Patients With Visceral Metastatic Breast Cancer. A Multicenter, Randomized Phase III Trial.. NCT03905343 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03905343. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
199	ICTRP WHO. 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 [Internet]. Adresse: http://www.drks.de/DRKS00008814. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E5, Studientyp nicht erfüllt
200	ICTRP WHO. CORALLEEN: A Phase 2 Clinical Trial of Multi-agent Chemotherapy or Letrozole Plus Ribociclib (LEE011) as Neoadjuvant Treatment for Postmenopausal Patients With Luminal B/HER2-	E3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	negative Breast Cancer.. NCT03248427 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03248427. Aufgerufen am: 02.12.2019.	
201	ICTRP WHO. A Phase I/II Study of Safety and Efficacy of Ribociclib (LEE011) in Combination With Trametinib (TMT212) in Patients With Metastatic or Advanced Solid Tumors. NCT02703571 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02703571. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
202	ICTRP WHO. A Phase I/Ib, Open Label Study of LSZ102 Single Agent and LSZ102 in Combination With Either LEE011 (LSZ102 + LEE011) or BYL719 (LSZ102 + BYL719) in Patients With Advanced or Metastatic ER+ Breast Cancer Who Have Progressed After Endocrine Therapy. NCT02734615 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02734615. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E2, Intervention nicht erfüllt
203	ICTRP WHO. A Phase Ib, Open-label, Multicenter Study of Oral LXH254-centric Combinations in Adult Patients With Advanced or Metastatic KRAS or BRAF Mutant Non-Small Cell Lung Cancer or NRAS Mutant Melanoma. NCT02974725 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02974725. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
204	ICTRP WHO. A phase III, multicenter, randomized, open-label trial toevaluate efficacy and safety of ribociclib with endocrine therapy as an adjuvant treatment in patients with hormone receptor-positive, HER2-negative, early breast cancer (New Adjuvant TriAl with Ribociclib [LEE011]: NATALEE). EUCTR2018-002998-21-ES [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002998-21. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
205	ICTRP WHO. 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 or Postmenopausal Women With Hormone Receptor-positive (HR positive) HER2-negative (HER2-) Advanced Breast Cancer (aBC) With no Prior Hormonal Therapy for Advanced Disease. CTRI/2017/08/009311 [Internet]. Adresse: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=18172. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
206	ICTRP WHO. A phase III randomized , double blind, placebo controlled study of LEE011or 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, HER 2 negative, advanced breast cancer.. LBCTR2019020194 [Internet]. Adresse: http://lbctr.emro.who.int/Trials/Details/276. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
207	ICTRP WHO. 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 - AMICA. EUCTR2017-003667-35-DE [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A2, Anderer Dokumentationstyp erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	search/search?query=eudract_number:2017-003667-35. Aufgerufen am: 02.12.2019.	
208	ICTRP WHO. A Phase Ib/II, open-label, multicenter study of oral HDM201 in combination with oral LEE011 in adult patients with liposarcoma. EUCTR2014-003604-75-ES [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003604-75. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
209	ICTRP WHO. Phase I Trial of Ribociclib in Combination With Everolimus and Dexamethasone in Children and Young Adults With Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia. NCT03740334 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03740334. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E2, Intervention nicht erfüllt
210	ICTRP WHO. A Phase III randomized, double-blind, placebo controlled study of LEE011 or placebo in combination with tamoxifen and goserelin or a non-steroidal aromatase inhibitor (NSAI)and goserelin for the treatment of premenopausal women with hormone receptor positive, HER2-negative, advanced breast cancer. CTRI/2015/07/005991 [Internet]. Adresse: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=10826. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
211	ICTRP WHO. 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 Women With Hormone Receptor-positive (HR+) HER2-negative (HER2-) Advanced Breast Cancer (aBC) With no Prior Hormonal Therapy for Advanced Disease. LBCTR2019010184 [Internet]. Adresse: http://lbctr.emro.who.int/Trials/Details/254. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
212	ICTRP WHO. A PHASE II, MULTICENTER, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE THE SAFETY AND EFFICACY OF 400 MG OF RIBOCICLIB IN COMBINATION WITH NON-STEROIDAL AROMATASE INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF PRE- AND POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH HORMONE RECEPTOR-POSITIVE, HER2-NEGATIVE ADVANCED BREAST CANCER WHO RECEIVED NO PRIOR THERAPY FOR ADVANCED DISEASE. PER-021-19 [Internet]. Adresse: https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=021-19. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
213	ICTRP WHO. A Phase I/II, Single Arm, Non-randomized Study of Ribociclib (LEE011), a CDK 4/6 Inhibitor, in Combination With Bicalutamide, an Androgen Receptor (AR) Inhibitor, in Advanced AR+ Triple-negative Breast Cancer: Big Ten Cancer Research Consortium BRE15-024. NCT03090165 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03090165. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E2, Intervention nicht erfüllt
214	ICTRP WHO. Selecting the Optimal position of CDK4/6 Inhibitors in HR+ Advanced breast cancer: the SONIA study.. NTR6494 [Internet]. Adresse: https://trialregister.nl/trial/6319. Aufgerufen am: 02.12.2019.	A2, Anderer Dokumentationstyp erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
215	ICTRP WHO. CORALLEEN: A Phase 2 Clinical Trial of multi-agent Chemotherapy or letrozole plus Ribociclib (LEE001) as neoadjuvant treatment for postmenopausal patients with Luminal B/HER2-negative breast cancer. - CORALLEEN. EUCTR2016-003098-17-ES [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003098-17. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
216	ICTRP WHO. A Phase Ib/II, Multicenter Study of the Combination of LEE011 and BYL719 With Letrozole in Adult Patients With Advanced ER+ Breast Cancer. NCT01872260 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01872260. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E2, Intervention nicht erfüllt
217	ICTRP WHO. A Phase III Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of LEE011 or Placebo in Combination With Tamoxifen and Goserelin or a Non-steroidal Aromatase Inhibitor (NSAI) and Goserelin for the Treatment of Premenopausal Women With Hormone Receptor Positive, HER2-negative, Advanced Breast Cancer. NCT02278120 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02278120. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
218	ICTRP WHO. Phase I Trial of Ribociclib (Ribociclib (LEE-011)) With Platinum-based Chemotherapy in Recurrent Platinum Sensitive Ovarian Cancer. NCT03056833 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03056833. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
219	EU Clinical Trials Register. 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 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002556-24. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
220	EU Clinical Trials Register. A phase III, multicenter, randomized, open-label trial toevaluate efficacy and safety of ribociclib with endocrine therapy as an adjuvant treatment in patients with hormone receptor-positive, HER2-negative, early breast cancer (New Adjuvant TriAl with Ribociclib [LEE011]: NATALEE). 2018-002998-21 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002998-21. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
221	EU Clinical Trials Register. A phase II, multicenter, randomized, open-label study to evaluate the safety and efficacy of 400 mg of ribociclib in combination with non-steroidal aromatase inhibitors for the treatment of pre- and postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer who received no prior therapy for advanced disease.. 2018-004234-15 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004234-15. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
222	EU Clinical Trials Register. COMPLEEMENT-1: An open-label, multicenter, Phase IIIb study to assess the safety and efficacy of	E5, Studientyp nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	ribociclib (LEE011) in combination with letrozole for the treatment of men and pre/postmenopausal women with hormone receptorpositive (HR+) HER2-negative (HER2-) advanced breast cancer (aBC) with no prior hormonal therapy for advanced disease. 2016-003467-19 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003467-19. Aufgerufen am: 02.12.2019.	
223	EU Clinical Trials Register. An open-label, multi-center rollover protocol for patients who have participated in a Novartis-sponsored ribociclib (LEE011) study and are continuing to benefit from ribociclib as single agent or in combination with other investigational treatments. 2016-000293-37 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000293-37. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E5, Studientyp nicht erfüllt
224	EU Clinical Trials Register. 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 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005019-34. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E2, Intervention nicht erfüllt
225	EU Clinical Trials Register. European Proof-of-Concept Therapeutic Stratification Trial of Molecular Anomalies in Relapsed or Refractory Tumors. 2016-000133-40 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000133-40. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E2, Intervention nicht erfüllt
226	EU Clinical Trials Register. 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-negative, advanced breast cancer who have received no or only one line of prior endocrine treatment. 2015-000617-43 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000617-43. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E2, Intervention nicht erfüllt
227	EU Clinical Trials Register. 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 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003667-35. Aufgerufen am: 02.12.2019.	A2, Anderer Dokumentationstyp erfüllt
228	EU Clinical Trials Register. A randomized, blinded, placebo-controlled, phase II trial of LEE011 in patients with relapsed, refractory, incurable teratoma with recent progression. 2014-000428-12 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000428-12. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
229	EU Clinical Trials Register. 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 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003098-17. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
230	EU Clinical Trials Register. A randomized, open-label, phase II open platform study evaluating the efficacy and safety of novel spartalizumab (PDR001) combinations in previously treated unresectable or metastatic melanoma. 2018-000610-38 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000610-38. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
231	EU Clinical Trials Register. A Phase III randomized, double-blind, placebo-controlled study of LEE011 or placebo in combination with tamoxifen and goserelin or a non-steroidal aromatase inhibitor (NSAI) and goserelin for the treatment of premenopausal women with hormone receptor positive, HER2-negative, advanced breast cancer. 2014-001931-36 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001931-36. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
232	EU Clinical Trials Register. Tailoring neoadjuvant therapy in hormone receptor positive, HER2 negative, luminal breast cancer.. 2017-000676-29 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000676-29. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
233	EU Clinical Trials Register. DETECT V/CHEVENDO: A multicenter, randomized phase III study to compare chemo- versus endocrine therapy in combination with dual HER2-targeted therapy of HerceptinÂ® (trastuzumab) and PerjetaÂ® (pertuzumab) plus KisqaliÂ® (ribociclib) in patients with HER2 positive and hormone-receptor positive metastatic breast cancer.. 2014-002249-22 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002249-22. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
234	EU Clinical Trials Register. 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 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005875-17. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E5, Studientyp nicht erfüllt
235	EU Clinical Trials Register. A phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate efficacy and safety of ribociclib with endocrine therapy as an adjuvant treatment in patients with hormone receptor-positive, HER2-negative, high risk early breast cancer. 2014-001795-53 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001795-53. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
236	EU Clinical Trials Register. A randomized, open-label, multicenter, two-arm, phase III study to evaluate efficacy and quality of life in patients with metastatic hormone receptor-positive HER2-negative breast cancer receiving ribociclib in combination with endocrine therapy or chemotherapy with or without bevacizumab in first line. 2017-002930-22 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002930-22. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
237	EU Clinical Trials Register. 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 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002588-24. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
238	EU Clinical Trials Register. A phase Ib/II study of LEE011 in combination with fulvestrant and BYL719 or BKM120 in the treatment of postmenopausal women with hormone receptor positive, HER2 negative locally recurrent or advanced metastatic breast cancer. 2013-004587-65 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004587-65. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E2, Intervention nicht erfüllt
239	EU Clinical Trials Register. 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 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001219-57. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E2, Intervention nicht erfüllt
240	EU Clinical Trials Register. A Phase Ib/II, open-label, multicenter study of oral HDM201 in combination with oral LEE011 in adult patients with liposarcoma. 2014-003604-75 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003604-75. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
241	EU Clinical Trials Register. A phase I, multi-center, open-label study of LEE011 in patients with malignant rhabdoid tumors and neuroblastoma. 2012-004228-40 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004228-40. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
242	EU Clinical Trials Register. 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 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005461-13. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E2, Intervention nicht erfüllt
243	EU Clinical Trials Register. A phase Ib/II, multicenter, study of LEE011 in combination with LGX818 in adult patients with BRAF mutant melanoma. 2012-004551-36 [Internet]. Adresse:	E1, Patienten-population nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004551-36. Aufgerufen am: 02.12.2019.	
244	EU Clinical Trials Register. A phase IB/II, multicenter, open label, study of LEE011 in combination with MEK162 in adult patients with NRAS mutant melanoma. 2012-004104-35 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004104-35. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
245	EU Clinical Trials Register. 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 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004798-17. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
246	EU Clinical Trials Register. 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 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003032-39. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
247	EU Clinical Trials Register. A Phase II, Multi-center, Open-label Study of sequential LGX818/MEK162 combination followed by a Rational Combination With targeted agents After Progression, to overcome resistance in Adult Patients With Locally Advanced or Metastatic BRAF V600 Melanoma. 2013-004552-38 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004552-38. Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
248	EU Clinical Trials Register. Selecting the Optimal position of CDK4/6 Inhibitors in HR+ Advanced breast cancer: the SONIA trial. 2017-002334-23 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002334-23. Aufgerufen am: 02.12.2019.	A2, Anderer Dokumentationstyp erfüllt
249	PharmNet.Bund. A phase II, multicenter, randomized, open-label study to evaluate the safety and efficacy of 400 mg of ribociclib in combination with non-steroidal aromatase inhibitors for the treatment of pre- and postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer who received no prior therapy for advanced disease.. 2018-004234-15 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 02.12.2019.	E3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
250	PharmNet.Bund. Adjuvante, auf dynamische Marker adjustierte, personalisierte Therapie mit Vergleich einer kombinierten Behandlung aus Ribociclib plus endokriner Therapie gegen Standard-Chemotherapie bei Hormonrezeptor-positivem, HER2-Rezeptor negativem, mittleres Risiko aufweisendem, frühen Brustkrebs.. 2018-003749-40 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-	E3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 02.12.2019.	
251	PharmNet.Bund. A randomized, open-label, phase II open platform study evaluating the efficacy and safety of novel spartalizumab (PDR001) combinations in previously treated unresectable or metastatic melanoma. 2018-000610-38 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
252	PharmNet.Bund. Randomisierte, offene, zwei-armige Phase III Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und der Lebensqualität von Patientinnen mit metastasiertem HER2-negativem, Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs unter Erstlinienbehandlung mit endokriner Therapie in Kombination mit Ribociclib oder Chemotherapie mit / ohne Bevacizumab.. 2017-002930-22 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 02.12.2019.	E3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
253	PharmNet.Bund. 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 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 02.12.2019.	E5, Studientyp nicht erfüllt
254	PharmNet.Bund. 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 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 02.12.2019.	E2, Intervention nicht erfüllt
255	PharmNet.Bund. 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® (Trastuzumab)/ Perjeta® (Pertuzumab)-Therapie plus Kisqali® (Ribociclib) bei Patientinnen mit HER2-positivem und hormonrezeptorpositivem metastasiertem Brustkrebs.. 2014-002249-22 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 02.12.2019.	E3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
256	PharmNet.Bund. A Phase Ib/II, open-label, multicenter study of oral HDM201 in combination with oral LEE011 in adult patients with liposarcoma. 2014-003604-75 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
257	PharmNet.Bund. 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	E1, Patienten-population nicht erfüllt

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	receptor positive, HER2-negative, advanced breast cancer. 2014-001931-36 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 02.12.2019.	
258	PharmNet.Bund. A phase IB/II, multicenter, open label, study of LEE011 in combination with MEK162 in adult patients with NRAS mutant melanoma. 2012-004104-35 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
259	PharmNet.Bund. 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 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt
260	PharmNet.Bund. 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 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 02.12.2019.	E2, Intervention nicht erfüllt
261	PharmNet.Bund. A phase Ib/II, multicenter, study of LEE011 in combination with LGX818 in adult patients with BRAF mutant melanoma. 2012-004551-36 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 02.12.2019.	E1, Patienten-population nicht erfüllt

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-87 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 4-87 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-87 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MONALEESA-2

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<u>Primäres Studienziel:</u> Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) zwischen Ribociclib in Kombination mit Letrozol gegenüber Placebo + Letrozol bei postmenopausalen Frauen mit HR-positiven, HER2-negativem fortgeschrittenem Brustkrebs, die noch keine Therapie für ihre fortgeschrittene Erkrankung erhalten haben. <u>Sekundäre Studienziele:</u> Vergleich der beiden Studienarme in Bezug auf das Gesamtüberleben (OS = Overall survival) war das wesentliche sekundäre Zielkriterium. Weitere sekundäre Zielkriterien waren: – Bewertung der beiden Behandlungsarme in Bezug auf die Gesamtansprechrate (ORR = Overall response rate) und Klinische Nutzenrate (CBR = clinical benefit rate) – Vergleich der beiden Studienarme in Bezug auf die Zeit bis zur Verschlechterung im ECOG-Performance-Status (ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group) – Charakterisierung des Sicherheitsprofils der Kombinationstherapie mit Ribociclib und Letrozol – Vergleich der beiden Studienarme in Bezug auf patientenberichtete Endpunkte
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit der Kombinationsbehandlung von Ribociclib und Letrozol im Vergleich zu Placebo + Letrozol zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit HR-positiven, HER2-negativemfortgeschrittenem Brustkrebs, die noch keine Therapie für ihre fortgeschrittene Erkrankung erhalten haben. Randomisierung der Patientinnen im Verhältnis 1:1, stratifiziert nach Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja versus nein). Die Behandlung wurde bis zur Tumorprogression, Tod, inakzeptabler Toxizität oder Abbruch der Studienmedikation aufgrund jedweden anderen Grundes fortgesetzt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Patientinnen im Placebo + Letrozol-Arm 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 fünfmal geändert. Folgende **wesentliche** Änderungen ergaben sich: <u>Amendment 2 vom 25. November 2014:</u> - Um den Effekt der Kombination aus Ribociclib und Letrozol auf das Gesamtüberleben besser bewerten zu können, wurde die Fallzahl von 500 auf 650 Patientinnen erhöht. Die finale OS-Analyse wird nun durchgeführt, nachdem 400 Todesfälle aufgetreten sind, anstelle von 300, wie der ursprüngliche Plan dies vorgesehen hatte. Die erhöhte Anzahl an Ereignissen für die finale OS-Analyse hebt die Power der Studie von 80 % auf 90 % an, um ein Hazard Ratio von 0,72 zu detektieren (Unterschied im medianen Überleben von 34 gegenüber 47,2 Monaten) <u>Amendment 3 vom 09. April 2015</u>: - Revision der Planung der Interimsanalyse (Wirksamkeit): nach Auftreten von ungefähr 70 % anstatt von 80 % der angezielten PFS-Ereignisse. Gleichzeitig erfolgte eine Änderung des statistischen Monitoringplans der Interimsanalyse: Anstelle der α-spending Funktion von Lan-Dements mit O'Brien-Typ Stopp-Grenze wurde nun eine Haybittle-Peto Grenze gewählt. <u>Amendment 4 vom 08. Februar 2016:</u> - Entfernung der Forderung einer zentralen radiologischen Befundung durch einen medizinischen Onkologen: weniger als 1 % der Patientinnen in der Studie erfüllten die Kriterien für das onkologisches Review. Deshalb wurde dieses durch eine Standard-Befundung seitens eines verblindeten, unabhängigen Review-Komitees (BIRC = blinded independent review committee, BIRC) ersetzt. <u>Amendment 5 vom 22. Dezember 2016:</u> - Im Amendment 5 wurde der Zeitplan für die zweite Interimsanalyse für das Gesamtüberleben geändert. Die anvisierte Anzahl an eingetretenen Todesfällen wurde von 120 Ereignissen auf ca. 100 Ereignisse herabgesetzt. <u>Amendment 6 vom 17. November 2017:</u> - Im Amendment 6 wurde eine weitere Analyse für das Gesamtüberleben ergänzt, die nach ca. 200 Todesfällen durchgeführt werden sollte. <u>Amendment 7/7.01 vom August 2018:</u> - Im Amendment 7 wurden Dosisanpassungen und weitere Behandlungsvorgaben bei frequenzkorrigierten QT-Intervall-Veränderungen ergänzt. <u>Amendment 8 vom 19. Juli 2019:</u> - Klarstellungen im Protokoll bezüglich des Follow-up Zeitraums und Korrektur eines Tippfehlers im Studienplan. Während des Follow-up Zeitraums (Wirksamkeit und Sicherheit) sind alle neuen antitumoralen Therapien seit der letzten Gabe der Studienmedikation bis zum Tod, Loss-to-follow-up oder Rücknahme der Einverständniserklärung der Patientin zu erfassen. Zusätzlich werden die Patientinnen im Wirksamkeits-Follow-up Zeitraum, bei denen Tumor- und patientenberichtete Erhebungen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		nach Bedarf erfolgen, ebenso bezüglich des Gesamtüberlebens alle 12 Wochen oder früher, sofern behördlich gefordert, beobachtet.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> 1. Erwachsene postmenopausale Frauen (≥ 18 Jahre) 2. Unterschriebene Einwilligungserklärung 3. Frauen mit fortgeschrittenem (lokal rezidivierend oder metastasierend) Brustkrebs, für die eine kurative Therapie nicht mehr in Frage kommt 4. „Postmenopause“ wurde definiert als eines der folgenden Kriterien: – Beidseitige Entfernung der Eierstöcke oder – Alter ≥ 60 Jahre oder – Alter < 60 Jahre und Amenorrhoe für mindestens 12 Monate (ohne gleichzeitige Chemotherapie, Tamoxifen, Toremifen oder ovarieller Suppression) und FSH (Follikel stimulierendes Hormon) und Östradiol in einem normalen Bereich. Anmerkung: Bei Frauen, die eine Therapie-induzierte Amenorrhoe haben, sind serielle Messungen von FSH und/oder Östradiol notwendig, um bei der Feststellung des Status „Postmenopause“ sicher zu gehen (National Cancer Center Network (NCCN) Guidelines Version 2 2014). Bestrahlung der Eierstöcker oder Behandlung mit einem LH-RH-Agonist (LH-RHa = luteinizinghormone-releasing hormone agonist), d. h. Goserelinacetat oder Leuprolidacetat, war zur ovariellen Suppression in dieser Studie nicht erlaubt. 5. Histologische und/oder cytologische Bestätigung des positiven ER- und oder PR-Status durch ein lokales Labor. 6. Patientinnen mit der Diagnose eines HER2-negativen Brustkrebses, definiert als negativer *in situ*-Hybridisierungstest oder einem Immunhistochemie (IHC)-Status von 0, 1+ oder 2+. Bei einem IHC von 2+ war eine negatives FISH (fluorescent in situ hybridization), CISH (chromosome in situ hybridization) oder SISH (silver-enhanced in situ hybridization)-Ergebnis erforderlich (durchgeführt durch ein lokales Labor). 7. Die Patientinnen hatten entweder – „Measurable disease“, d. h. mindestens eine messbare Läsion nach den RECIST 1.1-Kriterien (Tumor-Läsionen, die bereits einer Bestrahlung oder einer anderen lokoregionalen Therapie unterzogen worden waren, wurden nur dann als „messbar“ eingestuft, wenn klar dokumentiert war, dass eine Krankheitsprogression nach Abschluss der Behandlung an der behandelten Stelle aufgetreten ist) ODER – Mindestens eine prädominant lytische Knochenläsion (Patientinnen mit nur einer prädominant lytischen Knochenläsion, die vorher bestrahlt wurde, konnten entsprechend RECIST 1.1 in die Studie eingeschlossen werden,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		wenn ein dokumentierter Nachweis der Krankheitsprogression für diese Knochenläsion nach der Bestrahlung vorlag) 8. ECOG-Performance-Status 0 oder 1 9. Patientinnen mit ausreichend Knochenmark und adäquater Organfunktion, definiert über die folgenden Laborwerte (bestimmt von einem zentralen Labor) – Absolute Neutrophilenzahl ≥ $1{,}5\times10^9$/L – Thrombozyten ≥ 100×10^9/L – Hämoglobin ≥ 9,0 g/dL – Werte für Kalium, Natrium, Calcium (korrigiert in Bezug auf Serumalbumin), Magnesium und Phosphor, im Normbereich (vorgegeben durch das zentrale Labor) – International Normalized Ratio (INR) ≤ 1,5 – Serum-Kreatinin im Normbereich (vorgegeben durch das zentrale Labor) – In Abwesenheit von Lebermetastasen: Alaninaminotransferase (ALT) und Aspartataminotransferase (AST) < 2,5× ULN (Upper Limit of Normal). Bei Vorliegen von Lebermetastasen: ALT und AST < 5×ULN. – Gesamtserumbilirubin < ULN; oder Gesamtbilirubin ≤ 3,0×ULN mit dem direkten Bilirubin innerhalb der Normgrenzen (vorgegeben durch das zentrale Labor) bei Patientinnen mit gut dokumentiertem Gilbert's Syndrome. <u>Ausschlusskriterien:</u> 1. Vorbehandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor 2. Patientinnen mit bekannter Überempfindlichkeit gegen einer der Inhaltsstoffe von Ribociclib oder Letrozol 3. Patientinnen mit entzündlichem (inflammatorischem) Brustkrebs 4. Patientinnen, die für fortgeschrittenen Brustkrebs bereits mit systemischer Krebstherapie vorbehandelt waren (inklusive Hormontherapie und Chemotherapie) Anmerkung: – Patientinnen, die eine (neo)adjuvante Therapie für Brustkrebs erhalten hatten, konnten in die Studie eingeschlossen werden. Wenn die vorherige (neo)adjuvante Therapie Letrozol oder Anastrozol eingeschlossen hat, musste das krankheitsfreie Intervall ab Beendigung der Behandlung bis zur Randomisierung größer als 12 Monate sein. Patientinnen, die vor Randomisierung für die fortgeschrittene Behandlung 14 Tage oder weniger mit Letrozol oder Anastrozol behandelt worden waren, konnten generell eingeschlossen werden. – Jede vorherige (neo)adjuvante Krebstherapie musste mindestens 5 Halbwertszeiten oder 7 Tage (je nachdem, was dem längeren Zeitraum entsprach) vor der Randomisierung beendet werden. 5. Behandlung mit anderen Krebstherapien 6. Große chirurgische Eingriffe innerhalb von 14 Tagen vor Beginn der Einnahme der Studienmedikation oder Patientinnen, die sich von wesentlichen Nebenwirkungen noch nicht erholt hatten. 7. Patientinnen, die sich von akuten toxischen Effekten einer vorherigen Krebstherapie noch nicht erholt hatten, so dass ein NCI-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03 grade ≤ 1 erreicht werden konnte (Ausgenommen Alopezie oder andere Toxizitäten, die vom Prüfarzt nicht als Sicherheitsrisiko bewertet wurden) 8. Strahlentherapie ≤ 4 Wochen oder Bestrahlung eines eingeschränkten Feldes zur Palliation ≤ 2 Wochen vor Randomisierung und keine Erholung bis Grad1 oder besser in Bezug auf die Nebenwirkungen einer solchen Therapie (ausgenommen Alopezie) und/oder eine Bestrahlung von ≥ 25% des Knochenmarks 9. Patientinnen mit maligner Erkrankung (Ausnahmen: Patienten, die seit mindestens 3 Jahren krankheitsfrei sind, oder Patientinnen mit einem vollständig reseziertem, nicht-melanozytärem Hautkrebs) 10. Patientinnen mit Metastasen im zentralen Nervensystem (ZNS) 11. Patientinnen mit funktionaler Beeinträchtigung des Gastrointestinaltrakts (GIT) oder eine Magen-Darm-Erkrankung, die die Aufnahme der Studienmedikation wesentlich beeinflussen würde (z. B. ulcerative Erkrankungen, unkontrollierte Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Malabsorptionssyndrom oder Dünndarmresektion). 12. Bekannte Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV), Test nicht vorgeschrieben 13. Schwerwiegende oder instabile vorbestehende Erkrankung, die nach Einschätzung des Prüfarztes eine Kontraindikation für die Aufnahme in diese klinische Studie darstellen würde (z. B. chronische Pankreatitis, chronische aktive Hepatitis, etc.) 14. Patientinnen, die eine aktive Herzerkrankung hatten oder eine Vorgeschichte mit kardialer Dysfunktion inklusive: – Vorgeschichte mit Angina pectoris, symptomatischer Perikarditis oder Myokardinfarkt innerhalb von 12 Monaten vor Studieneintritt – Vorgeschichte von dokumentierter kongestiver Herzinsuffizienz (New York Heart Association functional classification III-IV) – Dokumentierte Kardiomyopathie – LVEF (Left Ventricular Ejection Fraction) <50 % bestimmt durch Multiple Gated Acquisition (MUGA) Scan oder Echokardiogramm (ECHO) – Vorgeschichte jedweder Herzrhythmusstörung, z. B. vertrikulär, supraventrikulär, nodal – Arrhythmie oder Reizleitungsstörung in den vorangegangenen 12 Monaten 15. Zum Screening-Zeitpunkt einer der folgenden Parameter: – Bradykardie (Ruhepuls <50), Tachykardie (Ruhepuls >90), Puls >220 msec, QRS Intervall 109 msec, oder QTcF >450 msec. – Systolischer Blutdruck >160 oder <90 mmHg. 16. Einnahme von einem der folgenden Medikamente ohne die Möglichkeit diese 7 Tage vor Start der Studienbehandlung abzusetzen: – Bekannte starke Inhibitoren von CYP3A4/5 – Medikamente mit bekanntem Risiko, das QT-Intervall zu verlängern oder eine Torsade de Pointes auszulösen – Medikamente mit einem engen therapeutischen Fenster mit CYP3A4/5 als wesentlichem Metabolisierungsweg

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		– Pflanzliche Zubereitungen/Medikamente 17. Aktuelle oder eine innerhalb der letzten 2 Wochen vor Randomisierung bestehende Einnahme von systemischen Kortikosteroiden oder eine unzureichende Erholung von den Nebenwirkungen einer solchen Behandlung Anmerkung: Die Verwendung folgender Kortikosteroide war erlaubt: Einzeldosen topischer Applikation (z. B. gegen einen Aussachlag), inhalative Anwendung (z. B. bei obstruktiven Atemwegserkrankungen, Augentropfen und lokale Injektionen (z. B. ins Gelenk).
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	223 Studienzentren in 29 Ländern haben Patientinnen in die Studie eingeschlossen. Länder und Anzahl der Zentren: Argentinien (3), Australien(3), Österreich (3), Belgien (5), Brasilien (3), Kanada (8), Tschechische Republik (4), Dänemark (4), Finnland (2), Frankreich (12), Deutschland (20), Ungarn (4), Irland (2), Israel (3), Italien (16), Libanon (4), Niederlande (10), Norwegen (2), Provinz China Taiwan (5), Republik Korea (5), Russische Föderation (3), Singapur (1), Südafrika (1), Spanien (12), Schweden (6), Thailand (1), Türkei (5), Vereinigtes Königreich (2), Vereinigte Staaten von Amerika (74).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Ribociclib + Letrozol (N = 334):</u> Ribociclib (600 mg, 1x täglich) zur oralen Anwendung wird in an Tagen 1-21 eines 28-Tage-Zyklus verabreicht. Letrozol (2,5 mg, 1x täglich) wird kontinuierlich an Tagen 1- 28 des 28-Tage-Zyklus verabreicht. <u>Placebo + Letrozol (N = 330):</u> Ribociclib-Placebo wird in an Tagen 1-21 eines 28-Tage-Zyklus verabreicht. Letrozol (2,5 mg, 1x täglich) wird kontinuierlich an Tagen 1- 28 des 28-Tage-Zyklus verabreicht. Die Patientinnen sollen angewiesen werden die Kombination der Studien-Medikamente (Ribociclib- oder Placebo-Kapseln und Letrozol-Tabletten) mit einem großen Glas Wasser ungefähr zur gleichen Zeit jeden Morgen einzunehmen. Die Einnahme kann unabhängig von der Mahlzeit erfolgen. Die Patientinnen sollten angewiesen werden, weder die Kapseln noch die Tabletten zu kauen, zu zerdrücken oder zu öffnen, sondern im Ganzen zu schlucken. Sollte sich die Patientin während der Behandlung übergeben, ist keine zusätzliche Dosierung bis zur nächsten geplanten Einnahme erlaubt. Das Auftreten und die Häufigkeit von Erbrechen während eines Behandlungszyklus sind in den Abschnitt „Unerwünschte Ereignisse“ des eCRF aufzunehmen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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. Patientinnen sollten auf den Konsum folgender Lebensmittel verzichten: Grapefruit, Bitterorange oder Säfte derselben. Dies gilt für den gesamten Zeitraum der Studie, besser aber schon in den 7 Tagen bevor die erste Studienmedikation eingenommen wird. Grund ist die bekannte Interaktion mit CYP4A4. Orangensaft ist erlaubt.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primäres Studienziel:</u> 1. Progressionsfreies Überleben (progression-free survival, PFS) – 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) <u>Sekundäre Studienziele:</u> 1. Gesamtüberleben (overall survival, OS) – Zeit von der Randomisierung bis zum Tod durch jedwede Ursache 2. Gesamtansprechrate (overall response rate, ORR) – Anteil der Patientinnen mit bestem Gesamtansprechen eines bestätigten kompletten (complete response, CR) oder partiellen Ansprechens (partial response, PR); nach RECIST 1.1 3. Klinische Nutzenrate (clinical benefit rate, CBR) – Anteil an Patientinnen mit dem besten Gesamtansprechen einer bestätigten CR oder PR oder einer stabilen Erkrankung (stable disease) für 24 Wochen oder länger; nach RECIST 1.1 4. Zeit bis zum Ansprechen – Zeitintervall zwischen Randomisierung und erstem dokumentiertem Ansprechen (CR oder PR mit anschließender Bestätigung); nach RECIST 1.1 5. Dauer des Ansprechens – Zeit von dokumentieren Ansprechen des Tumors bis zur Krankheitsprogression. 6. Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG PS – Vergleich der beiden Studienarme in Bezug auf die Zeit bis zur Verschlechterung im ECOG-Performance-Status (ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group) 7. Patientenberichtete Endpunkte – Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde über die Zeit analysiert unter Verwendung des EORTC QLQ-30-Fragebogens und dem spezifischen Modul QLQ-BR23 (breast), sowie dem EQ5D-5L. 8. Sicherheit – Kontinuierliche Überwachung und Klassifikation unerwünschter Ereignisse nach NCI (National Cancer Institute) CTCAE Version 4.03

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Erhebungszeitpunkte Eine Tumorevaluation fand in der Studie während der ersten 18 Monate alle 8 Wochen statt und anschließend alle 12 Wochen bis zur Krankheitsprogression oder zum Behandlungsende. 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	Nicht zutreffend.
7	Fallzahl	Geplante Rekrutierungszahl: 650 Zahl der tatsächlich rekrutierten Patienten: 668 (nach einer Randomisierung im Verhältnis 1: 1 wurden 334 Patientinnen Ribociclib + Letrozol und 334 Patientinnen Placebo + Letrozol zugewiesen)
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl wurde unter Berücksichtigung des **primären Endpunkts PFS** bestimmt. Die Berechnung beruht auf der Schätzung, dass die mediane Dauer des PFS in der Kontrollgruppe 9,0 Monate betragen und die Behandlung in der Interventionsgruppe zu einer 33%-igen Reduktion der Hazard-Rate führen würde. Dies entspricht einer Erhöhung des medianen PFS auf 13,43 Monate. Wenn das wahre Hazard Ratio (HR) 0,67 betragen würde (unter der Alternativhypothese), wären insgesamt 302 PFS-Ereignisse (events) erforderlich, um mit einer Power von 93,5 % und auf einem einseitigen Gesamtsignifikanzniveau von 2,5 % die Nullhypothese (HR = 1) abzulehnen. Die Berechnung basierte auf der Verwendung des Logrank-Tests und einem zweistufigen gruppensequenziellen Design mit der Haybittle-Peto-Methode. Auf diese Weise wurden die Wirksamkeitsgrenzen für die Zwischenauswertung (Interims-Analyse) bestimmt. Ausgehend von einer 16-monatigen Rekrutierungsperiode bei einer gleichbleibenden Rekrutierungsrate von 37 Patienten/ Monat wurde berechnet, dass 592 Patienten 1:1 in die beiden Behandlungsarme randomisiert werden mussten. Unter der Annahme, dass für PFS ca. 10 % der Patientinnen nicht mehr für ein Follow-up zur Verfügung stehen würden („lost to follow-up“), ergaben sich insgesamt 650 zu randomisierende Patienten. Unter den oben genannten Voraussetzungen wurde geschätzt, dass das 302te PFS-Ereignis ca. 20 Monate nach der Randomisierung des ersten Patienten auftreten würde. Neben dem PFS wurde das Gesamtüberleben (OS) untersucht, wobei eine hierarchische Teststrategie angewendet wurde, nach der OS nur dann statistisch ausgewertet und interpretiert wird, sofern der primäre Endpunkt PFS signifikant wäre. Die Einhaltung des globalen Signifikanzniveaus ist somit gewährleistet. Der Median im **Gesamtüberleben** wurde für die Kontrollgruppe nach ca. 34 Monaten erwartet. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass die Behandlung mit Ribociclib + Letrozol zu einer 28%-igen Reduktion der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Hazard-Rate im Gesamtüberleben führen würde. Dies entspricht einer Verlängerung des medianen Überlebens auf 47,2 Monate. Wenn das wahre Hazard Ratio (HR) 0,72 betragen würde (unter der Alternativhypothese), wäre, um mit einer Power von 90 % auf einem einseitigen Gesamt-Signifikanzniveau von 2,5 % die Nullhypothese (HR = 1) abzulehnen, die Beobachtung von insgesamt 400 Todesfällen notwendig. Die Berechnung basierte auf der Verwendung des Logrank-Tests und einem vierstufigen gruppensequenziellem Design
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine formelle Zwischenanalyse auf Überlegenheit war geplant, nachdem ungefähr 211 (70 % Informationsanteil) der lokalen PFS-Ereignisse (Bewertung durch den Prüfarzt) beobachtet wurden. Basierend auf der fortlaufenden Datenerhebung und deren Bewertung wurde der erste Datenschnitt für den 29. Januar 2016 festgelegt, für den erwartet wurde, dass diese Ereignisse vorliegen würden. Während des anschließenden Reviews der Daten wurden zusätzliche PFS-Ereignisse identifiziert, die vor dem Cut-off-Datum eingetreten, aber noch nicht in die Datenbank eingetragen waren („entry lag“). In die Zwischenauswertung gingen tatsächlich 243/302 Ereignissen ein (80 % Informationsanteil). Ein zweistufiges gruppensequenzielles Design mit Haybittle-Peto Grenze wurde verwendet, um die Schwelle für Signifikanz zum Zeitpunkt der Zwischenauswertung und der finalen PFS-Analyse festzulegen: Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse, musste der beobachtete p-Wert kleiner sein als $p = 1{,}29\times10^{-5}$ (oder Z = 4,2077, HR = 0,56) um aus den Ergebnissen eine überlegene Wirksamkeit abzuleiten. Für Zwischenanalysen zum Endpunkt Gesamtüberleben siehe Item 12a
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 Vorhandensein von Leber- und/oder Lungenmetastasen (ja/nein).
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 erfolgt unverzerrt und verdeckt, weder Patientinnen, noch Sponsor noch Prüfpersonal waren über die Zuteilung informiert. Jedem Patient wurde mit Hilfe des IRT eine Randomisierungsnummer zugeteilt, über die der Patient einem Behandlungsarm zugewiesen war und eine eindeutige Medikationsnummer, die den Behälter mit der ersten Studienmedikation identifizierte. Die Behandlungsfolge war weder für das Studienpersonal noch für die Patientinnen vorherzusehen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierungsliste wurde durch den IRT-Anbieter erstellt (über ein validiertes System). Nach Verifizierung aller verfügbaren Anforderungen kontaktierte das Studienpersonal des Zentrums das IRT, durch das der Patient einem der beiden Studienarme zugewiesen wurde.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) die Probanden/Patienten waren verblindet b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, waren verblindet c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, waren verblindet Die Verblindung wurde durchgeführt, indem die Studienmedikation (Ribociclib oder passendes Placebo) in Verpackung, Etikettierung, Dosierungsschema und Aussehen identisch waren. Die Medikationskits wurden die Patientinnen über ihre Randomisierungsnummer zugeteilt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	s. 11a In beiden Studienarmen erhielten die Patientinnen Letrozol in gleicher Dosierung. Kombiniert wurde Letrozol entweder mit Ribociclib-Kapseln oder Placebo-Kapseln, letztere waren äußerlich nicht unterscheidbar.
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 ITT-Prinzip. 2. Sicherheitspopulation – Auswertung aller Patienten, die mindestens eine Dosis der vorgesehenen Studienmedikation erhalten hatten, entsprechend der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation („as treated“) und für die zumindest ein post-Baseline Sicherheits-Assessment vorlag. Wenn die Patientin zumindest eine Dosis der Studienmedikation eingenommen hatte, die sie entsprechen der Gruppe, in die sie randomisiert war, auch einnehmen sollte, dann wurde dies als die „as treated“-Medikation angenommen. Die Aussage, dass eine Patientin keine unerwünschten Ereignisse hatte, ist als Sicherheits-Assessment zu werten, gleiches gilt für das Eintreten des Ereignisses „Tod“. Patienten ohne post-Baseline Sicherheits-Assessment wurden gelistet. 3. Per-protocol set (PPS) – Subpopulation des FAS, beinhaltet die Patienten ohne relevante Protokollverletzungen und Einnahme von mindestens einer Dosis Studienmedikation.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Statistische Methoden zur Bewertung relevanter Zielkriterien: 2. Progressionsfreies Überleben – Schätzung des progressionsfreien Überlebens mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode – Vergleich der Gruppen mittels stratifiziertem Logrank-Test (Stratifizierung entsprechend der Randomisierung). Einseitiges globales Signifikanzniveau von 2,5 %. Ein „2-look" gruppensequenzielles Design mit Haybittle-Peto-Grenze wurde verwendet, um die Signifikanzschwelle für die Interimsanalyse und die finale Analyse zu bestimmen. Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse, musst der beobachtete p-Wert kleiner sein als $p=1{,}29\times10^{-5}$ (or Z=4,2077, HR=0,56) um aus den Ergebnissen eine überlegene Wirksamkeit abzuleiten. – Schätzung des Hazard Ratios und des zugehörigen zweiseitigen 95%-Konfidenzintervall anhand des Cox-Proportional-Hazards-Modells 3. Gesamtüberleben – Schätzung des Gesamtüberlebens mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode – Das Gesamtüberleben als Endpunkt wurde nur ausgewertet, wenn für PFS ein signifikanter Vorteil gezeigt werden konnte (hierarchische Teststrategie zur Einhaltung des globalen Signifikanzniveaus) Maximal 4 Analysen für das Gesamtüberleben waren geplant: Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse und der finalen Analyse von PFS (76 bzw. 120 Todesfälle waren ursprünglich für die beiden Zeitpunkte erwartet[29]), nachdem 300 Todesfälle dokumentiert sind, und eine finale Analyse nachdem 400 Todesfälle beobachtet wurden (ursprünglich erwartet ca. 65 Monate nachdem der erste Patient randomisiert wurde).[30] Der Fehler 1. Art wurde mit einer „α-spending"-Funktion kontrolliert (Lan KK and DeMets DL 1983), die Stopp-Grenzen nach O'Brien-Fleming approximiert. – Vergleich der Gruppen mittels stratifiziertem Logrank-Test (Stratifizierung entsprechend der Randomisierung). Einseitiges globales Signifikanzniveau von 2,5 %. – Schätzung des Hazard Ratios und des zugehörigen zweiseitigen 95%-Konfidenzintervall anhand des Cox-Proportional-Hazards-Modells 4. Gesamtansprechrate und Klinische Nutzenrate – Anteil der Patientinnen, nach Behandlungsarm zusammengefasst, mit asymptotischen 95%-Konfidenzintervallen (standard Wald asymptotic, i. e. normal approximated 95% KI)

[29] Im Amendment 5 vom 22. Dezember 2016 wurde die Anzahl an Todesfällen für die zweite Interimsanalyse auf 100 Ereignisse geändert.
[30] Im Amendment 6 vom 17. November 2017 wurde eine weitere Analyse für das Gesamtüberleben ergänzt, die nach ca. 200 Todesfällen durchgeführt werden sollte.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		– Für den Vergleich der beiden Behandlungsarme in Bezug auf ORR und CBR (2,5 % einseitiges Signifikanzniveau) wurde ein Cochran-Mantel Haenzel Chi-Quadrat-Test verwendet (Strata entsprechend Stratifizierungsfaktor der Randomisierung) 5. Zeit bis zum Ansprechen – Schätzung der Zeit bis zum Ansprechen mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode – Die mediane Zeit bis zum Ansprechen mit zugehörigem 95%-Konfidenzintervall wurde nur präsentiert, wenn genug Ereignisse pro Behandlungsarm eingetreten waren. 6. Dauer des Ansprechens – Startzeitpunkt war das Datum des ersten dokumentierten Ansprechens (CR oder PR), Endzeitpunkt war das Datum eines Ereignisses (dokumentierte Progression oder Tod durch die zugrundeliegende Krebserkrankung) – Die Verteilung der Dauer des Ansprechens wurde durch die Kaplan-Meier-Methode geschätzt, Angabe des zugehörigen 95%-Konfidenzintervalls erfolgte nur, wenn genug Ereignisse pro Behandlungsarm eingetreten waren. 7. Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG PS – Schätzung der Zeit bis zur definitiven Verschlechterung des ECOG-Performance-Status mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode – Die Verschlechterung wurde als „definitiv“ eingestuft, wenn der ECOG-PS sich im Vergleich zur Baseline um mindestens 1 Kategorie verschlechtert hat, oder die Patientin verstorben ist (jedweder Grund) – Vergleich der Gruppen mittels stratifiziertem Logrank-Test. Einseitiges Signifikanzlevel von 2,5 %. 8. Sicherheit – Zusammenfassung der Daten mittels deskriptiver Statistik 9. Patientenberichtete Endpunkte – Patientenberichtete Endpunkte wurden über die Zeit analysiert – Die Änderung gegenüber dem Baseline-Wert wurde mit einem linearen gemischten Modell analysiert. – Zusätzlich wurde die Zeit bis zu einer 10%-igen Verschlechterung im globalen Gesundheitsstatus mit einem stratifizierten Logrank-Test zwischen den beiden Behandlungsarm verglichen (Zweiseitiges Signifikanzniveau von 5 %)
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<u>Subgruppenanalysen:</u> Um Erkenntnisse über die Konsistenz des Therapieeffekts zu erhalten, wurde für den primären Endpunkt “Progressionsfreies Überleben (PFS)” eine Analyse des Effekts in folgenden präspezifizierten Subgruppen durchgeführt: – Baseline ECOG-Performance-Status (0 vs. 1) – Alter (<65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) – Rasse (asiatisch vs. andere) – Region (Europa, Nordamerika, Asien, Lateinamerika und andere)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		– Vorherige adjuvante oder neoadjuvante Chemotherapie (nein vs. ja) – Hormontherapie in einem (neo)adjuvanten Setting (NSAI und andere, keine, Tamoxifen) – De Novo (nein vs. ja) – Progesteron-Rezeptor-Status (+/-) – Östrogen-Rezeptor und Progesteron-Rezeptor-Status (+ + vs. andere) – Anzahl Metastaselokalisationen (<3 vs. ≥ 3) – Lungenmetastasen (nein vs. ja) – Lebermetastasen (nein vs. ja) – Leber- und/oder Lungenmetastasen (nein vs. ja) – Ausschließlich Knochenmetastasen (nein vs. ja) – Ki67 (≤ 14 % vs. >14 %) – Cyclin D1 (≤ 2001.6 vs. >2001.6) – Total Rb by H-score (low (<100) vs. vs. high (≥ 100)) – P16 mRNA by nanostring (≤ 31.5 vs. >31.5) – P16 protein by H-score (low (<50) vs. medium (≥ 50 - <150) vs. high (≥ 150)) Zusätzlich zum PFS waren für Verträglichkeit Subgruppenanalysen prädefiniert und für das Gesamtüberleben, in dem Fall einer statistischen Signifikanz der Hauptanalyse. <u>Sensitivitätsanalysen:</u> Die Robustheit der primären Analyse wurde anhand der Analyse des PFS auf Basis der Befundung des zentralen BIRC Reviews bestätigt. Für den vorliegend betrachteten Datenschnitt liegen für das Tumoransprechen keine Ergebnisse des verblindeten unabhängigen Expertenkomitees (BIRC) vor. Des Weiteren wurde eine Analyse auf Basis des Per-Protokoll-Sets durchgeführt und das Ergebnis auf Konsistenz mit dem Ergebnis der Primäranalyse geprüft. Weitere Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt: – Logrank-Test und Cox-Proportional-Hazards-Modell ohne Stratifizierung – Stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Adjustierung nach Baseline-Variablen – Mit „actual event“ - und „backdating“ -Analysen wurde der Einfluss von fehlenden radiologischen Scans auf das Gesamtergebnis untersucht – Keine Zensierung bei antineoplastischer Therapie
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
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 Patienten – Ribociclib + Letrozol: N = 334 – Placebo + Letrozol: N = 334 b) Anzahl der tatsächlich behandelten Patienten – Ribociclib + Letrozol: N = 334 – Placebo + Letrozol: N = 330 c) Anzahl der bei der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigten Patienten – Ribociclib + Letrozol: N = 334 – Placebo + Letrozol: N = 334
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Datenschnitt 2. Januar 2017** 1. Ribociclib + Letrozol Beendigung der Therapie mit Ribociclib + Letrozol: 203 von 334 (41,6 %) – Krankheitsprogression: n = 133 (39,8 %) – Unerwünschtes Ereignis: n = 27 (8,1 %)[31] – Entscheidung der Patientin/des Betreuers: n =20 (6,0 %) – Entscheidung des behandelnden Arztes: n = 16 (4,8 %) – Protokollverletzung: n = 3 (0,9 %) – Tod: n = 4 (1,2 %) 2. Placebo + Letrozol Beendigung der Therapie mit Placebo + Letrozol: 246 von 334 (53,9 %) – Krankheitsprogression: n = 203 (60,8 %) – Unerwünschtes Ereignis: n = 8 (2,4 %) – Entscheidung der Patientin/des Betreuers: n =17 (5,1 %) – Entscheidung des behandelnden Arztes: n = 16 (4,8 %) – Protokollverletzung: n = 1 (0,3 %) – Tod: n = 1 (0,3 %) **Datenschnitt 08. Mai 2019** 1. Ribociclib + Letrozol Beendigung der Therapie mit Ribociclib + Letrozol: 274 von 334 (82,0 %) – Krankheitsprogression: n = 181 (54,2 %) – Unerwünschtes Ereignis: n = 36 (10,8 %) – Entscheidung der Patientin/des Betreuers: n =27 (8,1 %)

[31] An dieser Stelle dargestellt sind lediglich die Patienten, die sowohl die Behandlung mit Ribociclib als auch die Behandlung mit Letrozol abgebrochen haben, Patienten, die nur Ribociclib abgesetzt aber mit Letrozol weiterbehandelt worden sind, sind an dieser Stelle nicht dargestellt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		– Entscheidung des behandelnden Arztes: n = 22 (6,6 %) – Protokollverletzung: n = 3 (0,9 %) – Tod: n = 5 (1,5 %) 2. Placebo + Letrozol Beendigung der Therapie mit Placebo + Letrozol: 303 von 334 (90,7 %) – Krankheitsprogression: n = 251 (75,1 %) – Unerwünschtes Ereignis: n = 9 (2,7 %) – Entscheidung der Patientin/des Betreuers: n =21 (6,3 %) – Entscheidung des behandelnden Arztes: n = 20 (6,0 %) – Protokollverletzung: n = 1 (0,3 %) – Tod: n = 1 (0,3 %)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Patient wurde am 17. Dezember 2013 in die Studie aufgenommen (first patient first visit) Die Rekrutierung ist abgeschlossen. Die Studie läuft bis zur finalen Auswertung für das Gesamtüberleben weiter (voraussichtlich im 1. Quartal 2021) Datenschnitt für die 1. Interimsanalyse: 29. Januar 2016 Datenschnitt für die 2. Interimsanalyse: 02. Januar 2017 Datenschnitt für die 3. Interimsanalyse: 08. Mai 2019
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nach den Ergebnissen der Zwischenanalyse vom 29. Januar 2016, hat die Studie MONALEESA-2 ihren primären Endpunkt bereits erreicht. Es konnte eine klinisch bedeutsame, signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) gezeigt werden. Die Datenerhebung hinsichtlich des Gesamtüberlebens wird im Rahmen von MONALEESA-2 weiter fortgesetzt.

a: nach CONSORT 2010.

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; BIRC: Blinded independent review committee; CBR: Clinical benefit rate; CDK: Cyclin dependent kinase; CISH: Chromosome in situ hybridization; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CYP: Cytochrom P450; ECHO: Eastern Cooperative Oncology Group; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 23; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; ER: Estrogen receptor; FAS: Full Analysis Set; FISH: Fluorescent in situ hybridization; FSH: Follikel stimulierendes Hormon; g/dL: Gramm/Deziliter; GIT: Gastrointestinaltrakt; HER: Human Epidermal Growth Factor Receptor; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; HR: Hazard Ratio; IHC: Immunhistochemie; INR: International Normalized Ratio; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention to treat: Ratio; IVRS: Interactive Voice Response System; L: Liter; LH-RHa: Luteineizing hormone-releasing hormone agonist; LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction; mg: Milligramm; mmHg: Millimeter Quecksilbersäule; MUGA: Multiple Gated Acquisition; NCCN: National Cancer Center Network; NCI: National Cancer Institut; ORR: Overall response rate; OS: Overall survival; PFS: Progressionsfreies Überleben; PPS: Per-protocol set; PR: Progesteronrezeptor; PS: Performance status; QTcF: QT-Intervall korrigiert nach der Methode von Fridericia; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; ULN: Upper limit of normal; ZNS: Zentrales Nervensystem

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

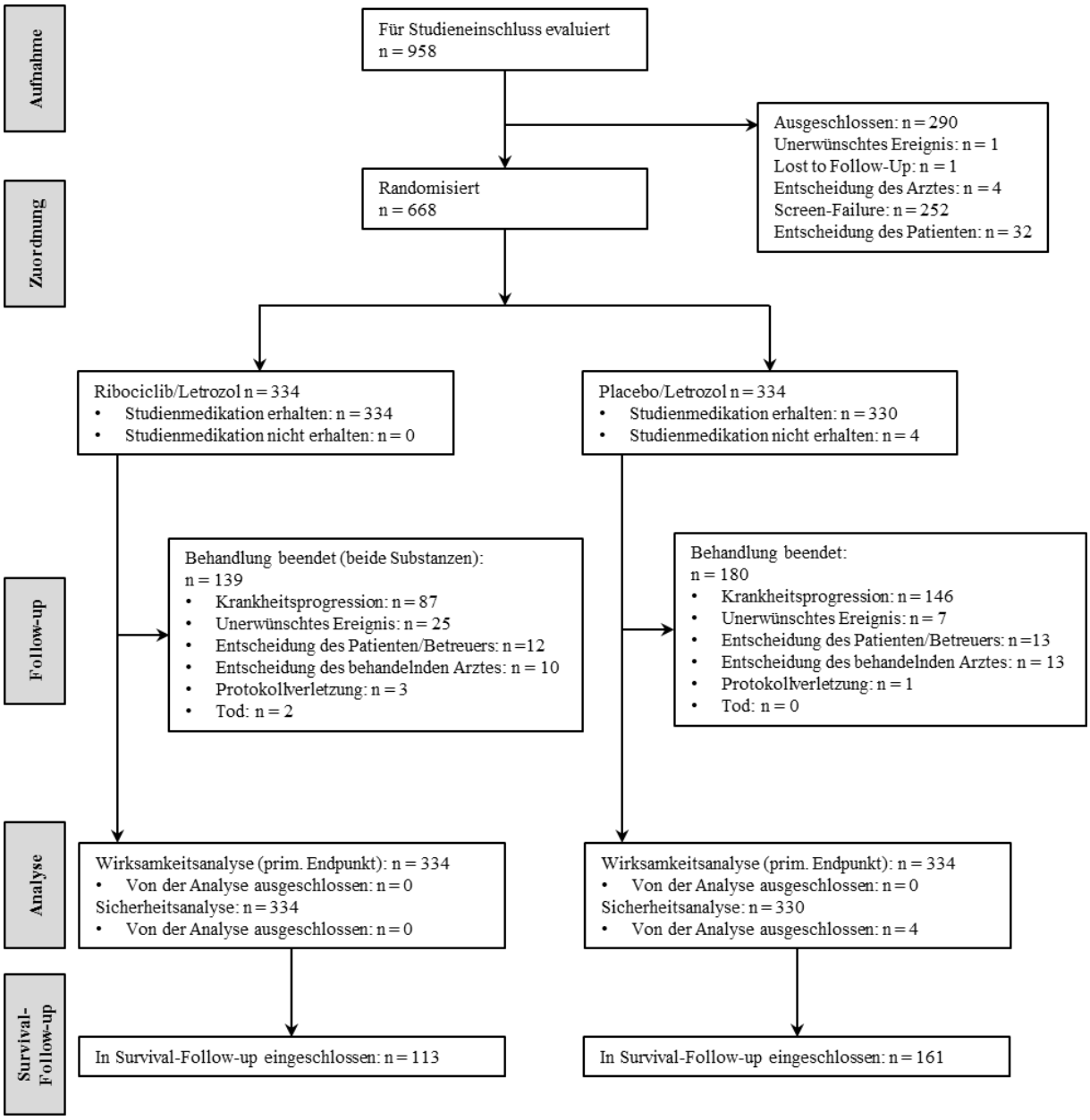


Abbildung 4-54: Flow-Chart der Studie MONALEESA-2 (1. Datenschnitt 29. Januar 2016, geplante Interimsanalyse)[32]

[32] Die Angaben in Abbildung 4-54 beziehen sich auf alle randomisierten Patientinnen. Dementsprechend sind unter den Patientinnen in der Placebogruppe auch die Patientinnen und „Behandlung abgebrochen“ aufgeführt, die keine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

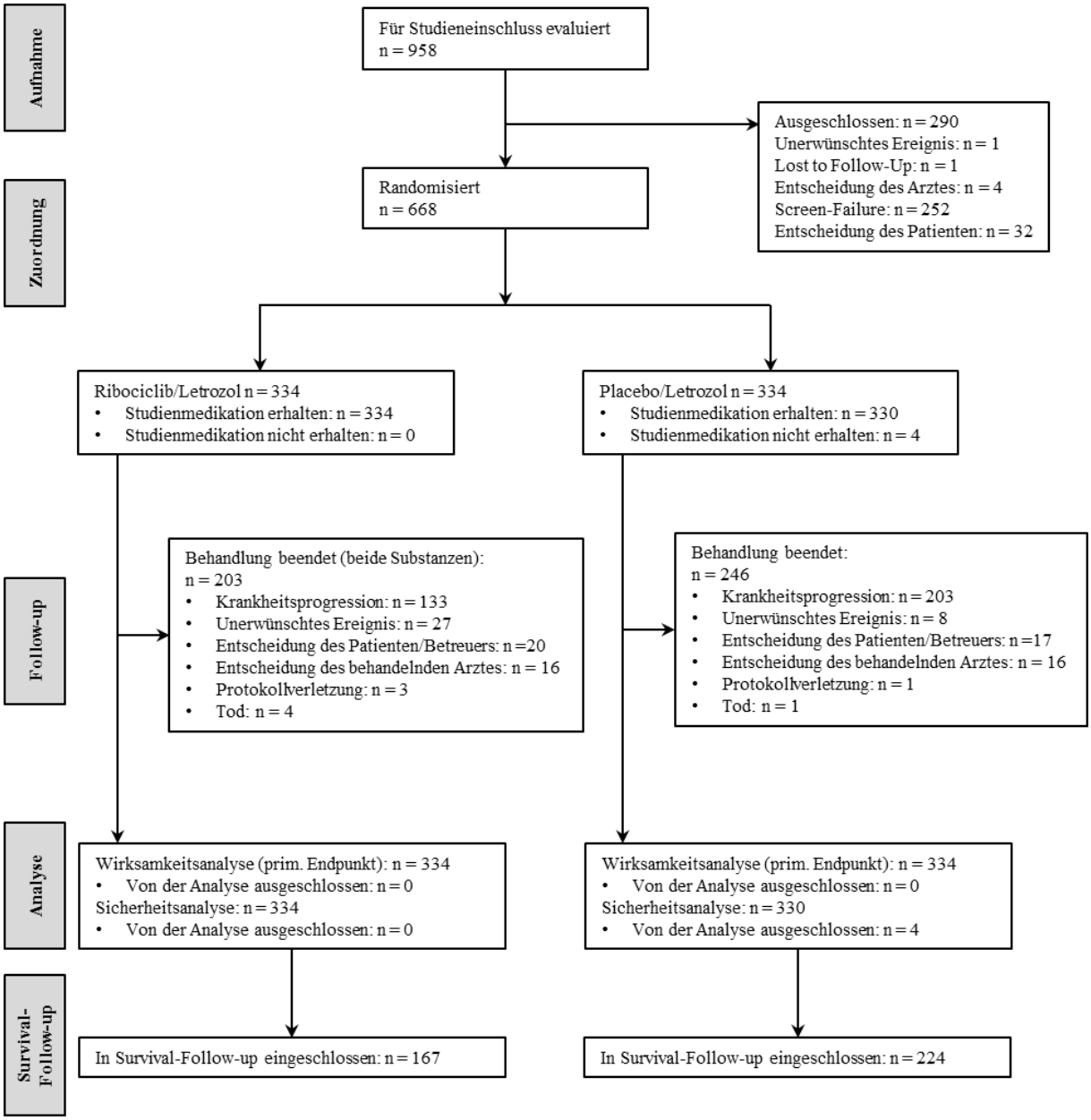


Abbildung 4-55: Flow-Chart der Studie MONALEESA-2 (Datenschnitt 02. Januar 2017)[33]

[33] Die Angaben in Abbildung 4-55 beziehen sich auf alle randomisierten Patientinnen. Dementsprechend sind unter den Patientinnen in der Placebogruppe auch die Patientinnen und „Behandlung abgebrochen“ aufgeführt, die keine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

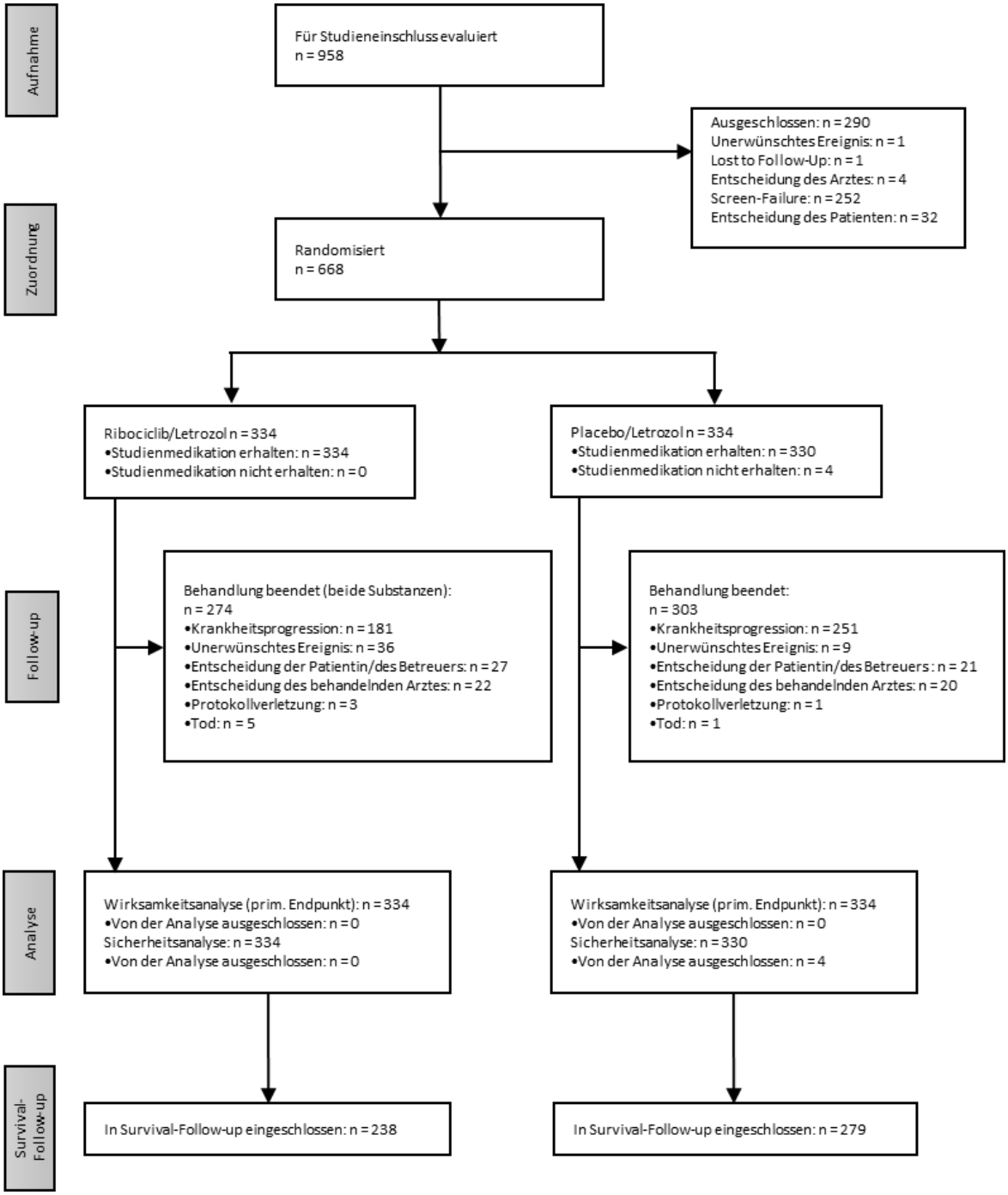


Abbildung 4-56: Flow-Chart der Studie MONALEESA-2 (Datenschnitt 08. Mai 2019)

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 4-88 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MONALEESA-2

Studie: MONALEESA-2

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht MONALEESA-2	CSR MONALEESA-2 [27][a]
Publikationen der wesentlichen Ergebnisse der Studie MONALEESA-2	Publikationen [25, 133-138]
Studienprotokoll MONALEESA-2	CSP MONALEESA-2 [26]
Ergebnisse der post-hoc Analysen MONALEESA-2	Post-hoc Analysen MONALEESA-2 [71]
a: Dies ist der originäre Studienbericht zum Datenschnitt vom 29. Januar 2016. Zum vorliegend betrachteten Datenschnitt vom 08. Mai 2019 liegt ein separater Interimsreport vor [139].	

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, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In beiden Studienarmen erhielten die Patientinnen Letrozol in gleicher Dosierung. Kombiniert wurde Letrozol entweder mit Ribociclib-Kapseln oder Placebo-Kapseln, letztere waren äußerlich nicht unterscheidbar.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In beiden Studienarmen erhielten die Patientinnen Letrozol in gleicher Dosierung. Kombiniert wurde Letrozol entweder mit Ribociclib-Kapseln oder Placebo-Kapseln, letztere waren äußerlich nicht unterscheidbar. Die behandelnden Personen hatten keinen Zugang zu den Randomisierungslisten, die Zuteilung erfolgte Computer-gesteuert mittels IRT.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine pivotale Phase-III-Zulassungsstudie, die in Übereinstimmung mit den Leitlinien nach ICH Good Clinical Practice (GCP) und der Deklaration von Helsinki durchgeführt wurde. Randomisierung und Verblindung wurden adäquat durchgeführt. Es konnten keine weiteren, das Verzerrungspotenzial erhöhenden Aspekte identifiziert werden.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben (overall survival, OS)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In beiden Studienarmen erhielten die Patientinnen Letrozol in gleicher Dosierung. Kombiniert wurde Letrozol entweder mit Ribociclib-Kapseln oder Placebo-Kapseln, letztere waren äußerlich nicht unterscheidbar.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Gesamtüberlebens wird insgesamt als potentiell niedrig verzerrt eingestuft. Todesfälle sind durch äußere Einflüsse nur gering verzerrt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, alle Patientinnen wurden in der Gruppe ausgewertet, in die sie randomisiert worden sind. Die Erhebung erfolgte verblindet.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (progression-free survival, PFS)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In beiden Studienarmen erhielten die Patientinnen Letrozol in gleicher Dosierung. Kombiniert wurde Letrozol entweder mit Ribociclib-Kapseln oder Placebo-Kapseln, letztere waren äußerlich nicht unterscheidbar.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des progressionsfreien Überlebens wird insgesamt als niedrig verzerrt eingestuft. Die Erhebung erfolgte verblindet über die objektiven RECIST-Kriterien. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, alle Patientinnen wurden in der Gruppe ausgewertet, in die sie randomisiert worden sind.

Endpunkt: Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In beiden Studienarmen erhielten die Patientinnen Letrozol in gleicher Dosierung. Kombiniert wurde Letrozol entweder mit Ribociclib-Kapseln oder Placebo-Kapseln, letztere waren äußerlich nicht unterscheidbar.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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 niedrig verzerrt eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, alle Patientinnen wurden in der Gruppe ausgewertet, in die sie randomisiert worden sind. Es liegen weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor. Sowohl die Patientinnen als auch die Behandler waren in Bezug auf die Behandlung verblindet.

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 Folgen werden die vier Operationalisierungen dennoch gemeinsam bewertet, da sie unterschiedliche Aspekte des gleichen Endpunktes abdecken, sollten einzelne Aspekte nicht für alle Operationalisierungen gleichermaßen zutreffen, so wird differenzierend darauf hingewiesen.

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   In beiden Studienarmen erhielten die Patientinnen Letrozol in gleicher Dosierung. Kombiniert wurde Letrozol entweder mit Ribociclib-Kapseln oder Placebo-Kapseln, letztere waren äußerlich nicht unterscheidbar.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die „Dauer des Ansprechens“ wurden die Patientinnen mit einem Ansprechen (Responder) als relevante Bezugsgröße für die Auswertungen herangezogen. Eine Auswertung streng nach dem ITT-Prinzip im Sinne einer Auswertung aller Patientinnen wäre im vorliegenden Fall nicht sinnvoll.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Tumoransprechens wird insgesamt als niedrig verzerrt eingestuft. Die Erhebung erfolgte verblindet über die objektiven RECIST-Kriterien. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt (siehe auch Angaben zu Punkt 2), alle Patientinnen wurden in der Gruppe ausgewertet, in die sie randomisiert worden sind.

Endpunkt: Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In beiden Studienarmen erhielten die Patientinnen Letrozol in gleicher Dosierung. Kombiniert wurde Letrozol entweder mit Ribociclib-Kapseln oder Placebo-Kapseln, letztere waren äußerlich nicht unterscheidbar.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die patientenberichteten Endpunkte (so auch EORTC QLQ-C30) wurden in der Studie nur bis zur Progression oder bis zum Therapieabbruch aufgrund von Tod, Zurückziehen der Einverständniserklärung oder Loss to Follow-up erhoben, d. h. es finden potenziell informative Zensierungen statt. Eine Verschlechterung der Symptomatik, die krankheitsbedingt erst nach der Progression erwartet wird, wird damit nicht mehr erfasst.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Krankheitssymptomatik erhoben mittels EORTC QLQ C30 wird insgesamt als hoch verzerrt eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, alle Patientinnen wurden in der Gruppe ausgewertet, in die sie randomisiert worden sind, aber es bestehen sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu Verzerrungen führen können (siehe dort).

Endpunkt: Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In beiden Studienarmen erhielten die Patientinnen Letrozol in gleicher Dosierung. Kombiniert wurde Letrozol entweder mit Ribociclib-Kapseln oder Placebo-Kapseln, letztere waren äußerlich nicht unterscheidbar.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die patientenberichteten Endpunkte (so auch EORTC QLQ-BR23) wurden in der Studie nur bis zur Progression oder bis zum Therapieabbruch aufgrund von Tod, Zurückziehen der Einverständniserklärung oder Loss to Follow-up erhoben, d. h. es finden potenziell informative Zensierungen statt. Eine Verschlechterung der Symptomatik, die krankheitsbedingt erst nach der Progression erwartet wird, wird damit nicht mehr erfasst.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Krankheitssymptomatik erhoben mittels EORTC QLQ BR23 wird insgesamt als hoch verzerrt eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, alle Patientinnen wurden in der Gruppe ausgewertet, in die sie randomisiert worden sind, aber es bestehen sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu Verzerrungen führen können (siehe dort).

Endpunkt: Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In beiden Studienarmen erhielten die Patientinnen Letrozol in gleicher Dosierung. Kombiniert wurde Letrozol entweder mit Ribociclib-Kapseln oder Placebo-Kapseln, letztere waren äußerlich nicht unterscheidbar.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die patientenberichteten Endpunkte (so auch EQ-5D VAS) wurden in der Studie MONALEESA-2 nur bis zur Progression oder bis zum Therapieabbruch aufgrund von Tod, Zurückziehen der Einverständniserklärung oder Loss to Follow-up erhoben, d. h. es finden potenziell informative Zensierungen statt. Eine Verschlechterung der Symptomatik, die krankheitsbedingt erst nach der Progression erwartet wird, wird damit nicht mehr erfasst.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Gesundheitszustandes erhoben mittels EQ-5D VAS wird insgesamt als hoch verzerrt eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, alle Patientinnen wurden in der Gruppe ausgewertet, in die sie randomisiert worden sind, aber es bestehen sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu Verzerrungen führen können (siehe dort).

Endpunkt: 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 Letrozol in gleicher Dosierung. Kombiniert wurde Letrozol entweder mit Ribociclib-Kapseln oder Placebo-Kapseln, letztere waren äußerlich nicht unterscheidbar.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die patientenberichteten Endpunkte (so auch EORTC QLQ-C30) wurden in der Studie nur bis zur Progression oder bis zum Therapieabbruch aufgrund von Tod, Zurückziehen der Einverständniserklärung oder Loss to Follow-up erhoben, d. h. es finden potenziell informative Zensierungen statt. Eine Verschlechterung der Symptomatik, die krankheitsbedingt erst nach der Progression erwartet wird, wird damit nicht mehr erfasst.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Lebensqualität erhoben mittels EORTC QLQ C30 wird insgesamt als hoch verzerrt eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, alle Patientinnen wurden in der Gruppe ausgewertet, in die sie randomisiert worden sind, aber es bestehen sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu Verzerrungen führen können (siehe dort).

Endpunkt: Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In beiden Studienarmen erhielten die Patientinnen Letrozol in gleicher Dosierung. Kombiniert wurde Letrozol entweder mit Ribociclib-Kapseln oder Placebo-Kapseln, letztere waren äußerlich nicht unterscheidbar.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die patientenberichteten Endpunkte (so auch EORTC QLQ-BR23) wurden in der Studie nur bis zur Progression oder bis zum Therapieabbruch aufgrund von Tod, Zurückziehen der Einverständniserklärung oder Loss to Follow-up erhoben, d. h. es finden potenziell informative Zensierungen statt. Eine Verschlechterung der Symptomatik, die krankheitsbedingt erst nach der Progression erwartet wird, wird damit nicht mehr erfasst.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Lebensqualität erhoben mittels EORTC QLQ BR23 wird insgesamt als hoch verzerrt eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, alle Patientinnen wurden in der Gruppe ausgewertet, in die sie randomisiert worden sind, aber es bestehen sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu Verzerrungen führen können (siehe dort).

Endpunkt: Verträglichkeit

Die Verträglichkeit wird im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung in verschiedenen Operationalisierungen untersucht:

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

Grundsätzlich ist das Verzerrungspotenzial für unterschiedliche Operationalisierungen differenziert zu betrachten, da potenziell unterschiedliche Aspekte die Erhebung und Auswertung beeinflussen können. Grundsätzlich liegen allen genannten Ereignisse, die Erhebungen innerhalb der Studie und entsprechende Kodierung nach MedDRA zugrunde. Aspekte, die für einzelne Operationalisierungen unterschiedlich bewertet werden, werden entsprechend angeführt.

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   In beiden Studienarmen erhielten die Patientinnen Letrozol in gleicher Dosierung. Kombiniert wurde Letrozol entweder mit Ribociclib-Kapseln oder Placebo-Kapseln, letztere waren äußerlich nicht unterscheidbar.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☐ **ja** ☒ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Da die mediane Follow-up-Zeit für unerwünschte Ereignisse in den Behandlungsarmen unterschiedlich war (21,2 Monate versus 15,1 Monate) ist eine informative Zensierung von Beobachtungen und eine daraus resultierende Verzerrung nicht auszuschließen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Verträglichkeit wird insgesamt als hoch verzerrt eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, alle Patientinnen wurden in der Gruppe ausgewertet, in die sie randomisiert worden sind, es liegen jedoch potenziell informative Zensierungen vor, die das Verzerrungspotenzial erhöhen.
Das Verzerrungspotenzial ist potenziell für alle Operationalisierungen gleichermaßen erhöht. Diese Tatsache schränkt nicht zwingend die Aussagesicherheit der Ergebnisse ein. Werden mehr Ereignisse in dem Behandlungsarm mit kürzerer Beobachtungszeit beobachtet, resultiert aufgrund der bekannten Effektrichtung eine hohe Aussagesicherheit der Ergebnisse. Diese Bewertung ist jedoch von den beobachteten Ergebnissen abhängig und fließt in die vorab vorgenommene Bewertung des Verzerrungspotenzials nicht ein.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht 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: Ergänzende Ergebnisse zum Endpunkt „Verträglichkeit“: Unerwünschte Ereignisse unterschiedlichen Schweregrads nach MedDRA SOC und PT

Den Tabellen in diesem Anhang liegen folgende Schwellenwerte zugrunde:

- Unerwünschte Ereignisse
    - Ereignisse bei mindestens 10 % der Patientinnen in mindestens einem Behandlungsarm ODER
    - Ereignisse bei mindestens 10 Patientinnen und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Behandlungsarm
- Schwere (CTCAE-Grad 3/4) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
    - Ereignisse bei mindestens 5 % der Patientinnen in mindestens einem Behandlungsarm ODER
    - Ereignisse bei mindestens 10 Patientinnen und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Behandlungsarm

Entsprechend der G-BA Verfahrensordnung [111] wurden Subgruppenanalysen für unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC und PT nur durchgeführt, sofern sich für das jeweilige Ergebnis ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ergab.

Anhang 4-G.1: Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC

Anhang 4-G.1.1: Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC - Ergebnisse

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 4-5 (Page 1 of 5)
Time to first adverse event by SOC and treatment
Safety Set

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS					
Placebo + letrozole 2.5mg	50/330 (15.2)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	244/334 (73.1)	0.95 (0.95, 1.84)	< 0.001	8.74	(6.42, 11.89)
CARDIAC DISORDERS					
Placebo + letrozole 2.5mg	28/330 (8.5)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	39/334 (11.7)	NE (NE, NE)	0.416	1.22	(0.75, 1.99)
EAR AND LABYRINTH DISORDERS					
Placebo + letrozole 2.5mg	27/330 (8.2)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	45/334 (13.5)	NE (NE, NE)	0.133	1.44	(0.89, 2.33)
EYE DISORDERS					
Placebo + letrozole 2.5mg	45/330 (13.6)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	105/334 (31.4)	NE (40.84, NE)	< 0.001	2.30	(1.62, 3.27)
GASTROINTESTINAL DISORDERS					
Placebo + letrozole 2.5mg	219/330 (66.4)	3.84 (2.30, 6.74)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	284/334 (85.0)	0.49 (0.39, 0.62)	< 0.001	1.92	(1.61, 2.29)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS					

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.
-Only SOC with >= 10% events in either treatment arm
or SOC in at least 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t4_05.sas@@/main/5 13FEB20:11:48 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 4-5 (Page 2 of 5)
Time to first adverse event by SOC and treatment
Safety Set

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
Placebo + letrozole 2.5mg	203/330 (61.5)	7.29 (5.32, 9.79)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	236/334 (70.7)	2.83 (2.04, 4.37)	0.009	1.29	(1.06, 1.55)
HEPATOBILIARY DISORDERS					
Placebo + letrozole 2.5mg	13/330 (3.9)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	17/334 (5.1)	NE (NE, NE)	0.645	1.19	(0.57, 2.44)
IMMUNE SYSTEM DISORDERS					
Placebo + letrozole 2.5mg	13/330 (3.9)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	21/334 (6.3)	NE (NE, NE)	0.336	1.40	(0.70, 2.81)
INFECTIONS AND INFESTATIONS					
Placebo + letrozole 2.5mg	171/330 (51.8)	12.91 (10.22, 17.25)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	196/334 (58.7)	8.31 (6.47, 11.83)	0.071	1.21	(0.98, 1.48)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS					
Placebo + letrozole 2.5mg	45/330 (13.6)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	66/334 (19.8)	NE (NE, NE)	0.287	1.23	(0.84, 1.80)
INVESTIGATIONS					
Placebo + letrozole 2.5mg	97/330 (29.4)	NE (46.03, NE)			

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.
-Only SOC with >= 10% events in either treatment arm
or SOC in at least 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t4_05.sas@@/main/5 13FEB20:11:48 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 4-5 (Page 3 of 5)
Time to first adverse event by SOC and treatment
Safety Set

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	215/334 (64.4)	4.67 (2.83, 9.17)	< 0.001	2.95	(2.32, 3.75)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS					
Placebo + letrozole 2.5mg	122/330 (37.0)	36.40 (25.43, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	147/334 (44.0)	32.20 (21.26, 45.04)	0.139	1.20	(0.94, 1.53)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS					
Placebo + letrozole 2.5mg	236/330 (71.5)	4.01 (3.22, 4.63)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	235/334 (70.4)	7.36 (5.59, 8.97)	0.008	0.78	(0.65, 0.94)
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)					
Placebo + letrozole 2.5mg	15/330 (4.5)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	17/334 (5.1)	NE (NE, NE)	0.709	0.88	(0.43, 1.76)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS					
Placebo + letrozole 2.5mg	160/330 (48.5)	16.92 (11.33, 23.16)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	187/334 (56.0)	14.65 (9.82, 19.84)	0.248	1.13	(0.92, 1.40)
PSYCHIATRIC DISORDERS					
Placebo + letrozole 2.5mg	100/330 (30.3)	46.03 (34.99, NE)			

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.
-Only SOC with >= 10% events in either treatment arm
or SOC in at least 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t4_05.sas@@/main/5 13FEB20:11:48 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 4-5 (Page 4 of 5)
Time to first adverse event by SOC and treatment
Safety Set

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	117/334 (35.0)	41.07 (29.80, NE)	0.417	1.12	(0.85, 1.46)
RENAL AND URINARY DISORDERS					
Placebo + letrozole 2.5mg	38/330 (11.5)	NE (57.26, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	43/334 (12.9)	NE (NE, NE)	0.866	0.96	(0.62, 1.49)
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS					
Placebo + letrozole 2.5mg	57/330 (17.3)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	56/334 (16.8)	NE (NE, NE)	0.510	0.88	(0.61, 1.28)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS					
Placebo + letrozole 2.5mg	140/330 (42.4)	22.93 (17.81, 35.91)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	176/334 (52.7)	16.36 (10.45, 24.54)	0.038	1.27	(1.01, 1.58)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS					
Placebo + letrozole 2.5mg	130/330 (39.4)	42.64 (17.25, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	217/334 (65.0)	4.67 (3.71, 6.47)	< 0.001	2.15	(1.73, 2.67)
VASCULAR DISORDERS					
Placebo + letrozole 2.5mg	158/330 (47.9)	19.35 (13.21, 27.20)			

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.
-Only SOC with >= 10% events in either treatment arm
or SOC in at least 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t4_05.sas@@/main/5 13FEB20:11:48 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 4-5 (Page 5 of 5)
Time to first adverse event by SOC and treatment
Safety Set

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	155/334 (46.4)	25.23 (17.25, 38.21)	0.249	0.88	(0.70, 1.10)

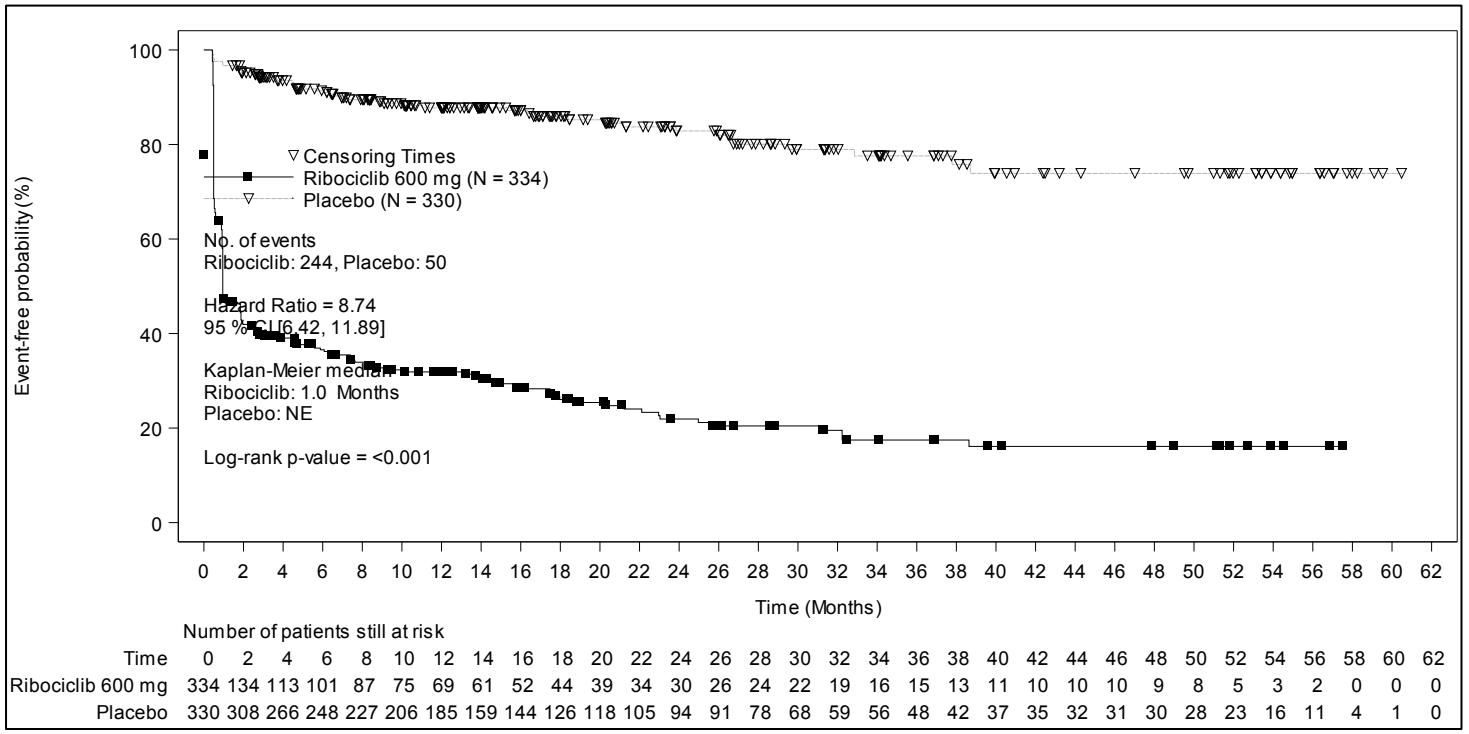
[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.
-Only SOC with >= 10% events in either treatment arm
or SOC in at least 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t4_05.sas@@/main/5 13FEB20:11:48 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-5
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by SOC and treatment
Safety Set

SOC:BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS



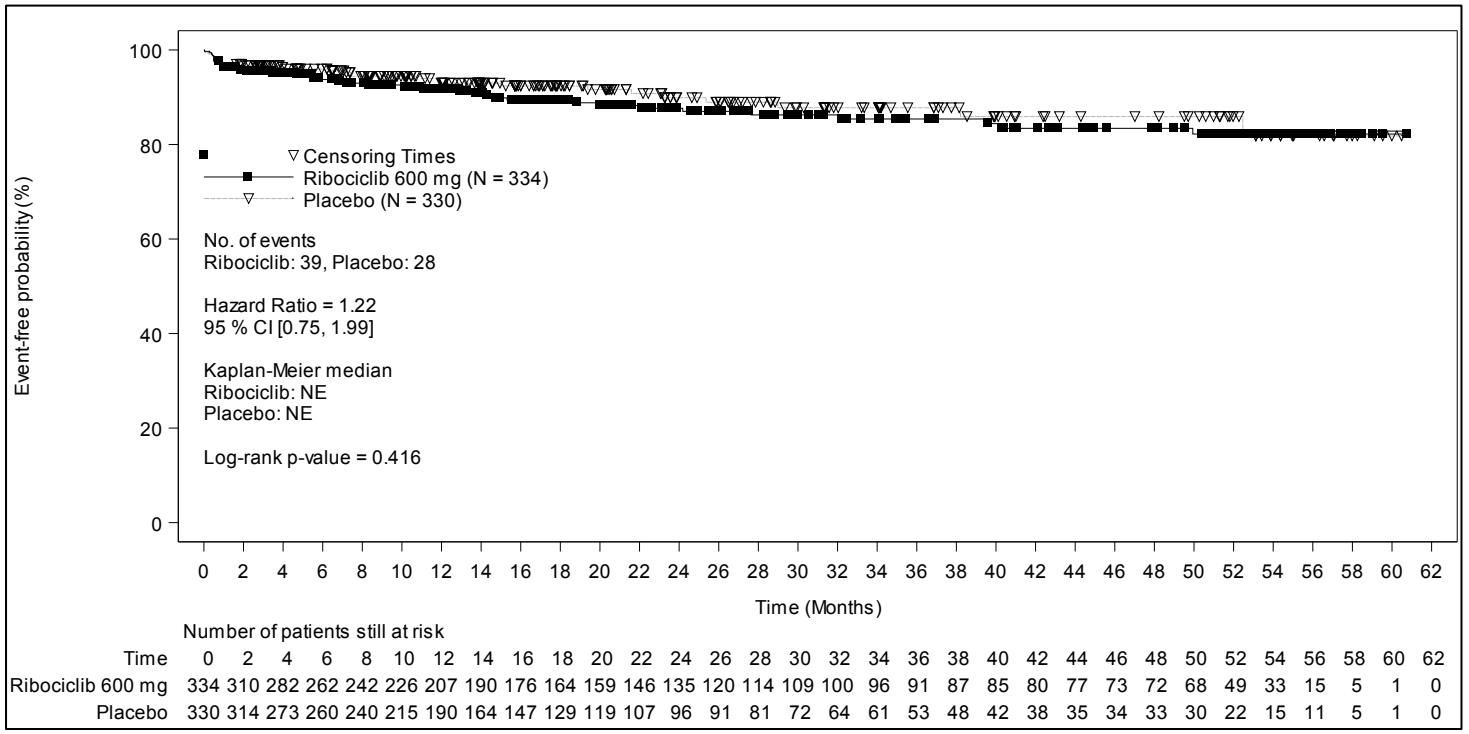
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only SOC with >= 10% events in either treatment arm
or SOC in at least 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_05.sas - 13FEB2020 12:24 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-5
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by SOC and treatment
Safety Set

SOC:CARDIAC DISORDERS



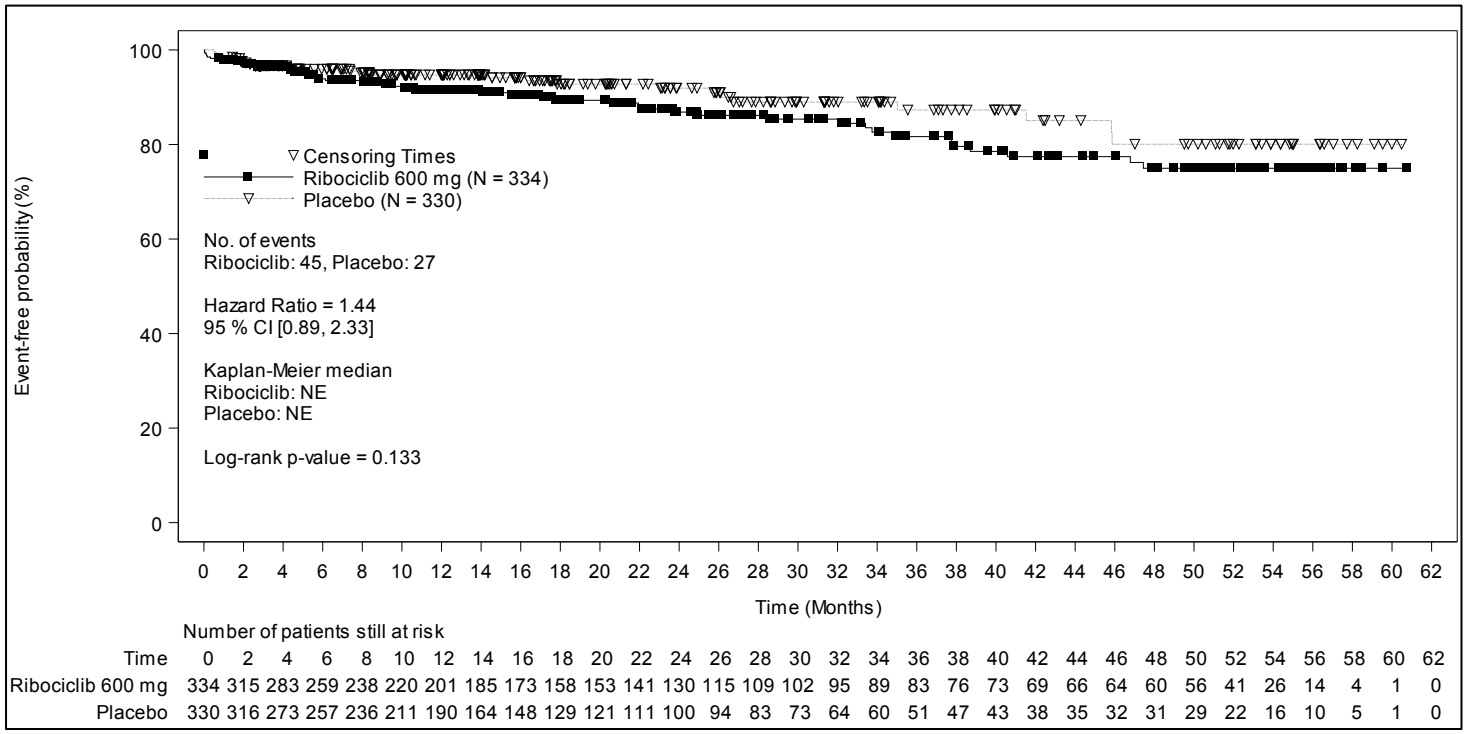
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only SOC with >= 10% events in either treatment arm
or SOC in at least 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_05.sas - 13FEB2020 12:24 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-5
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by SOC and treatment
Safety Set

SOC:EAR AND LABYRINTH DISORDERS



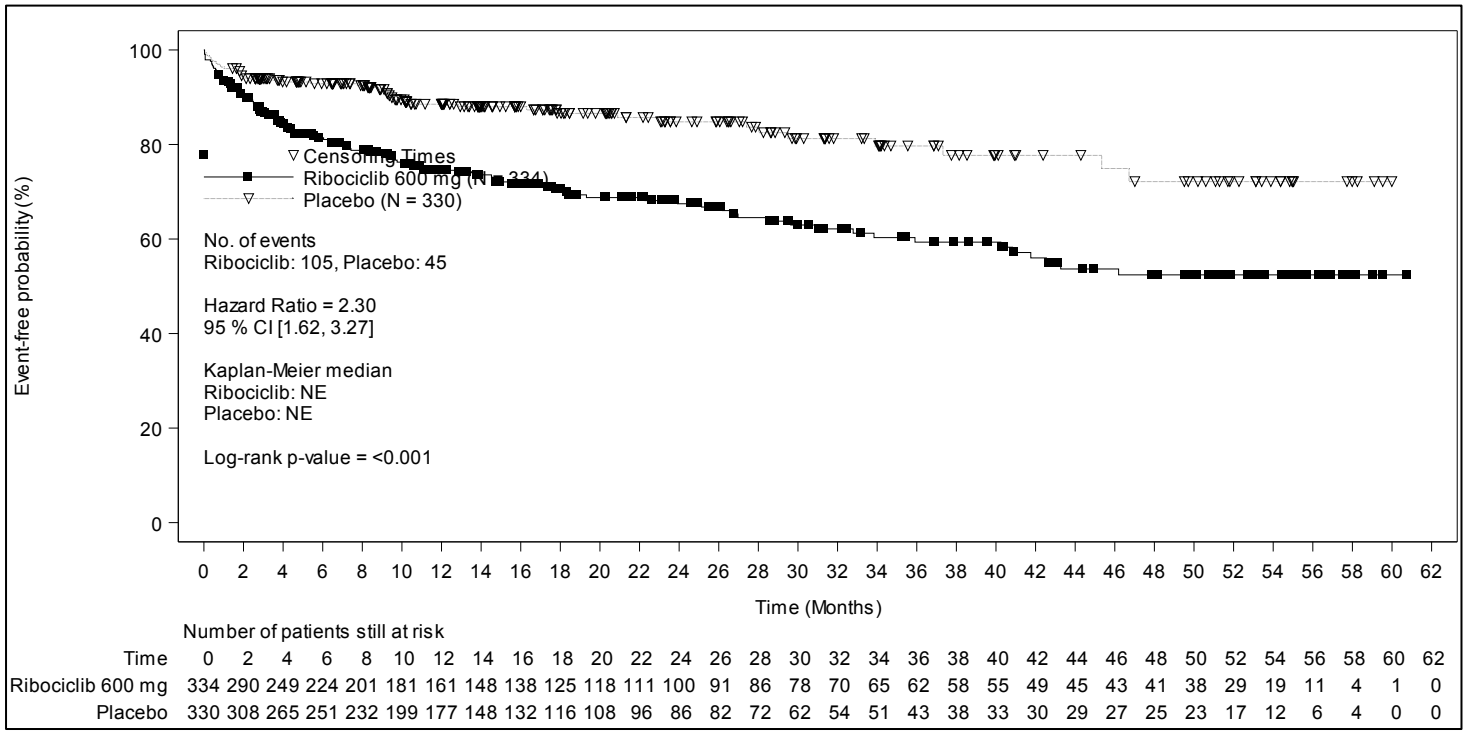
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only SOC with >= 10% events in either treatment arm
or SOC in at least 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_05.sas - 13FEB2020 12:24 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-5
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by SOC and treatment
Safety Set

SOC:EYE DISORDERS



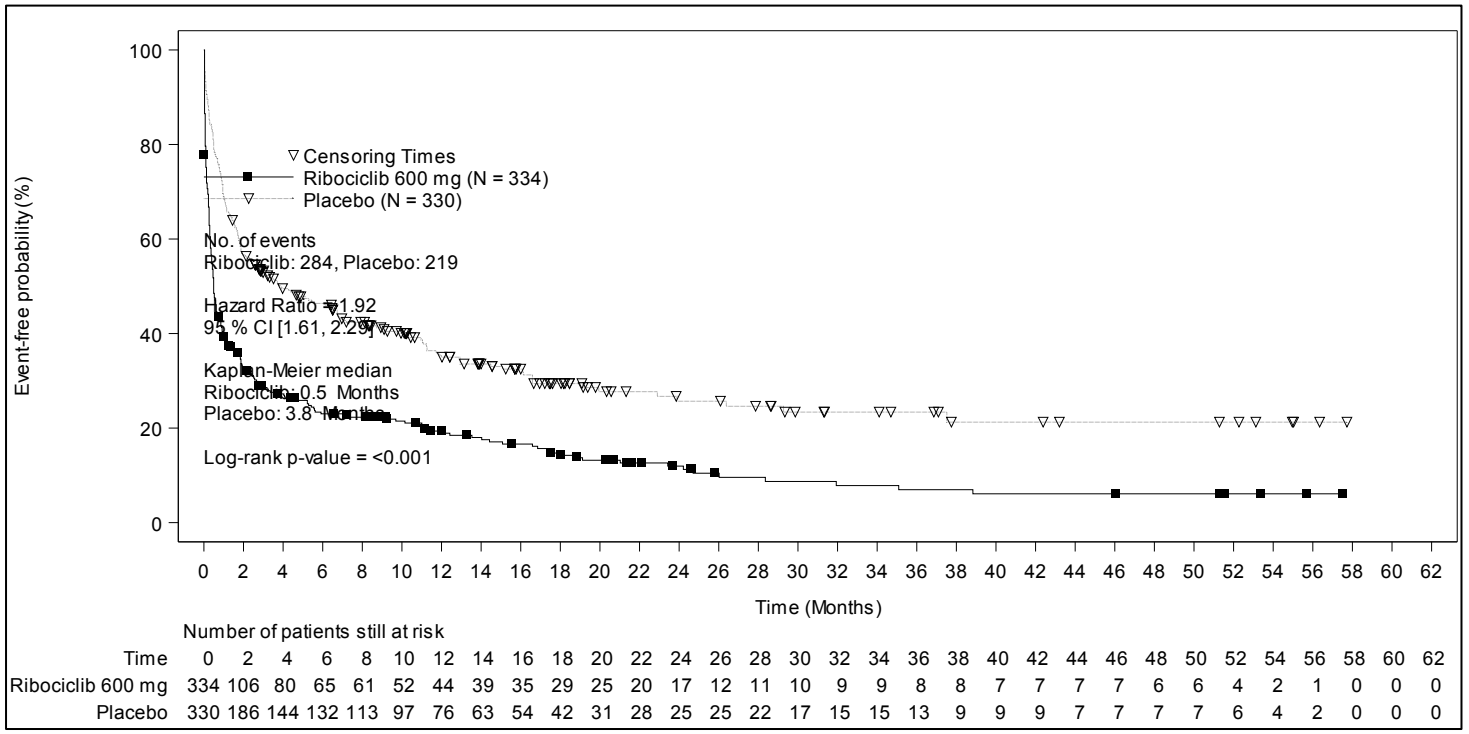
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only SOC with >= 10% events in either treatment arm
or SOC in at least 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_05.sas - 13FEB2020 12:24 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-5
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by SOC and treatment
Safety Set

SOC:GASTROINTESTINAL DISORDERS



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	106	80	65	61	52	44	39	35	29	25	20	17	12	11	10	9	9	8	8	7	7	7	7	6	6	4	2	1	0	0	0
Placebo	330	186	144	132	113	97	76	63	54	42	31	28	25	25	22	17	15	15	13	9	9	9	7	7	7	7	6	4	2	0	0	0

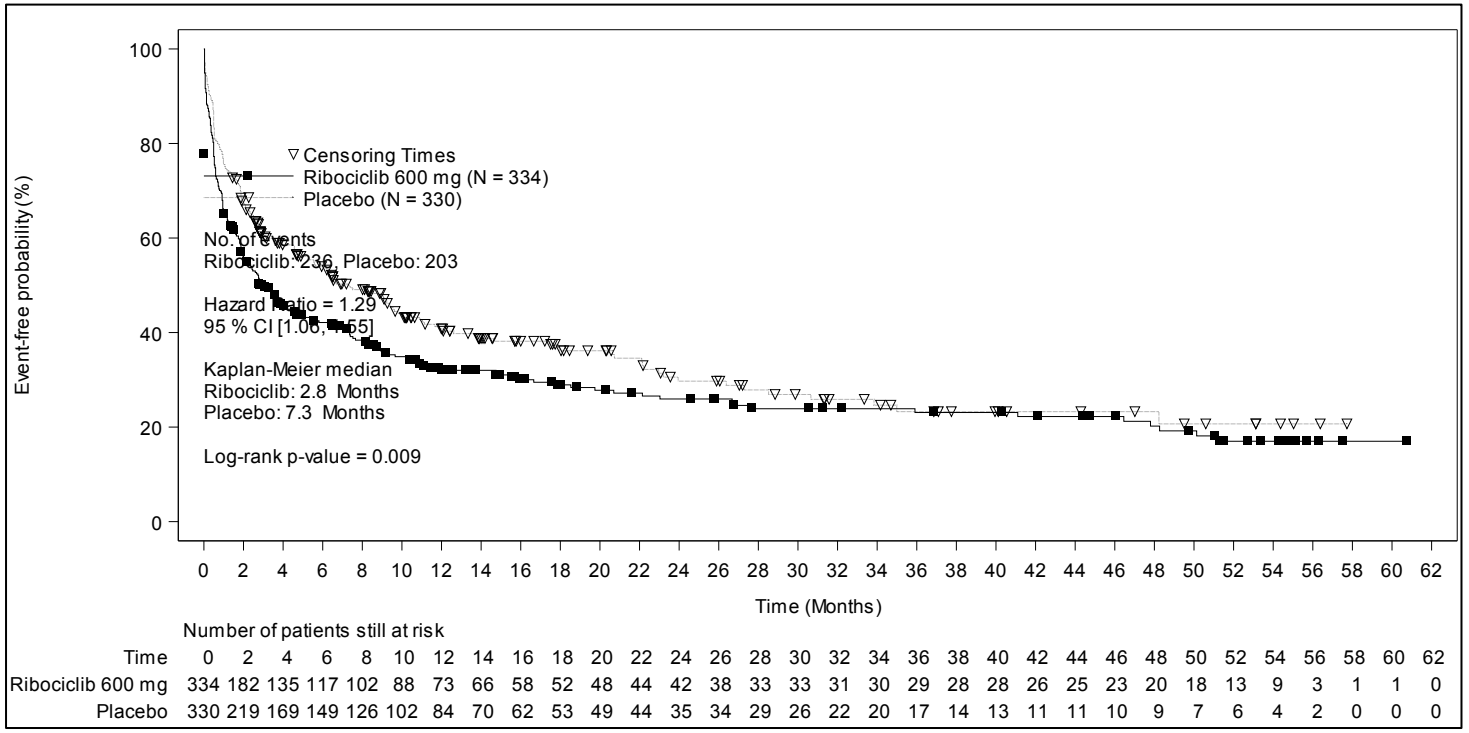
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only SOC with >= 10% events in either treatment arm
or SOC in at least 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_05.sas - 13FEB2020 12:24 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-5
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by SOC and treatment
Safety Set

SOC:GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS



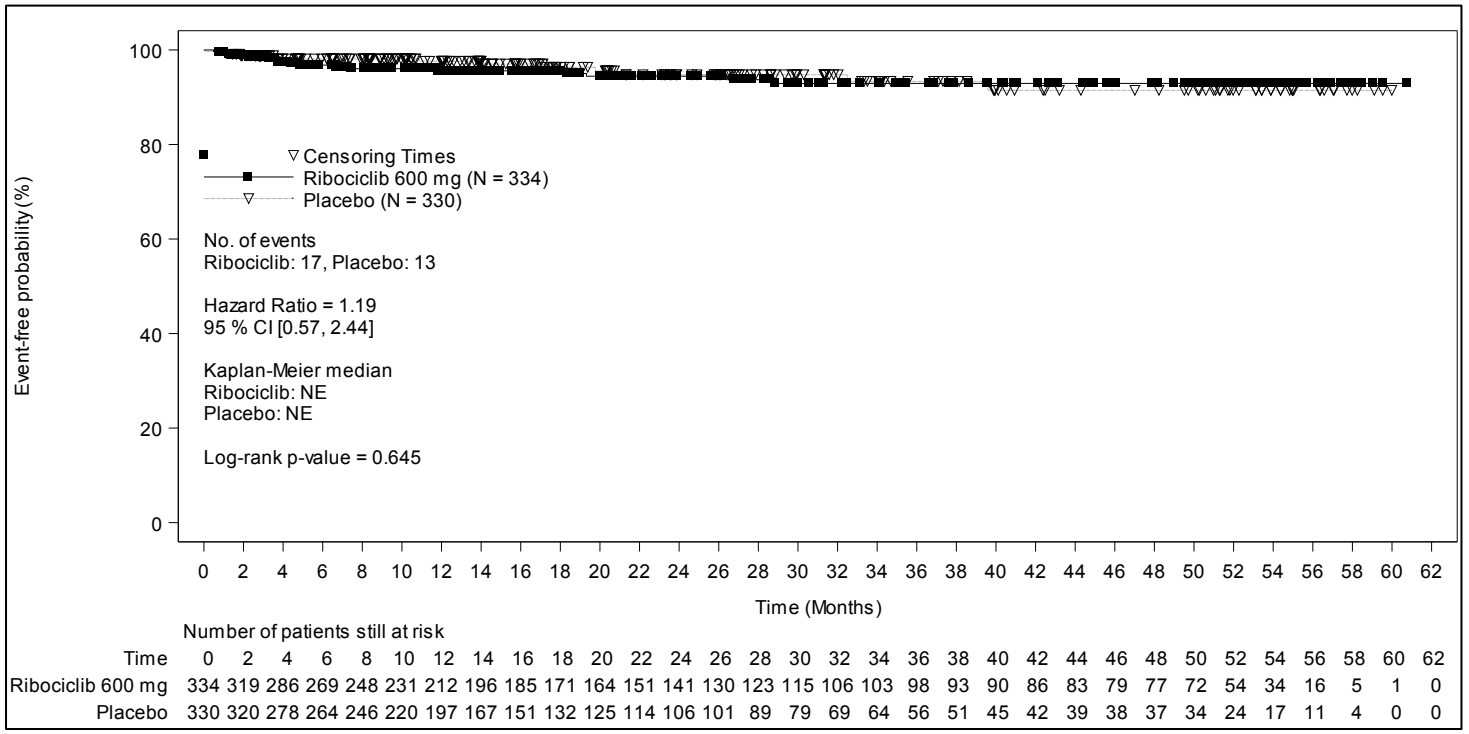
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only SOC with >= 10% events in either treatment arm
or SOC in at least 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_05.sas - 13FEB2020 12:24 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-5
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by SOC and treatment
Safety Set

SOC:HEPATOBILIARY DISORDERS



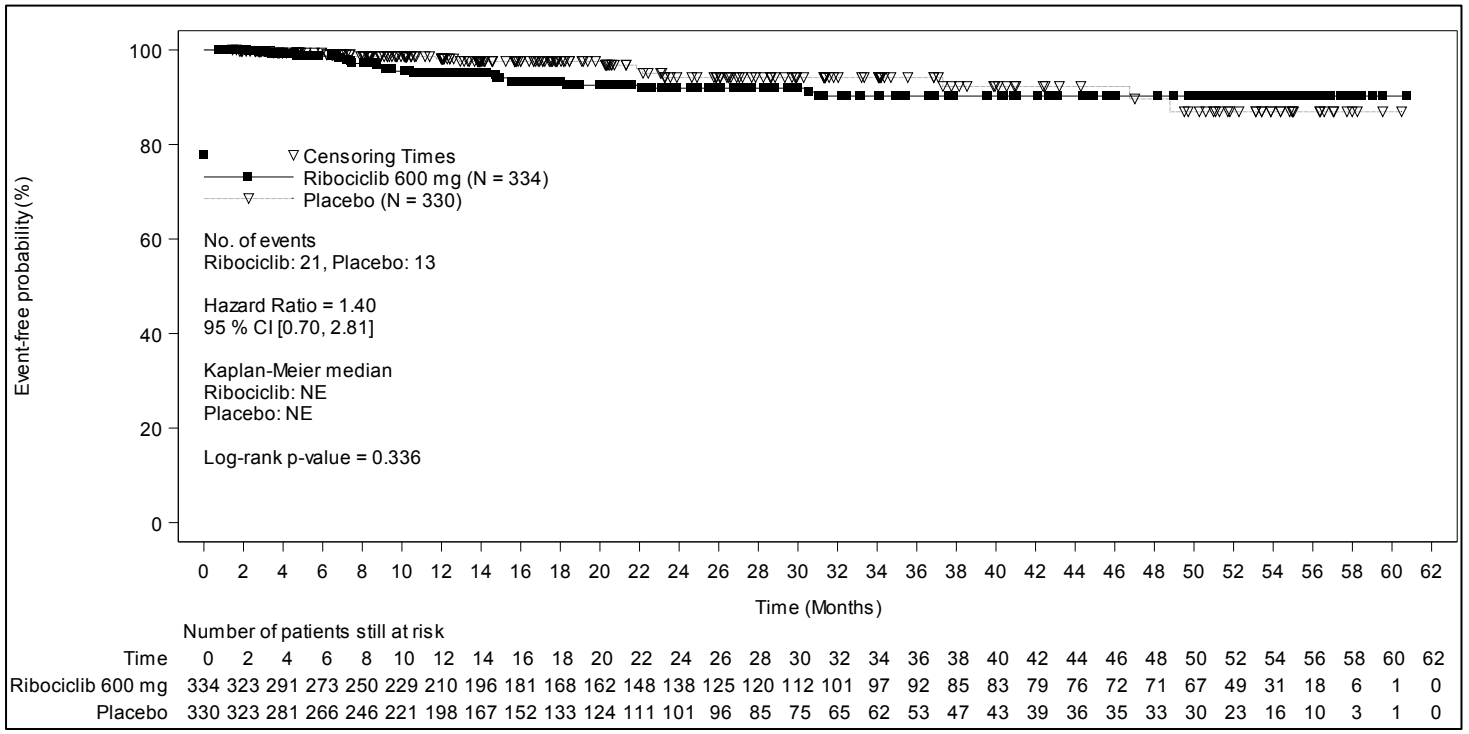
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only SOC with >= 10% events in either treatment arm
or SOC in at least 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_05.sas - 13FEB2020 12:24 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-5
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by SOC and treatment
Safety Set

SOC:IMMUNE SYSTEM DISORDERS



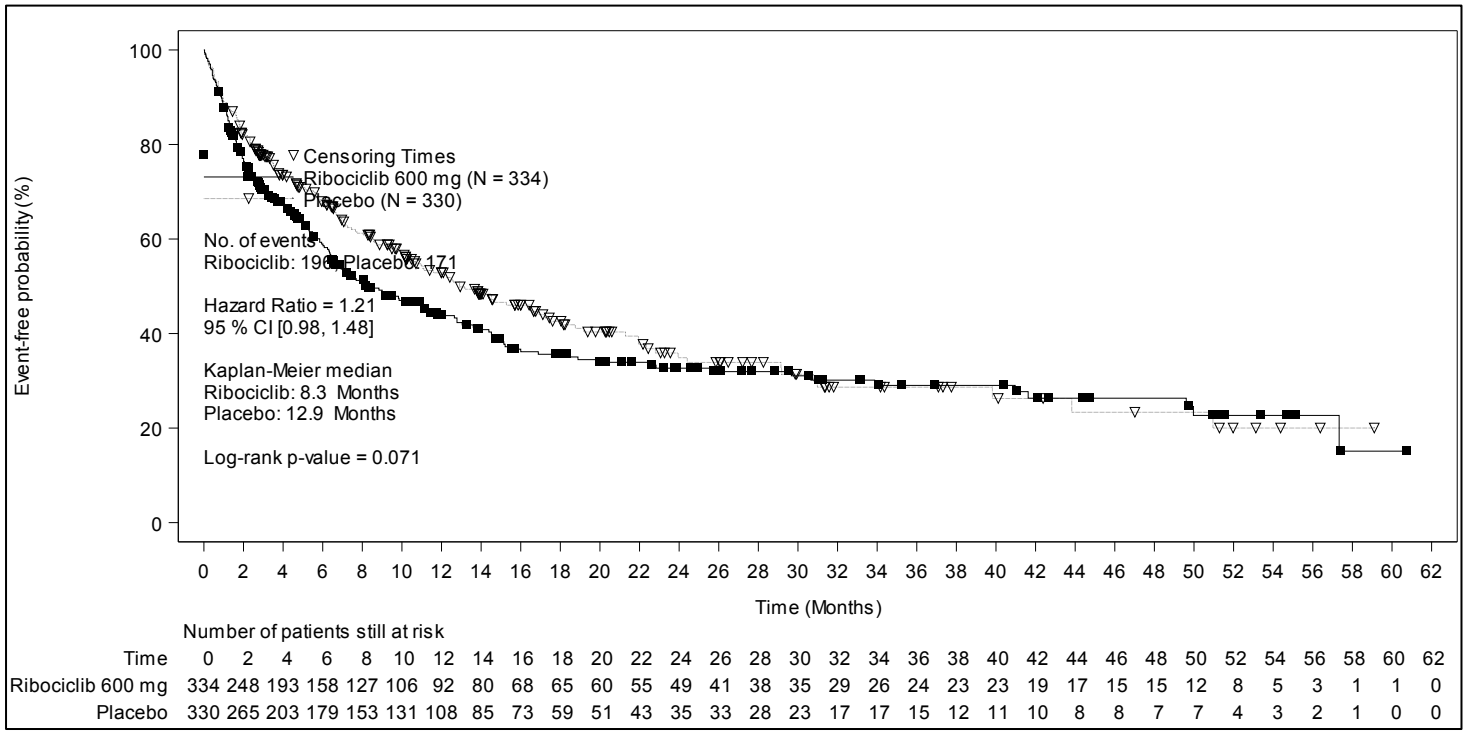
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only SOC with >= 10% events in either treatment arm
or SOC in at least 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_05.sas - 13FEB2020 12:24 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-5
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by SOC and treatment
Safety Set

SOC:INFECTIONS AND INFESTATIONS



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	248	193	158	127	106	92	80	68	65	60	55	49	41	38	35	29	26	24	23	23	19	17	15	15	12	8	5	3	1	1	0
Placebo	330	265	203	179	153	131	108	85	73	59	51	43	35	33	28	23	17	17	15	12	11	10	8	8	7	7	4	3	2	1	0	0

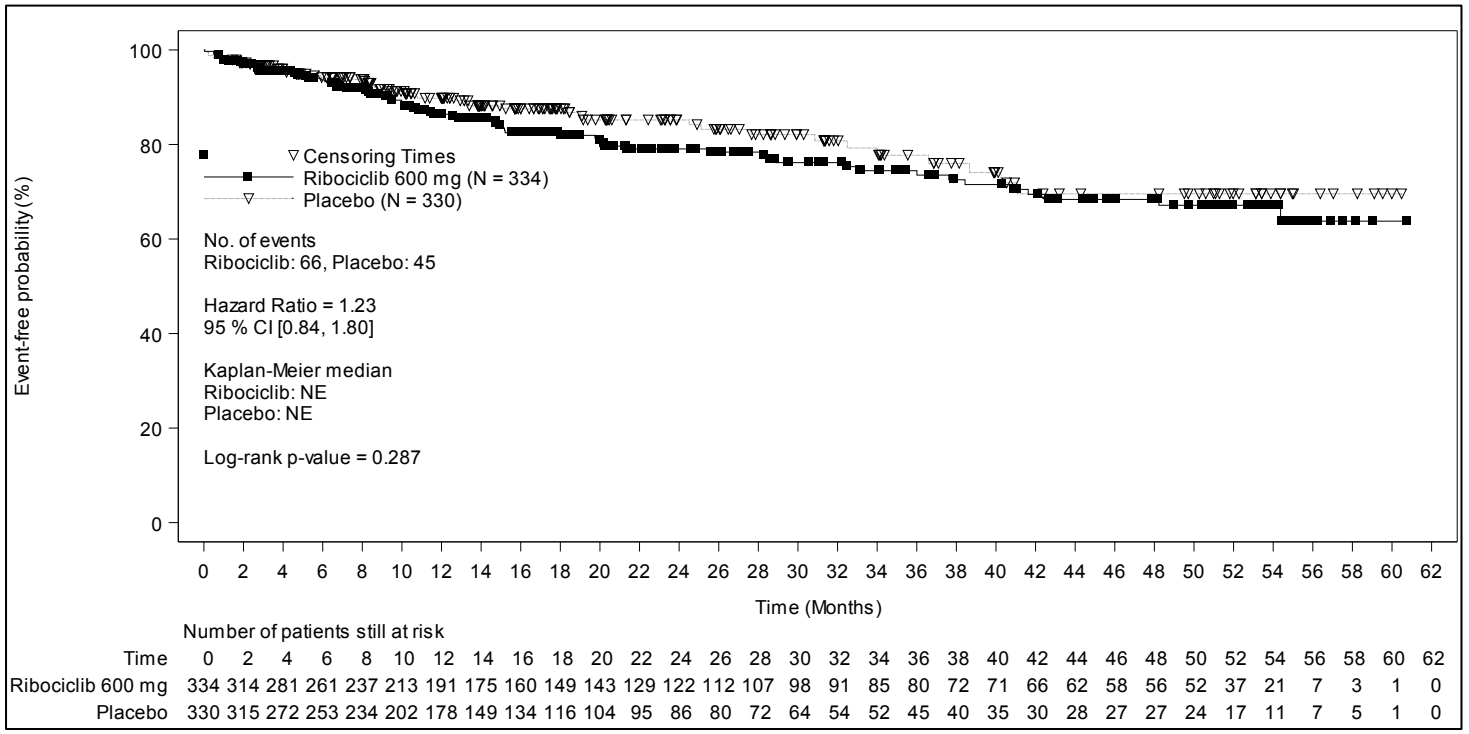
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only SOC with >= 10% events in either treatment arm
or SOC in at least 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_05.sas - 13FEB2020 12:24 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-5
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by SOC and treatment
Safety Set

SOC:INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS



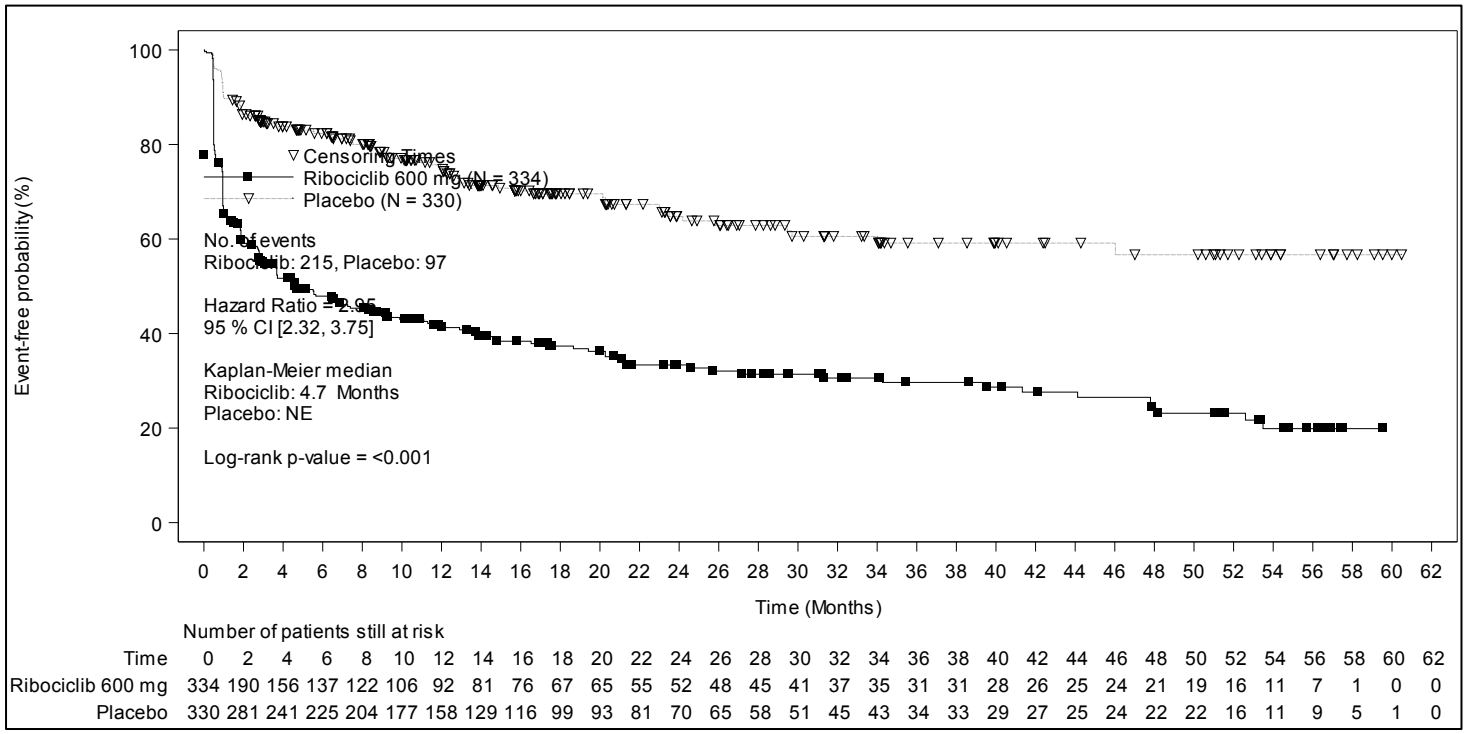
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only SOC with >= 10% events in either treatment arm
or SOC in at least 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_05.sas - 13FEB2020 12:24 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-5
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by SOC and treatment
Safety Set

SOC:INVESTIGATIONS



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	190	156	137	122	106	92	81	76	67	65	55	52	48	45	41	37	35	31	31	28	26	25	24	21	19	16	11	7	1	0	0
Placebo	330	281	241	225	204	177	158	129	116	99	93	81	70	65	58	51	45	43	34	33	29	27	25	24	22	22	16	11	9	5	1	0

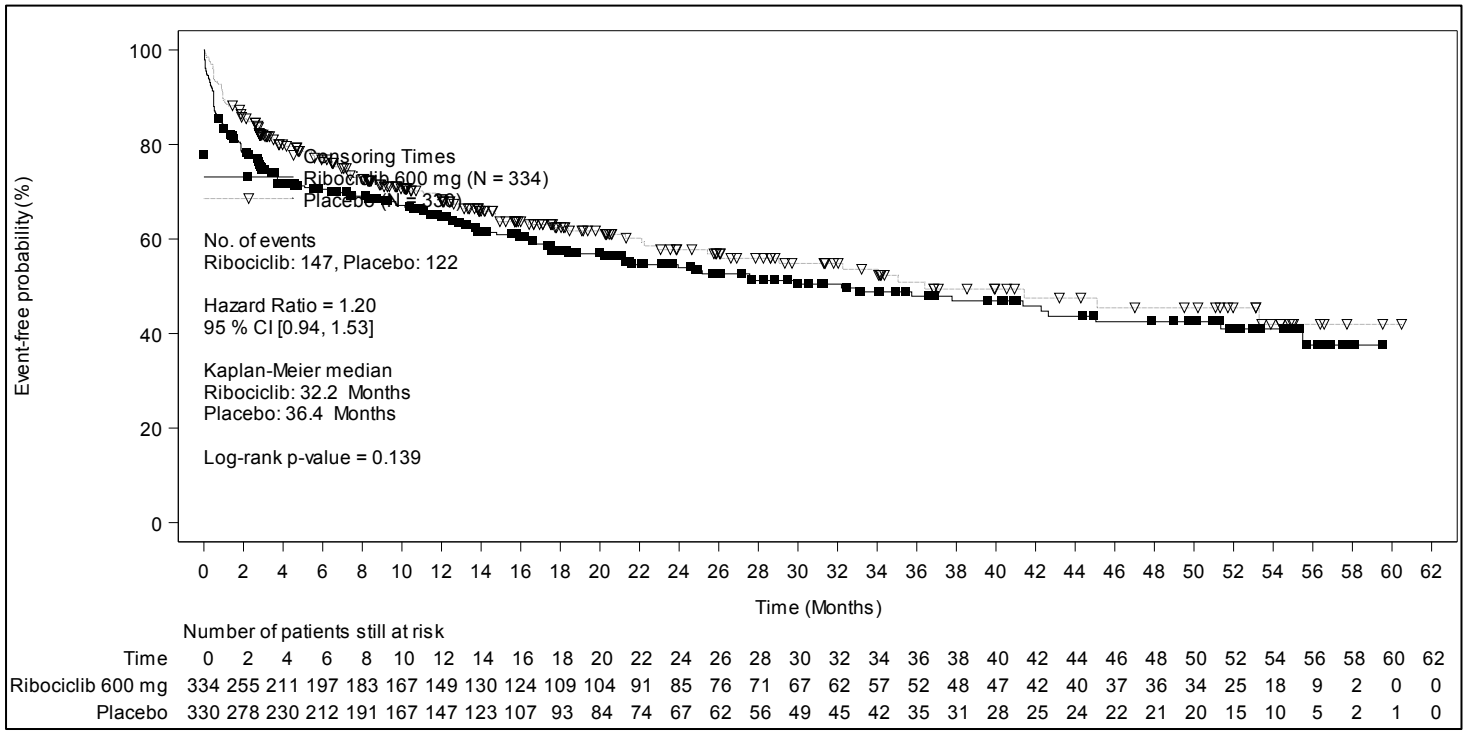
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only SOC with >= 10% events in either treatment arm
or SOC in at least 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_05.sas - 13FEB2020 12:24 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-5
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by SOC and treatment
Safety Set

SOC:METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS



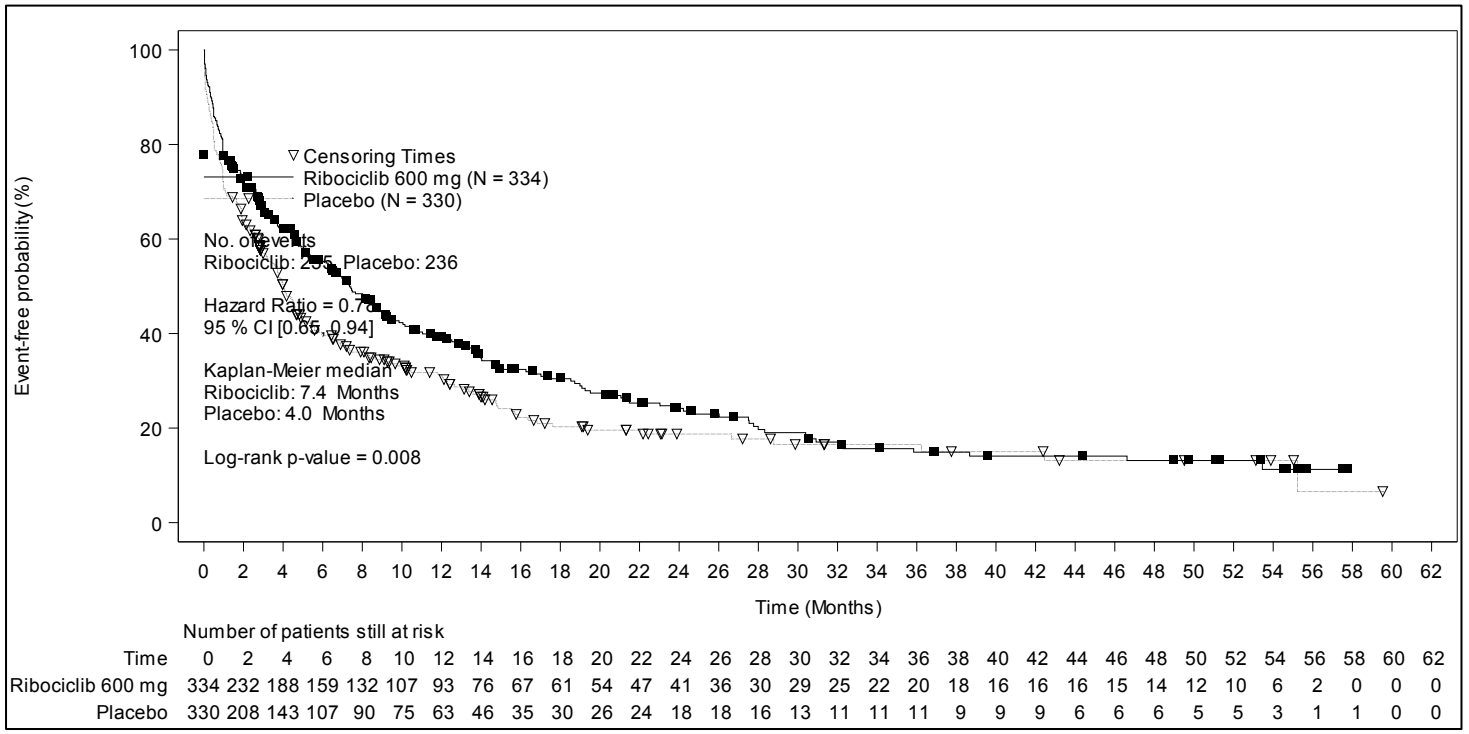
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only SOC with >= 10% events in either treatment arm
or SOC in at least 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_05.sas - 13FEB2020 12:24 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-5
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by SOC and treatment
Safety Set

SOC:MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	232	188	159	132	107	93	76	67	61	54	47	41	36	30	29	25	22	20	18	16	16	16	15	14	12	10	6	2	0	0	0
Placebo	330	208	143	107	90	75	63	46	35	30	26	24	18	18	16	13	11	11	11	9	9	9	6	6	6	5	5	3	1	1	0	0

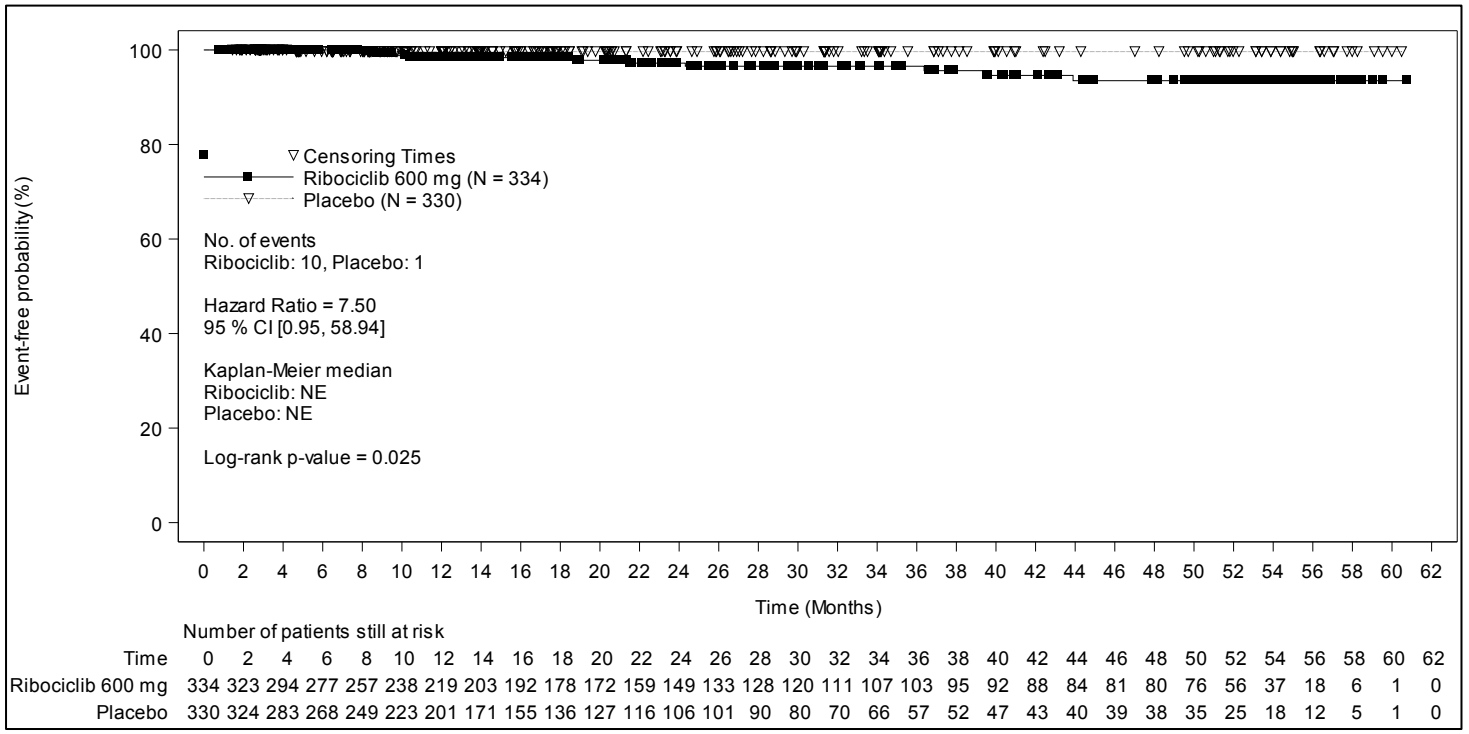
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only SOC with >= 10% events in either treatment arm
or SOC in at least 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_05.sas - 13FEB2020 12:24 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-5
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by SOC and treatment
Safety Set

SOC:NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYCTS AND POLYPS)



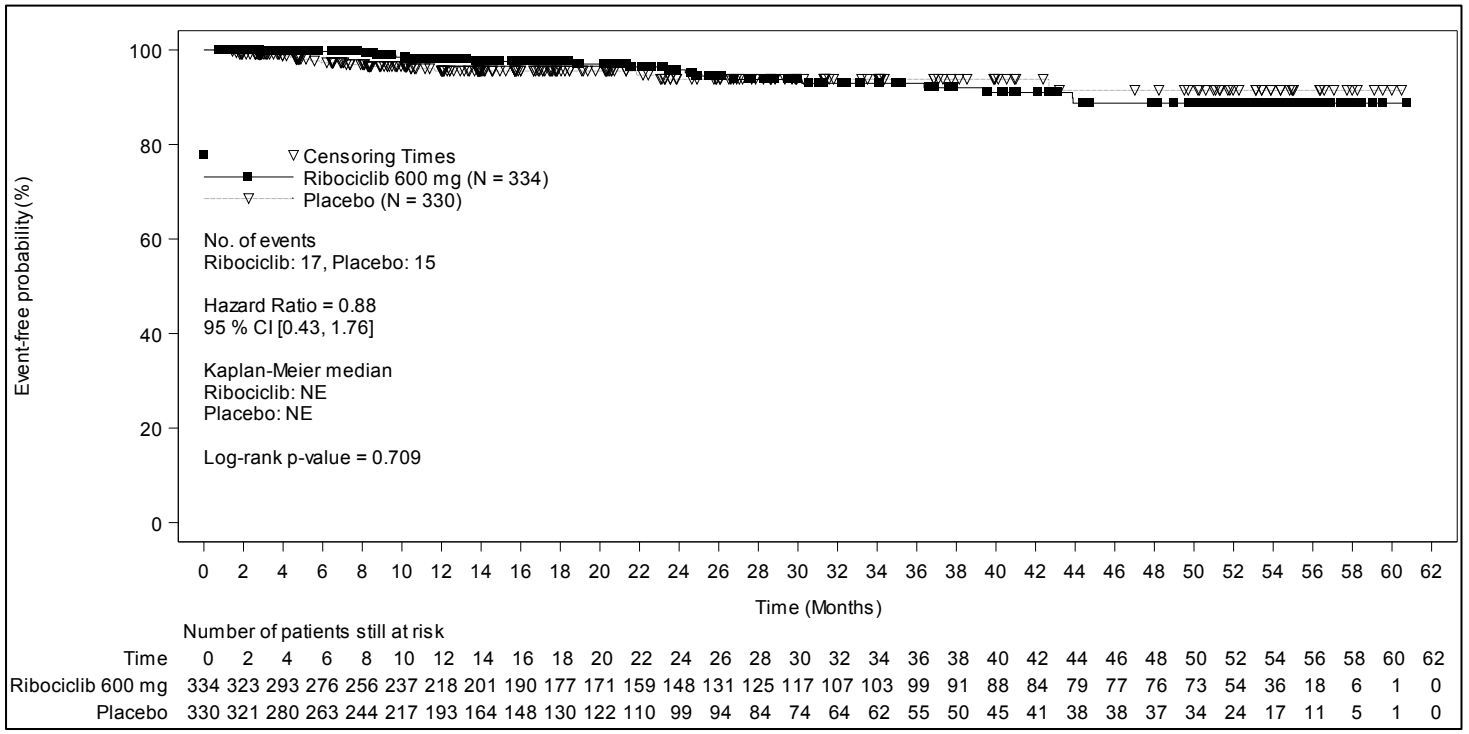
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only SOC with >= 10% events in either treatment arm
or SOC in at least 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_05.sas - 13FEB2020 12:24 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-5
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by SOC and treatment
Safety Set

SOC:NERVOUS SYSTEM DISORDERS



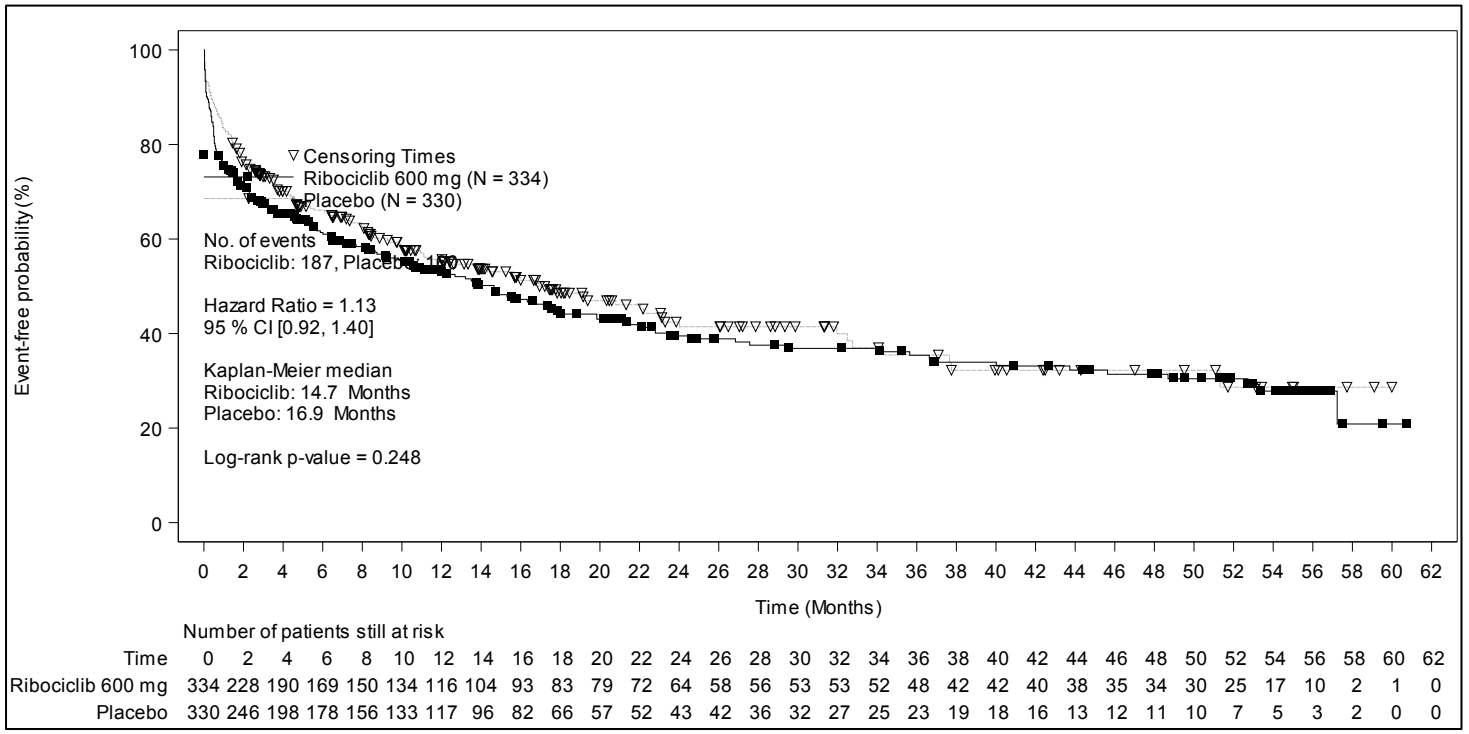
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only SOC with >= 10% events in either treatment arm
or SOC in at least 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_05.sas - 13FEB2020 12:24 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-5
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by SOC and treatment
Safety Set

SOC:PSYCHIATRIC DISORDERS



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	228	190	169	150	134	116	104	93	83	79	72	64	58	56	53	53	52	48	42	42	40	38	35	34	30	25	17	10	2	1	0
Placebo	330	246	198	178	156	133	117	96	82	66	57	52	43	42	36	32	27	25	23	19	18	16	13	12	11	10	7	5	3	2	0	0

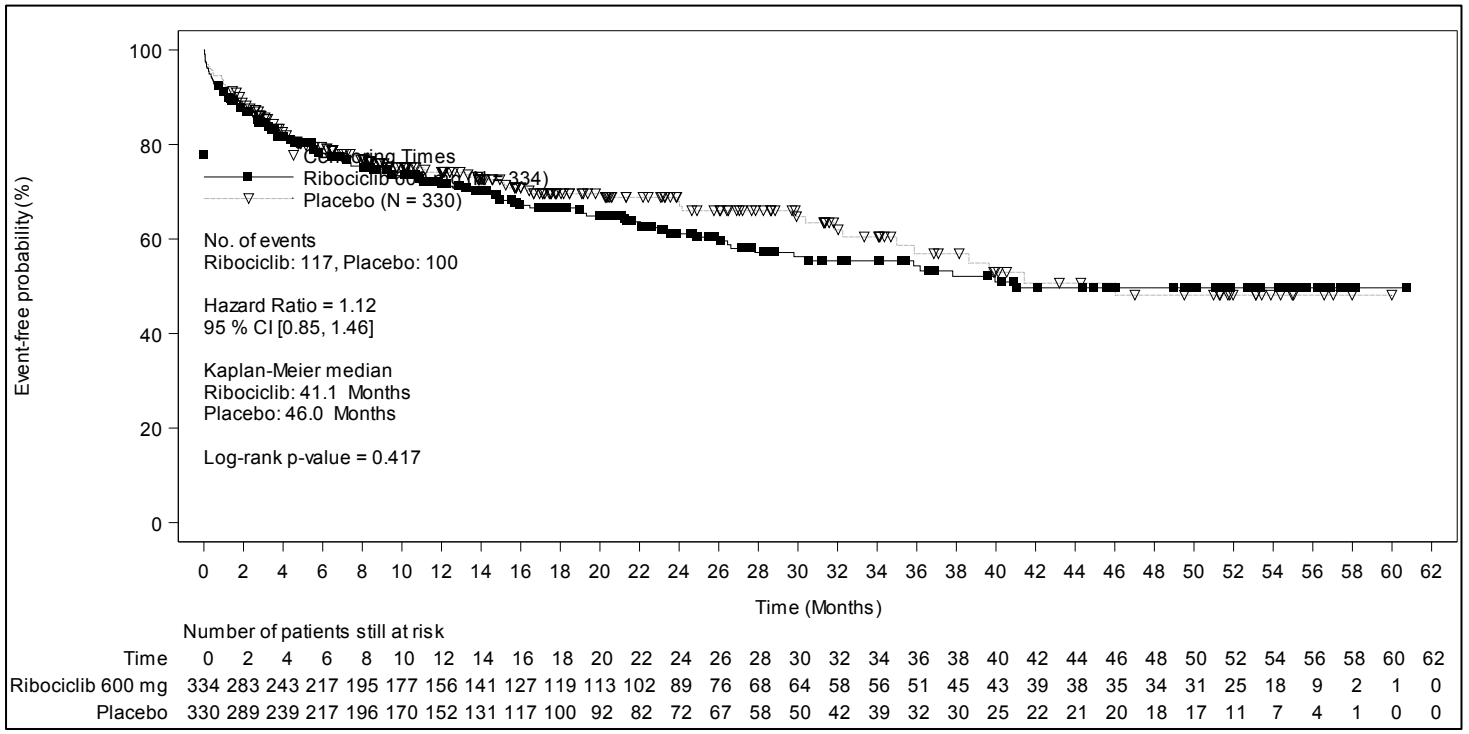
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only SOC with >= 10% events in either treatment arm
or SOC in at least 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_05.sas - 13FEB2020 12:24 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-5
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by SOC and treatment
Safety Set

SOC:RENAL AND URINARY DISORDERS



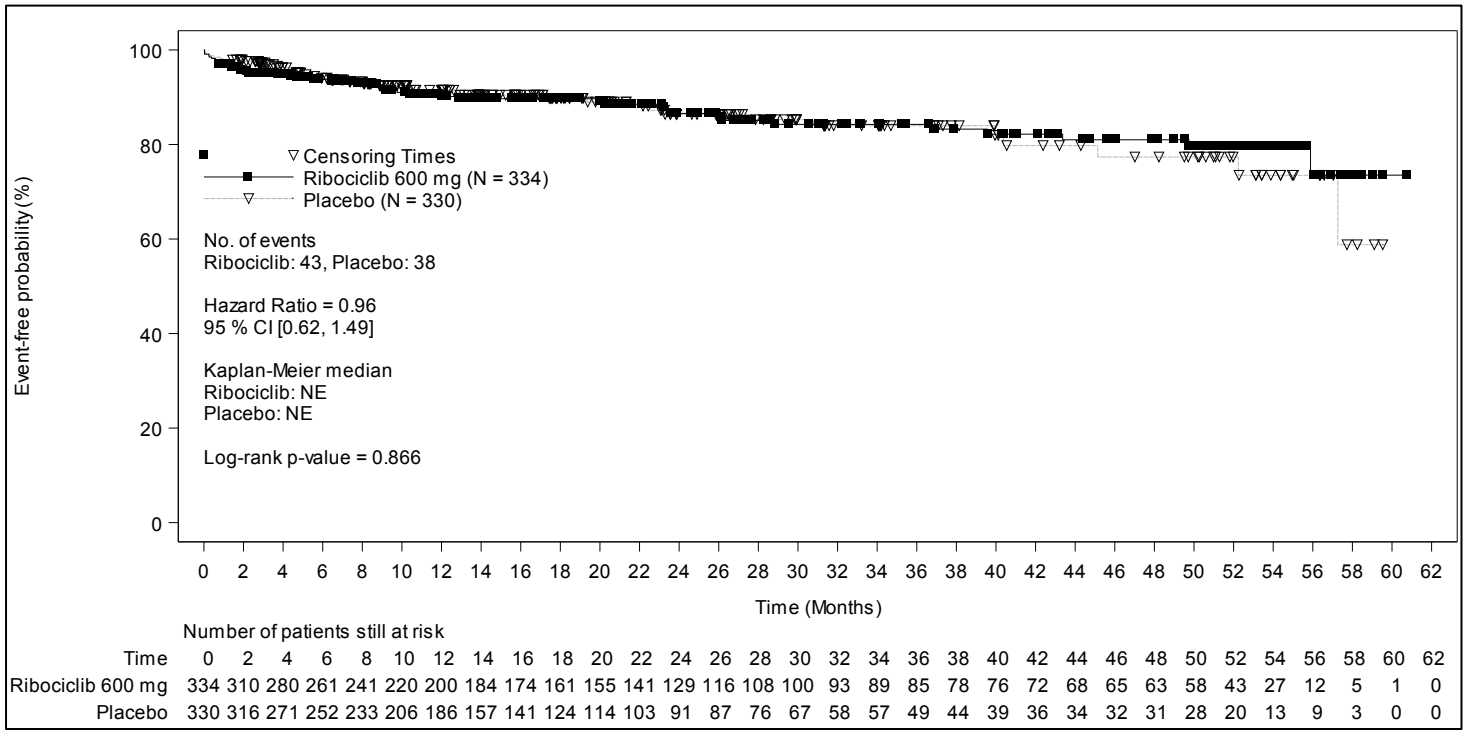
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only SOC with >= 10% events in either treatment arm
or SOC in at least 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_05.sas - 13FEB2020 12:24 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-5
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by SOC and treatment
Safety Set

SOC:REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	310	280	261	241	220	200	184	174	161	155	141	129	116	108	100	93	89	85	78	76	72	68	65	63	58	43	27	12	5	1	0
Placebo	330	316	271	252	233	206	186	157	141	124	114	103	91	87	76	67	58	57	49	44	39	36	34	32	31	28	20	13	9	3	0	0

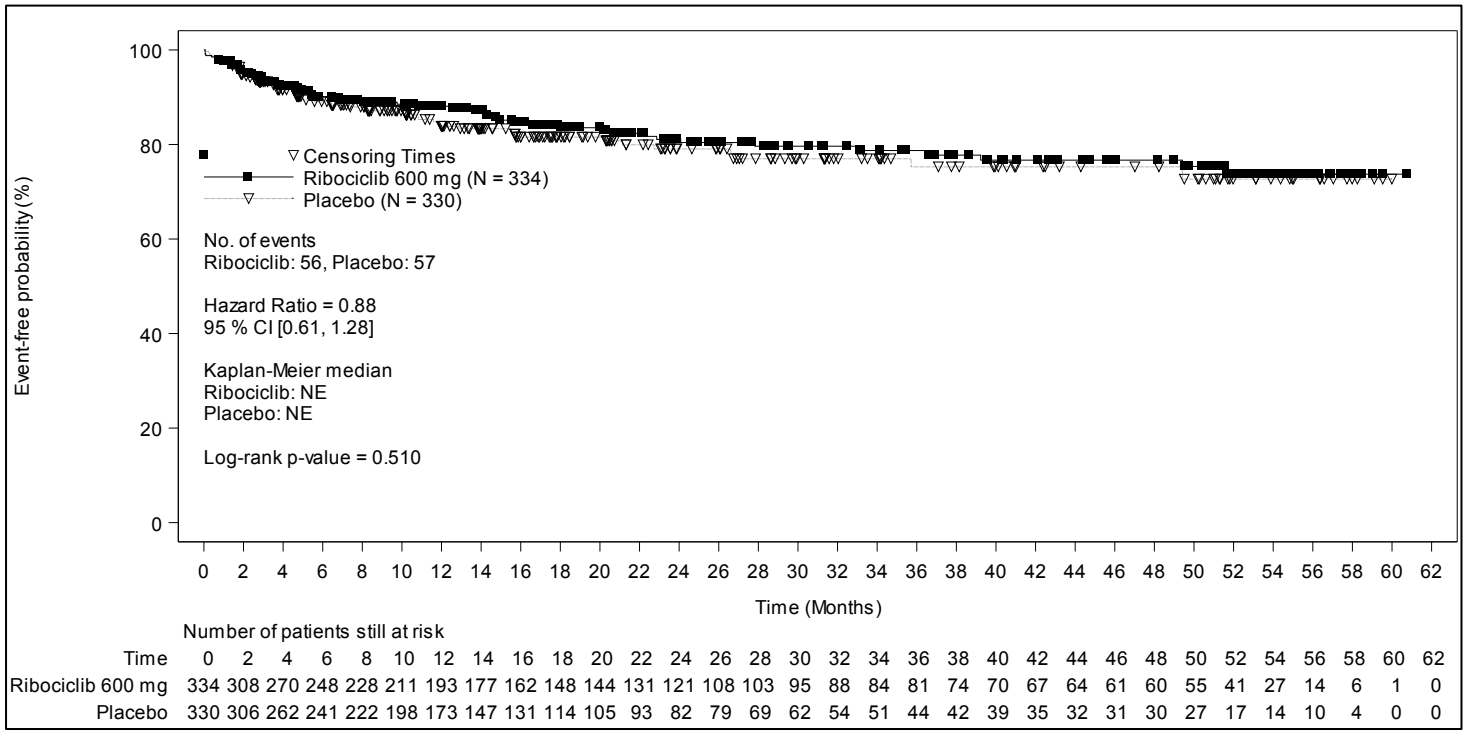
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only SOC with >= 10% events in either treatment arm
or SOC in at least 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_05.sas - 13FEB2020 12:24 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-5
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by SOC and treatment
Safety Set

SOC:RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS



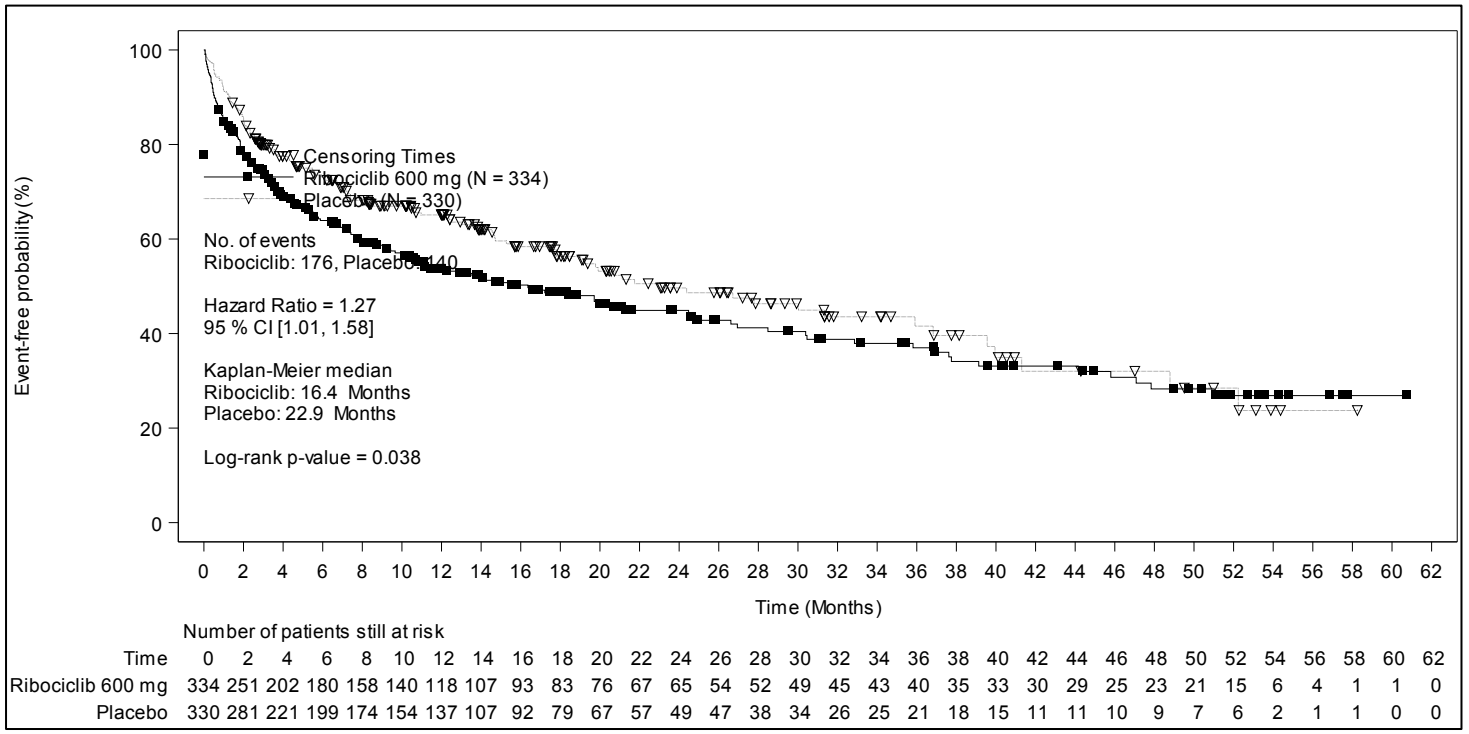
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only SOC with >= 10% events in either treatment arm
or SOC in at least 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_05.sas - 13FEB2020 12:24 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-5
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by SOC and treatment
Safety Set

SOC:SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS



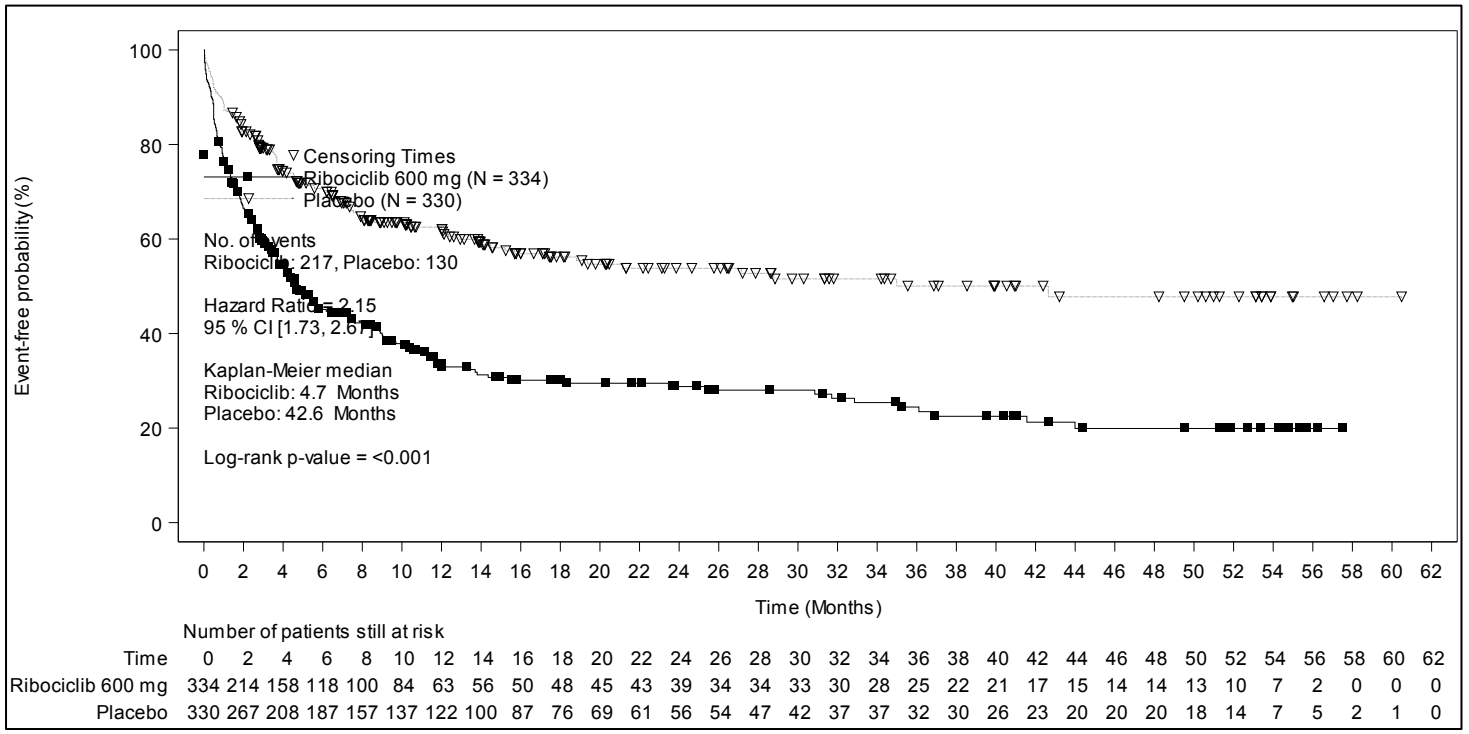
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only SOC with >= 10% events in either treatment arm
or SOC in at least 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_05.sas - 13FEB2020 12:24 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-5
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by SOC and treatment
Safety Set

SOC:VASCULAR DISORDERS



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	214	158	118	100	84	63	56	50	48	45	43	39	34	34	33	30	28	25	22	21	17	15	14	14	13	10	7	2	0	0	0
Placebo	330	267	208	187	157	137	122	100	87	76	69	61	56	54	47	42	37	37	32	30	26	23	20	20	20	18	14	7	5	2	1	0

Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only SOC with >= 10% events in either treatment arm
or SOC in at least 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_05.sas - 13FEB2020 12:24 Final

Anhang 4-G.1.2: Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC - Subgruppenanalysen

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.3-5 (Page 1 of 21)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first adverse event by SOC
with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

SOC : Blood And Lymphatic System Disorders

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value(1)
Treatment Vs Age (< 65 years and >= 65 years)	0.519
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement(Yes vs. No)	0.075
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.855
Treatment Vs Baseline ECOG performance status(0 vs 1)	0.238
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.786
Treatment Vs Region (Europe,North America,Asia,Latin America and other)	0.683

(1) Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_3_5.sas 10SEP19:11:30 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.3-5 (Page 4 of 21)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first adverse event by SOC
with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

SOC : Eye Disorders

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value(1)
Treatment Vs Age (< 65 years and >= 65 years)	0.171
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement(Yes vs. No)	0.735
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.002
Treatment Vs Baseline ECOG performance status(0 vs 1)	0.998
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.980
Treatment Vs Region (Europe,North America,Asia,Latin America and other)	0.011

(1) Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_3_5.sas 10SEP19:11:30 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.3-5 (Page 5 of 21)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first adverse event by SOC
with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

SOC : Gastrointestinal Disorders

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value(1)
Treatment Vs Age (< 65 years and >= 65 years)	0.980
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement(Yes vs. No)	0.448
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.309
Treatment Vs Baseline ECOG performance status(0 vs 1)	0.713
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.423
Treatment Vs Region (Europe,North America,Asia,Latin America and other)	0.824

(1) Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_3_5.sas 10SEP19:11:30 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.3-5 (Page 6 of 21)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first adverse event by SOC
with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

SOC : General Disorders And Administration Site Conditions

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value(1)
Treatment Vs Age (< 65 years and >= 65 years)	0.270
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement(Yes vs. No)	0.256
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.099
Treatment Vs Baseline ECOG performance status(0 vs 1)	0.836
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.324
Treatment Vs Region (Europe,North America,Asia,Latin America and other)	0.247

(1) Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_3_5.sas 10SEP19:11:30 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.3-5 (Page 11 of 21)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first adverse event by SOC
with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

SOC : Investigations

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value(1)
Treatment Vs Age (< 65 years and >= 65 years)	0.541
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement(Yes vs. No)	0.110
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.247
Treatment Vs Baseline ECOG performance status(0 vs 1)	0.486
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.882
Treatment Vs Region (Europe,North America,Asia,Latin America and other)	0.453

(1) Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_3_5.sas 10SEP19:11:30 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.3-5 (Page 13 of 21)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first adverse event by SOC
with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

SOC : Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value(1)
Treatment Vs Age (< 65 years and >= 65 years)	0.494
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement(Yes vs. No)	0.461
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.739
Treatment Vs Baseline ECOG performance status(0 vs 1)	0.769
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.278
Treatment Vs Region (Europe,North America,Asia,Latin America and other)	0.781

(1) Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_3_5.sas 10SEP19:11:30 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.3-5 (Page 19 of 21)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first adverse event by SOC
with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

SOC : Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value(1)
Treatment Vs Age (< 65 years and >= 65 years)	0.581
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement(Yes vs. No)	0.898
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.239
Treatment Vs Baseline ECOG performance status(0 vs 1)	0.340
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.808
Treatment Vs Region (Europe,North America,Asia,Latin America and other)	0.526

(1) Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_3_5.sas 10SEP19:11:30 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.3-5 (Page 20 of 21)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first adverse event by SOC
with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

SOC : Skin And Subcutaneous Tissue Disorders

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value(1)
Treatment Vs Age (< 65 years and >= 65 years)	0.692
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement(Yes vs. No)	0.957
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.232
Treatment Vs Baseline ECOG performance status(0 vs 1)	0.086
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.612
Treatment Vs Region (Europe,North America,Asia,Latin America and other)	0.515

(1) Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_3_5.sas 10SEP19:11:30 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.3-5a (Page 1 of 3)
Time to first adverse event by SOC and treatment and subgroup
Safety Set

Region (Europe, North America, Asia, Latin America and other)

Category	Treatment	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	Cox model [a] 95% CI[d]
EYE DISORDERS						
Asia	Placebo + letrozole 2.5mg	3/ 33 (9.1)	NE (NE, NE)			
	Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	8/ 35 (22.9)	NE (40.84, NE)	0.532	1.55	(0.39, 6.22)
Europe	Placebo + letrozole 2.5mg	13/146 (8.9)	NE (NE, NE)			
	Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	53/150 (35.3)	42.55 (26.71, NE)	< 0.001	4.68	(2.54, 8.60)
Latin America	Placebo + letrozole 2.5mg	0/ 7 (0.0)	NE (NE, NE)			
	Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	2/ 7 (28.6)	NE (1.77, NE)	0.034	7.28E8	(0.00, NE)
North America	Placebo + letrozole 2.5mg	18/117 (15.4)	NE (NE, NE)			
	Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	29/108 (26.9)	NE (33.84, NE)	0.118	1.59	(0.88, 2.88)
Other	Placebo + letrozole 2.5mg	11/ 27 (40.7)	28.02 (9.59, NE)			

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm.
[d] Based on a Wald test from Cox regression model.
[e] Only SOC with >= 10% events in either treatment arm
or SOC in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_3_5a.sas@@/main/5 11NOV19:08:36 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.3-5a (Page 2 of 3)
Time to first adverse event by SOC and treatment and subgroup
Safety Set

Region (Europe, North America, Asia, Latin America and other)

				Log-rank test [a]	Cox model [a]	
Category	Treatment	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	p-value	Hazard ratio [c]	95% CI[d]
Other	Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	13/ 34 (38.2)	35.91 (17.38, NE)	0.621	0.81	(0.35, 1.86)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm.
[d] Based on a Wald test from Cox regression model.
[e] Only SOC with >= 10% events in either treatment arm
or SOC in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_3_5a.sas@@/main/5 11NOV19:08:36 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.3-5a (Page 3 of 3)
Time to first adverse event by SOC and treatment and subgroup
Safety Set

Region (Europe vs. Non-Europe)

Category	Treatment	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	Cox model [a] 95% CI[d]
EYE DISORDERS						
Europe	Placebo + letrozole 2.5mg	13/146 (8.9)	NE (NE, NE)			
	Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	53/150 (35.3)	42.55 (26.71, NE)	< 0.001	4.68	(2.54, 8.60)
Non-Europe	Placebo + letrozole 2.5mg	32/184 (17.4)	NE (NE, NE)			
	Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	52/184 (28.3)	NE (40.84, NE)	0.104	1.44	(0.93, 2.24)

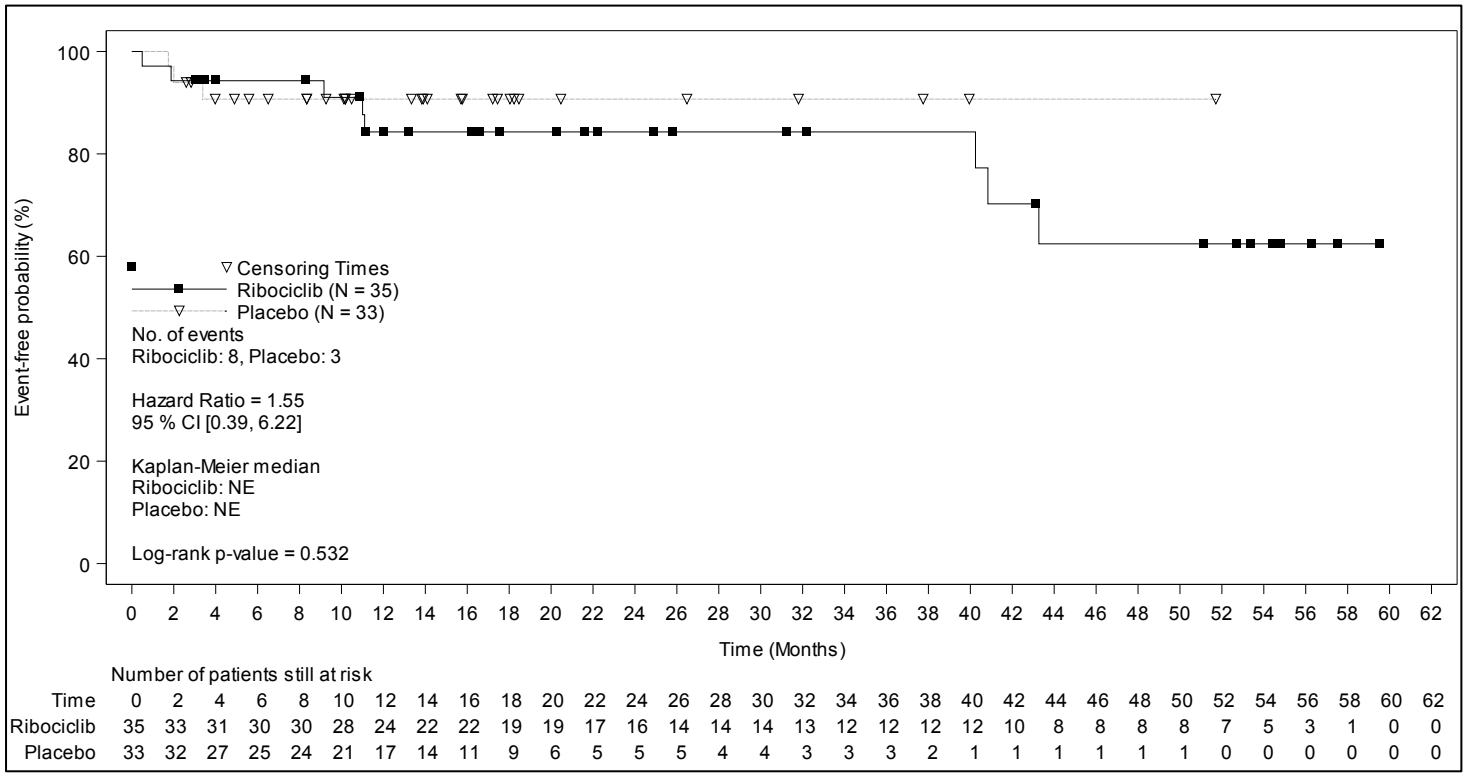
[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm.
[d] Based on a Wald test from Cox regression model.
[e] Only SOC with >= 10% events in either treatment arm
or SOC in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_3_5a.sas@@/main/5 11NOV19:08:36 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 10.3-5i
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by SOC and treatment and subgroup
Safety Set

SOC : EYE DISORDERS - Region : Asia



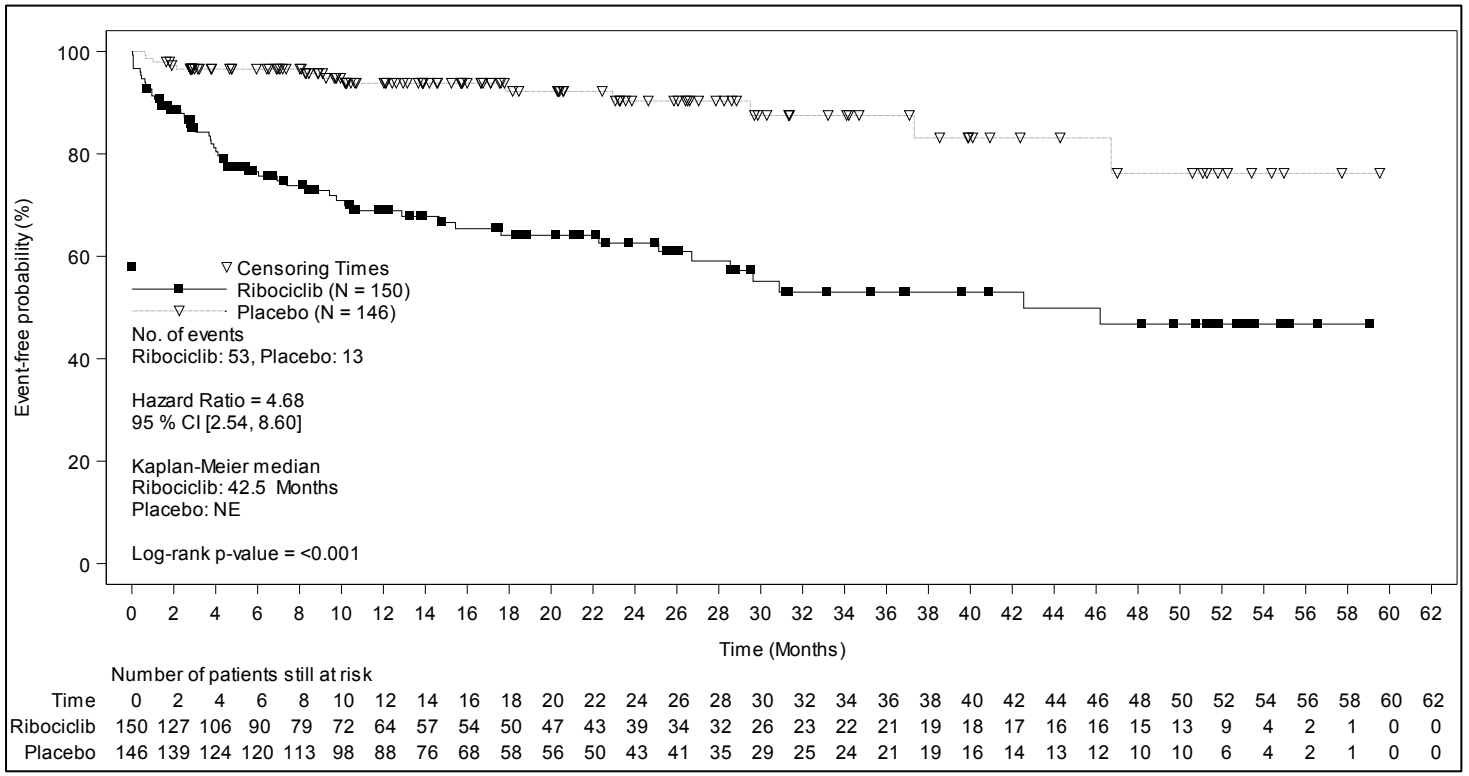
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f10_3_5i.sas - 13FEB2020 11:58 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 10.3-5i
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by SOC and treatment and subgroup
Safety Set

SOC : EYE DISORDERS - Region : Europe



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib	150	127	106	90	79	72	64	57	54	50	47	43	39	34	32	26	23	22	21	19	18	17	16	16	15	13	9	4	2	1	0	0
Placebo	146	139	124	120	113	98	88	76	68	58	56	50	43	41	35	29	25	24	21	19	16	14	13	12	10	10	6	4	2	1	0	0

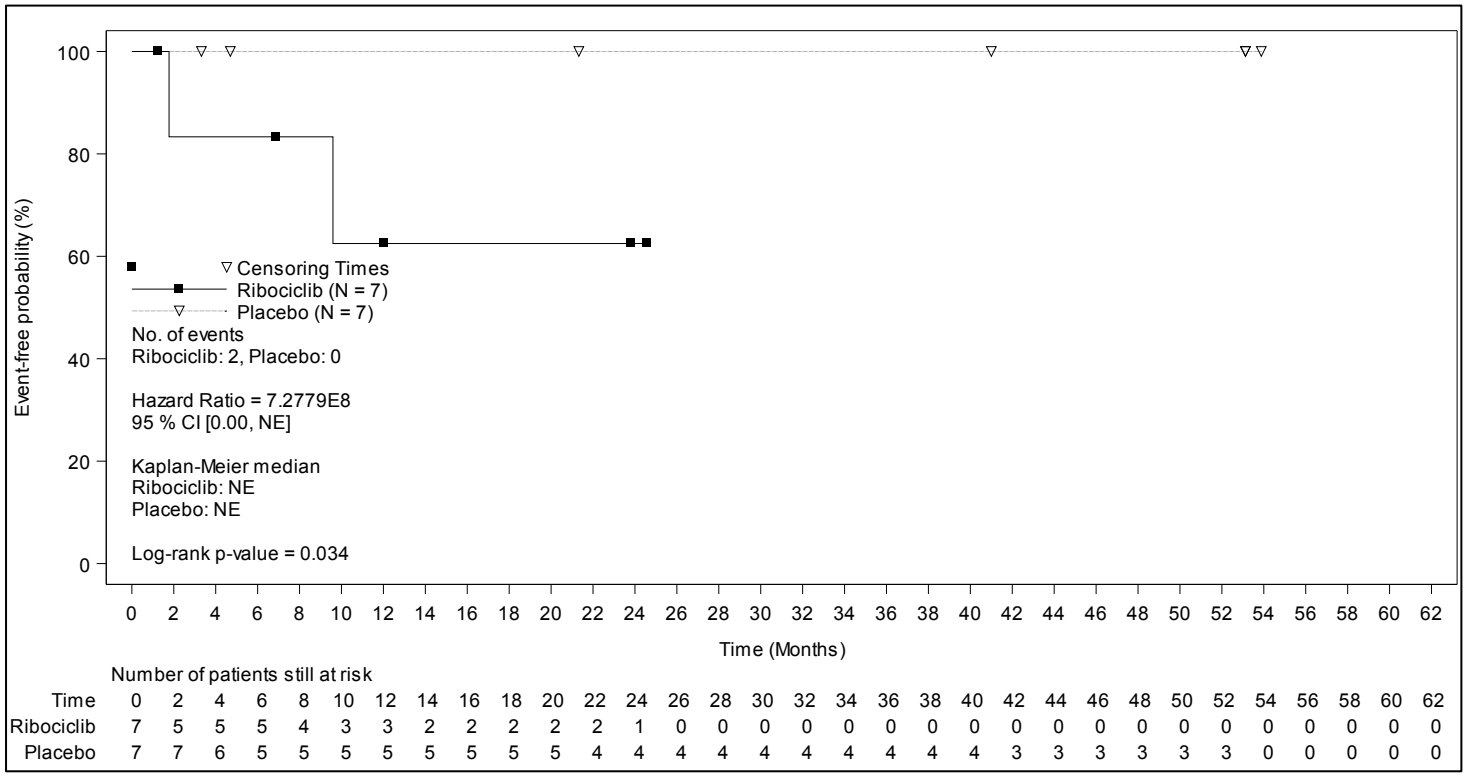
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f10_3_5i.sas - 13FEB2020 11:58 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 10.3-5i
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by SOC and treatment and subgroup
Safety Set

SOC : EYE DISORDERS - Region : Latin America



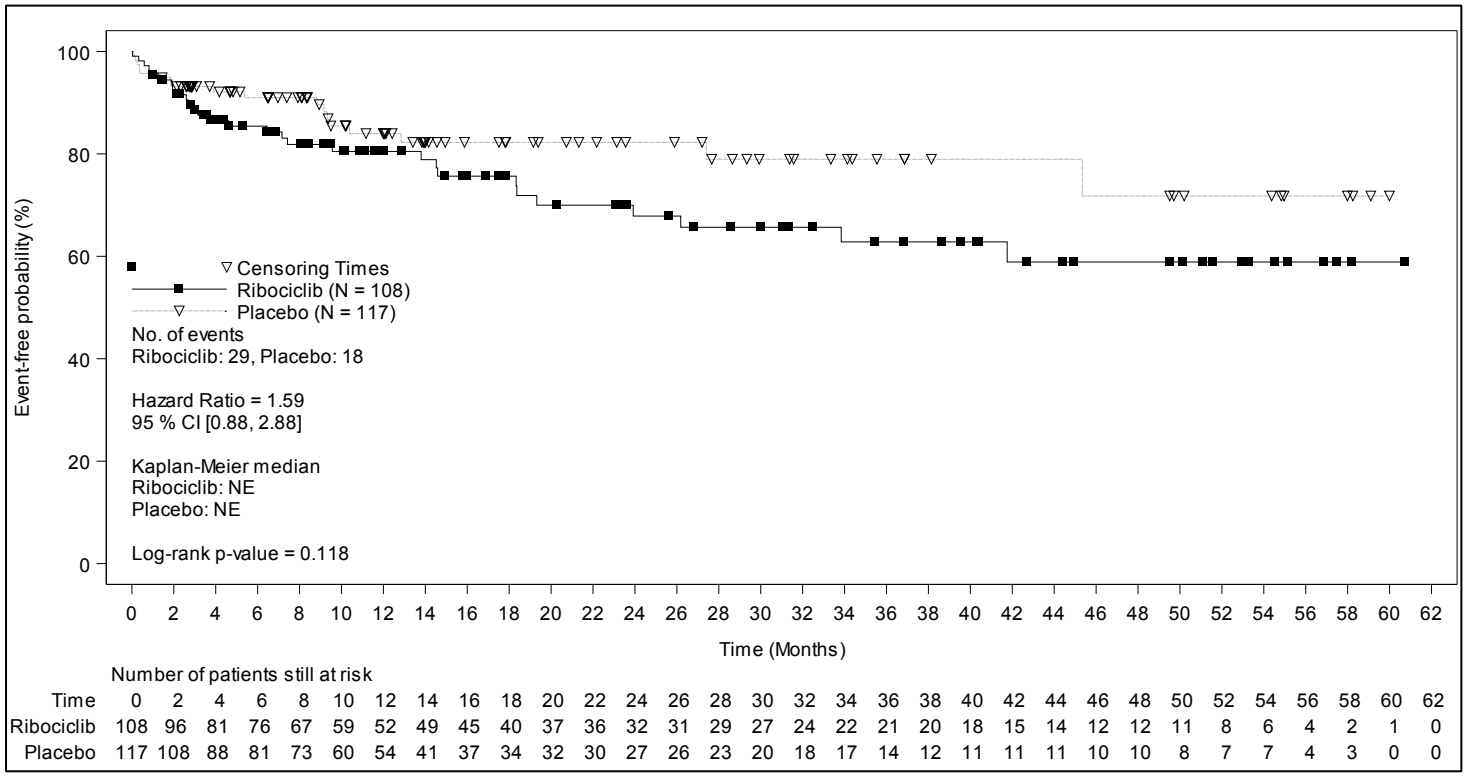
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f10_3_5i.sas - 13FEB2020 11:58 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 10.3-5i
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by SOC and treatment and subgroup
Safety Set

SOC : EYE DISORDERS - Region : North America



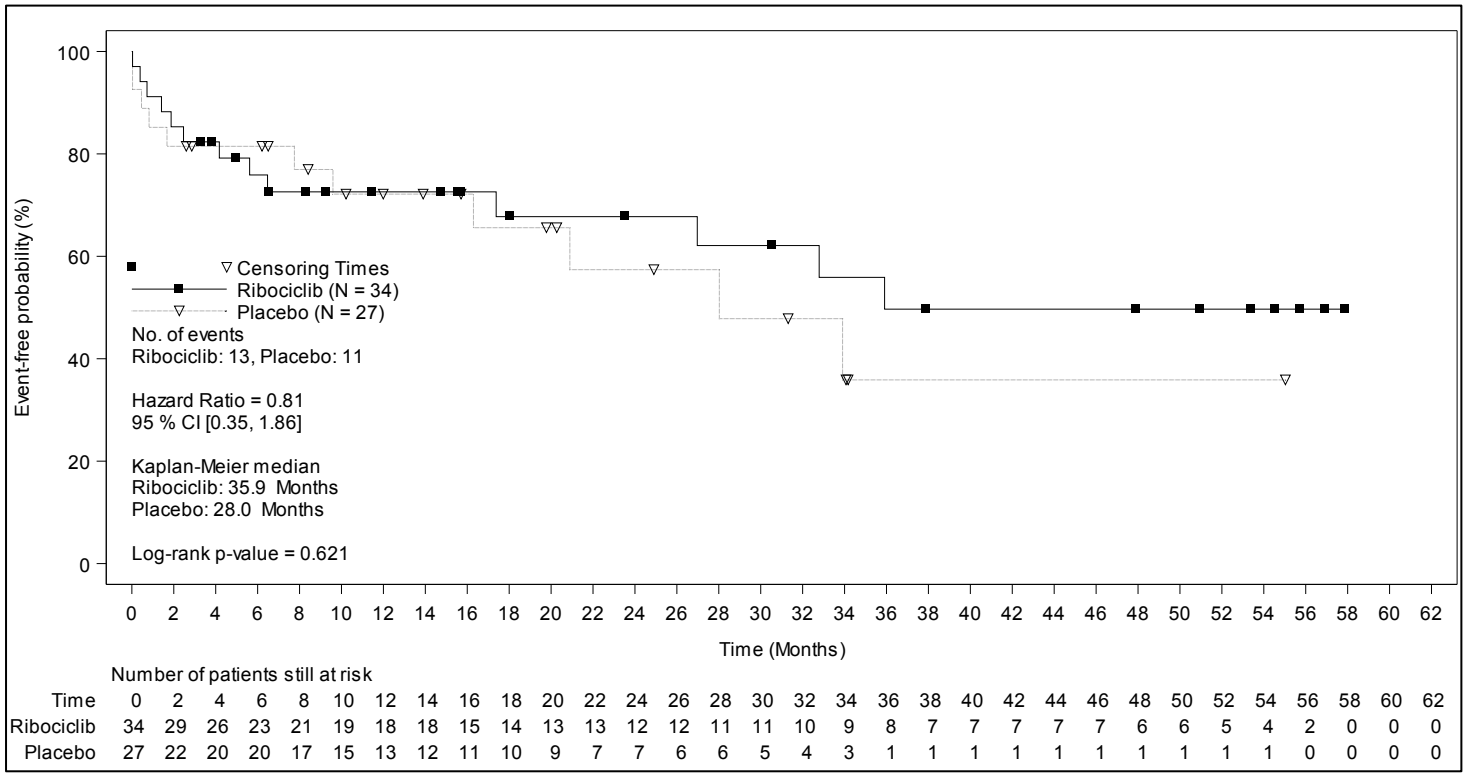
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f10_3_5i.sas - 13FEB2020 11:58 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 10.3-5i
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by SOC and treatment and subgroup
Safety Set

SOC : EYE DISORDERS - Region : Other



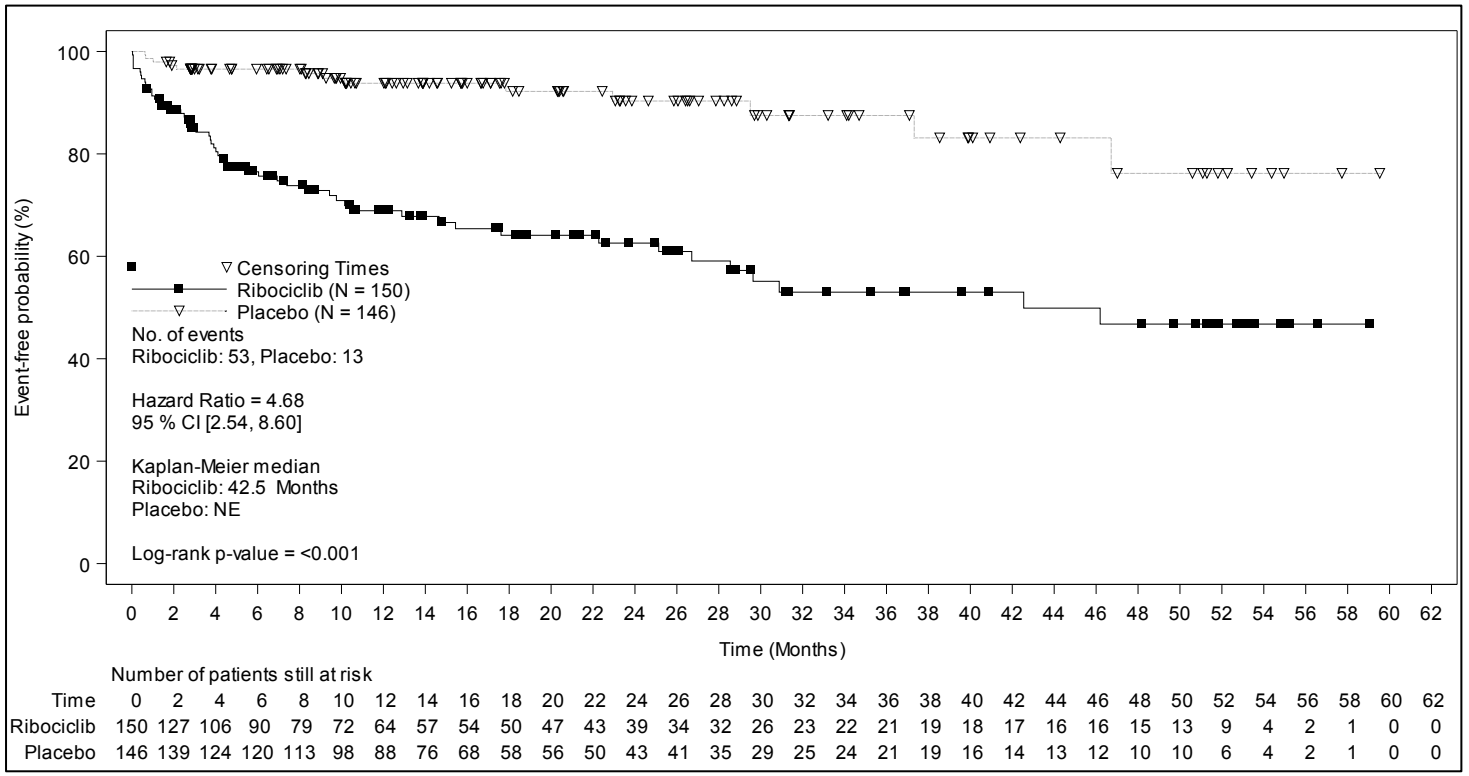
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f10_3_5i.sas - 13FEB2020 11:58 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 10.3-5i
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by SOC and treatment and subgroup
Safety Set

SOC : EYE DISORDERS - Region : Europe



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib	150	127	106	90	79	72	64	57	54	50	47	43	39	34	32	26	23	22	21	19	18	17	16	16	15	13	9	4	2	1	0	0
Placebo	146	139	124	120	113	98	88	76	68	58	56	50	43	41	35	29	25	24	21	19	16	14	13	12	10	10	6	4	2	1	0	0

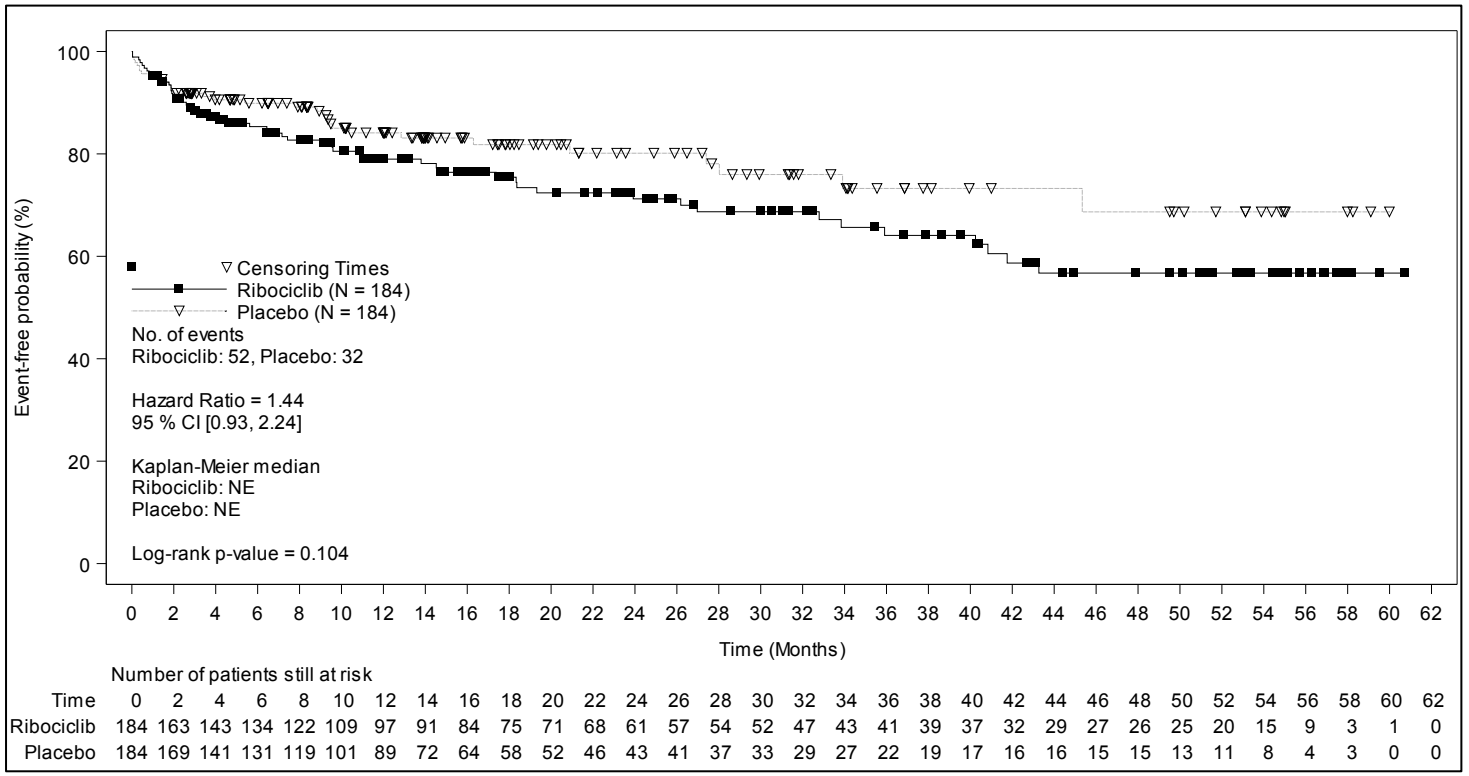
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f10_3_5i.sas - 13FEB2020 11:58 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 10.3-5i
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by SOC and treatment and subgroup
Safety Set

SOC : EYE DISORDERS - Region : Non-Europe



Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f10_3_5i.sas - 13FEB2020 11:58 Final

Anhang 4-G.2: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4) nach MedDRA SOC

Anhang 4-G.2.1: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4) nach MedDRA SOC – Ergebnisse

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 4-6 (Page 1 of 3)
Time to first grade 3/4 adverse event by SOC and treatment
Safety Set

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS					
Placebo + letrozole 2.5mg	11/330 (3.3)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	187/334 (56.0)	13.14 (6.37, 20.73)	< 0.001	23.58	(12.83, 43.34)
GASTROINTESTINAL DISORDERS					
Placebo + letrozole 2.5mg	14/330 (4.2)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	49/334 (14.7)	NE (NE, NE)	< 0.001	3.35	(1.85, 6.07)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS					
Placebo + letrozole 2.5mg	8/330 (2.4)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	25/334 (7.5)	NE (NE, NE)	0.007	2.88	(1.30, 6.39)
HEPATOBILIARY DISORDERS					
Placebo + letrozole 2.5mg	4/330 (1.2)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	10/334 (3.0)	NE (NE, NE)	0.180	2.17	(0.68, 6.95)
INFECTIONS AND INFESTATIONS					
Placebo + letrozole 2.5mg	12/330 (3.6)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	29/334 (8.7)	NE (NE, NE)	0.024	2.13	(1.08, 4.18)
INVESTIGATIONS					

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.
-Only SOC with >= 5% events in either treatment arm
or SOC in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t4_06.sas@@/main/6 13FEB20:11:47 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 4-6 (Page 2 of 3)
Time to first grade 3/4 adverse event by SOC and treatment
Safety Set

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
Placebo + letrozole 2.5mg	28/330 (8.5)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	136/334 (40.7)	53.95 (27.53, NE)	< 0.001	5.54	(3.69, 8.33)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS					
Placebo + letrozole 2.5mg	17/330 (5.2)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	41/334 (12.3)	NE (NE, NE)	0.004	2.27	(1.29, 4.00)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS					
Placebo + letrozole 2.5mg	24/330 (7.3)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	25/334 (7.5)	NE (NE, NE)	0.541	0.84	(0.48, 1.48)
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)					
Placebo + letrozole 2.5mg	1/330 (0.3)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	10/334 (3.0)	NE (NE, NE)	0.025	7.50	(0.95, 58.94)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS					
Placebo + letrozole 2.5mg	16/330 (4.8)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	19/334 (5.7)	NE (NE, NE)	0.885	0.95	(0.49, 1.86)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.
-Only SOC with >= 5% events in either treatment arm
or SOC in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t4_06.sas@@/main/6 13FEB20:11:47 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 4-6 (Page 3 of 3)
Time to first grade 3/4 adverse event by SOC and treatment
Safety Set

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS					
Placebo + letrozole 2.5mg	9/330 (2.7)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	19/334 (5.7)	NE (NE, NE)	0.122	1.86	(0.84, 4.12)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS					
Placebo + letrozole 2.5mg	1/330 (0.3)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	10/334 (3.0)	NE (NE, NE)	0.012	8.87	(1.13, 69.44)
VASCULAR DISORDERS					
Placebo + letrozole 2.5mg	48/330 (14.5)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	54/334 (16.2)	NE (NE, NE)	0.912	0.98	(0.66, 1.44)

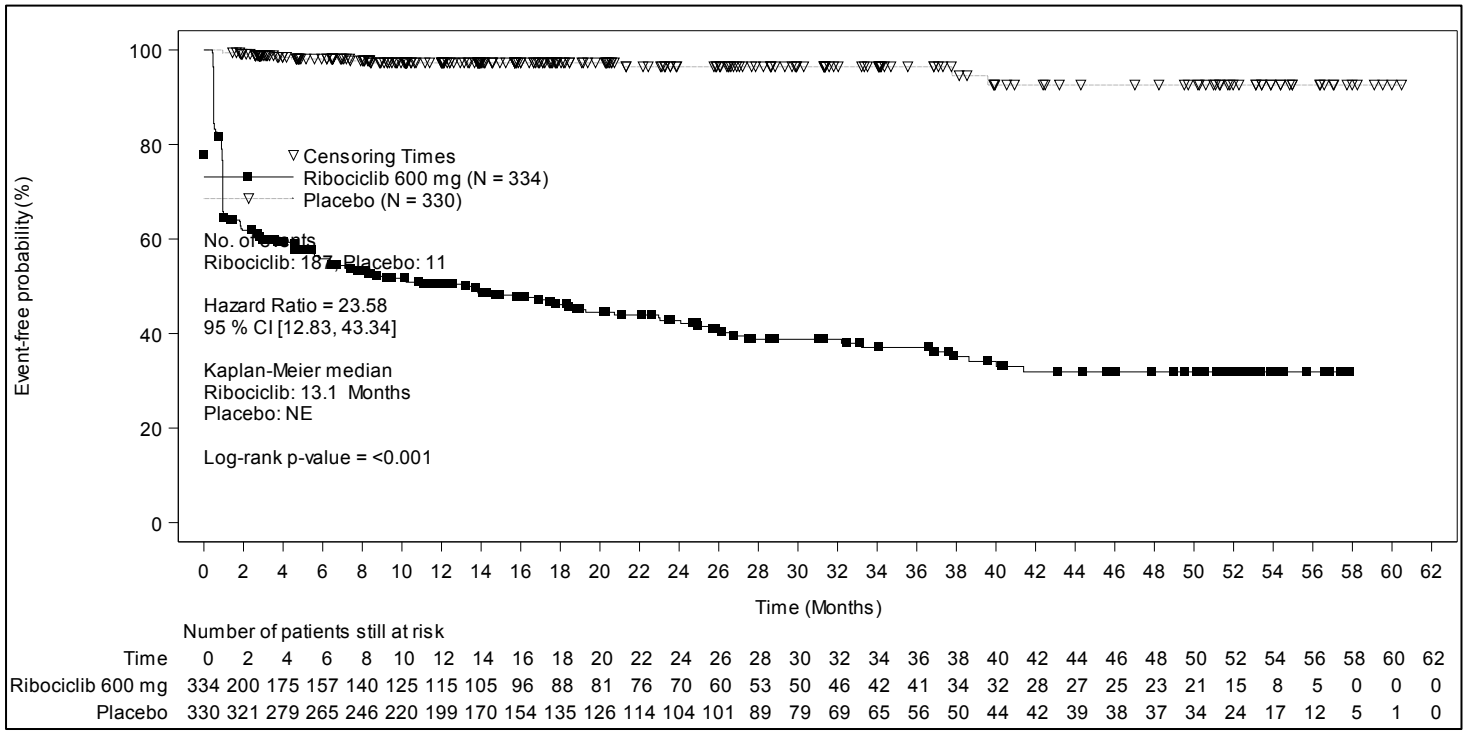
[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.
-Only SOC with >= 5% events in either treatment arm
or SOC in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t4_06.sas@@/main/6 13FEB20:11:47 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-6
Kaplan-Meier plot of time to first grade 3/4 adverse event by SOC and treatment
Safety Set

SOC:BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	200	175	157	140	125	115	105	96	88	81	76	70	60	53	50	46	42	41	34	32	28	27	25	23	21	15	8	5	0	0	0
Placebo	330	321	279	265	246	220	199	170	154	135	126	114	104	101	89	79	69	65	56	50	44	42	39	38	37	34	24	17	12	5	1	0

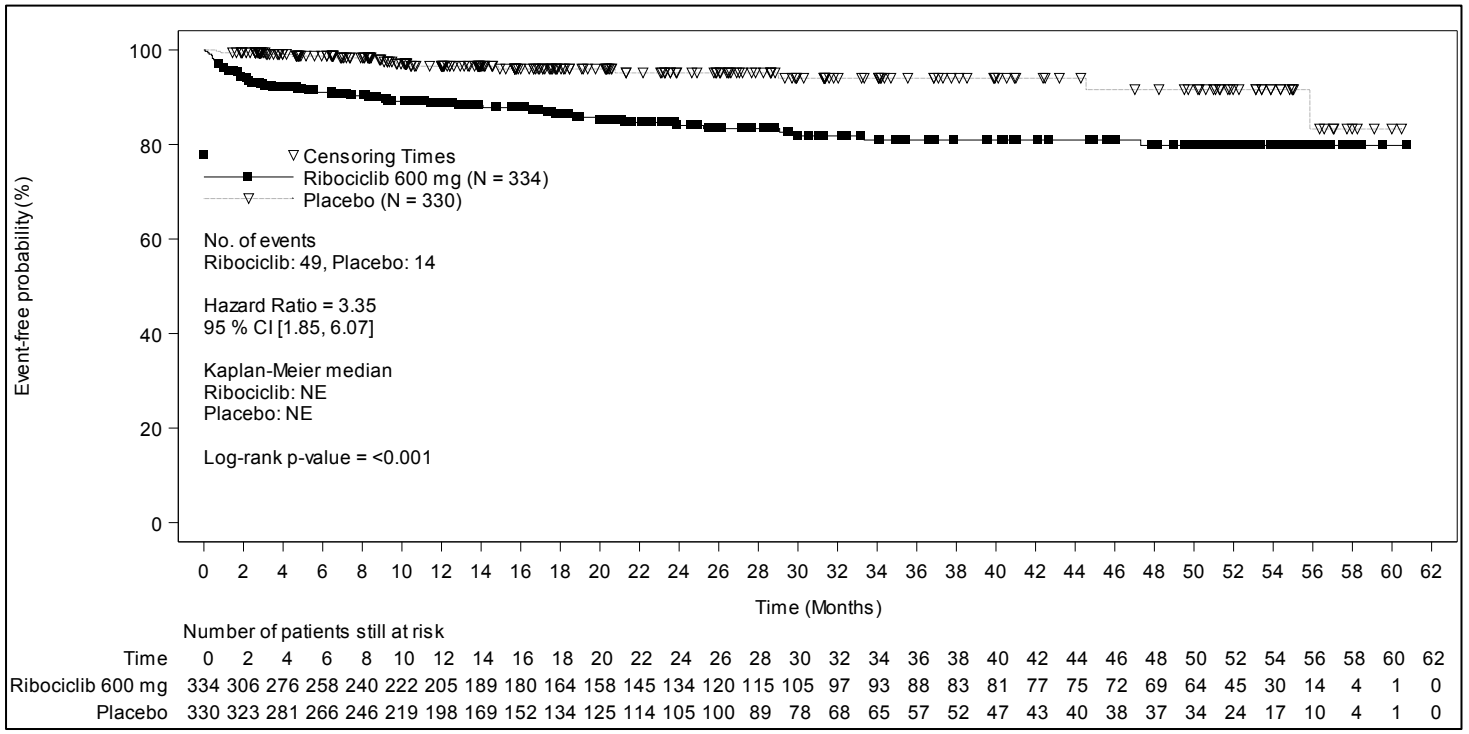
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only SOC with >= 5% events in either treatment arm
or SOC in at least 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_06.sas - 13FEB2020 12:35 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-6
Kaplan-Meier plot of time to first grade 3/4 adverse event by SOC and treatment
Safety Set

SOC:GASTROINTESTINAL DISORDERS



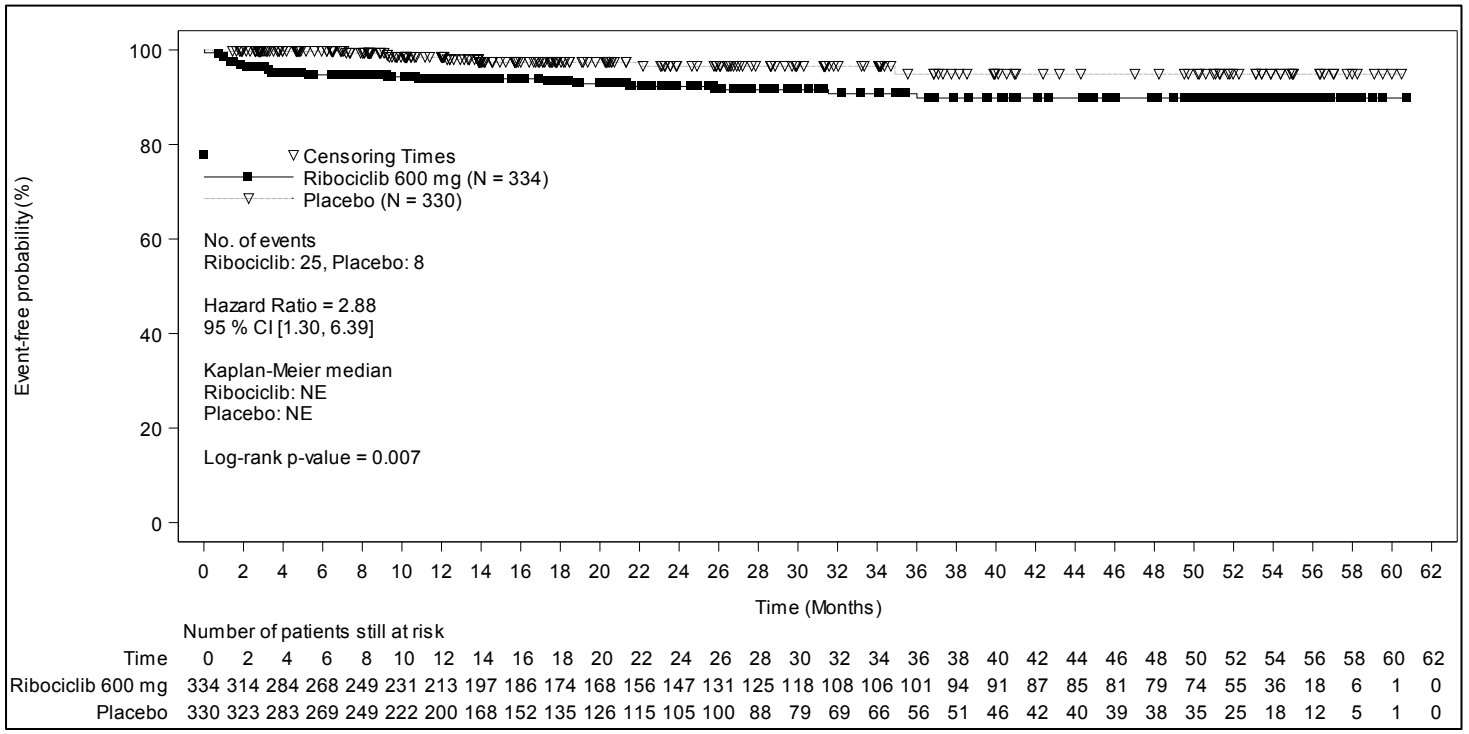
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only SOC with >= 5% events in either treatment arm
or SOC in at least 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_06.sas - 13FEB2020 12:35 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-6
Kaplan-Meier plot of time to first grade 3/4 adverse event by SOC and treatment
Safety Set

SOC:GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS



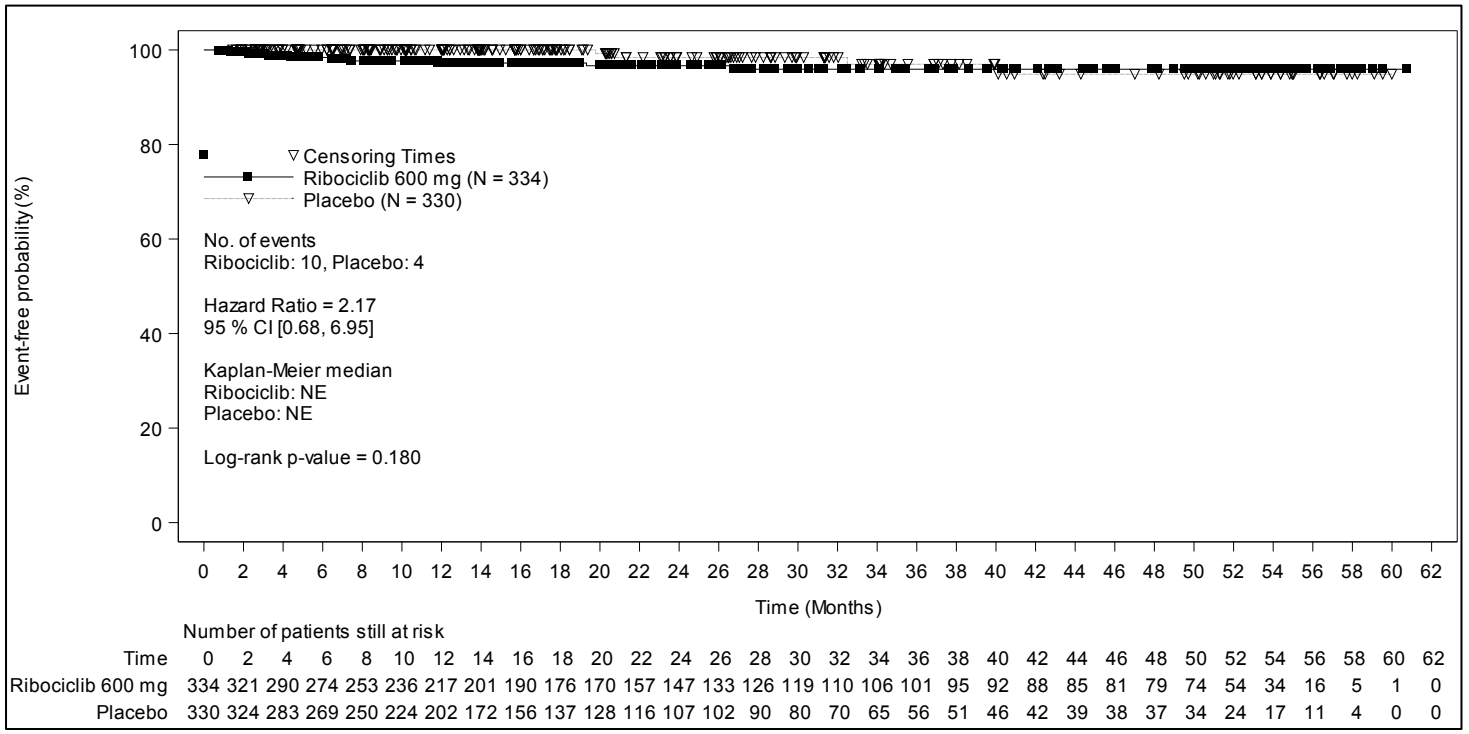
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only SOC with >= 5% events in either treatment arm
or SOC in at least 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_06.sas - 13FEB2020 12:35 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-6
Kaplan-Meier plot of time to first grade 3/4 adverse event by SOC and treatment
Safety Set

SOC:HEPATOBILIARY DISORDERS



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	321	290	274	253	236	217	201	190	176	170	157	147	133	126	119	110	106	101	95	92	88	85	81	79	74	54	34	16	5	1	0
Placebo	330	324	283	269	250	224	202	172	156	137	128	116	107	102	90	80	70	65	56	51	46	42	39	38	37	34	24	17	11	4	0	0

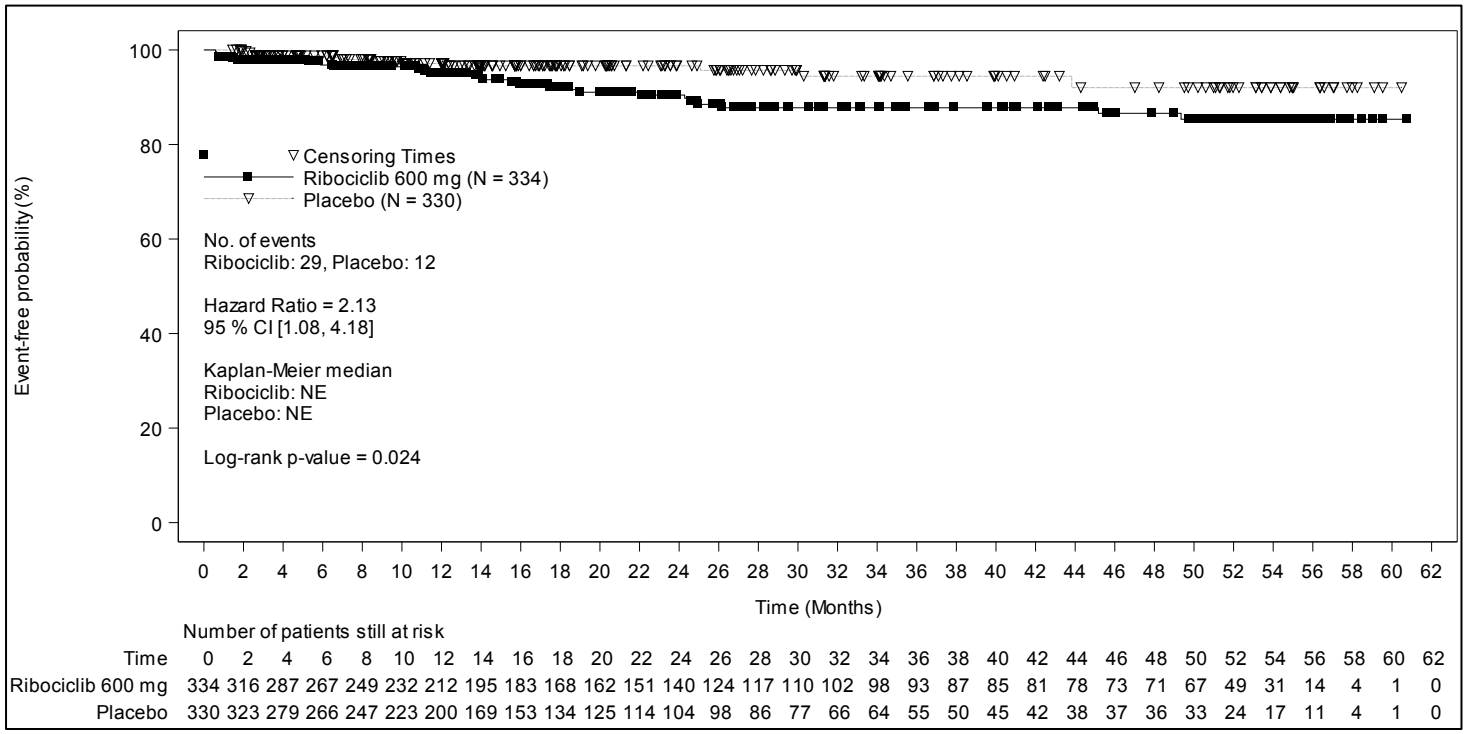
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only SOC with >= 5% events in either treatment arm
or SOC in at least 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_06.sas - 13FEB2020 12:35 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-6
Kaplan-Meier plot of time to first grade 3/4 adverse event by SOC and treatment
Safety Set

SOC:INFECTIONS AND INFESTATIONS



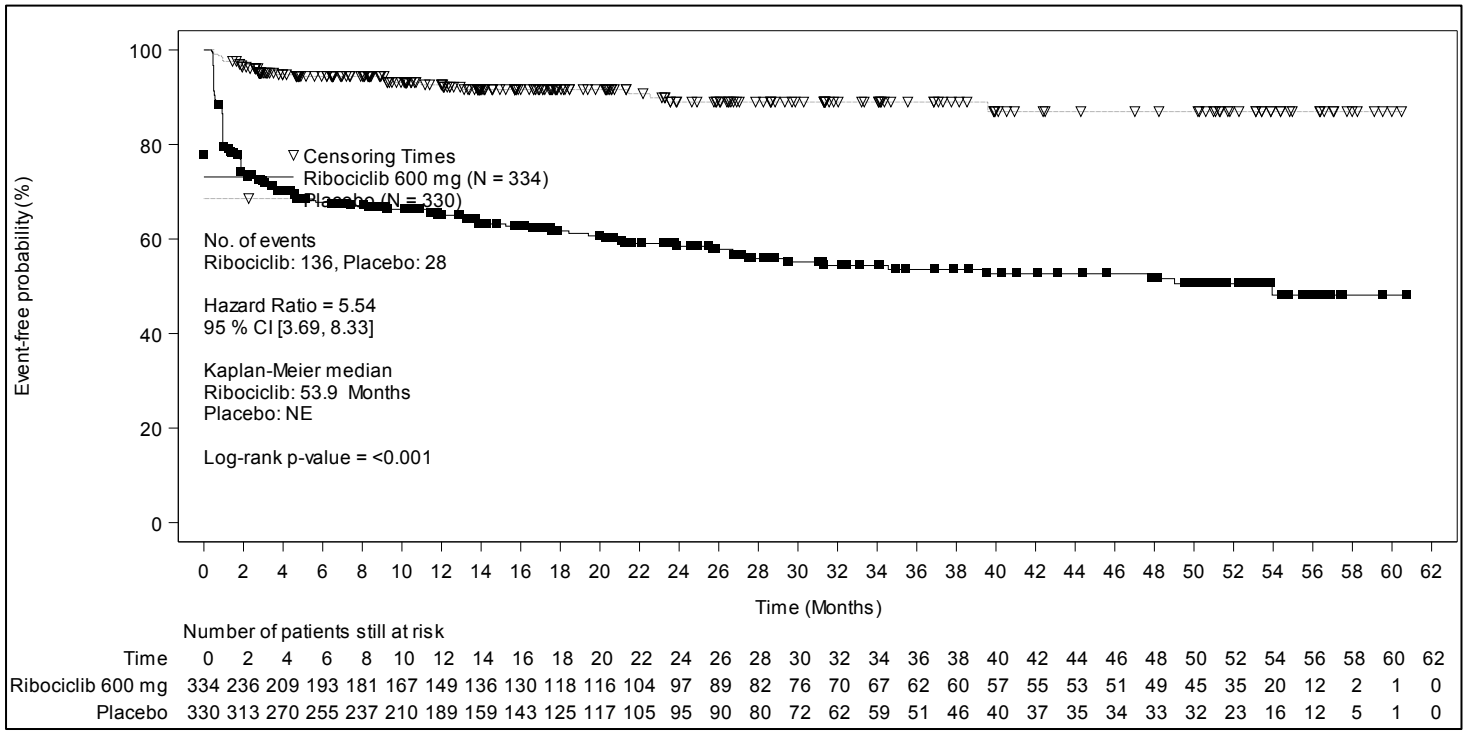
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only SOC with >= 5% events in either treatment arm
or SOC in at least 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_06.sas - 13FEB2020 12:35 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-6
Kaplan-Meier plot of time to first grade 3/4 adverse event by SOC and treatment
Safety Set

SOC:INVESTIGATIONS



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	236	209	193	181	167	149	136	130	118	116	104	97	89	82	76	70	67	62	60	57	55	53	51	49	45	35	20	12	2	1	0
Placebo	330	313	270	255	237	210	189	159	143	125	117	105	95	90	80	72	62	59	51	46	40	37	35	34	33	32	23	16	12	5	1	0

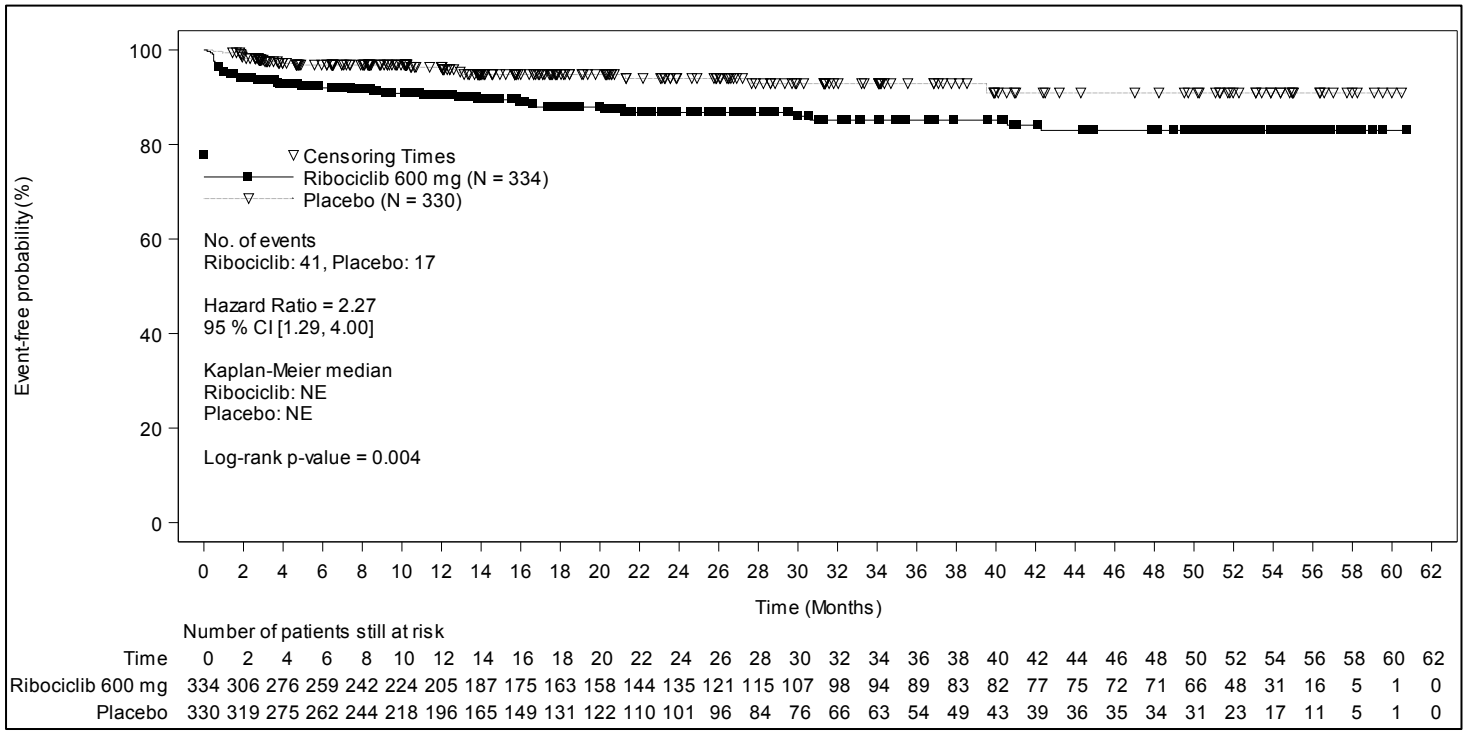
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only SOC with >= 5% events in either treatment arm
or SOC in at least 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_06.sas - 13FEB2020 12:35 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-6
Kaplan-Meier plot of time to first grade 3/4 adverse event by SOC and treatment
Safety Set

SOC:METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS



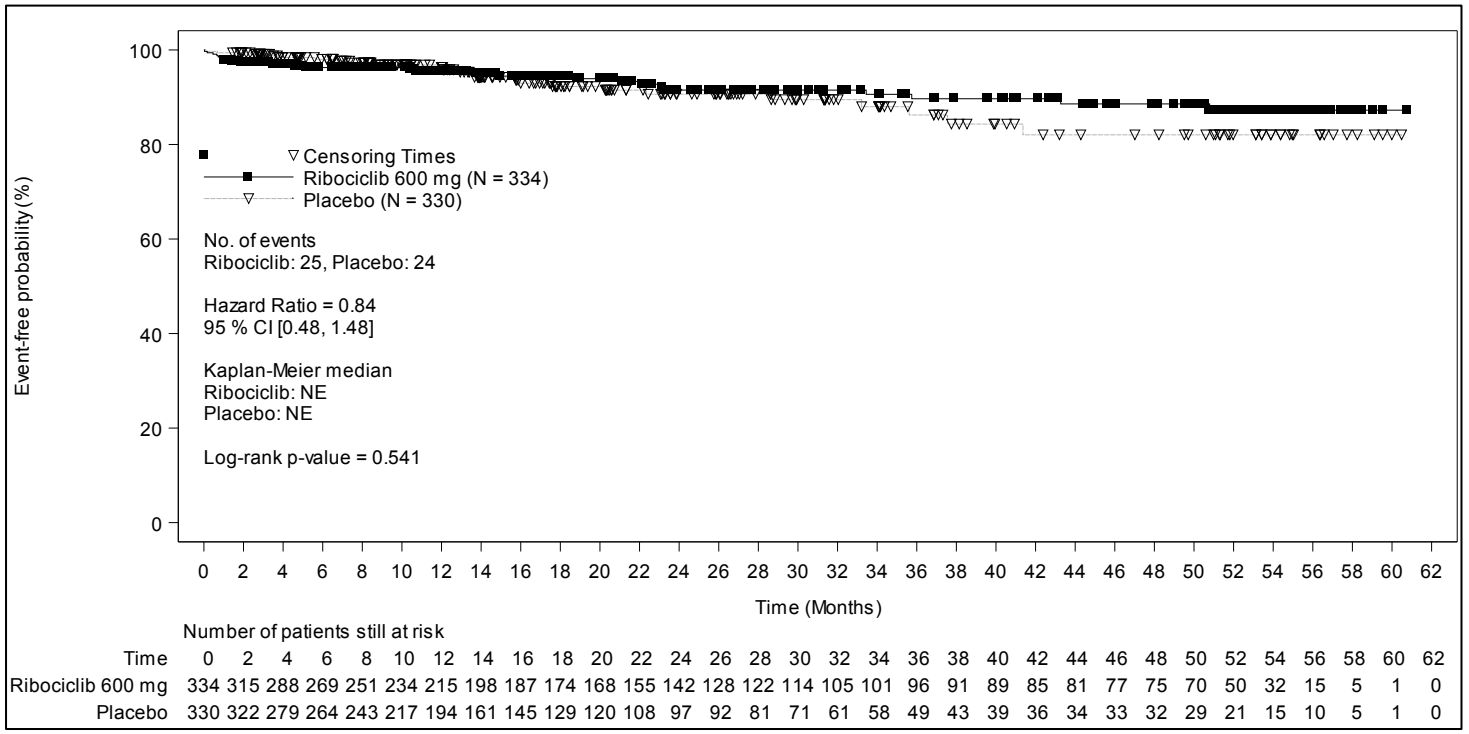
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only SOC with >= 5% events in either treatment arm
or SOC in at least 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_06.sas - 13FEB2020 12:35 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-6
Kaplan-Meier plot of time to first grade 3/4 adverse event by SOC and treatment
Safety Set

SOC:MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS



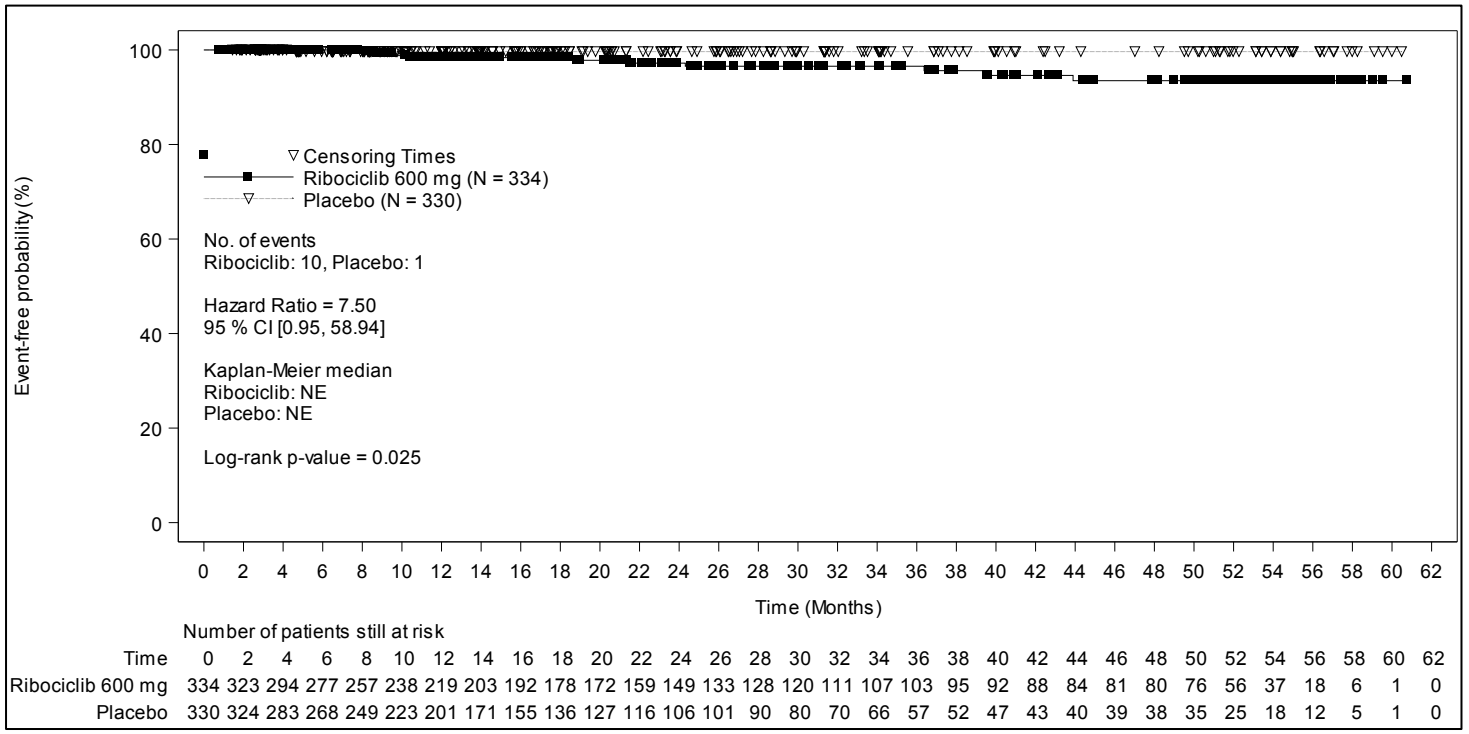
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only SOC with >= 5% events in either treatment arm
or SOC in at least 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_06.sas - 13FEB2020 12:35 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-6
Kaplan-Meier plot of time to first grade 3/4 adverse event by SOC and treatment
Safety Set

SOC:NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYCTS AND POLYPS)



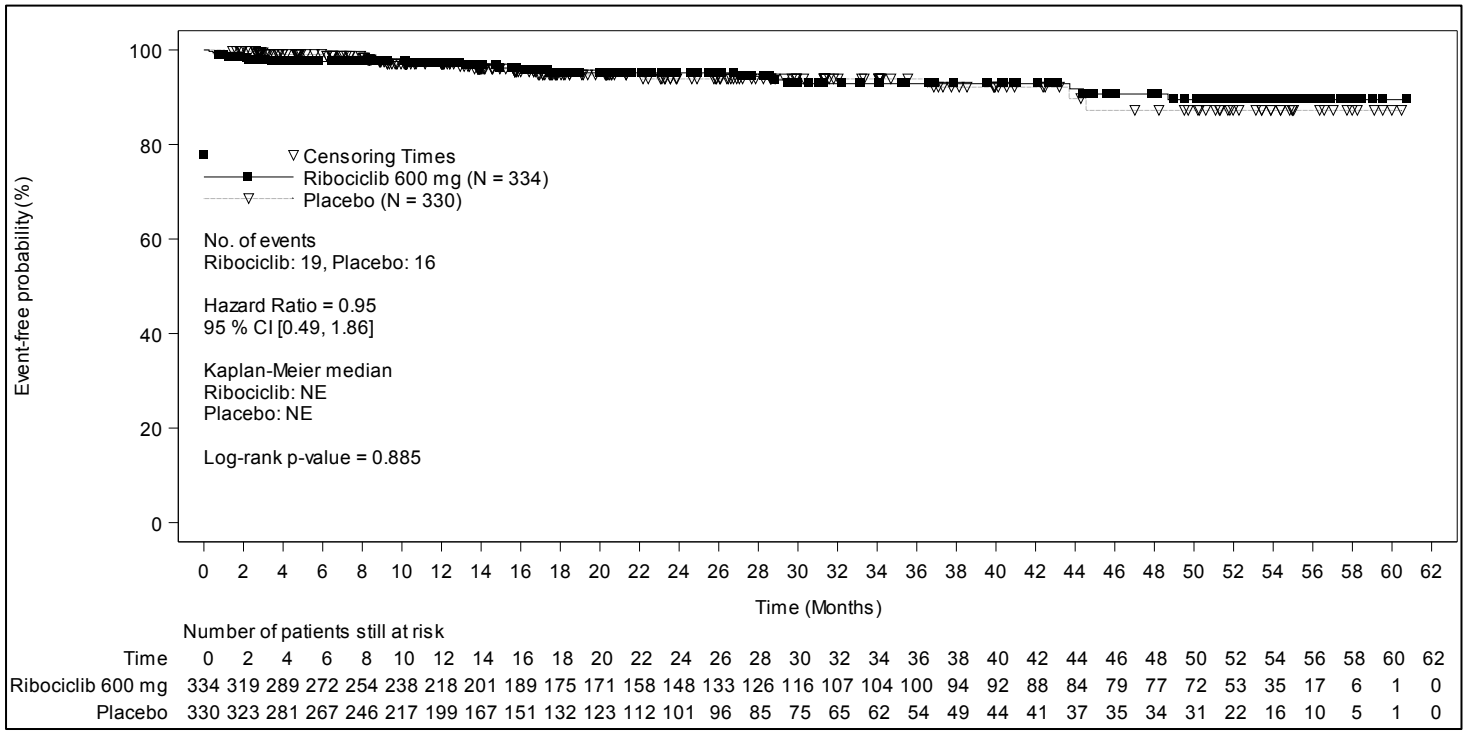
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only SOC with >= 5% events in either treatment arm
or SOC in at least 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_06.sas - 13FEB2020 12:35 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-6
Kaplan-Meier plot of time to first grade 3/4 adverse event by SOC and treatment
Safety Set

SOC:NERVOUS SYSTEM DISORDERS



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	319	289	272	254	238	218	201	189	175	171	158	148	133	126	116	107	104	100	94	92	88	84	79	77	72	53	35	17	6	1	0
Placebo	330	323	281	267	246	217	199	167	151	132	123	112	101	96	85	75	65	62	54	49	44	41	37	35	34	31	22	16	10	5	1	0

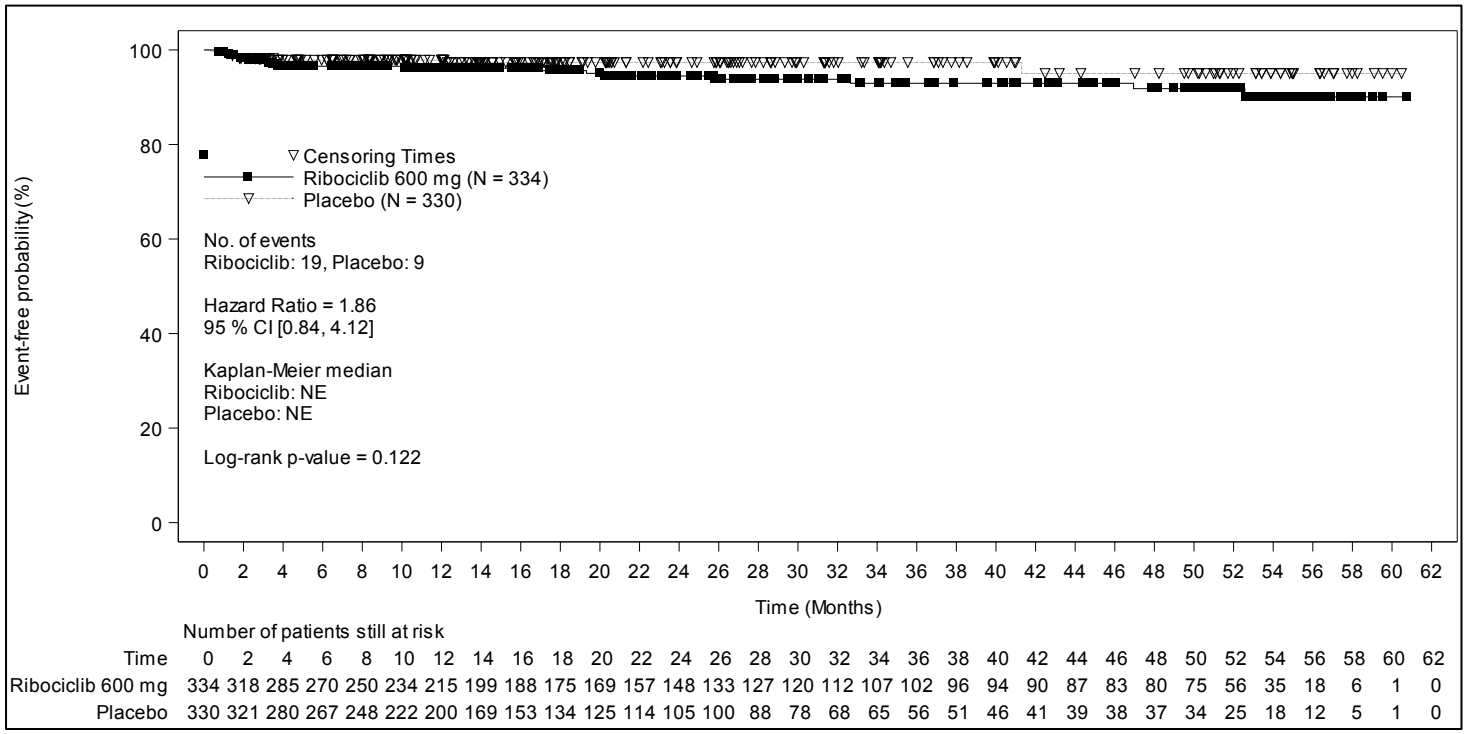
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only SOC with >= 5% events in either treatment arm
or SOC in at least 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_06.sas - 13FEB2020 12:35 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-6
Kaplan-Meier plot of time to first grade 3/4 adverse event by SOC and treatment
Safety Set

SOC:RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	318	285	270	250	234	215	199	188	175	169	157	148	133	127	120	112	107	102	96	94	90	87	83	80	75	56	35	18	6	1	0
Placebo	330	321	280	267	248	222	200	169	153	134	125	114	105	100	88	78	68	65	56	51	46	41	39	38	37	34	25	18	12	5	1	0

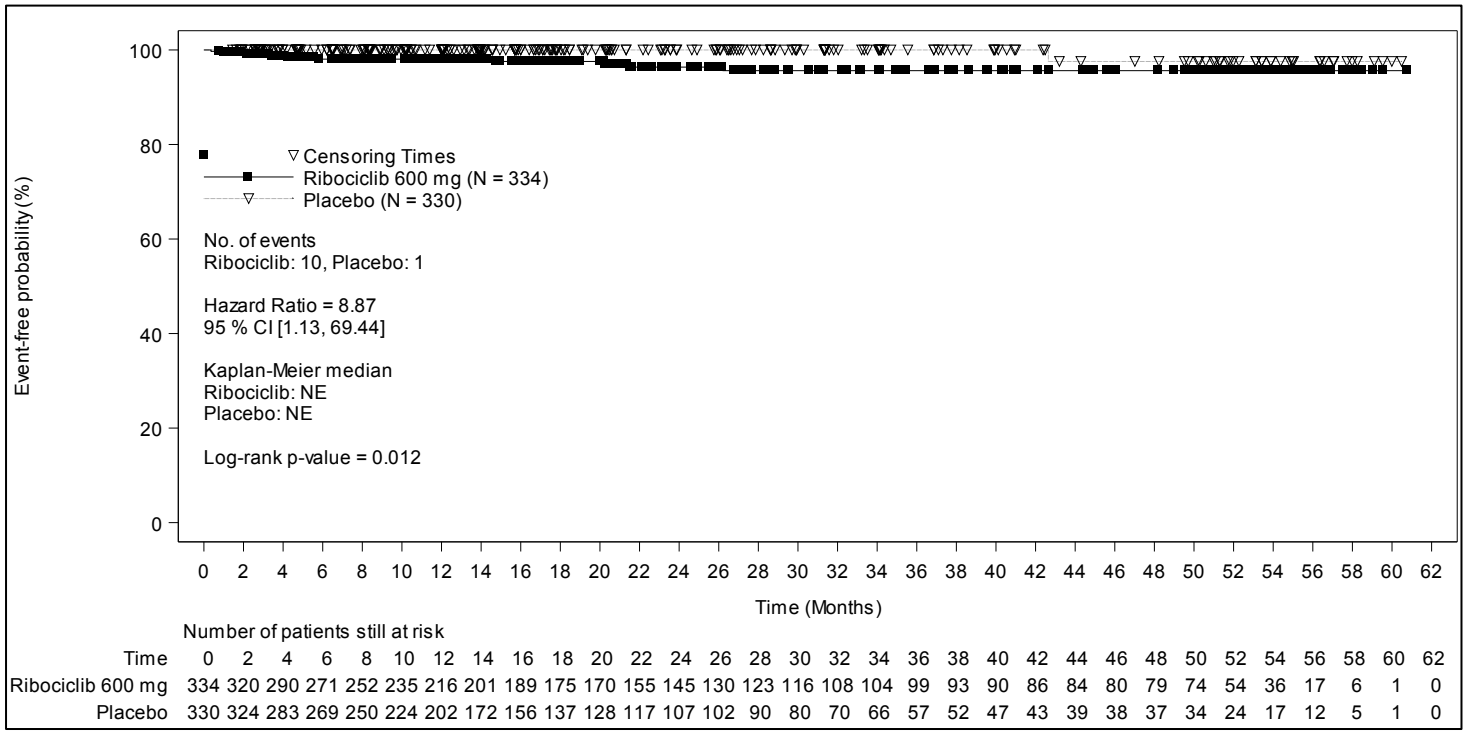
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only SOC with >= 5% events in either treatment arm
or SOC in at least 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_06.sas - 13FEB2020 12:35 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-6
Kaplan-Meier plot of time to first grade 3/4 adverse event by SOC and treatment
Safety Set

SOC:SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS



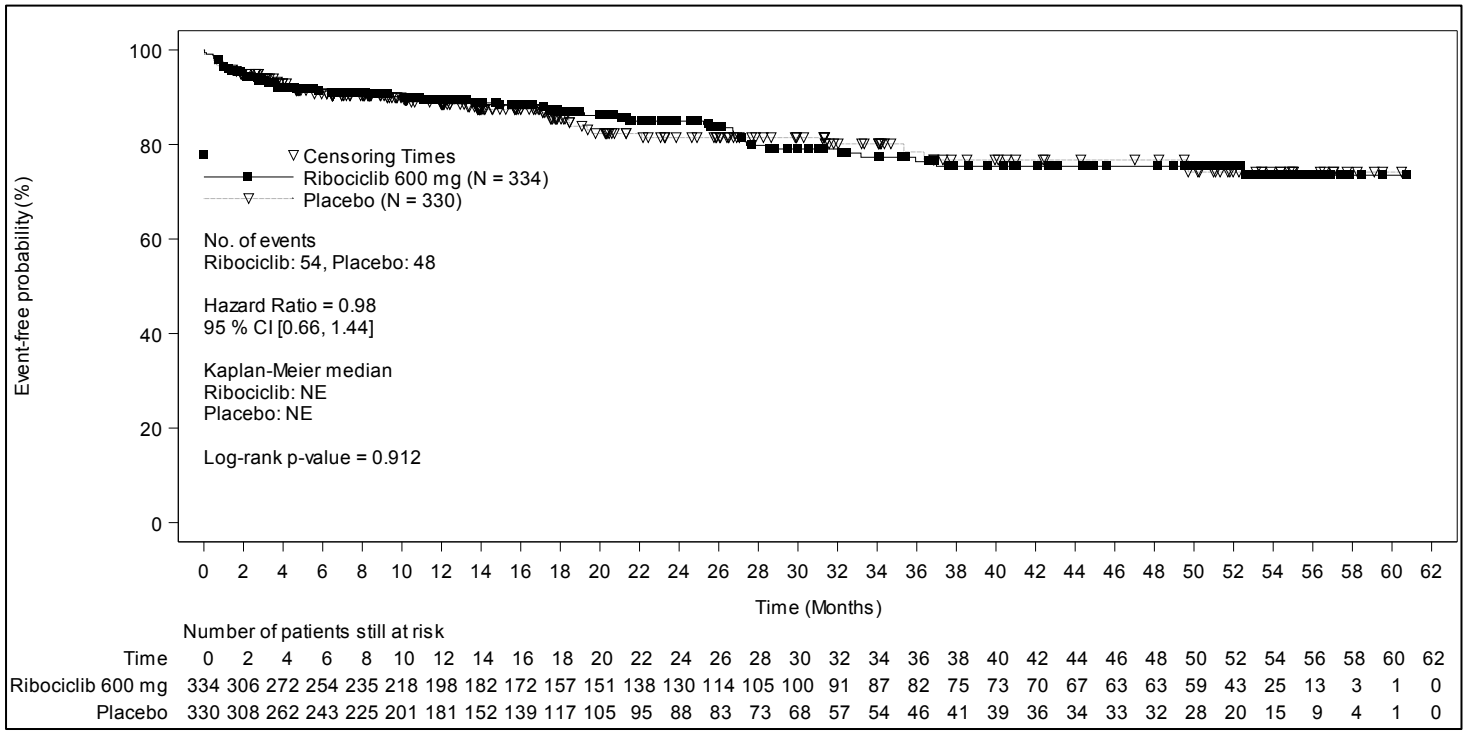
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only SOC with >= 5% events in either treatment arm
or SOC in at least 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_06.sas - 13FEB2020 12:35 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-6
Kaplan-Meier plot of time to first grade 3/4 adverse event by SOC and treatment
Safety Set

SOC:VASCULAR DISORDERS



Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only SOC with >= 5% events in either treatment arm
or SOC in at least 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_06.sas - 13FEB2020 12:35 Final

Anhang 4-G.2.2: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4) nach MedDRA SOC – Subgruppenanalysen

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.3-6 (Page 1 of 8)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first grade 3/4 adverse event
by SOC with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

SOC : Blood And Lymphatic System Disorders

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value(1)
Treatment Vs Age (< 65 years and >= 65 years)	0.344
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement(Yes vs. No)	0.043
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.709
Treatment Vs Baseline ECOG performance status(0 vs 1)	0.303
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.981
Treatment Vs Region (Europe,North America,Asia,Latin America and other)	0.839

(1) Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_3_6.sas@@/main/2 07NOV19:07:36 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.3-6 (Page 2 of 8)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first grade 3/4 adverse event
by SOC with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

SOC : Gastrointestinal Disorders

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value(1)
Treatment Vs Age (< 65 years and >= 65 years)	0.484
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement(Yes vs. No)	0.851
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.435
Treatment Vs Baseline ECOG performance status(0 vs 1)	0.269
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.988
Treatment Vs Region (Europe,North America,Asia,Latin America and other)	0.917

(1) Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_3_6.sas@@/main/2 07NOV19:07:36 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.3-6 (Page 3 of 8)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first grade 3/4 adverse event
by SOC with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

SOC : General Disorders And Administration Site Conditions

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value(1)
Treatment Vs Age (< 65 years and >= 65 years)	0.276
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement(Yes vs. No)	0.832
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.620
Treatment Vs Baseline ECOG performance status(0 vs 1)	0.566
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.992
Treatment Vs Region (Europe,North America,Asia,Latin America and other)	0.990

(1) Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_3_6.sas@@/main/2 07NOV19:07:36 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.3-6 (Page 4 of 8)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first grade 3/4 adverse event
by SOC with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

SOC : Infections And Infestations

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value(1)
Treatment Vs Age (< 65 years and >= 65 years)	0.824
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement(Yes vs. No)	0.268
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.603
Treatment Vs Baseline ECOG performance status(0 vs 1)	0.882
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.991
Treatment Vs Region (Europe,North America,Asia,Latin America and other)	0.999

(1) Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_3_6.sas@@/main/2 07NOV19:07:36 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.3-6 (Page 5 of 8)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first grade 3/4 adverse event
by SOC with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

SOC : Investigations

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value(1)
Treatment Vs Age (< 65 years and >= 65 years)	0.545
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement(Yes vs. No)	0.049
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.293
Treatment Vs Baseline ECOG performance status(0 vs 1)	0.178
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.979
Treatment Vs Region (Europe,North America,Asia,Latin America and other)	0.856

(1) Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_3_6.sas@@/main/2 07NOV19:07:36 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.3-6 (Page 6 of 8)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first grade 3/4 adverse event
by SOC with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

SOC : Metabolism And Nutrition Disorders

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value(1)
Treatment Vs Age (< 65 years and >= 65 years)	0.138
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement(Yes vs. No)	0.243
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.691
Treatment Vs Baseline ECOG performance status(0 vs 1)	0.929
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.988
Treatment Vs Region (Europe,North America,Asia,Latin America and other)	0.873

(1) Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_3_6.sas@@/main/2 07NOV19:07:36 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.3-6 (Page 7 of 8)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first grade 3/4 adverse event
by SOC with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

SOC : Neoplasms Benign, Malignant And Unspecified (Incl Cycts And Polyps)

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value(1)
Treatment Vs Age (< 65 years and >= 65 years)	0.992
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement(Yes vs. No)	0.992
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.994
Treatment Vs Baseline ECOG performance status(0 vs 1)	0.994
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.999
Treatment Vs Region (Europe,North America,Asia,Latin America and other)	1.000

(1) Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_3_6.sas@@/main/2 07NOV19:07:36 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.3-6 (Page 8 of 8)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first grade 3/4 adverse event
by SOC with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

SOC : Skin And Subcutaneous Tissue Disorders

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value(1)
Treatment Vs Age (< 65 years and >= 65 years)	0.991
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement(Yes vs. No)	0.992
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.994
Treatment Vs Baseline ECOG performance status(0 vs 1)	0.994
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.993
Treatment Vs Region (Europe,North America,Asia,Latin America and other)	1.000

(1) Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_3_6.sas@@/main/2 07NOV19:07:36 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.3-6a (Page 1 of 2)
Time to first grade 3/4 adverse event by SOC and treatment and subgroup
Safety Set

Liver or lung metastasis (Yes vs. No)

Category	Treatment	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	Cox model [a] 95% CI[d]
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS						
No	Placebo + letrozole 2.5mg	7/139 (5.0)	NE (NE, NE)			
No	Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	70/152 (46.1)	36.83 (14.69, NE)	< 0.001	11.77	(5.41, 25.62)
Yes	Placebo + letrozole 2.5mg	4/191 (2.1)	NE (NE, NE)			
Yes	Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	117/182 (64.3)	5.82 (2.69, 10.22)	< 0.001	46.29	(17.07, 125.57)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm.
[d] Based on a Wald test from Cox regression model.
[e] Only SOC with >= 5% events in either treatment arm
or SOC in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_3_6a.sas@@/main/CHECKEDOUT 13NOV19:08:30 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.3-6a (Page 2 of 2)
Time to first grade 3/4 adverse event by SOC and treatment and subgroup
Safety Set

Liver or lung metastasis (Yes vs. No)

Category	Treatment	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	Cox model [a] 95% CI[d]
INVESTIGATIONS						
No	Placebo + letrozole 2.5mg	16/139 (11.5)	NE (NE, NE)			
No	Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	56/152 (36.8)	53.95 (29.47, NE)	< 0.001	3.56	(2.04, 6.21)
Yes	Placebo + letrozole 2.5mg	12/191 (6.3)	NE (NE, NE)			
Yes	Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	80/182 (44.0)	34.56 (16.53, NE)	< 0.001	8.17	(4.45, 15.00)

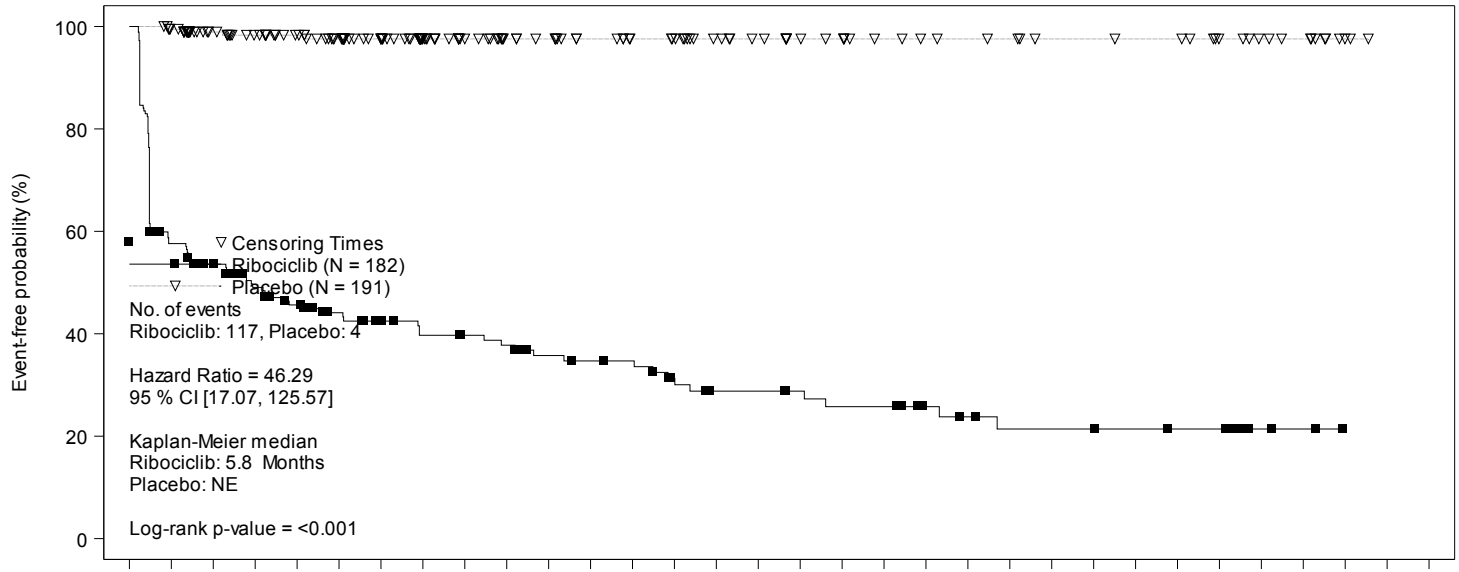
[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm.
[d] Based on a Wald test from Cox regression model.
[e] Only SOC with >= 5% events in either treatment arm
or SOC in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_3_6a.sas@@/main/CHECKEDOUT 13NOV19:08:30 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 10.3-6i
Kaplan-Meier plot of time to first grade 3/4 adverse event by SOC and treatment and subgroup
Safety Set

SOC : BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS - Liver or lung metastasis : Yes



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60
Ribociclib	182	101	87	74	63	54	48	43	41	39	34	32	31	25	21	21	19	17	17	13	11	9	9	9	8	7	7	3	2	0	0
Placebo	191	185	159	149	137	126	110	89	77	67	64	57	52	50	43	39	34	32	27	25	24	23	20	20	19	19	14	11	9	2	0

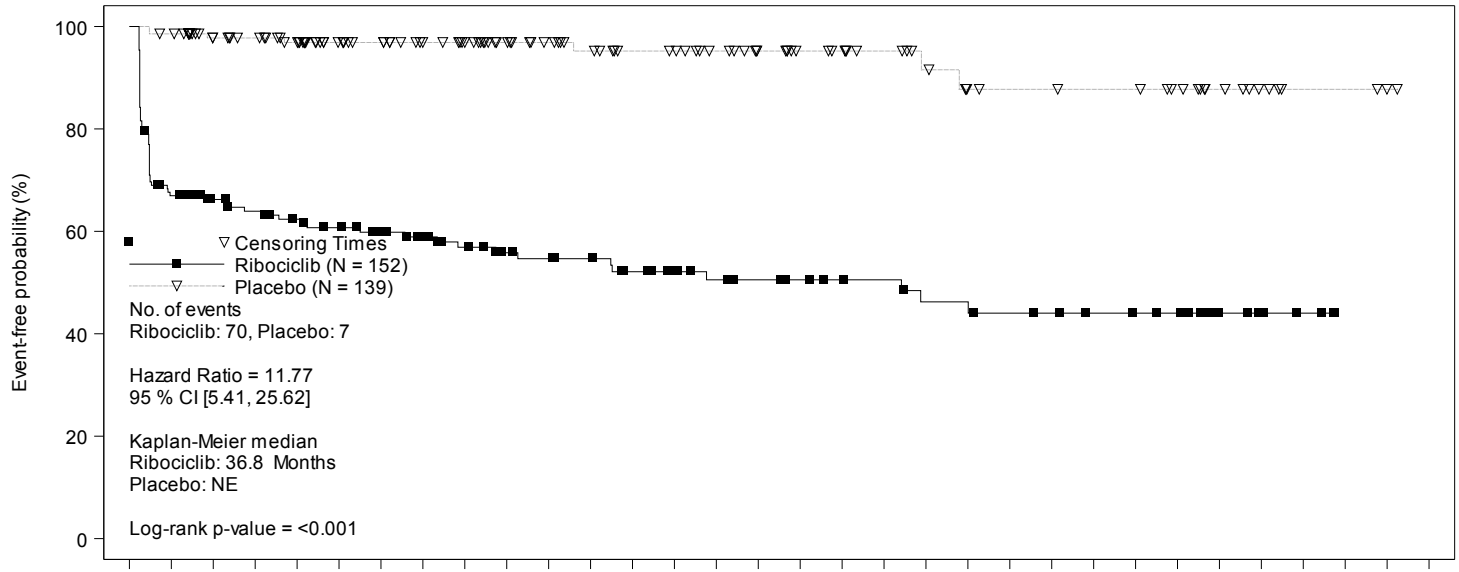
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f10_3_6i.sas - 17FEB2020 13:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 10.3-6i
Kaplan-Meier plot of time to first grade 3/4 adverse event by SOC and treatment and subgroup
Safety Set

SOC : BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS - Liver or lung metastasis : No



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib	152	99	88	83	77	71	67	62	55	49	47	44	39	35	32	29	27	25	24	21	21	19	18	16	15	14	8	5	3	0	0	0
Placebo	139	136	120	116	109	94	89	81	77	68	62	57	52	51	46	40	35	33	29	25	20	19	19	18	18	15	10	6	3	3	1	0

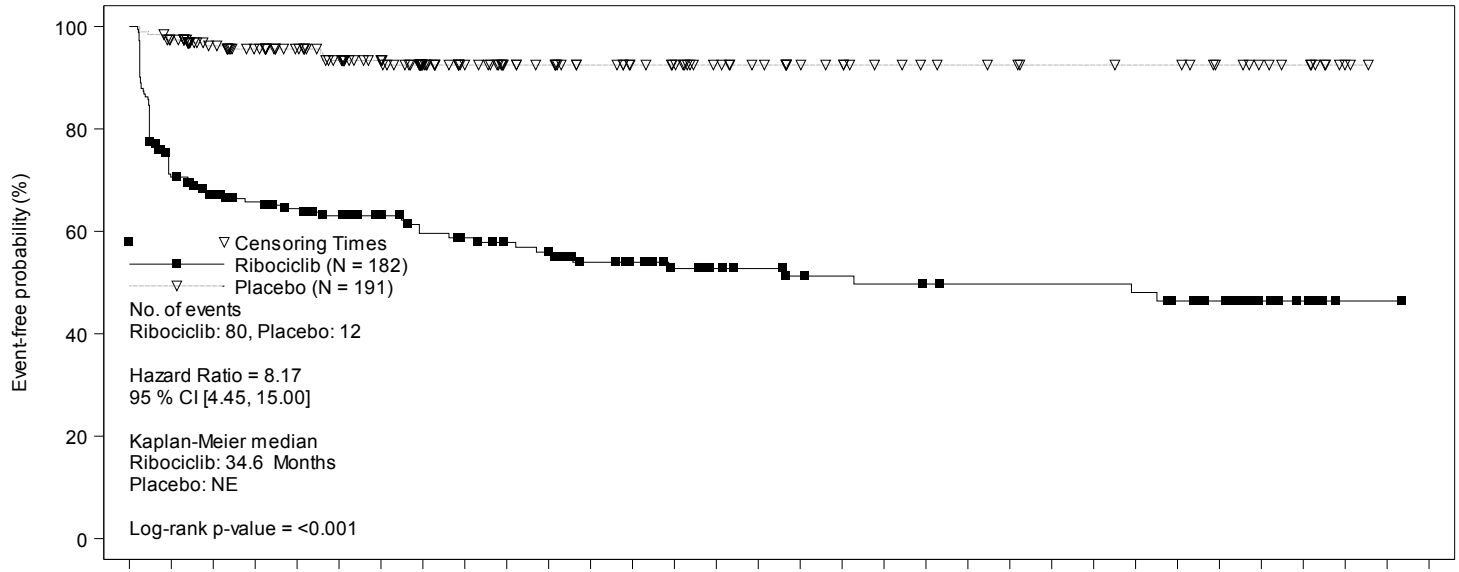
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f10_3_6i.sas - 17FEB2020 13:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 10.3-6i
Kaplan-Meier plot of time to first grade 3/4 adverse event by SOC and treatment and subgroup
Safety Set

SOC : INVESTIGATIONS - Liver or lung metastasis : Yes



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib	182	122	109	102	95	87	79	69	65	61	59	52	48	42	39	37	34	33	32	31	30	30	30	30	29	26	21	12	7	1	1	0
Placebo	191	182	157	146	134	122	108	87	75	65	62	55	50	47	40	36	31	29	25	23	22	21	19	19	18	18	14	11	9	2	0	0

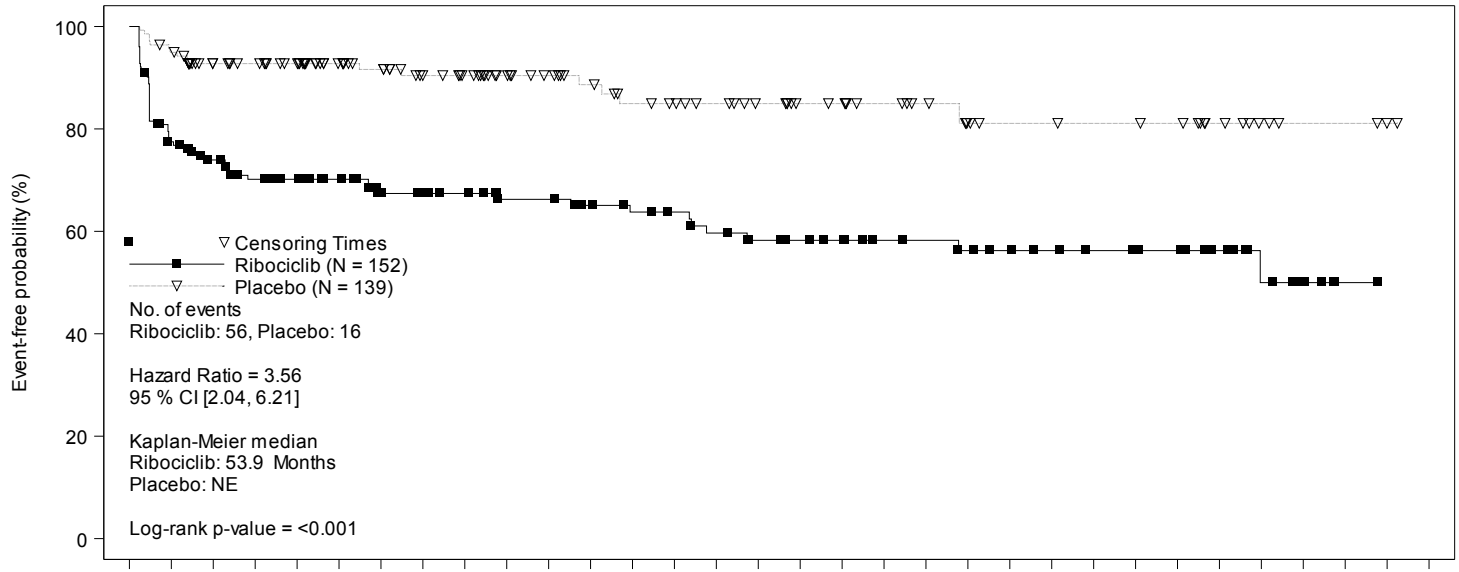
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f10_3_6i.sas - 17FEB2020 13:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 10.3-6i
Kaplan-Meier plot of time to first grade 3/4 adverse event by SOC and treatment and subgroup
Safety Set

SOC : INVESTIGATIONS - Liver or lung metastasis : No



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib	152	114	100	91	86	80	70	67	65	57	57	52	49	47	43	39	36	34	30	29	27	25	23	21	20	19	14	8	5	1	0	0
Placebo	139	131	113	109	103	88	81	72	68	60	55	50	45	43	40	36	31	30	26	23	18	16	16	15	15	14	9	5	3	3	1	0

Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f10_3_6i.sas - 17FEB2020 13:46 Final

Anhang 4-G.3: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC

Anhang 4-G.3.1: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC – Ergebnisse

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 4-7 (Page 1 of 2)
Time to first serious adverse event by SOC and treatment
Safety Set

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS					
Placebo + letrozole 2.5mg	3/330 (0.9)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	12/334 (3.6)	NE (NE, NE)	0.029	3.72	(1.05, 13.24)
GASTROINTESTINAL DISORDERS					
Placebo + letrozole 2.5mg	10/330 (3.0)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	24/334 (7.2)	NE (NE, NE)	0.039	2.14	(1.02, 4.49)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS					
Placebo + letrozole 2.5mg	4/330 (1.2)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	10/334 (3.0)	NE (NE, NE)	0.214	2.06	(0.64, 6.62)
INFECTIONS AND INFESTATIONS					
Placebo + letrozole 2.5mg	11/330 (3.3)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	20/334 (6.0)	NE (NE, NE)	0.215	1.59	(0.76, 3.32)
INVESTIGATIONS					
Placebo + letrozole 2.5mg	2/330 (0.6)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	11/334 (3.3)	NE (NE, NE)	0.022	4.92	(1.09, 22.25)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.
-Only SOC with >= 5% events in either treatment arm
or SOC in at least 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t4_07.sas@@/main/4 13FEB20:11:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 4-7 (Page 2 of 2)
Time to first serious adverse event by SOC and treatment
Safety Set

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS					
Placebo + letrozole 2.5mg	5/330 (1.5)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	10/334 (3.0)	NE (NE, NE)	0.358	1.65	(0.56, 4.85)
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)					
Placebo + letrozole 2.5mg	4/330 (1.2)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	10/334 (3.0)	NE (NE, NE)	0.232	2.01	(0.63, 6.46)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS					
Placebo + letrozole 2.5mg	11/330 (3.3)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	13/334 (3.9)	NE (NE, NE)	0.928	0.96	(0.43, 2.17)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS					
Placebo + letrozole 2.5mg	8/330 (2.4)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	18/334 (5.4)	NE (NE, NE)	0.104	1.98	(0.86, 4.56)

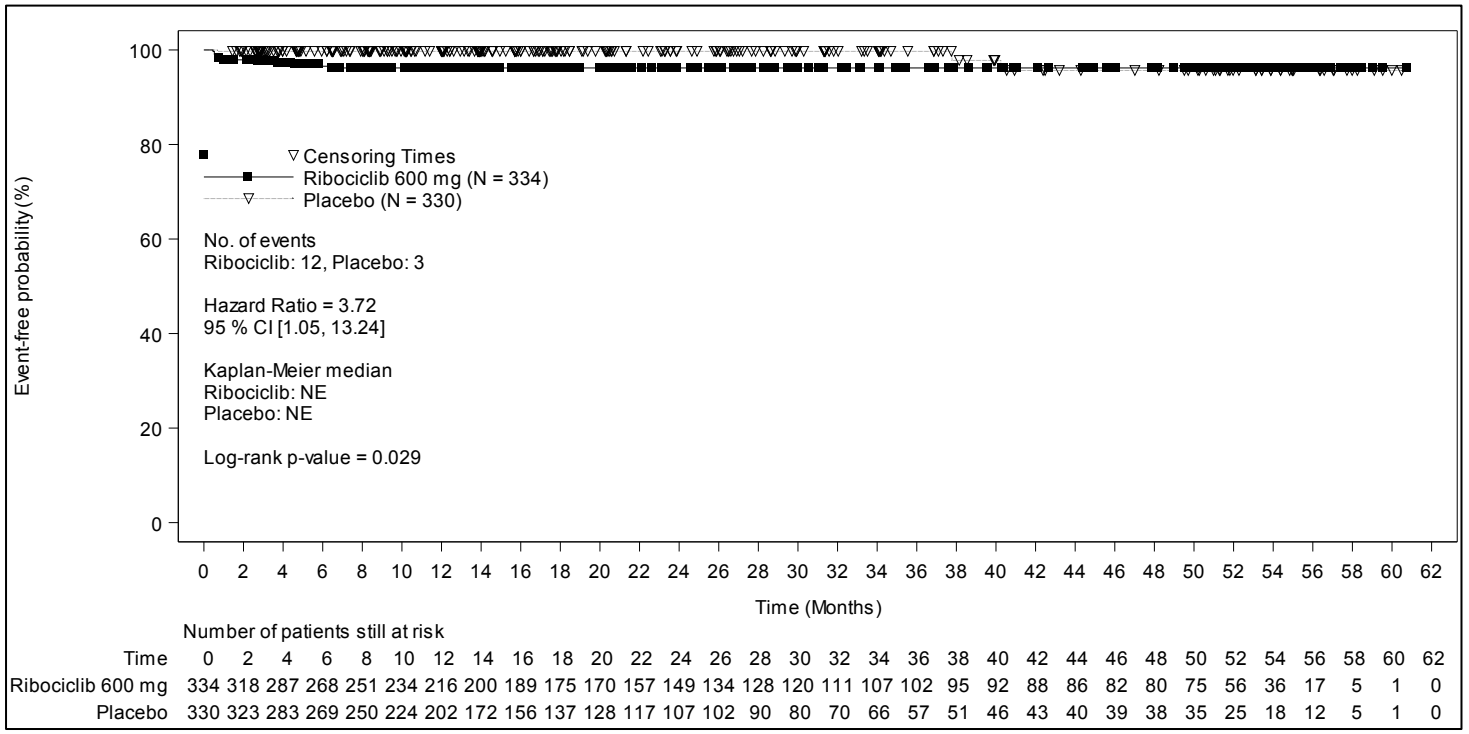
[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.
-Only SOC with >= 5% events in either treatment arm
or SOC in at least 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t4_07.sas@@/main/4 13FEB20:11:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-7
Kaplan-Meier plot of time to first serious adverse event by SOC and treatment
Safety Set

SOC:BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS



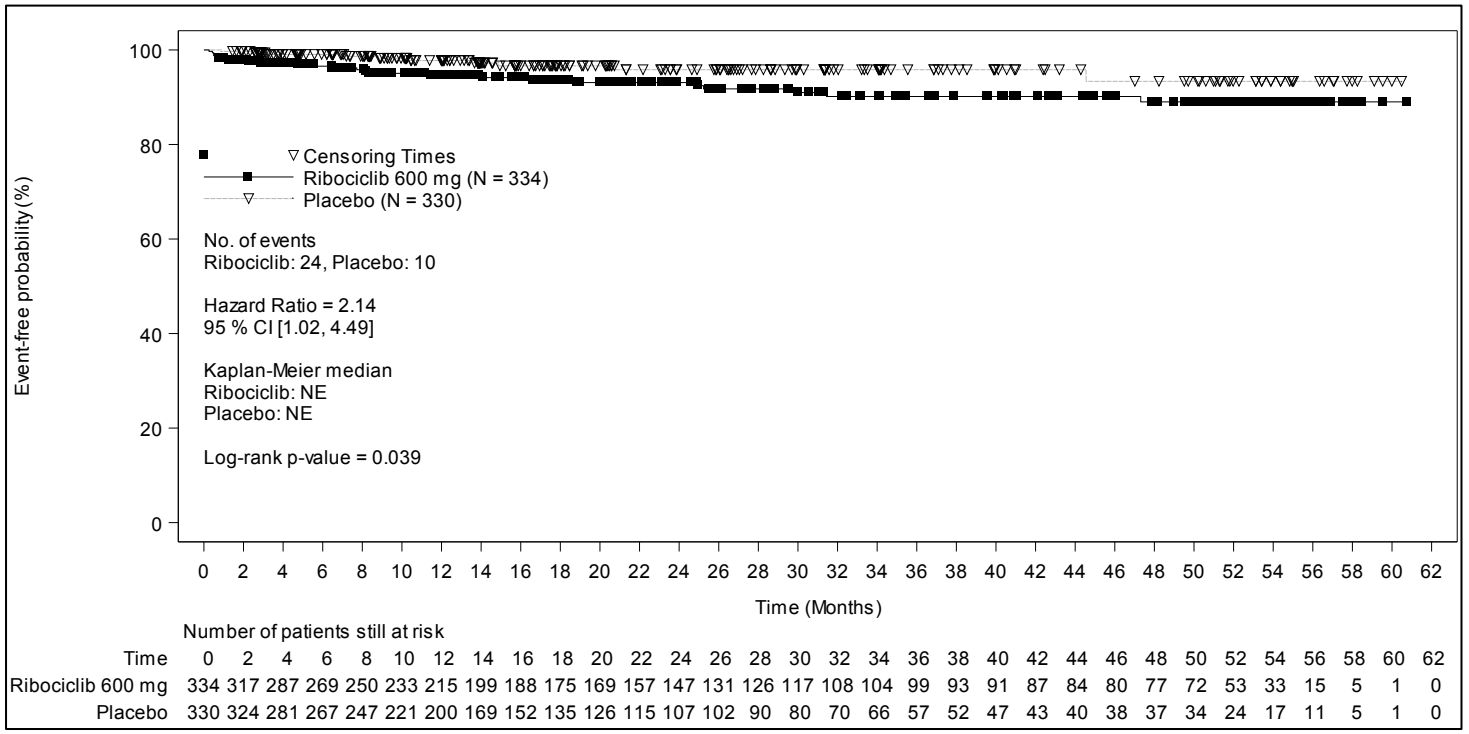
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only SOC with >= 5% events in either treatment arm
or SOC in at least 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_07.sas - 13FEB2020 12:40 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-7
Kaplan-Meier plot of time to first serious adverse event by SOC and treatment
Safety Set

SOC:GASTROINTESTINAL DISORDERS



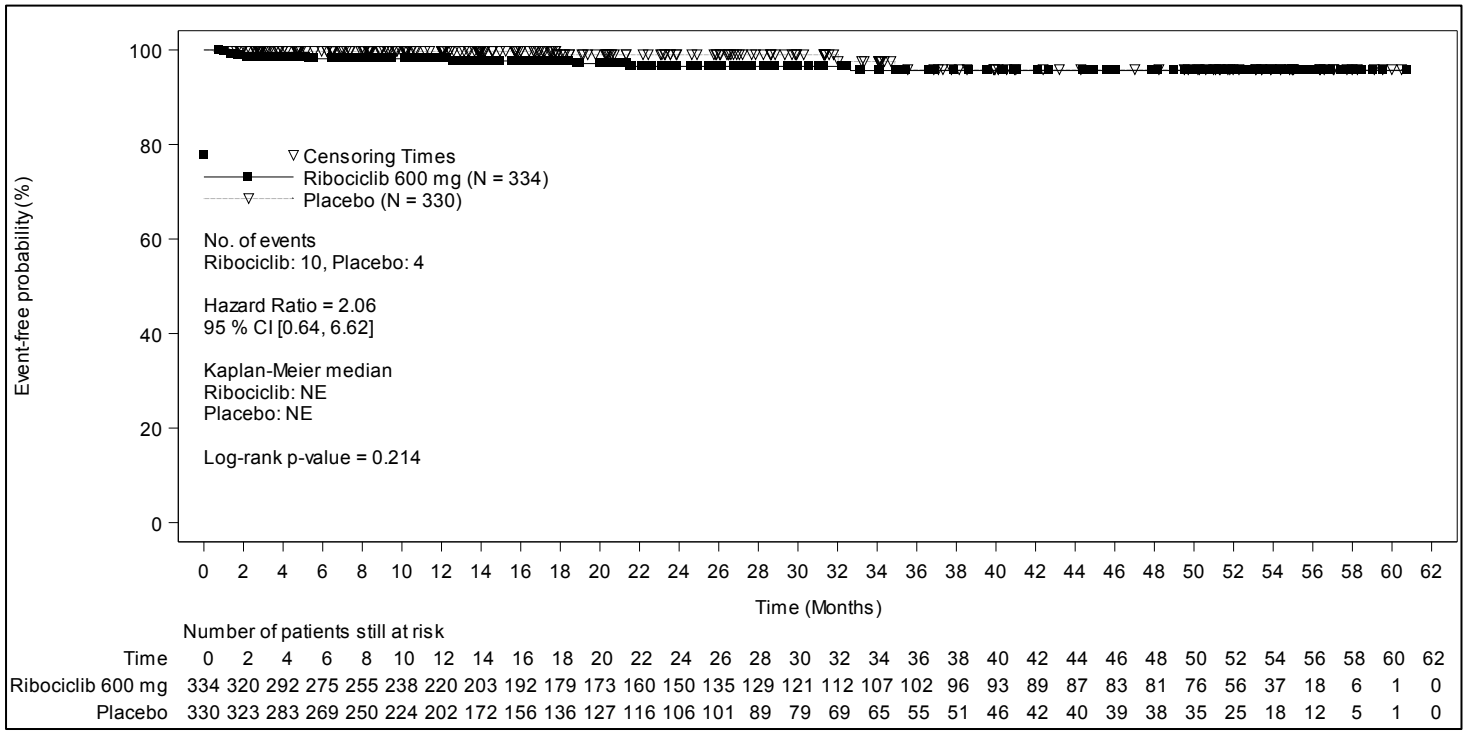
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only SOC with >= 5% events in either treatment arm
or SOC in at least 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_07.sas - 13FEB2020 12:40 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-7
Kaplan-Meier plot of time to first serious adverse event by SOC and treatment
Safety Set

SOC:GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS



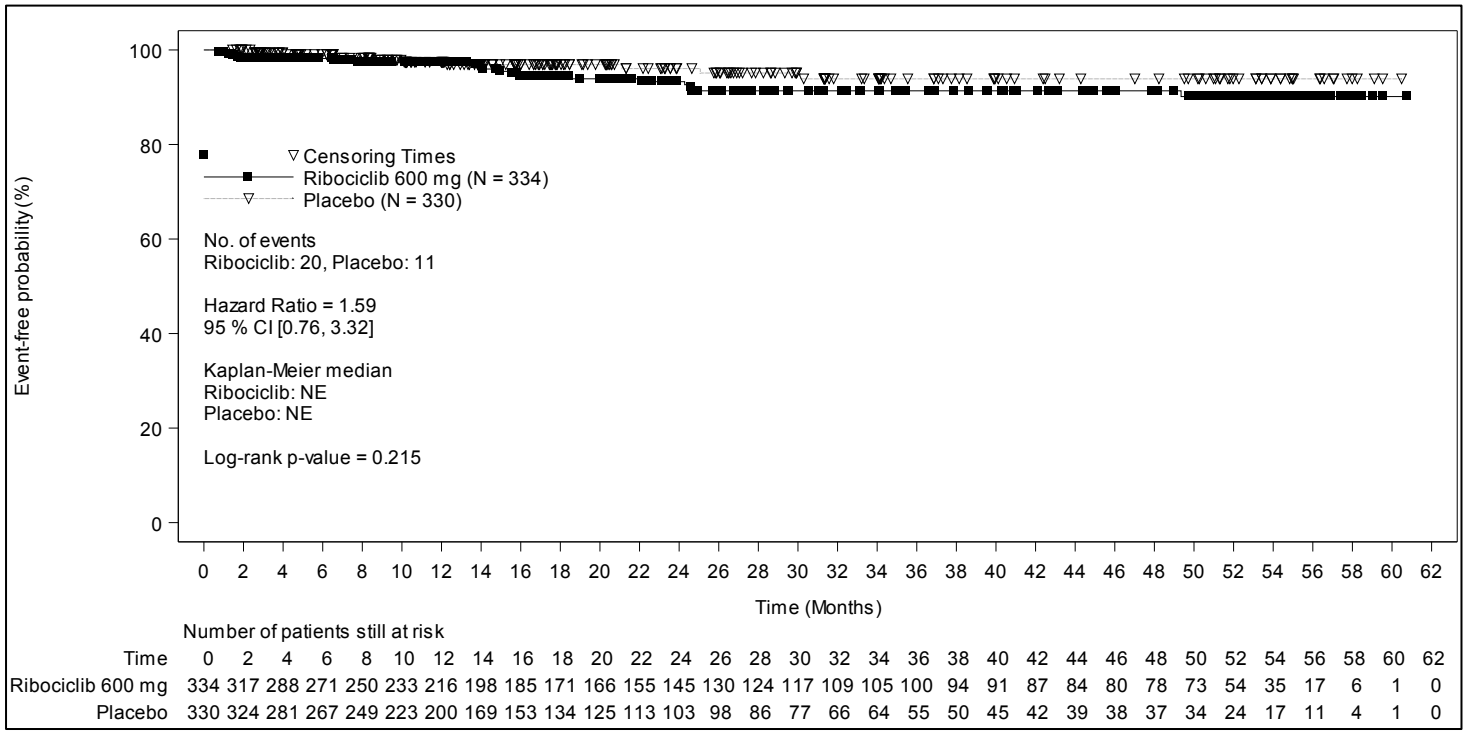
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only SOC with >= 5% events in either treatment arm
or SOC in at least 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_07.sas - 13FEB2020 12:40 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-7
Kaplan-Meier plot of time to first serious adverse event by SOC and treatment
Safety Set

SOC:INFECTIONS AND INFESTATIONS



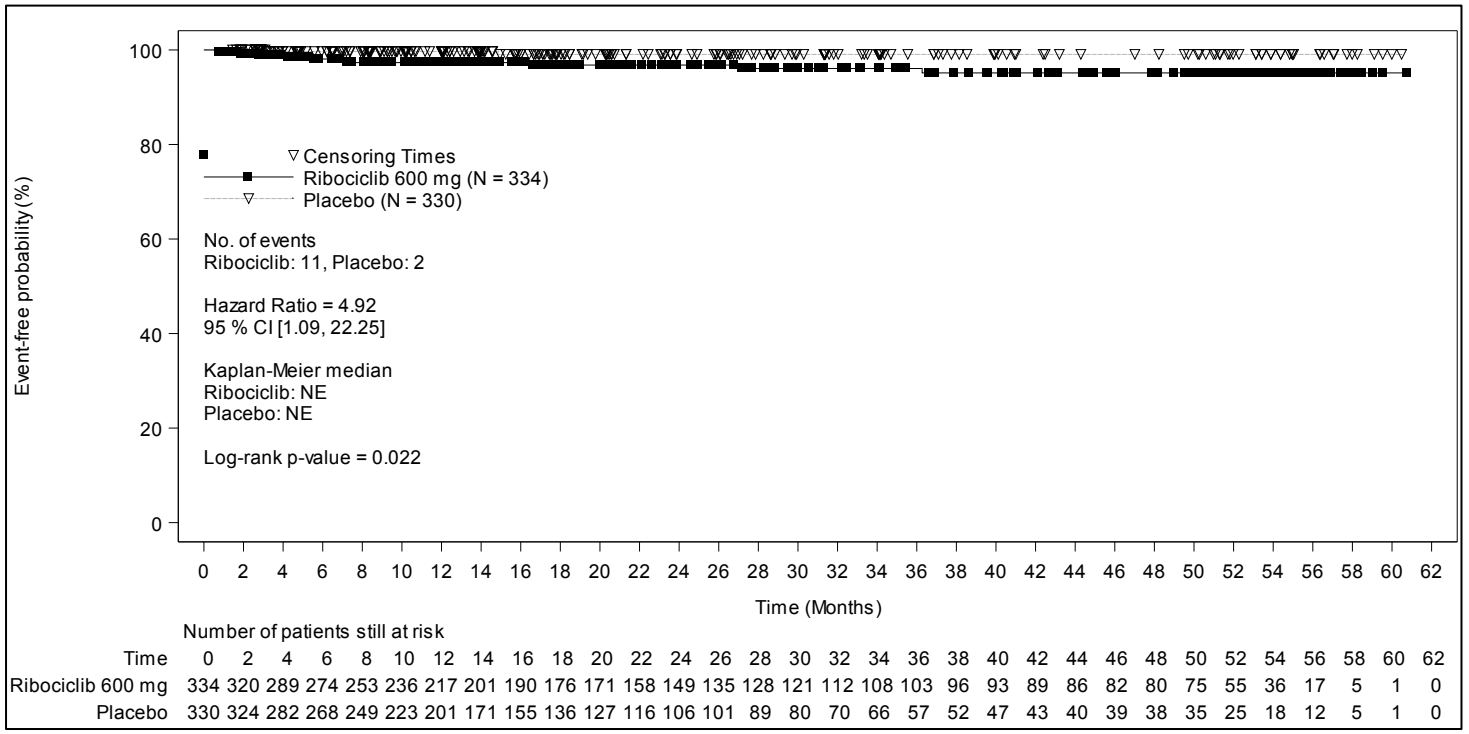
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only SOC with >= 5% events in either treatment arm
or SOC in at least 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_07.sas - 13FEB2020 12:40 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-7
Kaplan-Meier plot of time to first serious adverse event by SOC and treatment
Safety Set

SOC:INVESTIGATIONS



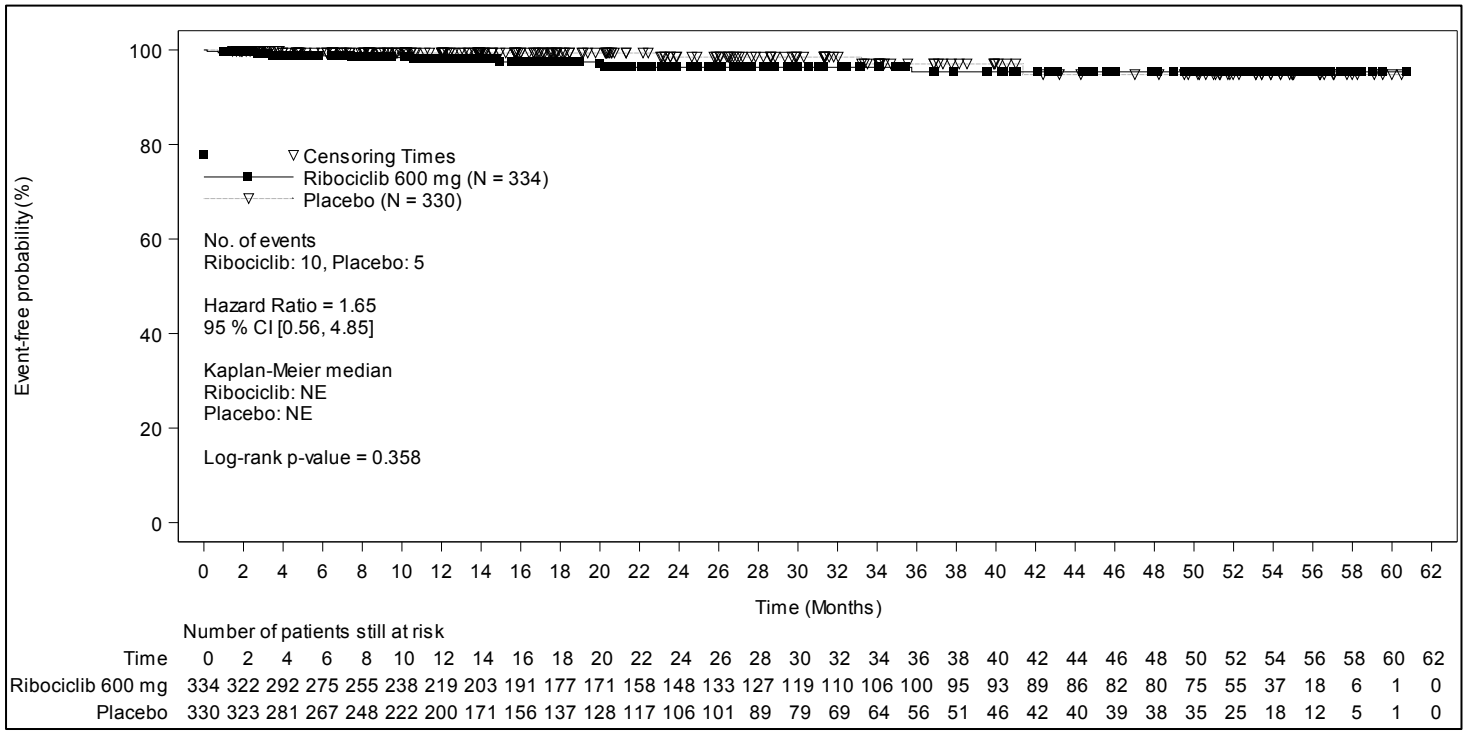
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only SOC with >= 5% events in either treatment arm
or SOC in at least 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_07.sas - 13FEB2020 12:40 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-7
Kaplan-Meier plot of time to first serious adverse event by SOC and treatment
Safety Set

SOC:MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS



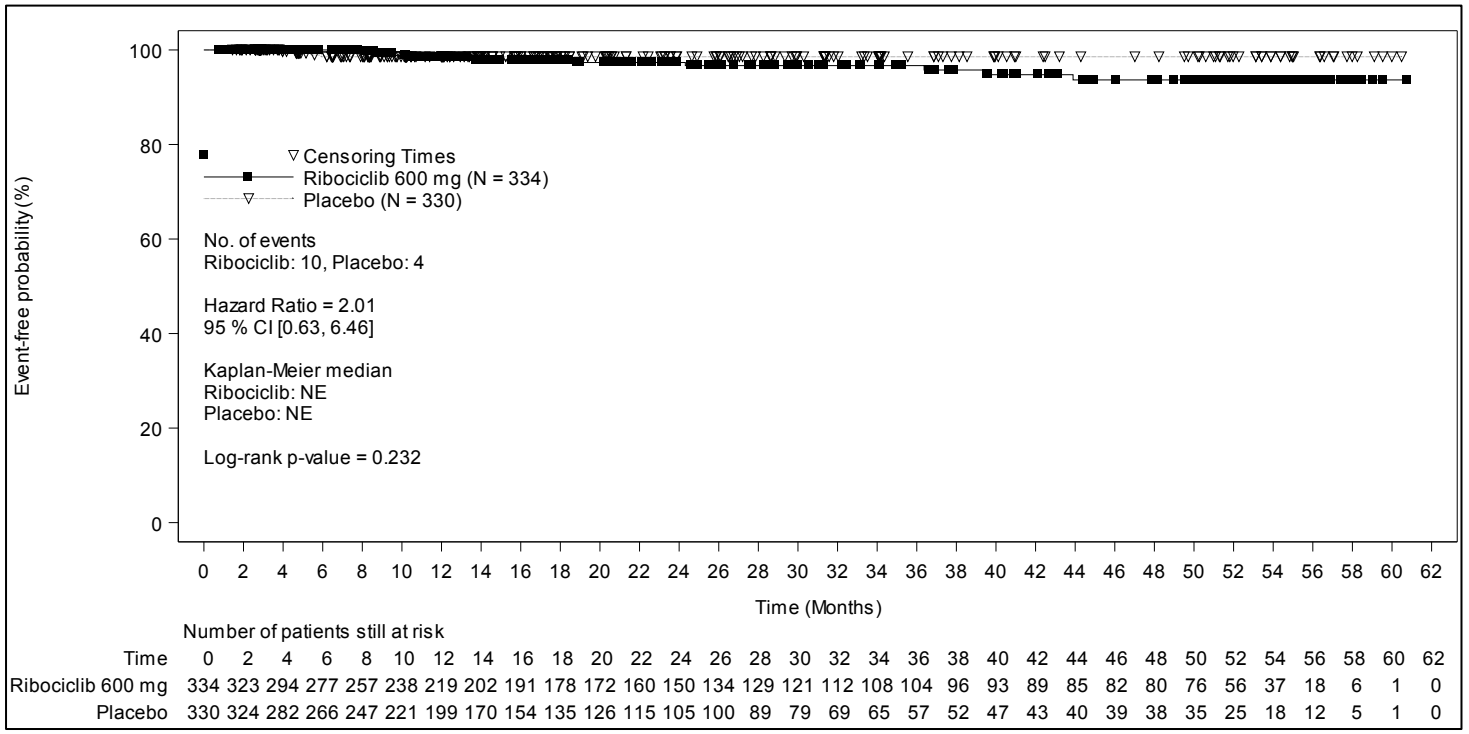
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only SOC with >= 5% events in either treatment arm
or SOC in at least 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_07.sas - 13FEB2020 12:40 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-7
Kaplan-Meier plot of time to first serious adverse event by SOC and treatment
Safety Set

SOC:NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYCTS AND POLYPS)



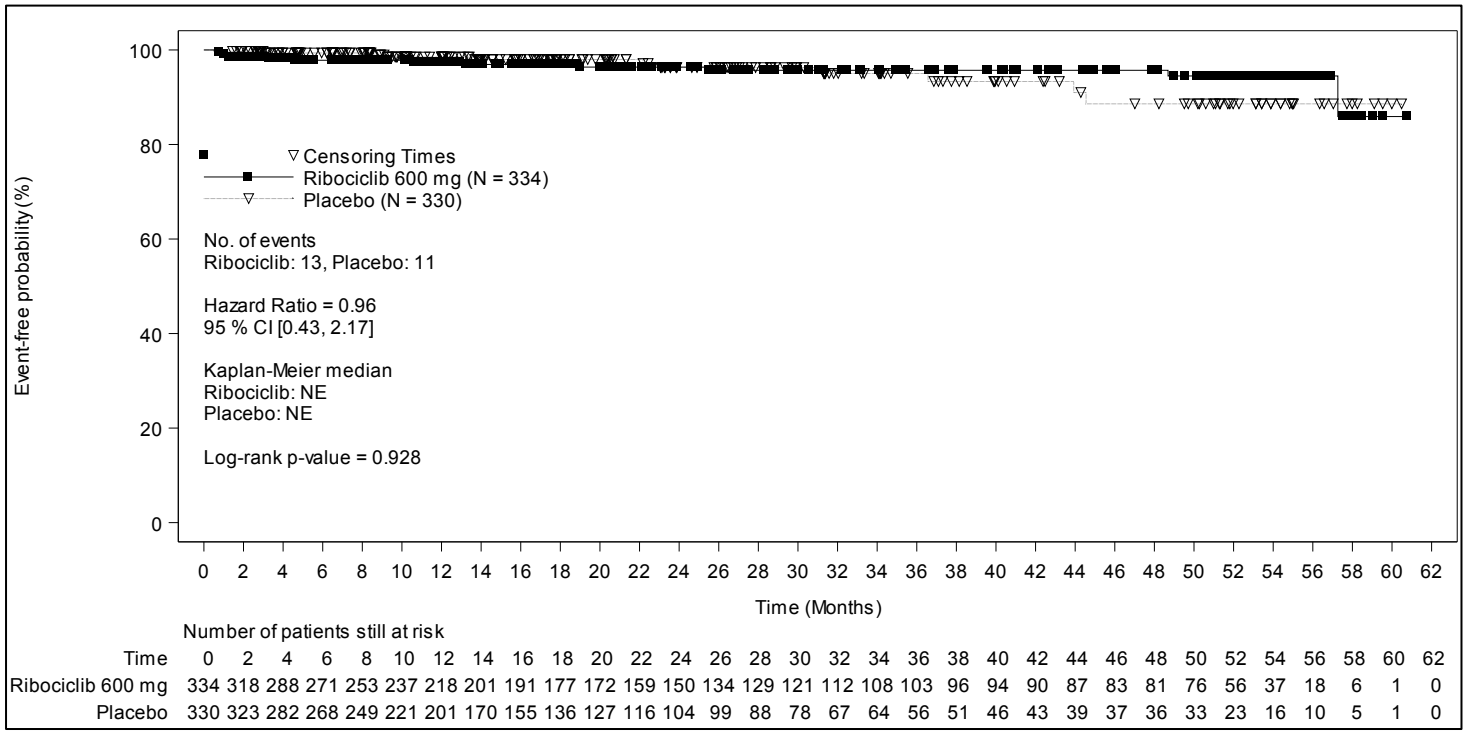
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only SOC with >= 5% events in either treatment arm
or SOC in at least 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_07.sas - 13FEB2020 12:40 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-7
Kaplan-Meier plot of time to first serious adverse event by SOC and treatment
Safety Set

SOC:NERVOUS SYSTEM DISORDERS



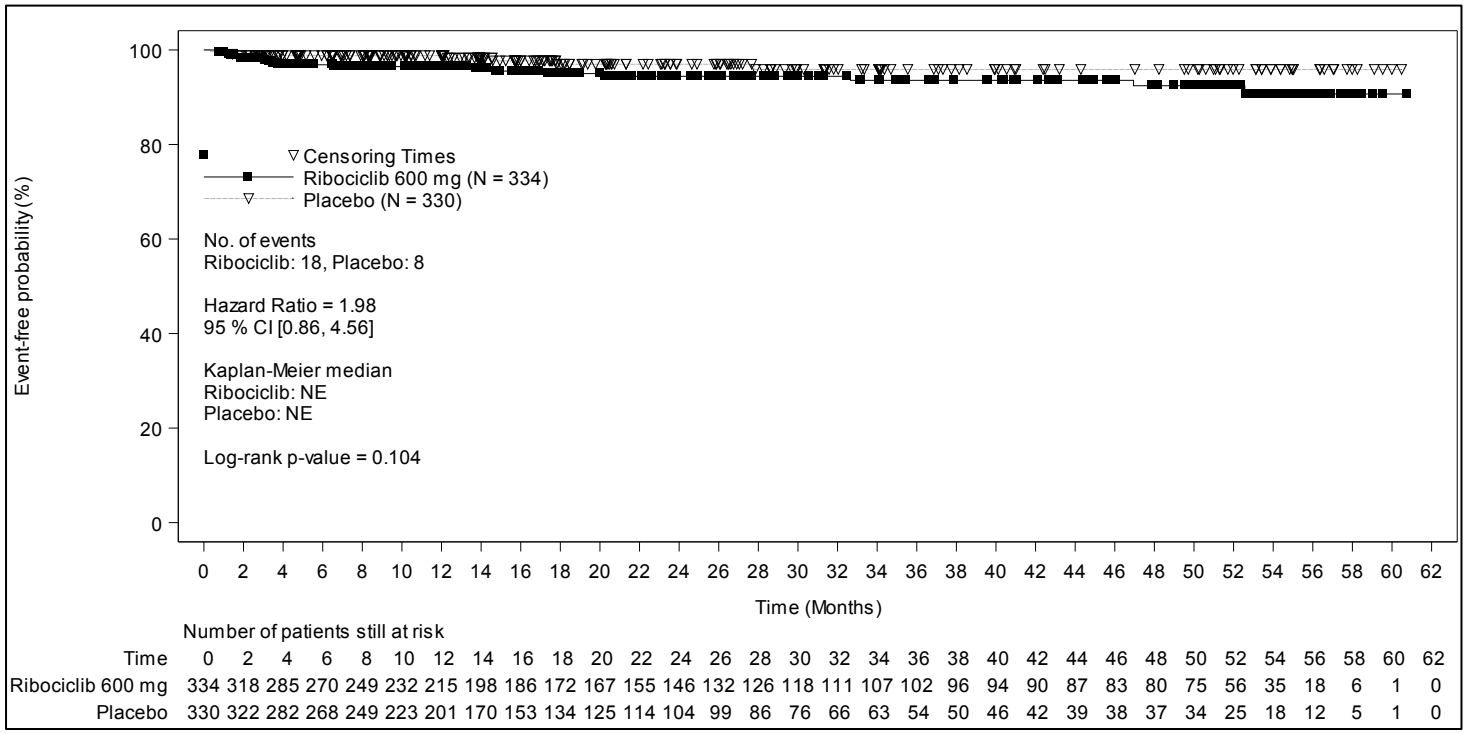
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only SOC with >= 5% events in either treatment arm
or SOC in at least 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_07.sas - 13FEB2020 12:40 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-7
Kaplan-Meier plot of time to first serious adverse event by SOC and treatment
Safety Set

SOC:RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	318	285	270	249	232	215	198	186	172	167	155	146	132	126	118	111	107	102	96	94	90	87	83	80	75	56	35	18	6	1	0
Placebo	330	322	282	268	249	223	201	170	153	134	125	114	104	99	86	76	66	63	54	50	46	42	39	38	37	34	25	18	12	5	1	0

Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only SOC with >= 5% events in either treatment arm
or SOC in at least 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_07.sas - 13FEB2020 12:40 Final

Anhang 4-G.3.2: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC – Subgruppenanalysen

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.3-7 (Page 1 of 3)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first serious adverse event by SOC
with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

SOC : Blood And Lymphatic System Disorders

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value(1)
Treatment Vs Age (< 65 years and >= 65 years)	0.185
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement(Yes vs. No)	0.992
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.309
Treatment Vs Baseline ECOG performance status(0 vs 1)	0.982
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.994
Treatment Vs Region (Europe,North America,Asia,Latin America and other)	1.000

(1) Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_3_7.sas@@/main/2 07NOV19:07:40 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.3-7 (Page 2 of 3)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first serious adverse event by SOC
with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

SOC : Gastrointestinal Disorders

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value(1)
Treatment Vs Age (< 65 years and >= 65 years)	0.603
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement(Yes vs. No)	0.110
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.841
Treatment Vs Baseline ECOG performance status(0 vs 1)	0.239
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.991
Treatment Vs Region (Europe,North America,Asia,Latin America and other)	1.000

(1) Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_3_7.sas@@/main/2 07NOV19:07:40 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.3-7 (Page 3 of 3)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first serious adverse event by SOC
with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

SOC : Investigations

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value(1)
Treatment Vs Age (< 65 years and >= 65 years)	0.558
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement(Yes vs. No)	0.990
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.878
Treatment Vs Baseline ECOG performance status(0 vs 1)	0.991
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.992
Treatment Vs Region (Europe,North America,Asia,Latin America and other)	1.000

(1) Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_3_7.sas@@/main/2 07NOV19:07:40 Final

Anhang 4-G.4: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten nach MedDRA SOC

Anhang 4-G.4.1: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten nach MedDRA SOC – Ergebnisse

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 4-8 (Page 1 of 4)
Time to first adverse event leading to discontinuation by SOC and treatment
Safety Set

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS					
Placebo + letrozole 2.5mg	0/330 (0.0)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	3/334 (0.9)	NE (NE, NE)	0.121	2.51E7	(0.00, NE)
CARDIAC DISORDERS					
Placebo + letrozole 2.5mg	1/330 (0.3)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	3/334 (0.9)	NE (NE, NE)	0.401	2.57	(0.26, 25.04)
EYE DISORDERS					
Placebo + letrozole 2.5mg	0/330 (0.0)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	2/334 (0.6)	NE (NE, NE)	0.166	2.84E7	(0.00, NE)
GASTROINTESTINAL DISORDERS					
Placebo + letrozole 2.5mg	0/330 (0.0)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	11/334 (3.3)	NE (NE, NE)	0.001	2.88E7	(0.00, NE)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS					
Placebo + letrozole 2.5mg	0/330 (0.0)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	2/334 (0.6)	NE (NE, NE)	0.163	2.88E7	(0.00, NE)
HEPATOBILIARY DISORDERS					
Placebo + letrozole 2.5mg	1/330 (0.3)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	4/334 (1.2)	NE (NE, NE)	0.234	3.50	(0.39, 31.57)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t4_08.sas@@/main/4 13FEB20:11:45 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 4-8 (Page 2 of 4)
Time to first adverse event leading to discontinuation by SOC and treatment
Safety Set

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
INFECTIONS AND INFESTATIONS					
Placebo + letrozole 2.5mg	0/330 (0.0)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	3/334 (0.9)	NE (NE, NE)	0.115	2.5E7	(0.00, NE)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS					
Placebo + letrozole 2.5mg	1/330 (0.3)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	0/334 (0.0)	NE (NE, NE)	0.203	0.00	(0.00, NE)
INVESTIGATIONS					
Placebo + letrozole 2.5mg	4/330 (1.2)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	19/334 (5.7)	NE (NE, NE)	0.003	4.52	(1.54, 13.30)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS					
Placebo + letrozole 2.5mg	0/330 (0.0)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	2/334 (0.6)	NE (NE, NE)	0.161	2.91E7	(0.00, NE)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS					
Placebo + letrozole 2.5mg	2/330 (0.6)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	4/334 (1.2)	NE (NE, NE)	0.678	1.44	(0.26, 7.99)
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)					
Placebo + letrozole 2.5mg	0/330 (0.0)	NE (NE, NE)			

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t4_08.sas@@/main/4 13FEB20:11:45 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 4-8 (Page 3 of 4)
Time to first adverse event leading to discontinuation by SOC and treatment
Safety Set

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	4/334 (1.2)	NE (NE, NE)	0.114	2.06E7	(0.00, NE)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS					
Placebo + letrozole 2.5mg	1/330 (0.3)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	2/334 (0.6)	NE (NE, NE)	0.580	1.94	(0.18, 21.44)
PSYCHIATRIC DISORDERS					
Placebo + letrozole 2.5mg	1/330 (0.3)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	1/334 (0.3)	NE (NE, NE)	0.991	0.98	(0.06, 15.73)
RENAL AND URINARY DISORDERS					
Placebo + letrozole 2.5mg	1/330 (0.3)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	2/334 (0.6)	NE (NE, NE)	0.787	1.39	(0.12, 15.68)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS					
Placebo + letrozole 2.5mg	1/330 (0.3)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	5/334 (1.5)	NE (NE, NE)	0.121	4.68	(0.55, 40.05)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS					
Placebo + letrozole 2.5mg	1/330 (0.3)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	5/334 (1.5)	NE (NE, NE)	0.142	4.38	(0.51, 37.62)
VASCULAR DISORDERS					
Placebo + letrozole 2.5mg	1/330 (0.3)	NE (NE, NE)			

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t4_08.sas@@/main/4 13FEB20:11:45 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 4-8 (Page 4 of 4)
Time to first adverse event leading to discontinuation by SOC and treatment
Safety Set

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	2/334 (0.6)	NE (NE, NE)	0.695	1.61	(0.15, 17.85)

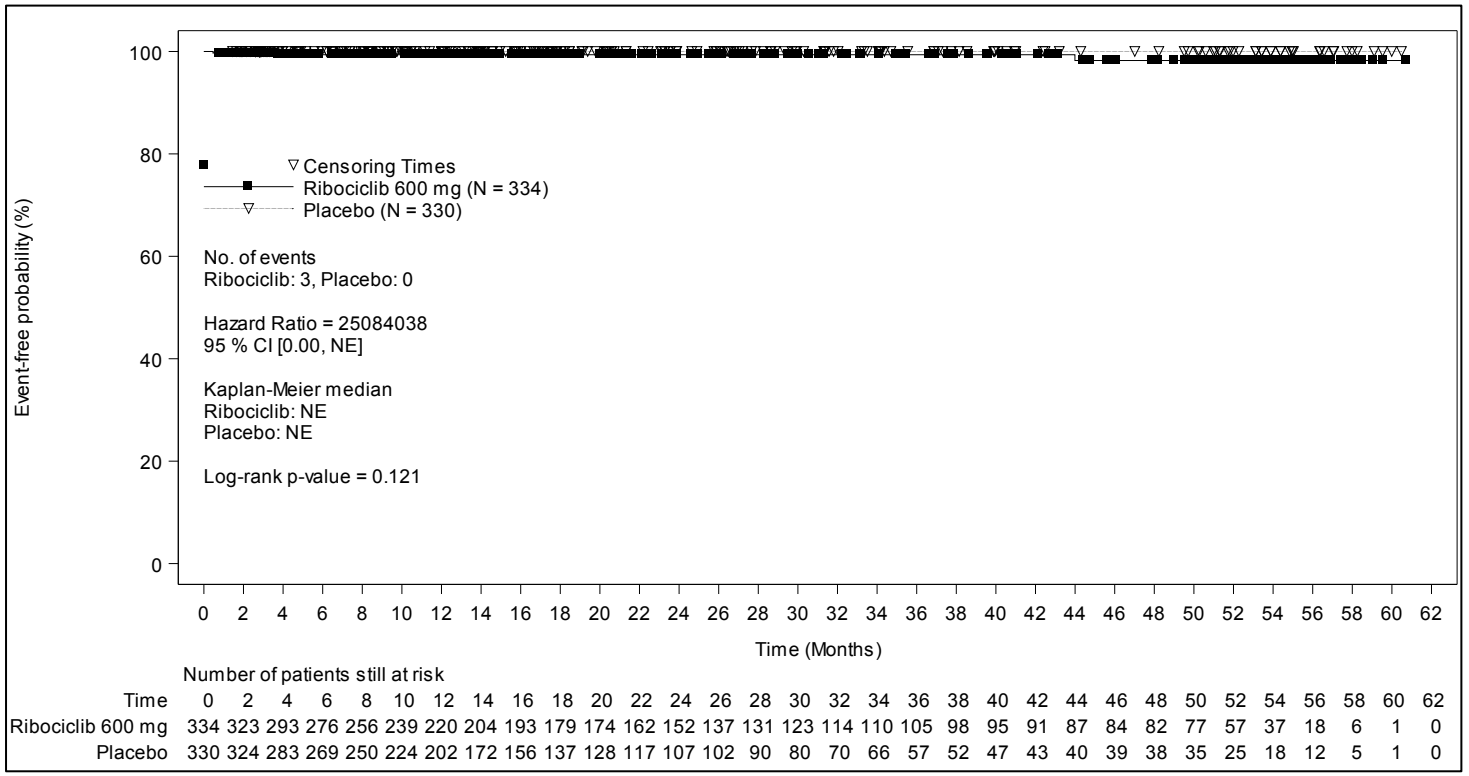
[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t4_08.sas@@/main/4 13FEB20:11:45 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-8
Kaplan-Meier plot of time to adverse event leading to discontinuation by SOC and treatment
Safety Set

SOC:BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS



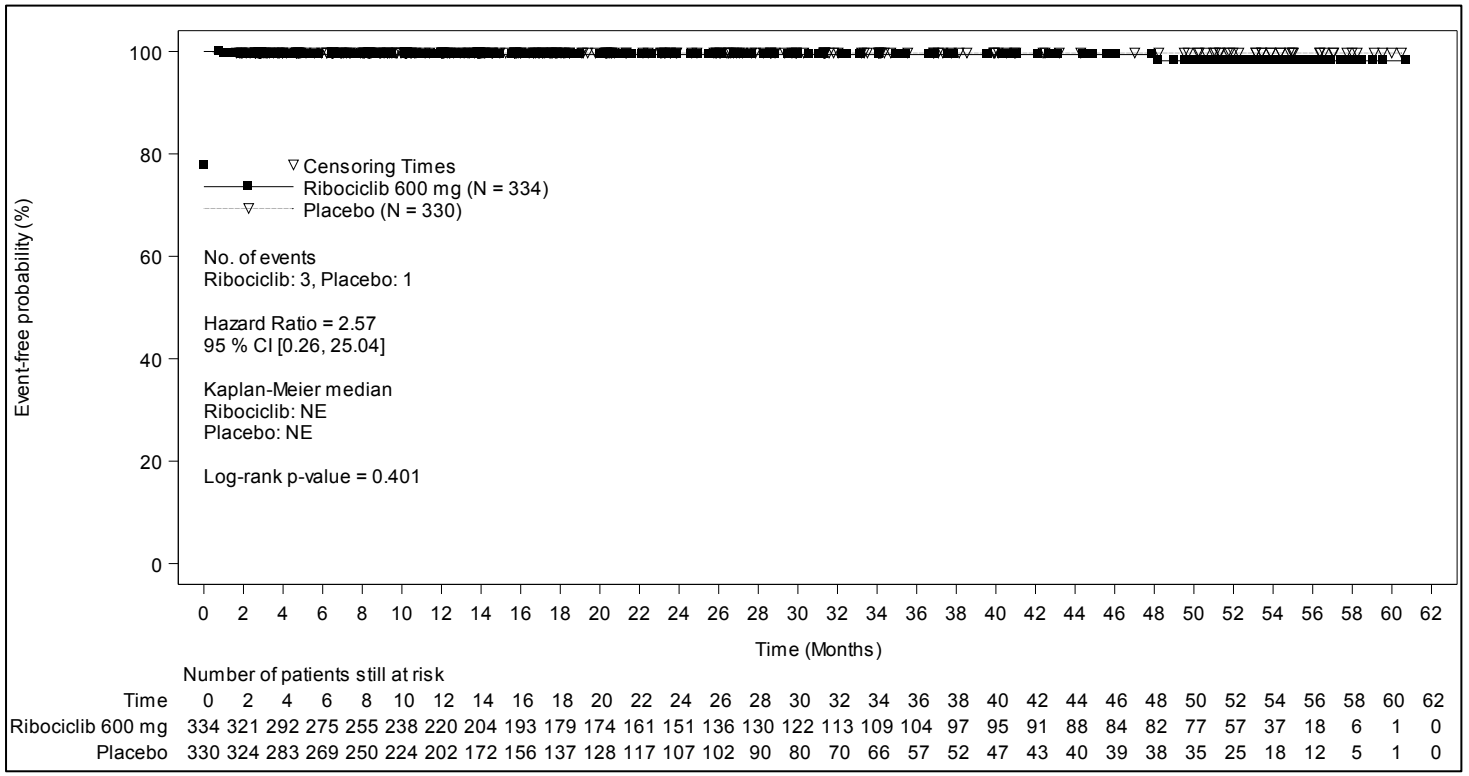
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_08.sas - 14FEB2020 05:56 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-8
Kaplan-Meier plot of time to adverse event leading to discontinuation by SOC and treatment
Safety Set

SOC:CARDIAC DISORDERS



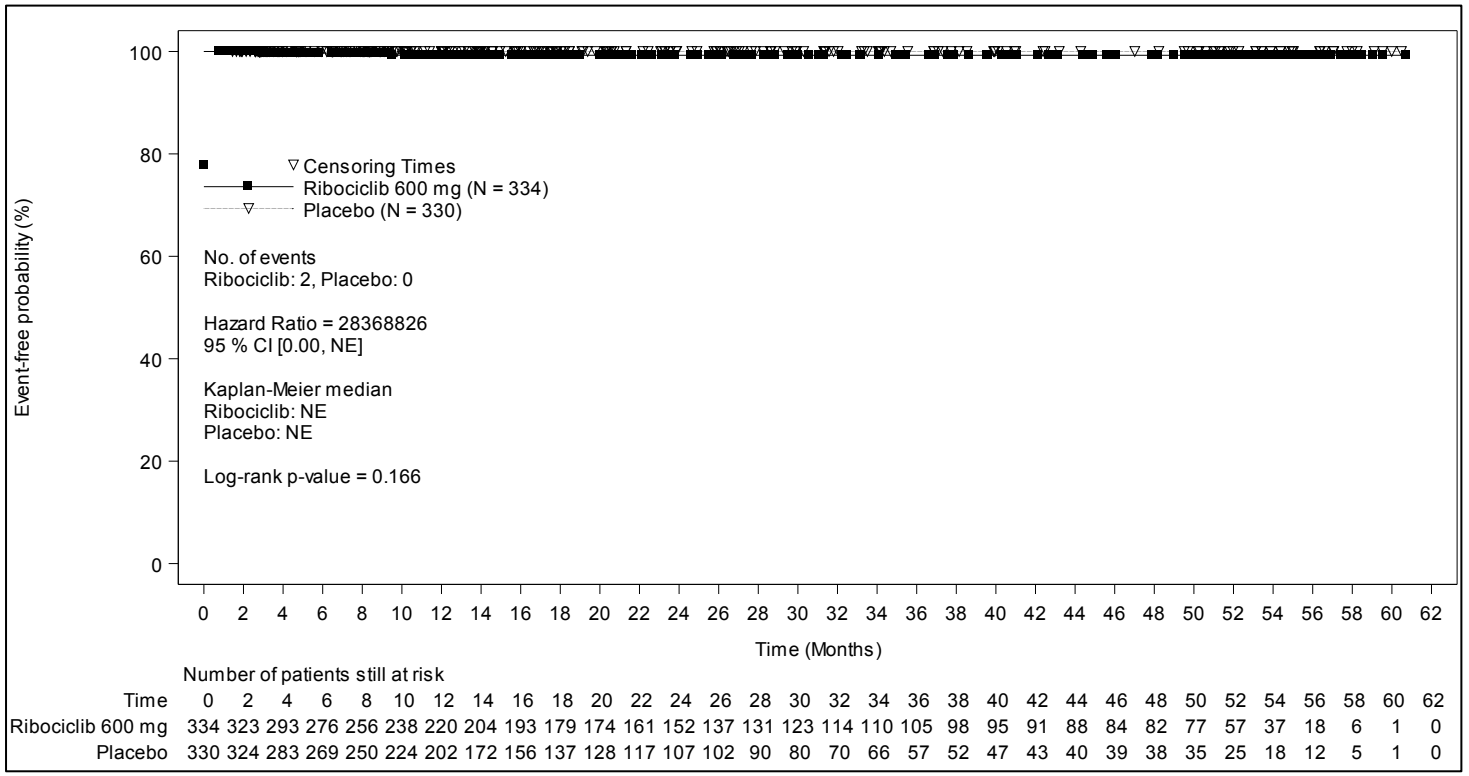
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_08.sas - 14FEB2020 05:56 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-8
Kaplan-Meier plot of time to adverse event leading to discontinuation by SOC and treatment
Safety Set

SOC:EYE DISORDERS



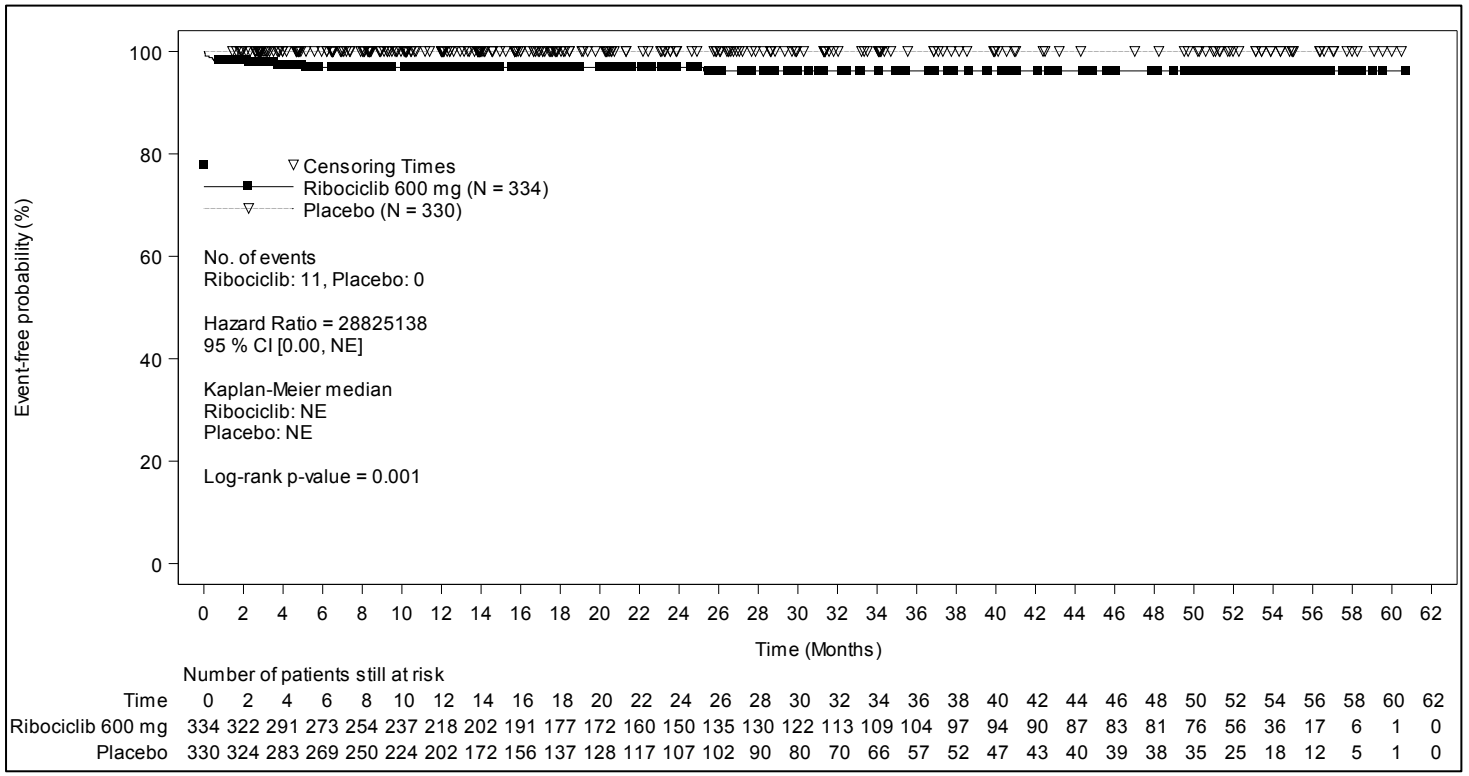
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_08.sas - 14FEB2020 05:56 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-8
Kaplan-Meier plot of time to adverse event leading to discontinuation by SOC and treatment
Safety Set

SOC:GASTROINTESTINAL DISORDERS



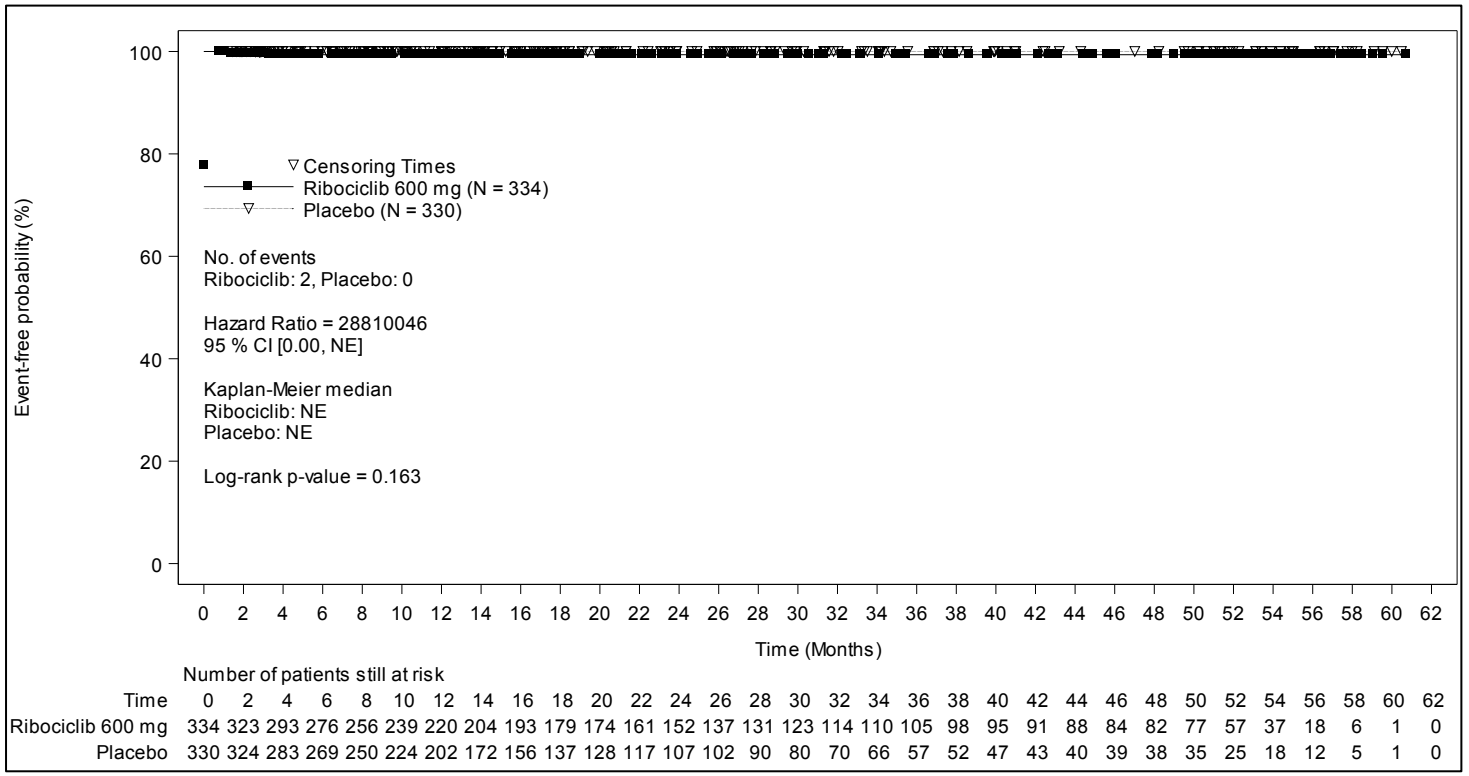
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_08.sas - 14FEB2020 05:56 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-8
Kaplan-Meier plot of time to adverse event leading to discontinuation by SOC and treatment
Safety Set

SOC:GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS



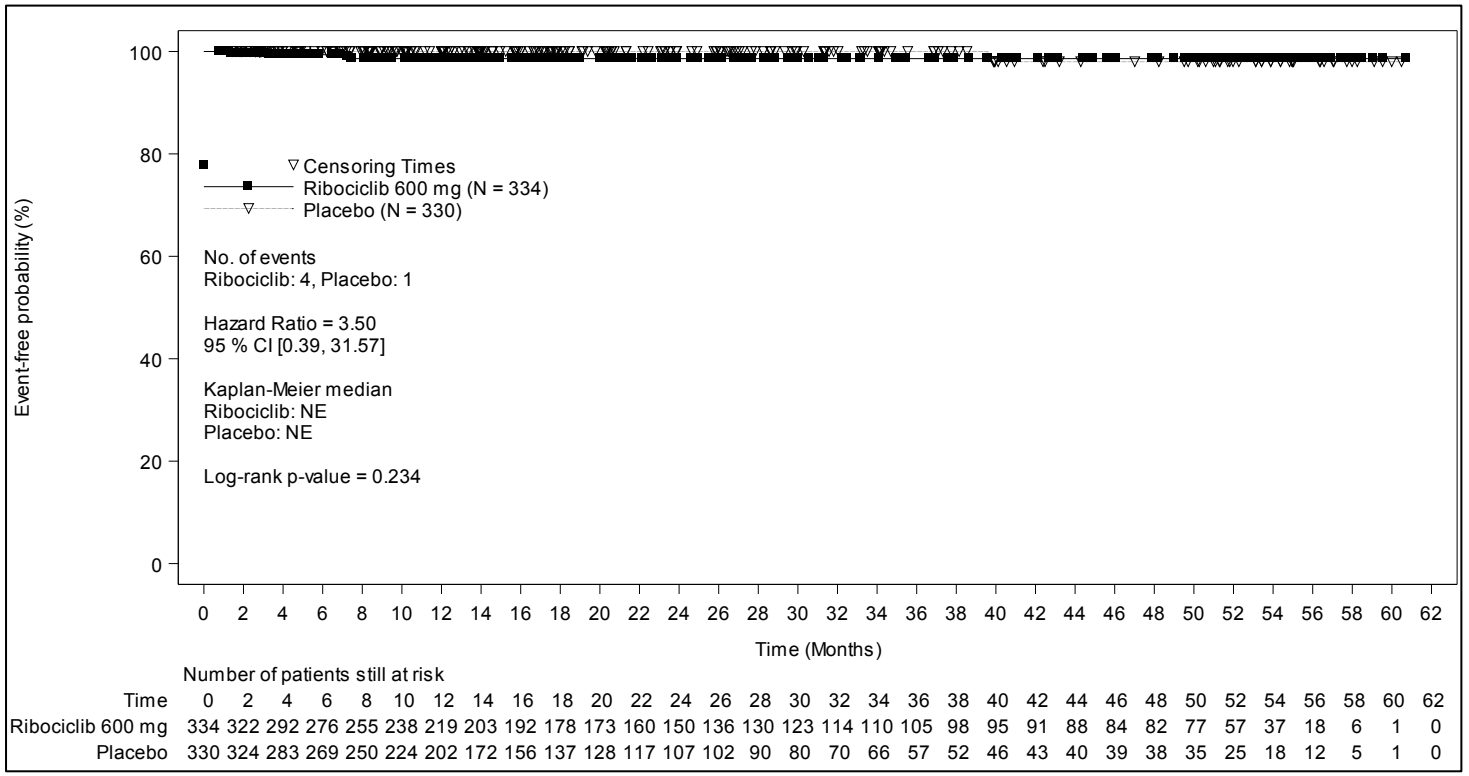
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_08.sas - 14FEB2020 05:56 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-8
Kaplan-Meier plot of time to adverse event leading to discontinuation by SOC and treatment
Safety Set

SOC:HEPATOBILIARY DISORDERS



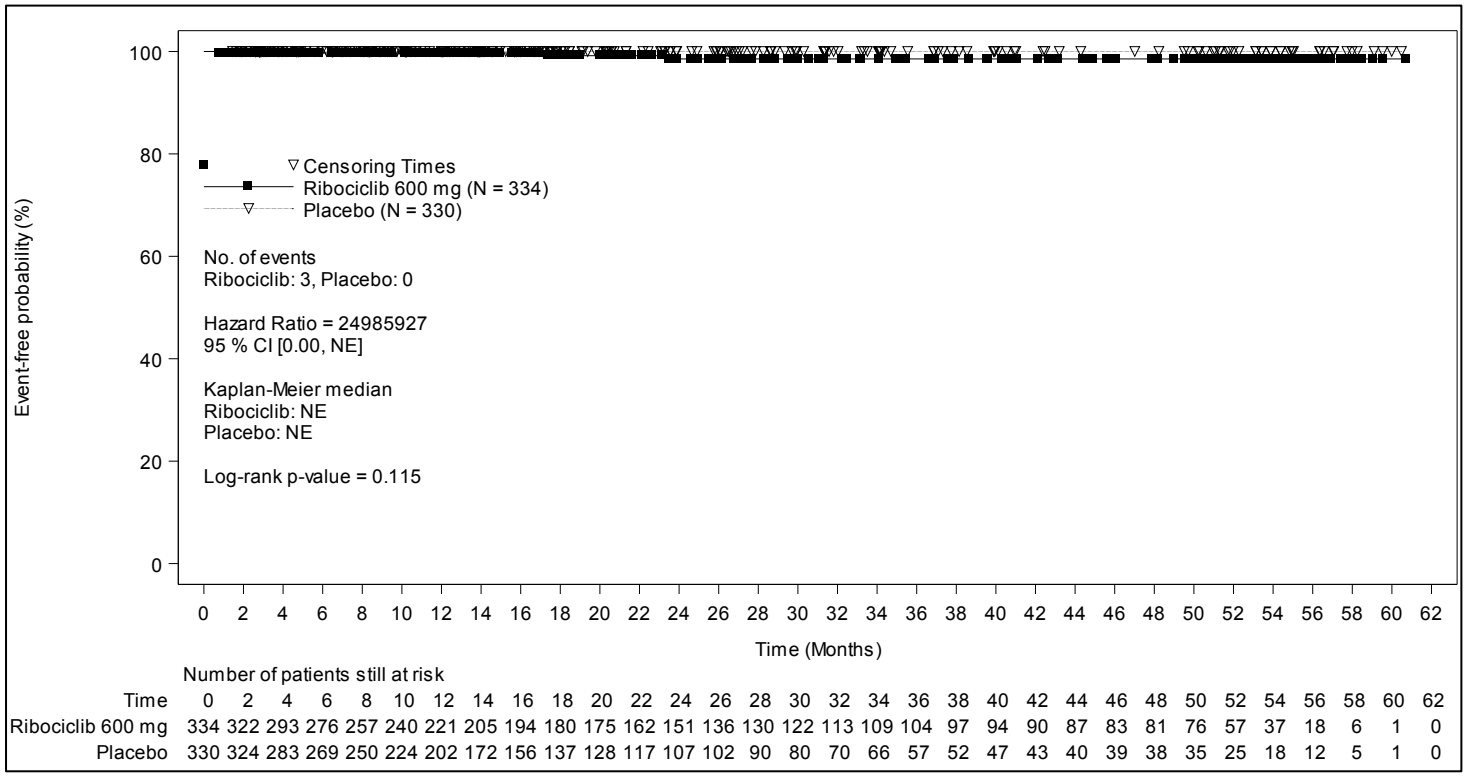
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_08.sas - 14FEB2020 05:56 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-8
Kaplan-Meier plot of time to adverse event leading to discontinuation by SOC and treatment
Safety Set

SOC:INFECTIONS AND INFESTATIONS



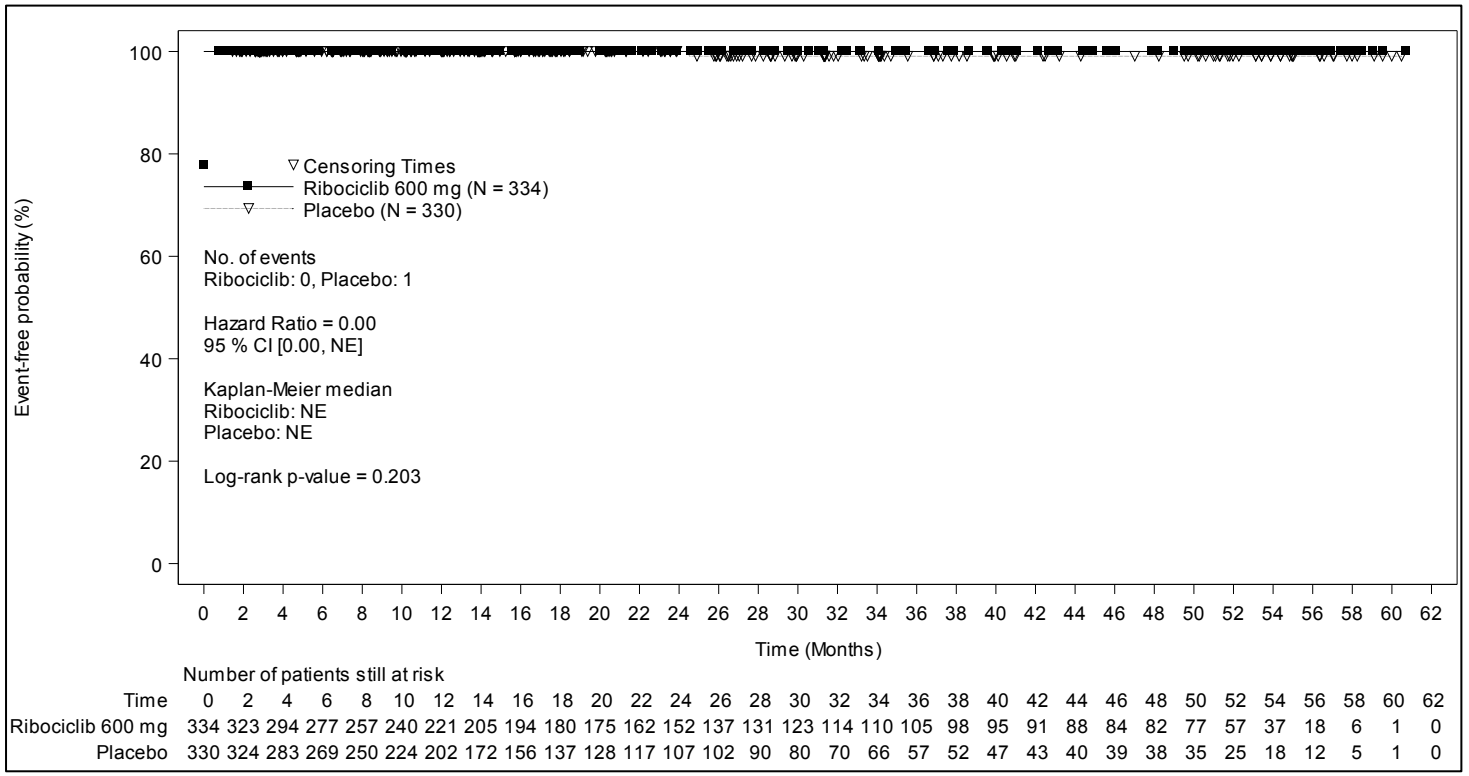
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_08.sas - 14FEB2020 05:56 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-8
Kaplan-Meier plot of time to adverse event leading to discontinuation by SOC and treatment
Safety Set

SOC:INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS



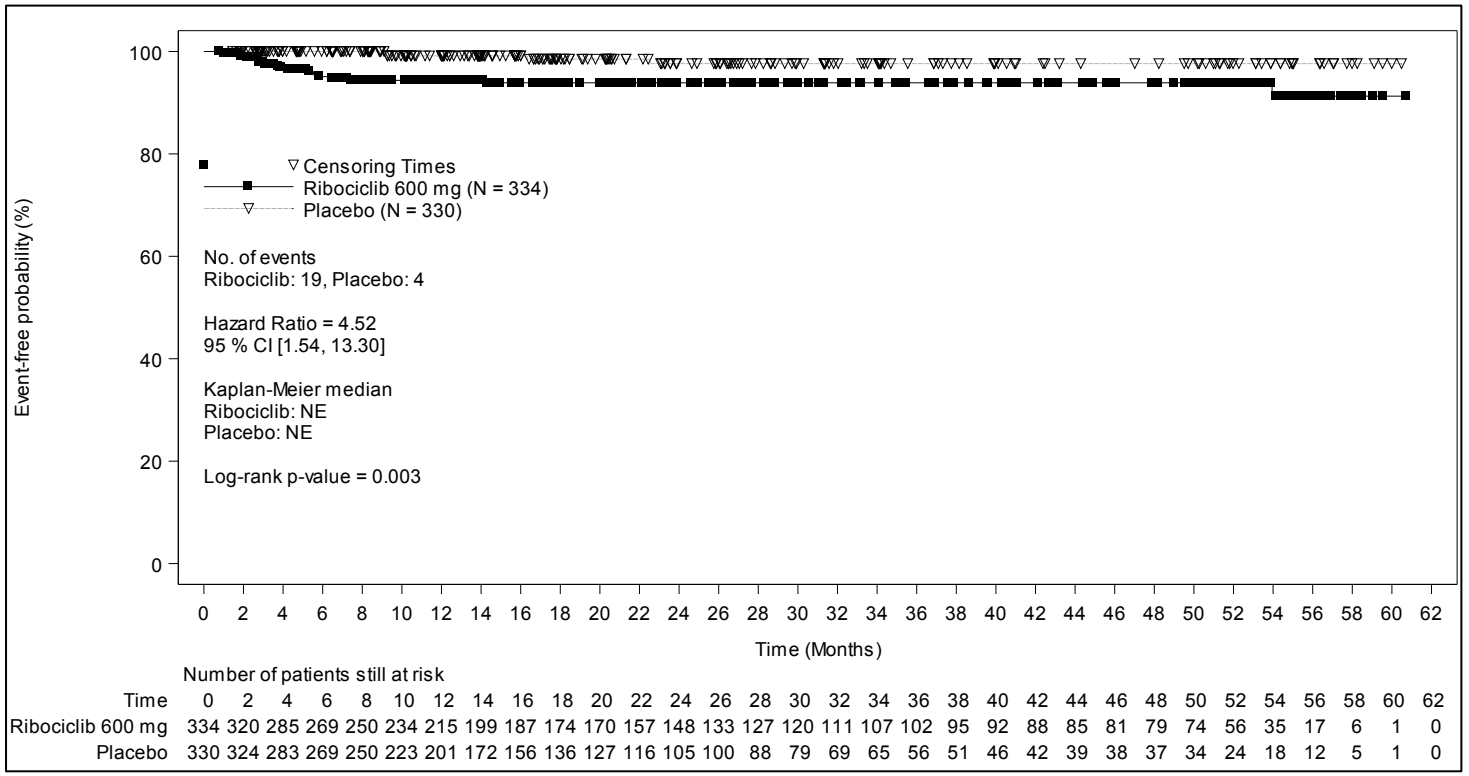
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_08.sas - 14FEB2020 05:56 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-8
Kaplan-Meier plot of time to adverse event leading to discontinuation by SOC and treatment
Safety Set

SOC:INVESTIGATIONS



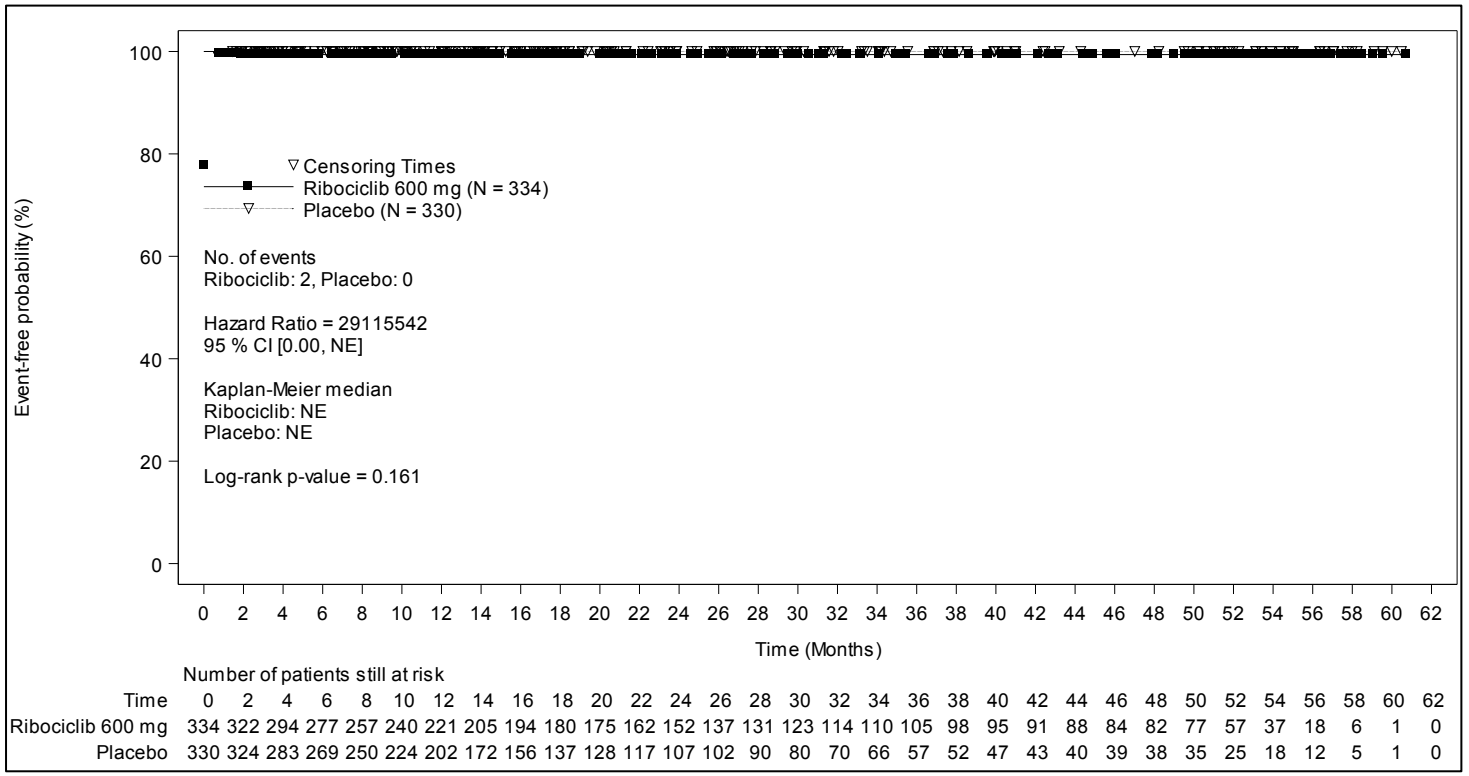
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_08.sas - 14FEB2020 05:56 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-8
Kaplan-Meier plot of time to adverse event leading to discontinuation by SOC and treatment
Safety Set

SOC:METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS



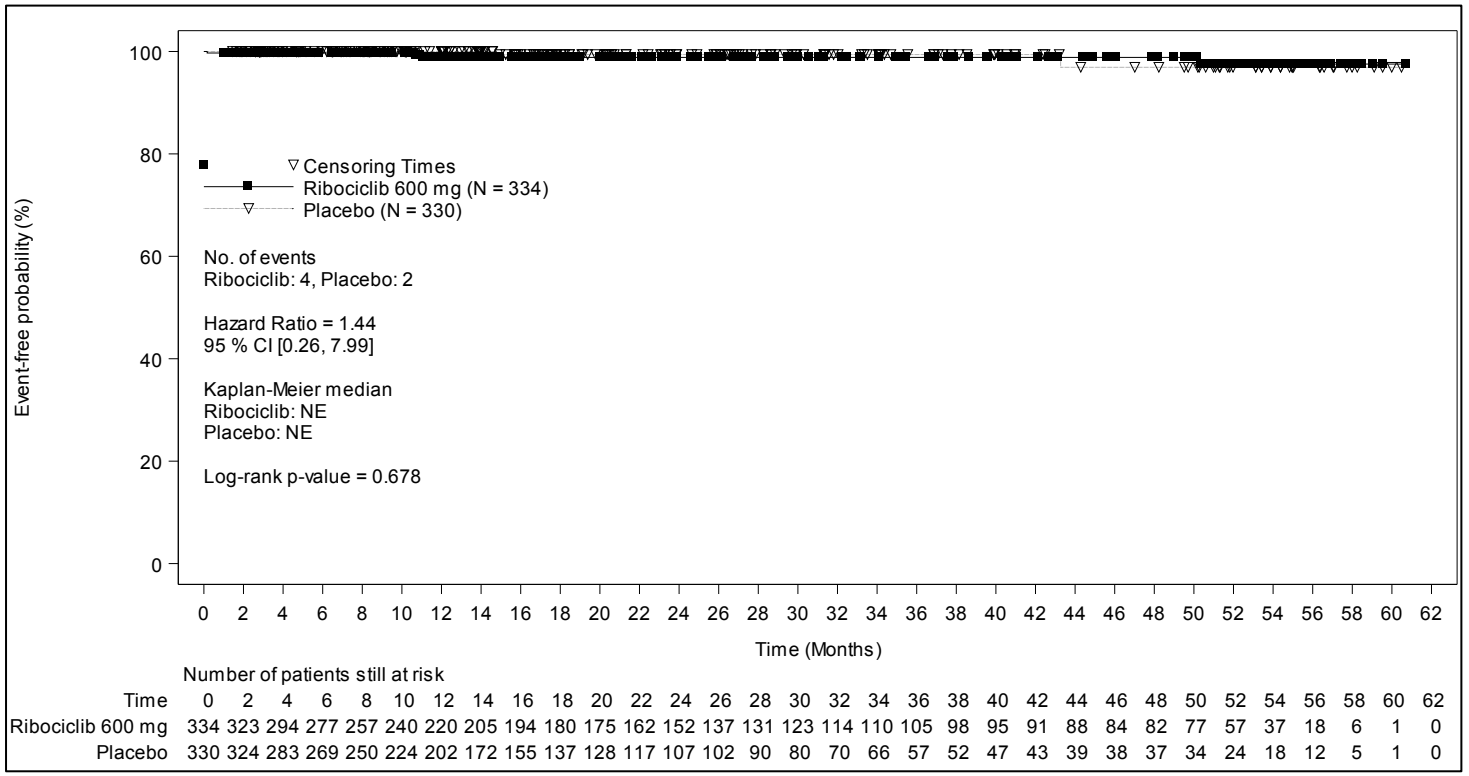
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_08.sas - 14FEB2020 05:56 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-8
Kaplan-Meier plot of time to adverse event leading to discontinuation by SOC and treatment
Safety Set

SOC:MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS



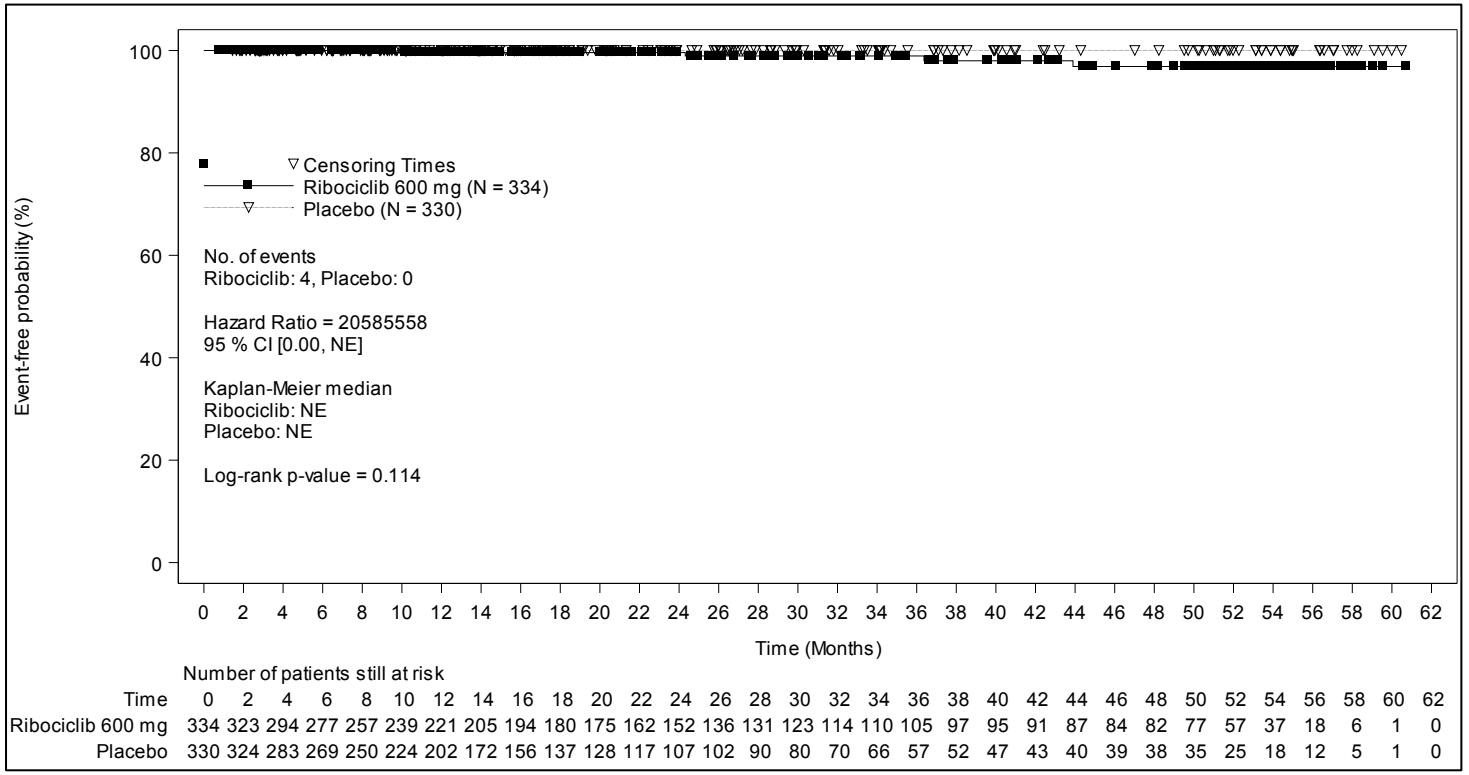
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_08.sas - 14FEB2020 05:56 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-8
Kaplan-Meier plot of time to adverse event leading to discontinuation by SOC and treatment
Safety Set

SOC:NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYCTS AND POLYPS)



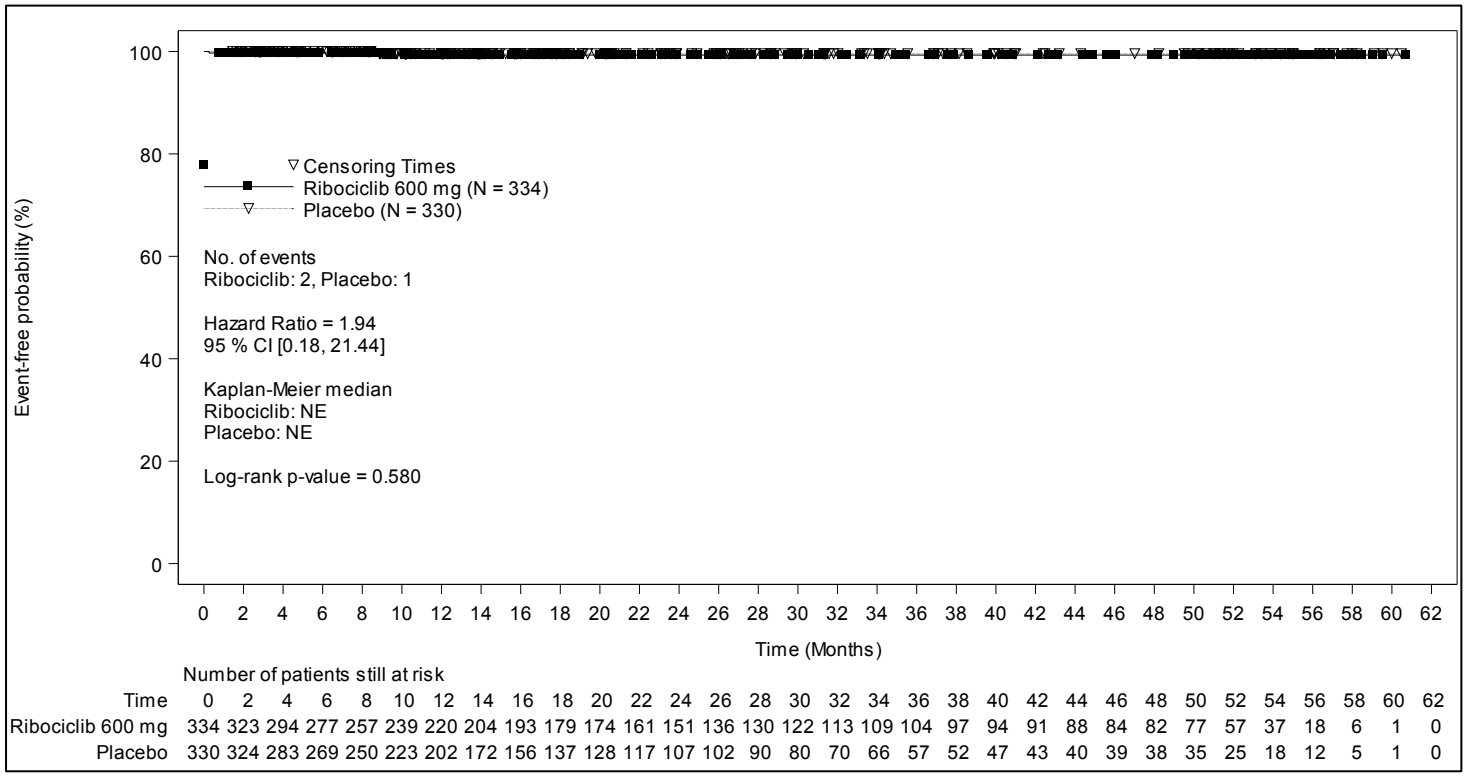
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_08.sas - 14FEB2020 05:56 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-8
Kaplan-Meier plot of time to adverse event leading to discontinuation by SOC and treatment
Safety Set

SOC:NERVOUS SYSTEM DISORDERS



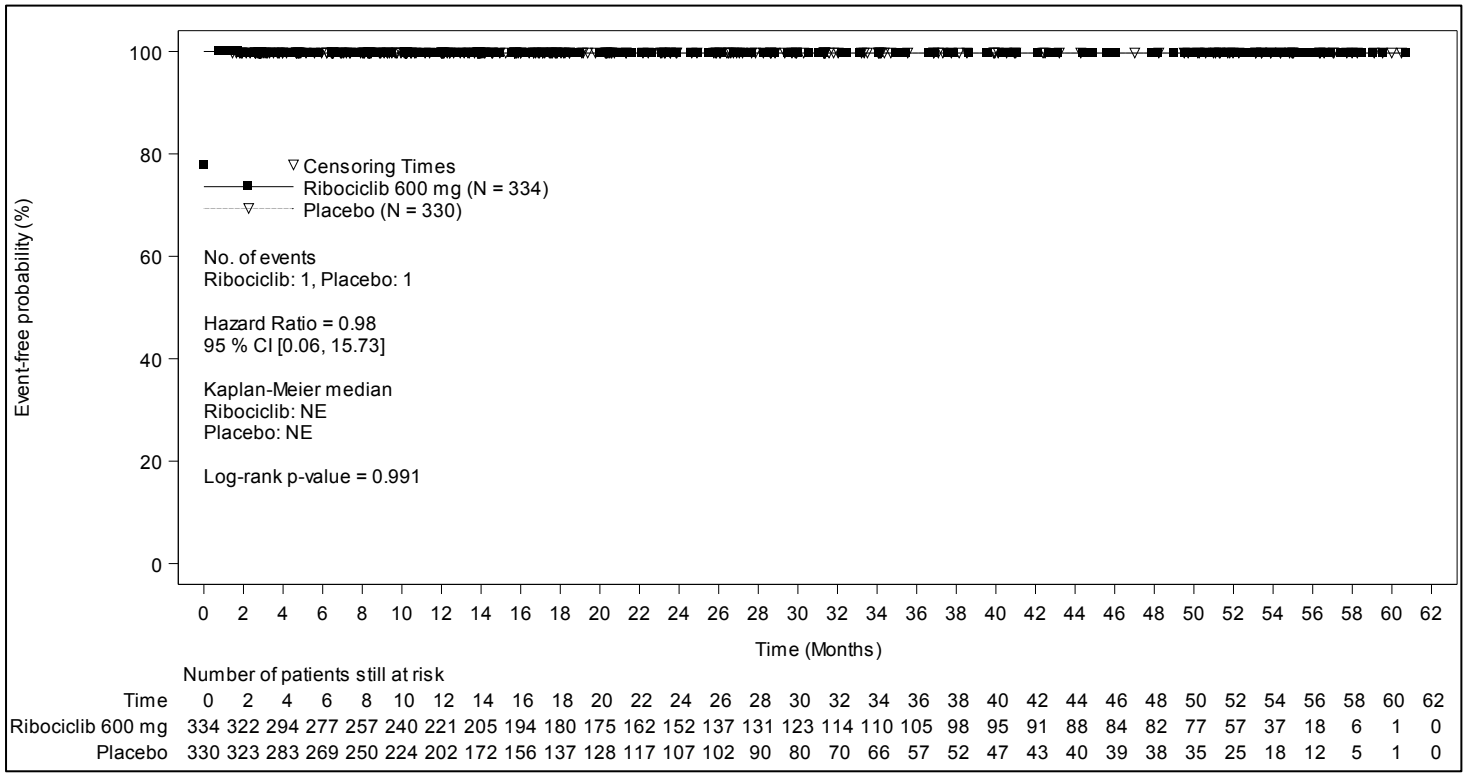
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_08.sas - 14FEB2020 05:56 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-8
Kaplan-Meier plot of time to adverse event leading to discontinuation by SOC and treatment
Safety Set

SOC:PSYCHIATRIC DISORDERS



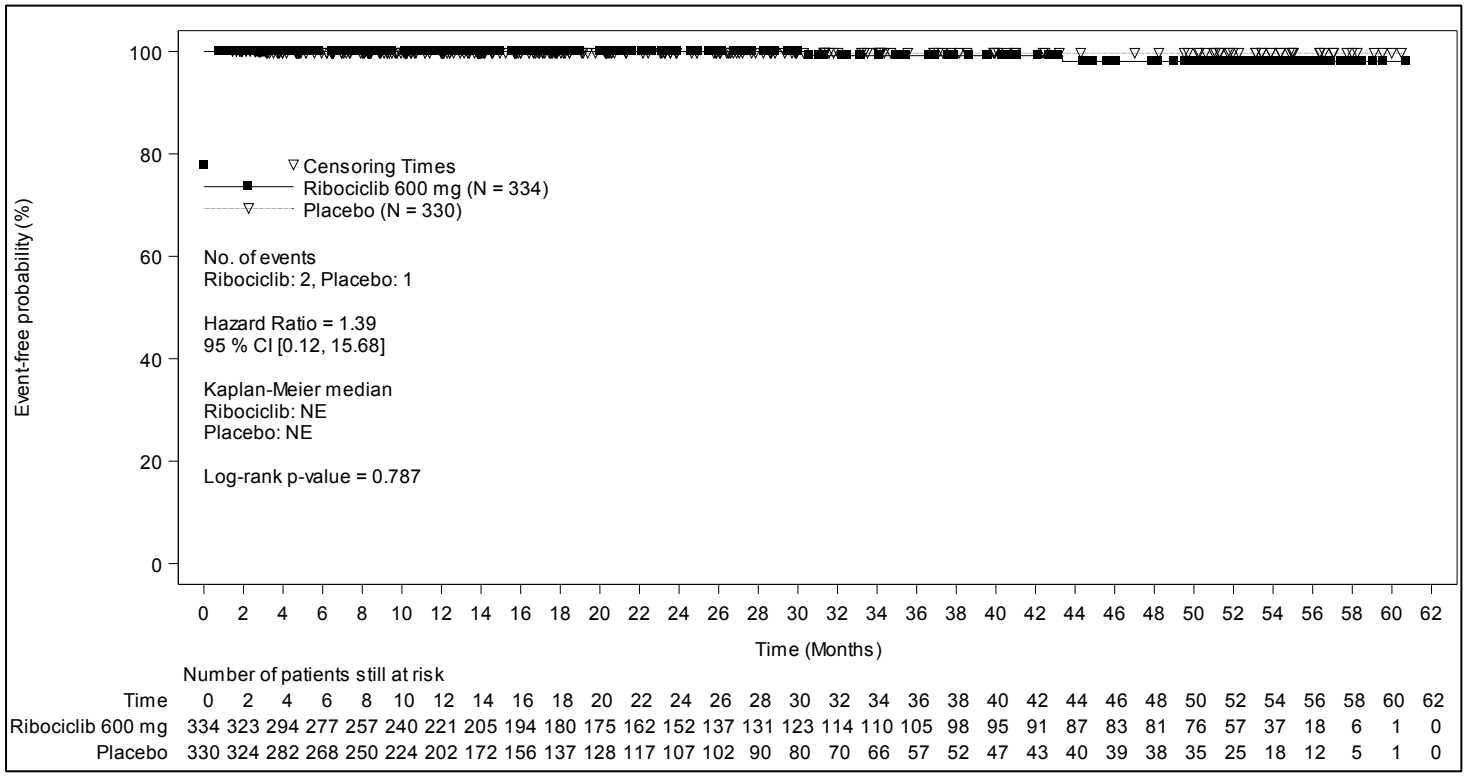
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_08.sas - 14FEB2020 05:56 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-8
Kaplan-Meier plot of time to adverse event leading to discontinuation by SOC and treatment
Safety Set

SOC:RENAL AND URINARY DISORDERS



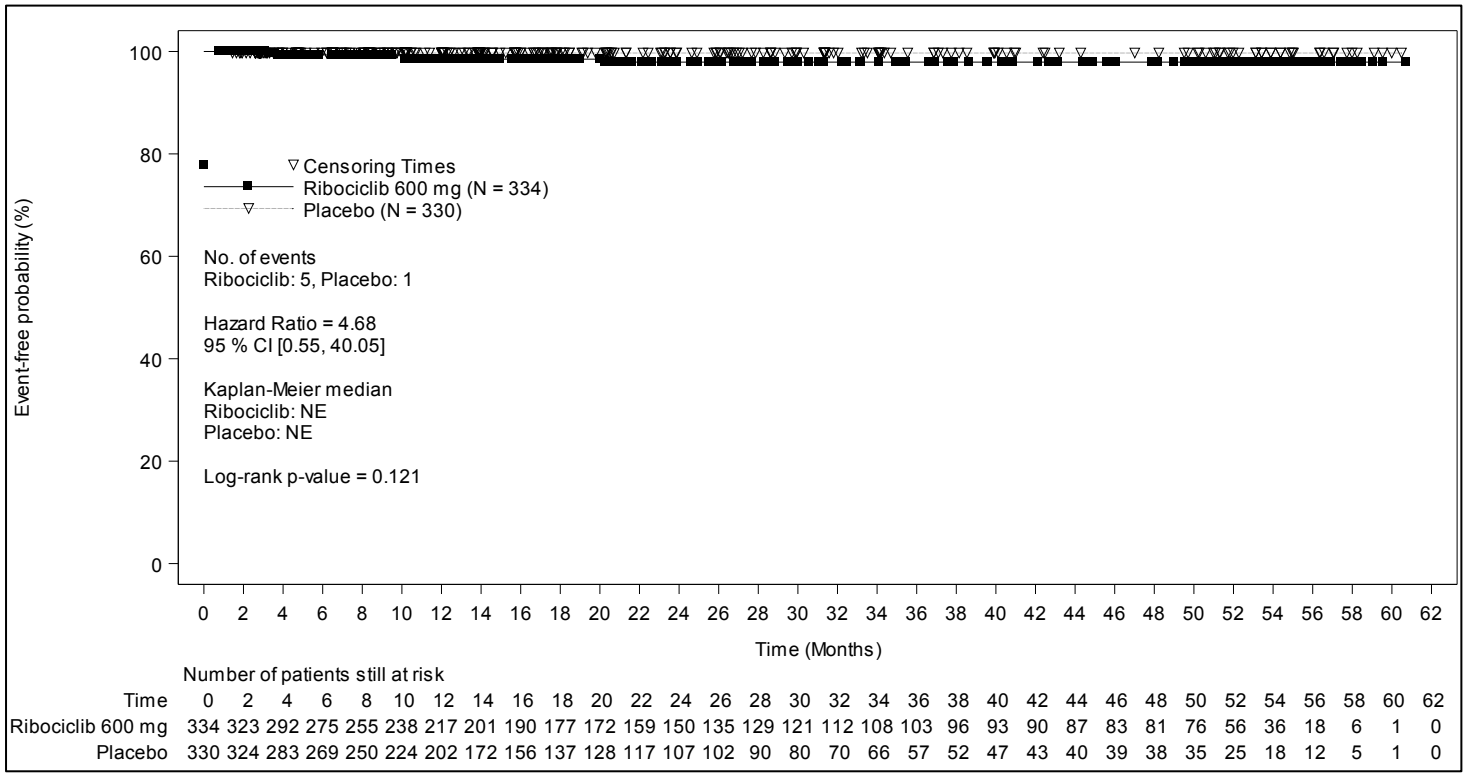
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_08.sas - 14FEB2020 05:56 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-8
Kaplan-Meier plot of time to adverse event leading to discontinuation by SOC and treatment
Safety Set

SOC:RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS



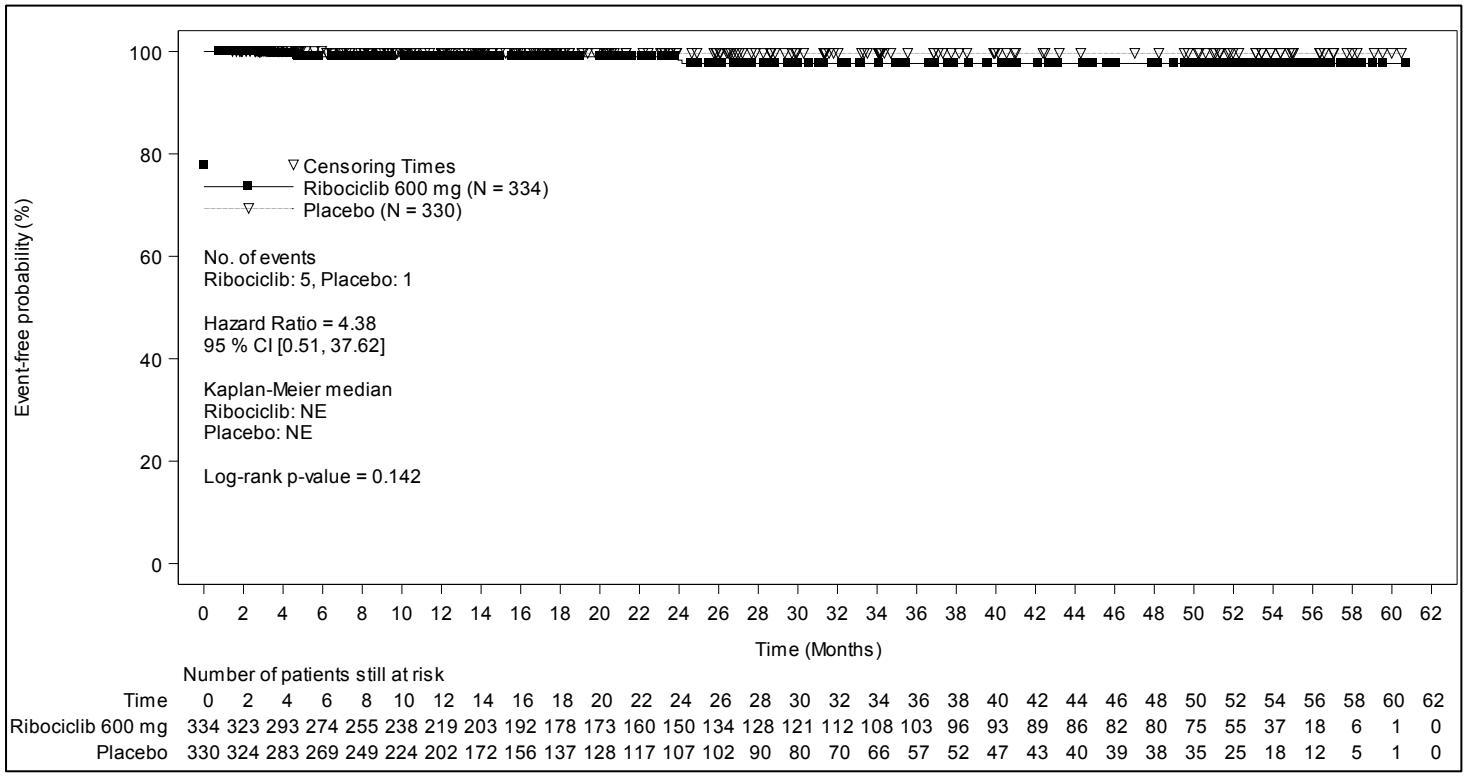
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_08.sas - 14FEB2020 05:56 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-8
Kaplan-Meier plot of time to adverse event leading to discontinuation by SOC and treatment
Safety Set

SOC:SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS



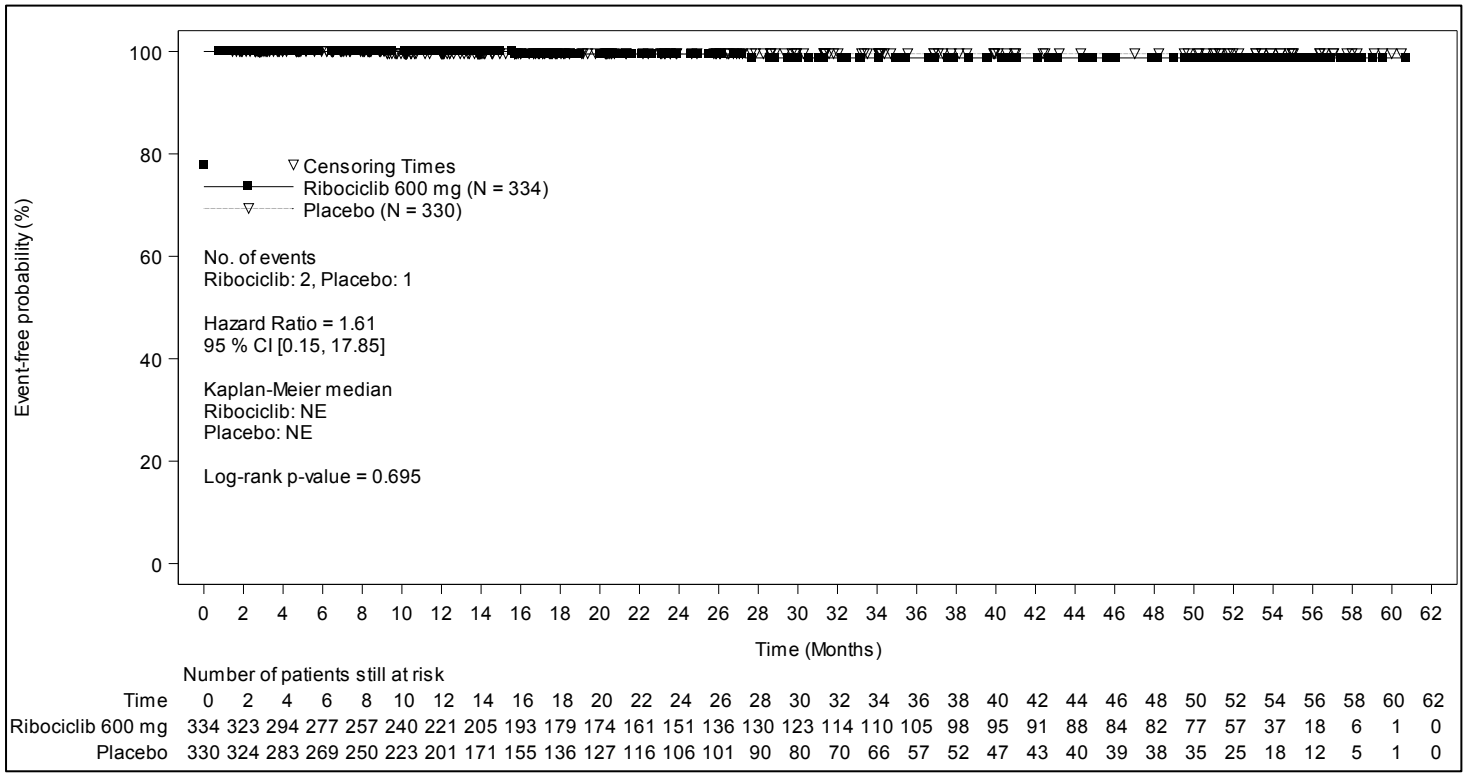
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_08.sas - 14FEB2020 05:56 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-8
Kaplan-Meier plot of time to adverse event leading to discontinuation by SOC and treatment
Safety Set

SOC:VASCULAR DISORDERS



Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_08.sas - 14FEB2020 05:56 Final

Anhang 4-G.4.2: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten nach MedDRA SOC - Subgruppenanalysen

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.3-8 (Page 1 of 2)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first adverse event leading to discontinuation by SOC with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

SOC : Gastrointestinal Disorders

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value(1)
Treatment Vs Age (< 65 years and >= 65 years)	0.999
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement(Yes vs. No)	1.000
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	1.000
Treatment Vs Baseline ECOG performance status(0 vs 1)	1.000
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	1.000
Treatment Vs Region (Europe,North America,Asia,Latin America and other)	1.000

(1) Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_3_8.sas@@/main/2 07NOV19:07:40 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.3-8 (Page 2 of 2)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first adverse event leading to discontinuation by SOC with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

SOC : Investigations

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value(1)
Treatment Vs Age (< 65 years and >= 65 years)	0.991
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement(Yes vs. No)	0.366
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.395
Treatment Vs Baseline ECOG performance status(0 vs 1)	0.365
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.992
Treatment Vs Region (Europe,North America,Asia,Latin America and other)	0.800

(1) Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_3_8.sas@@/main/2 07NOV19:07:40 Final

Anhang 4-G.5: Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA PT

Anhang 4-G.5.1: Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA PT – Ergebnisse

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 4-9 (Page 1 of 21)
Time to first adverse event by PT and treatment
Safety Set

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
Abdominal distension					
Placebo + letrozole 2.5mg	11/330 (3.3)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	10/334 (3.0)	NE (NE, NE)	0.584	0.79	(0.33, 1.86)
Abdominal pain					
Placebo + letrozole 2.5mg	31/330 (9.4)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	46/334 (13.8)	NE (NE, NE)	0.203	1.35	(0.85, 2.13)
Abdominal pain upper					
Placebo + letrozole 2.5mg	21/330 (6.4)	NE (57.26, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	29/334 (8.7)	NE (NE, NE)	0.392	1.28	(0.73, 2.25)
Alanine aminotransferase increased					
Placebo + letrozole 2.5mg	20/330 (6.1)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	66/334 (19.8)	NE (NE, NE)	< 0.001	3.13	(1.90, 5.17)
Alopecia					
Placebo + letrozole 2.5mg	55/330 (16.7)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	117/334 (35.0)	NE (35.09, NE)	< 0.001	2.28	(1.66, 3.15)
Anaemia					
Placebo + letrozole 2.5mg	23/330 (7.0)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	74/334 (22.2)	NE (NE, NE)	< 0.001	3.27	(2.05, 5.23)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.
[d]Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t4_09.sas@@/main/8 29JAN20:07:42 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 4-9 (Page 2 of 21)
Time to first adverse event by PT and treatment
Safety Set

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
Anxiety					
Placebo + letrozole 2.5mg	28/330 (8.5)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	41/334 (12.3)	NE (NE, NE)	0.296	1.29	(0.80, 2.10)
Arthralgia					
Placebo + letrozole 2.5mg	116/330 (35.2)	33.97 (24.34, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	121/334 (36.2)	36.93 (25.66, NE)	0.298	0.87	(0.68, 1.13)
Aspartate aminotransferase increased					
Placebo + letrozole 2.5mg	21/330 (6.4)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	65/334 (19.5)	NE (NE, NE)	< 0.001	2.86	(1.74, 4.68)
Asthenia					
Placebo + letrozole 2.5mg	48/330 (14.5)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	47/334 (14.1)	NE (NE, NE)	0.704	0.92	(0.62, 1.38)
Back pain					
Placebo + letrozole 2.5mg	73/330 (22.1)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	87/334 (26.0)	NE (NE, NE)	0.630	1.08	(0.79, 1.47)
Blood alkaline phosphatase increased					
Placebo + letrozole 2.5mg	20/330 (6.1)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	22/334 (6.6)	NE (NE, NE)	0.879	0.95	(0.52, 1.75)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.
[d]Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t4_09.sas@@/main/8 29JAN20:07:42 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 4-9 (Page 3 of 21)
Time to first adverse event by PT and treatment
Safety Set

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
Blood creatinine increased					
Placebo + letrozole 2.5mg	8/330 (2.4)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	34/334 (10.2)	NE (NE, NE)	< 0.001	3.79	(1.75, 8.21)
Blood lactate dehydrogenase increased					
Placebo + letrozole 2.5mg	6/330 (1.8)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	10/334 (3.0)	NE (NE, NE)	0.483	1.44	(0.52, 3.97)
Bone pain					
Placebo + letrozole 2.5mg	43/330 (13.0)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	40/334 (12.0)	NE (NE, NE)	0.292	0.79	(0.51, 1.22)
Breast pain					
Placebo + letrozole 2.5mg	22/330 (6.7)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	20/334 (6.0)	NE (NE, NE)	0.541	0.83	(0.45, 1.52)
Bronchitis					
Placebo + letrozole 2.5mg	17/330 (5.2)	NE (57.33, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	24/334 (7.2)	NE (57.33, NE)	0.653	1.15	(0.62, 2.16)
Cataract					
Placebo + letrozole 2.5mg	4/330 (1.2)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	14/334 (4.2)	NE (NE, NE)	0.093	2.53	(0.82, 7.75)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.
[d]Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t4_09.sas@@/main/8 29JAN20:07:42 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 4-9 (Page 4 of 21)
Time to first adverse event by PT and treatment
Safety Set

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
Chills					
Placebo + letrozole 2.5mg	10/330 (3.0)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	15/334 (4.5)	NE (NE, NE)	0.457	1.36	(0.61, 3.03)
Conjunctivitis					
Placebo + letrozole 2.5mg	5/330 (1.5)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	18/334 (5.4)	NE (NE, NE)	0.019	3.11	(1.15, 8.40)
Constipation					
Placebo + letrozole 2.5mg	73/330 (22.1)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	98/334 (29.3)	NE (NE, NE)	0.053	1.35	(1.00, 1.83)
Contusion					
Placebo + letrozole 2.5mg	3/330 (0.9)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	13/334 (3.9)	NE (NE, NE)	0.036	3.53	(1.00, 12.43)
Cough					
Placebo + letrozole 2.5mg	82/330 (24.8)	54.31 (39.95, 56.15)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	87/334 (26.0)	NE (NE, NE)	0.731	0.95	(0.70, 1.28)
Cystitis					
Placebo + letrozole 2.5mg	5/330 (1.5)	NE (NE, NE)			

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.
[d]Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t4_09.sas@@/main/8 29JAN20:07:42 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 4-9 (Page 5 of 21)
Time to first adverse event by PT and treatment
Safety Set

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	12/334 (3.6)	NE (NE, NE)	0.130	2.20	(0.77, 6.25)
Decreased appetite					
Placebo + letrozole 2.5mg	59/330 (17.9)	NE (57.46, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	73/334 (21.9)	NE (NE, NE)	0.314	1.19	(0.85, 1.68)
Dehydration					
Placebo + letrozole 2.5mg	4/330 (1.2)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	14/334 (4.2)	NE (NE, NE)	0.030	3.21	(1.06, 9.79)
Depression					
Placebo + letrozole 2.5mg	28/330 (8.5)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	33/334 (9.9)	NE (NE, NE)	0.896	1.03	(0.62, 1.72)
Diarrhoea					
Placebo + letrozole 2.5mg	86/330 (26.1)	55.85 (49.87, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	136/334 (40.7)	39.95 (25.23, NE)	< 0.001	1.69	(1.29, 2.22)
Dizziness					
Placebo + letrozole 2.5mg	51/330 (15.5)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	58/334 (17.4)	NE (57.26, NE)	0.922	1.02	(0.70, 1.49)
Dry eye					

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.
[d]Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t4_09.sas@@/main/8 29JAN20:07:42 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 4-9 (Page 6 of 21)
Time to first adverse event by PT and treatment
Safety Set

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
Placebo + letrozole 2.5mg	11/330 (3.3)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	26/334 (7.8)	NE (NE, NE)	0.031	2.14	(1.05, 4.33)
Dry mouth					
Placebo + letrozole 2.5mg	36/330 (10.9)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	48/334 (14.4)	NE (NE, NE)	0.476	1.17	(0.76, 1.81)
Dry skin					
Placebo + letrozole 2.5mg	12/330 (3.6)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	34/334 (10.2)	NE (NE, NE)	0.002	2.72	(1.41, 5.26)
Dysgeusia					
Placebo + letrozole 2.5mg	14/330 (4.2)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	20/334 (6.0)	NE (NE, NE)	0.406	1.34	(0.67, 2.65)
Dyspepsia					
Placebo + letrozole 2.5mg	25/330 (7.6)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	37/334 (11.1)	NE (NE, NE)	0.466	1.21	(0.72, 2.02)
Dysphagia					
Placebo + letrozole 2.5mg	6/330 (1.8)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	11/334 (3.3)	NE (NE, NE)	0.306	1.67	(0.62, 4.55)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.
[d]Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t4_09.sas@@/main/8 29JAN20:07:42 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 4-9 (Page 7 of 21)
Time to first adverse event by PT and treatment
Safety Set

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
Dyspnoea					
Placebo + letrozole 2.5mg	41/330 (12.4)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	52/334 (15.6)	NE (NE, NE)	0.523	1.14	(0.76, 1.73)
Dyspnoea exertional					
Placebo + letrozole 2.5mg	12/330 (3.6)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	9/334 (2.7)	NE (NE, NE)	0.243	0.60	(0.25, 1.43)
Dysuria					
Placebo + letrozole 2.5mg	11/330 (3.3)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	7/334 (2.1)	NE (NE, NE)	0.217	0.55	(0.21, 1.43)
Electrocardiogram QT prolonged					
Placebo + letrozole 2.5mg	5/330 (1.5)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	17/334 (5.1)	NE (NE, NE)	0.013	3.30	(1.21, 8.94)
Epistaxis					
Placebo + letrozole 2.5mg	10/330 (3.0)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	16/334 (4.8)	NE (NE, NE)	0.328	1.48	(0.67, 3.28)
Erythema					
Placebo + letrozole 2.5mg	6/330 (1.8)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	24/334 (7.2)	NE (NE, NE)	0.003	3.63	(1.48, 8.90)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.
[d]Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t4_09.sas@@/main/8 29JAN20:07:42 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 4-9 (Page 8 of 21)
Time to first adverse event by PT and treatment
Safety Set

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
Fall					
Placebo + letrozole 2.5mg	6/330 (1.8)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	14/334 (4.2)	NE (NE, NE)	0.173	1.93	(0.74, 5.05)
Fatigue					
Placebo + letrozole 2.5mg	116/330 (35.2)	43.53 (33.61, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	143/334 (42.8)	31.54 (19.84, NE)	0.109	1.22	(0.96, 1.56)
Flank pain					
Placebo + letrozole 2.5mg	7/330 (2.1)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	14/334 (4.2)	NE (NE, NE)	0.209	1.78	(0.72, 4.42)
Flatulence					
Placebo + letrozole 2.5mg	13/330 (3.9)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	11/334 (3.3)	NE (NE, NE)	0.498	0.76	(0.34, 1.70)
Gamma-glutamyltransferase increased					
Placebo + letrozole 2.5mg	4/330 (1.2)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	10/334 (3.0)	NE (NE, NE)	0.138	2.35	(0.73, 7.52)
Gastrooesophageal reflux disease					
Placebo + letrozole 2.5mg	14/330 (4.2)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	16/334 (4.8)	NE (NE, NE)	0.830	0.92	(0.45, 1.90)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.
[d]Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t4_09.sas@@/main/8 29JAN20:07:42 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 4-9 (Page 9 of 21)
Time to first adverse event by PT and treatment
Safety Set

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
General physical health deterioration					
Placebo + letrozole 2.5mg	1/330 (0.3)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	10/334 (3.0)	NE (NE, NE)	0.009	9.49	(1.21, 74.19)
Gingival pain					
Placebo + letrozole 2.5mg	2/330 (0.6)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	10/334 (3.0)	NE (NE, NE)	0.042	4.25	(0.93, 19.45)
Headache					
Placebo + letrozole 2.5mg	76/330 (23.0)	NE (44.35, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	96/334 (28.7)	NE (57.23, NE)	0.334	1.16	(0.86, 1.57)
Hot flush					
Placebo + letrozole 2.5mg	87/330 (26.4)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	84/334 (25.1)	NE (NE, NE)	0.497	0.90	(0.67, 1.22)
Hypercholesterolaemia					
Placebo + letrozole 2.5mg	10/330 (3.0)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	11/334 (3.3)	NE (NE, NE)	0.909	0.95	(0.40, 2.25)
Hyperglycaemia					
Placebo + letrozole 2.5mg	24/330 (7.3)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	29/334 (8.7)	NE (NE, NE)	0.887	1.04	(0.60, 1.79)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.
[d]Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t4_09.sas@@/main/8 29JAN20:07:42 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 4-9 (Page 10 of 21)
Time to first adverse event by PT and treatment
Safety Set

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
Hypertension					
Placebo + letrozole 2.5mg	68/330 (20.6)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	68/334 (20.4)	NE (NE, NE)	0.411	0.87	(0.62, 1.22)
Hypertriglyceridaemia					
Placebo + letrozole 2.5mg	17/330 (5.2)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	17/334 (5.1)	NE (NE, NE)	0.702	0.88	(0.45, 1.72)
Hypocalcaemia					
Placebo + letrozole 2.5mg	6/330 (1.8)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	21/334 (6.3)	NE (NE, NE)	0.005	3.37	(1.36, 8.37)
Hypokalaemia					
Placebo + letrozole 2.5mg	12/330 (3.6)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	25/334 (7.5)	NE (NE, NE)	0.081	1.83	(0.92, 3.66)
Hypophosphataemia					
Placebo + letrozole 2.5mg	3/330 (0.9)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	11/334 (3.3)	NE (NE, NE)	0.035	3.61	(1.01, 12.93)
Hypotension					
Placebo + letrozole 2.5mg	12/330 (3.6)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	9/334 (2.7)	NE (NE, NE)	0.230	0.59	(0.25, 1.41)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.
[d]Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t4_09.sas@@/main/8 29JAN20:07:42 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 4-9 (Page 11 of 21)
Time to first adverse event by PT and treatment
Safety Set

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
Influenza					
Placebo + letrozole 2.5mg	19/330 (5.8)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	25/334 (7.5)	NE (NE, NE)	0.778	1.09	(0.60, 1.99)
Influenza like illness					
Placebo + letrozole 2.5mg	22/330 (6.7)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	23/334 (6.9)	NE (NE, NE)	0.710	0.89	(0.50, 1.61)
Insomnia					
Placebo + letrozole 2.5mg	46/330 (13.9)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	54/334 (16.2)	NE (NE, NE)	0.867	1.03	(0.70, 1.53)
Lacrimation increased					
Placebo + letrozole 2.5mg	7/330 (2.1)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	39/334 (11.7)	NE (NE, NE)	< 0.001	4.99	(2.23, 11.18)
Leukopenia					
Placebo + letrozole 2.5mg	9/330 (2.7)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	57/334 (17.1)	NE (NE, NE)	< 0.001	6.52	(3.23, 13.18)
Lymphocyte count decreased					
Placebo + letrozole 2.5mg	3/330 (0.9)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	26/334 (7.8)	NE (NE, NE)	< 0.001	8.41	(2.54, 27.83)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.
[d]Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t4_09.sas@@/main/8 29JAN20:07:42 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 4-9 (Page 12 of 21)
Time to first adverse event by PT and treatment
Safety Set

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
Lymphoedema					
Placebo + letrozole 2.5mg	10/330 (3.0)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	10/334 (3.0)	NE (NE, NE)	0.774	0.88	(0.36, 2.12)
Lymphopenia					
Placebo + letrozole 2.5mg	6/330 (1.8)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	18/334 (5.4)	NE (NE, NE)	0.027	2.72	(1.08, 6.88)
Memory impairment					
Placebo + letrozole 2.5mg	7/330 (2.1)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	11/334 (3.3)	NE (NE, NE)	0.604	1.29	(0.50, 3.34)
Muscle spasms					
Placebo + letrozole 2.5mg	28/330 (8.5)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	26/334 (7.8)	NE (NE, NE)	0.305	0.76	(0.44, 1.29)
Muscular weakness					
Placebo + letrozole 2.5mg	11/330 (3.3)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	9/334 (2.7)	NE (NE, NE)	0.507	0.74	(0.31, 1.79)
Musculoskeletal chest pain					
Placebo + letrozole 2.5mg	26/330 (7.9)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	21/334 (6.3)	NE (NE, NE)	0.235	0.71	(0.40, 1.26)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.
[d]Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t4_09.sas@@/main/8 29JAN20:07:42 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 4-9 (Page 13 of 21)
Time to first adverse event by PT and treatment
Safety Set

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
Musculoskeletal pain					
Placebo + letrozole 2.5mg	54/330 (16.4)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	40/334 (12.0)	NE (NE, NE)	0.022	0.62	(0.41, 0.94)
Myalgia					
Placebo + letrozole 2.5mg	27/330 (8.2)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	33/334 (9.9)	NE (NE, NE)	0.809	1.07	(0.64, 1.78)
Nail disorder					
Placebo + letrozole 2.5mg	2/330 (0.6)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	10/334 (3.0)	NE (NE, NE)	0.028	4.69	(1.03, 21.41)
Nasal congestion					
Placebo + letrozole 2.5mg	9/330 (2.7)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	16/334 (4.8)	NE (NE, NE)	0.429	1.39	(0.61, 3.18)
Nasopharyngitis					
Placebo + letrozole 2.5mg	28/330 (8.5)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	36/334 (10.8)	NE (NE, NE)	0.584	1.15	(0.70, 1.89)
Nausea					
Placebo + letrozole 2.5mg	105/330 (31.8)	NE (44.55, NE)			

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.
[d]Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t4_09.sas@@/main/8 29JAN20:07:42 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 4-9 (Page 14 of 21)
Time to first adverse event by PT and treatment
Safety Set

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	183/334 (54.8)	7.29 (2.79, 22.05)	< 0.001	2.16	(1.70, 2.75)
Neck pain					
Placebo + letrozole 2.5mg	20/330 (6.1)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	19/334 (5.7)	NE (NE, NE)	0.406	0.77	(0.41, 1.44)
Neuropathy peripheral					
Placebo + letrozole 2.5mg	15/330 (4.5)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	14/334 (4.2)	NE (NE, NE)	0.712	0.87	(0.42, 1.81)
Neutropenia					
Placebo + letrozole 2.5mg	18/330 (5.5)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	218/334 (65.3)	1.87 (0.95, 5.52)	< 0.001	19.24	(11.88, 31.16)
Neutrophil count decreased					
Placebo + letrozole 2.5mg	5/330 (1.5)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	75/334 (22.5)	NE (NE, NE)	< 0.001	15.59	(6.31, 38.57)
Night sweats					
Placebo + letrozole 2.5mg	6/330 (1.8)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	12/334 (3.6)	NE (57.86, NE)	0.247	1.78	(0.66, 4.76)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.
[d]Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t4_09.sas@@/main/8 29JAN20:07:42 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 4-9 (Page 15 of 21)
Time to first adverse event by PT and treatment
Safety Set

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
Non-cardiac chest pain					
Placebo + letrozole 2.5mg	29/330 (8.8)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	21/334 (6.3)	NE (NE, NE)	0.073	0.60	(0.34, 1.06)
Oedema peripheral					
Placebo + letrozole 2.5mg	39/330 (11.8)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	48/334 (14.4)	NE (NE, NE)	0.467	1.17	(0.77, 1.79)
Oral herpes					
Placebo + letrozole 2.5mg	4/330 (1.2)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	12/334 (3.6)	NE (NE, NE)	0.075	2.70	(0.87, 8.40)
Oropharyngeal pain					
Placebo + letrozole 2.5mg	20/330 (6.1)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	23/334 (6.9)	NE (NE, NE)	0.908	1.04	(0.57, 1.89)
Osteoarthritis					
Placebo + letrozole 2.5mg	4/330 (1.2)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	10/334 (3.0)	NE (NE, NE)	0.218	2.05	(0.64, 6.56)
Pain					
Placebo + letrozole 2.5mg	12/330 (3.6)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	11/334 (3.3)	NE (NE, NE)	0.748	0.87	(0.39, 1.98)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.
[d]Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t4_09.sas@@/main/8 29JAN20:07:42 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 4-9 (Page 16 of 21)
Time to first adverse event by PT and treatment
Safety Set

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
Pain in extremity					
Placebo + letrozole 2.5mg	60/330 (18.2)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	56/334 (16.8)	NE (NE, NE)	0.232	0.80	(0.56, 1.15)
Palpitations					
Placebo + letrozole 2.5mg	6/330 (1.8)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	10/334 (3.0)	NE (NE, NE)	0.467	1.45	(0.53, 4.02)
Paraesthesia					
Placebo + letrozole 2.5mg	13/330 (3.9)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	17/334 (5.1)	NE (NE, NE)	0.699	1.15	(0.56, 2.39)
Pelvic pain					
Placebo + letrozole 2.5mg	16/330 (4.8)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	8/334 (2.4)	NE (NE, NE)	0.036	0.41	(0.18, 0.97)
Peripheral sensory neuropathy					
Placebo + letrozole 2.5mg	11/330 (3.3)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	5/334 (1.5)	NE (NE, NE)	0.059	0.37	(0.13, 1.08)
Peripheral swelling					
Placebo + letrozole 2.5mg	2/330 (0.6)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	13/334 (3.9)	NE (NE, NE)	0.011	5.62	(1.26, 24.99)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.
[d]Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t4_09.sas@@/main/8 29JAN20:07:42 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 4-9 (Page 17 of 21)
Time to first adverse event by PT and treatment
Safety Set

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
Platelet count decreased					
Placebo + letrozole 2.5mg	0/330 (0.0)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	11/334 (3.3)	NE (NE, NE)	0.001	2.83E7	(0.00, NE)
Pneumonia					
Placebo + letrozole 2.5mg	9/330 (2.7)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	12/334 (3.6)	NE (NE, NE)	0.754	1.15	(0.48, 2.74)
Pruritus					
Placebo + letrozole 2.5mg	25/330 (7.6)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	54/334 (16.2)	NE (NE, NE)	0.002	2.10	(1.31, 3.38)
Pyrexia					
Placebo + letrozole 2.5mg	23/330 (7.0)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	49/334 (14.7)	NE (NE, NE)	0.004	2.03	(1.23, 3.33)
Rash					
Placebo + letrozole 2.5mg	31/330 (9.4)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	67/334 (20.1)	NE (NE, NE)	< 0.001	2.14	(1.40, 3.28)
Rash maculo-papular					
Placebo + letrozole 2.5mg	4/330 (1.2)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	12/334 (3.6)	NE (NE, NE)	0.070	2.73	(0.88, 8.49)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.
[d]Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t4_09.sas@@/main/8 29JAN20:07:42 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 4-9 (Page 18 of 21)
Time to first adverse event by PT and treatment
Safety Set

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
Rhinitis					
Placebo + letrozole 2.5mg	6/330 (1.8)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	11/334 (3.3)	NE (NE, NE)	0.426	1.50	(0.55, 4.09)
Rhinorrhoea					
Placebo + letrozole 2.5mg	2/330 (0.6)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	16/334 (4.8)	NE (NE, NE)	0.002	7.29	(1.67, 31.74)
Sciatica					
Placebo + letrozole 2.5mg	10/330 (3.0)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	7/334 (2.1)	NE (NE, NE)	0.231	0.56	(0.21, 1.47)
Sinusitis					
Placebo + letrozole 2.5mg	16/330 (4.8)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	21/334 (6.3)	NE (NE, NE)	0.716	1.13	(0.59, 2.17)
Sleep disorder					
Placebo + letrozole 2.5mg	1/330 (0.3)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	13/334 (3.9)	NE (NE, NE)	0.002	12.33	(1.61, 94.34)
Spinal pain					
Placebo + letrozole 2.5mg	8/330 (2.4)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	12/334 (3.6)	NE (NE, NE)	0.729	1.17	(0.48, 2.89)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.
[d]Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t4_09.sas@@/main/8 29JAN20:07:42 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 4-9 (Page 19 of 21)
Time to first adverse event by PT and treatment
Safety Set

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
Stomatitis					
Placebo + letrozole 2.5mg	24/330 (7.3)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	51/334 (15.3)	NE (NE, NE)	0.003	2.08	(1.28, 3.37)
Syncope					
Placebo + letrozole 2.5mg	8/330 (2.4)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	15/334 (4.5)	NE (NE, NE)	0.332	1.53	(0.64, 3.63)
Taste disorder					
Placebo + letrozole 2.5mg	8/330 (2.4)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	17/334 (5.1)	NE (NE, NE)	0.095	2.02	(0.87, 4.69)
Thrombocytopenia					
Placebo + letrozole 2.5mg	3/330 (0.9)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	25/334 (7.5)	NE (NE, NE)	< 0.001	7.77	(2.34, 25.77)
Toothache					
Placebo + letrozole 2.5mg	13/330 (3.9)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	16/334 (4.8)	NE (NE, NE)	0.981	0.99	(0.47, 2.07)
Upper respiratory tract infection					
Placebo + letrozole 2.5mg	42/330 (12.7)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	51/334 (15.3)	NE (NE, NE)	0.738	1.07	(0.71, 1.62)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.
[d]Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t4_09.sas@@/main/8 29JAN20:07:42 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 4-9 (Page 20 of 21)
Time to first adverse event by PT and treatment
Safety Set

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
Urinary tract infection					
Placebo + letrozole 2.5mg	36/330 (10.9)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	52/334 (15.6)	NE (NE, NE)	0.280	1.26	(0.82, 1.94)
Vertigo					
Placebo + letrozole 2.5mg	7/330 (2.1)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	26/334 (7.8)	NE (NE, NE)	0.004	3.23	(1.40, 7.46)
Vision blurred					
Placebo + letrozole 2.5mg	8/330 (2.4)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	16/334 (4.8)	NE (NE, NE)	0.184	1.77	(0.75, 4.14)
Vomiting					
Placebo + letrozole 2.5mg	62/330 (18.8)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	115/334 (34.4)	NE (NE, NE)	< 0.001	1.93	(1.41, 2.62)
Vulvovaginal dryness					
Placebo + letrozole 2.5mg	14/330 (4.2)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	13/334 (3.9)	NE (NE, NE)	0.607	0.82	(0.38, 1.75)
Weight decreased					
Placebo + letrozole 2.5mg	15/330 (4.5)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	26/334 (7.8)	NE (NE, NE)	0.155	1.58	(0.84, 3.00)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.
[d]Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t4_09.sas@@/main/8 29JAN20:07:42 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 4-9 (Page 21 of 21)
Time to first adverse event by PT and treatment
Safety Set

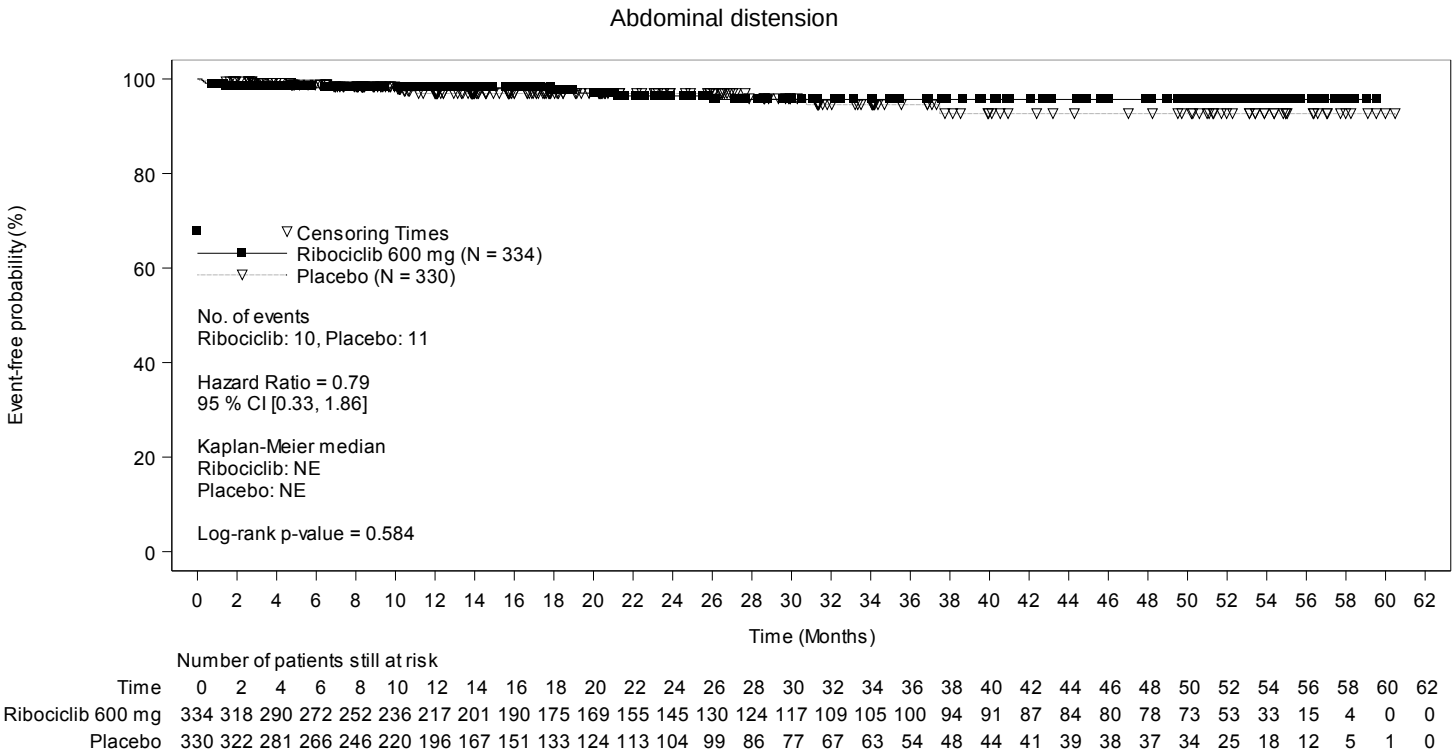
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
White blood cell count decreased					
Placebo + letrozole 2.5mg	8/330 (2.4)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	69/334 (20.7)	NE (NE, NE)	< 0.001	9.03	(4.34, 18.78)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.
[d]Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t4_09.sas@@/main/8 29JAN20:07:42 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set



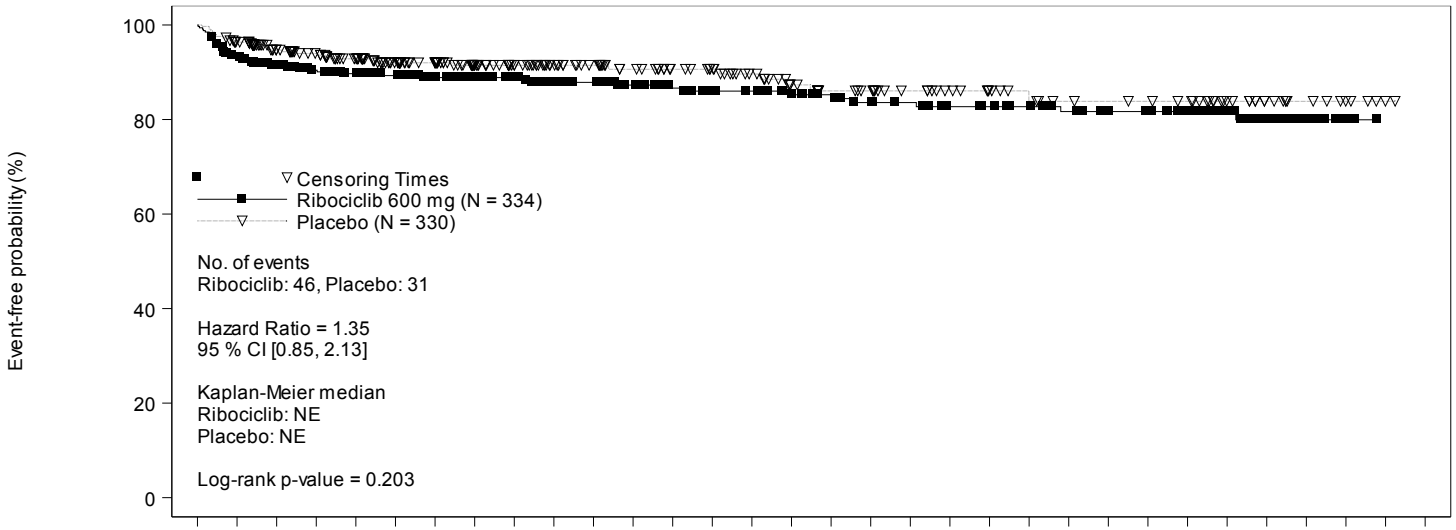
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Abdominal pain



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	302	272	253	235	220	203	190	179	164	159	146	136	122	119	111	104	99	96	88	86	83	79	76	74	69	49	30	13	3	0	0
Placebo	330	312	269	254	233	206	186	157	142	126	117	106	97	92	82	70	62	59	52	47	42	38	35	34	33	31	21	14	9	5	1	0

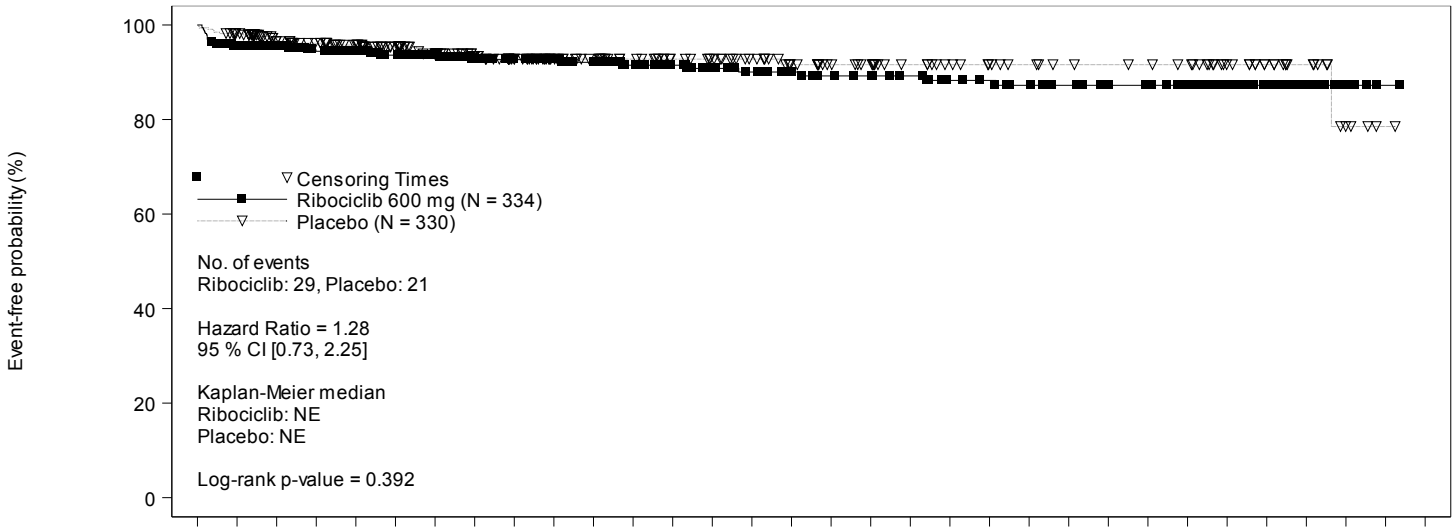
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Abdominal pain upper



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	308	280	262	242	224	205	189	179	167	161	147	137	123	117	110	101	99	95	87	85	81	78	75	73	69	52	37	18	6	1	0
Placebo	330	318	274	259	241	216	191	163	147	128	119	108	98	93	85	74	66	62	54	49	45	42	39	38	37	35	25	18	12	4	1	0

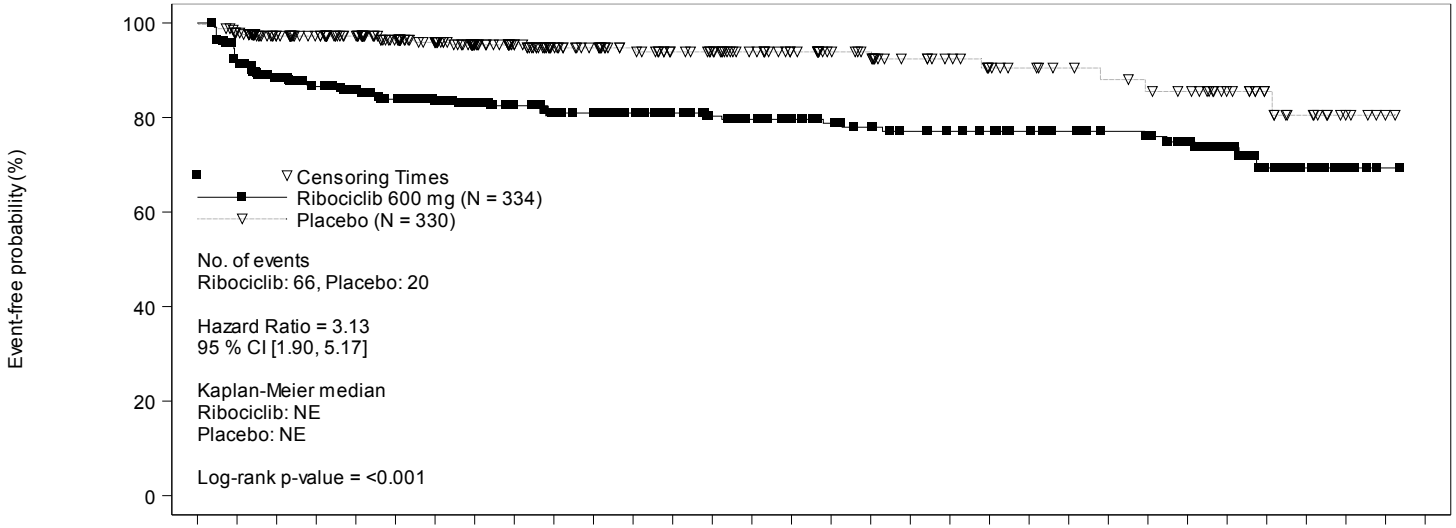
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Alanine aminotransferase increased



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	296	263	246	228	209	192	176	165	152	148	137	128	118	113	106	96	91	86	83	81	77	74	70	68	62	46	24	13	5	1	0
Placebo	330	317	276	263	245	218	196	166	151	131	122	112	102	97	86	77	67	63	54	50	44	41	38	36	34	32	24	17	12	5	1	0

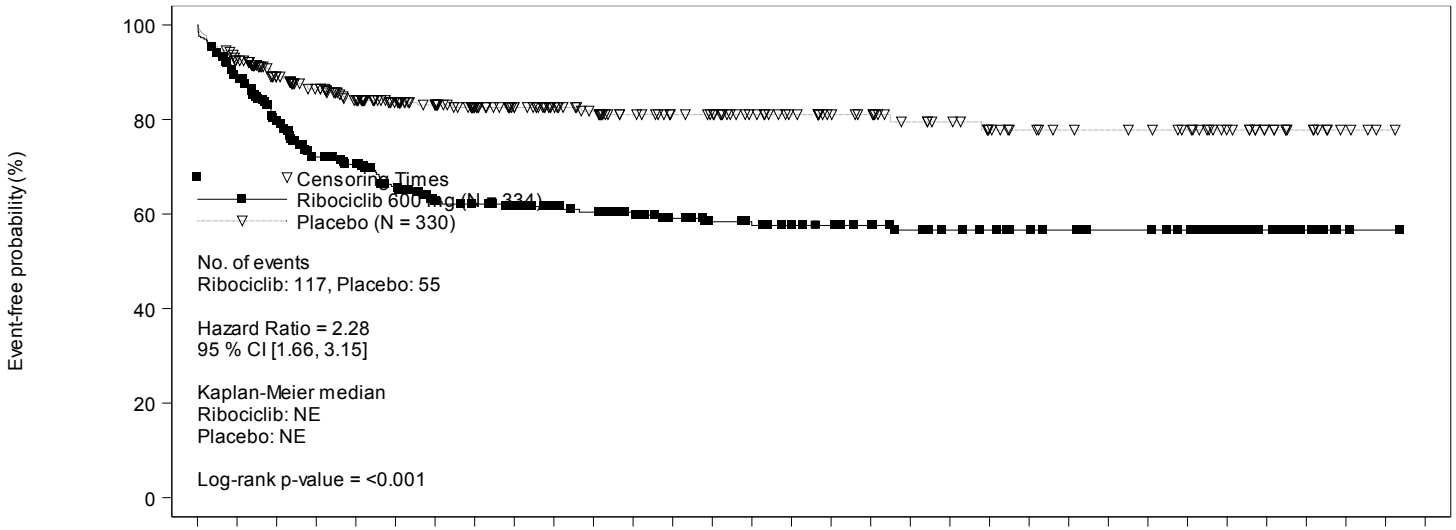
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Alopecia



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	287	231	194	177	151	128	121	114	107	102	94	86	76	73	70	66	62	57	53	51	48	46	43	43	40	29	20	8	2	1	0
Placebo	330	299	248	227	204	182	164	141	129	116	107	96	89	86	76	69	61	58	51	48	42	38	35	34	33	30	22	15	10	4	1	0

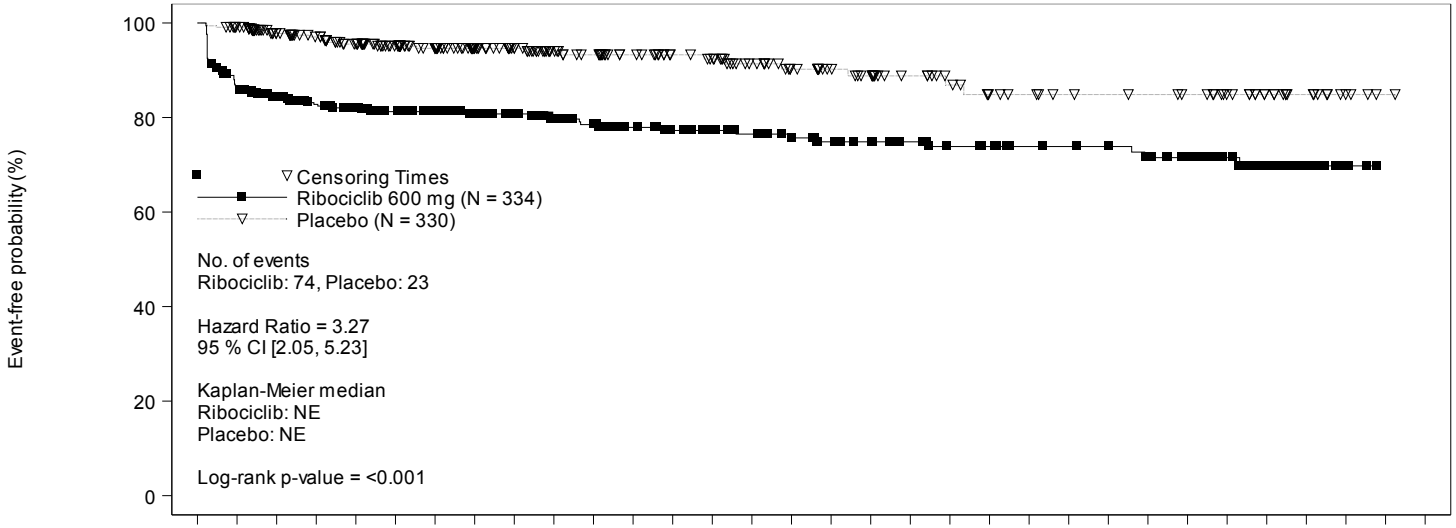
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Anaemia



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	281	248	230	212	194	178	164	155	141	134	123	115	105	100	94	87	83	78	72	70	66	65	64	60	56	42	26	14	3	0	0
Placebo	330	321	277	262	241	218	196	167	151	132	124	113	103	99	86	75	65	60	51	45	39	37	34	33	32	30	24	17	11	4	1	0

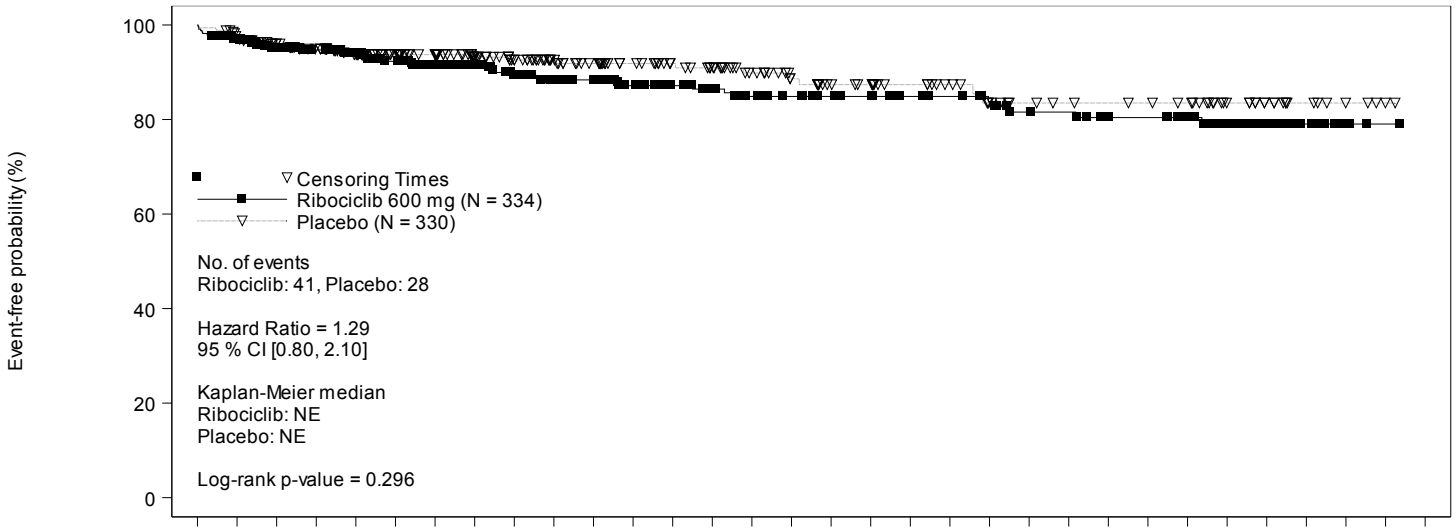
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Anxiety



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	313	281	263	243	222	202	187	173	158	153	138	128	113	106	100	92	90	85	81	77	71	70	66	65	61	47	28	14	4	1	0
Placebo	330	316	272	256	236	211	192	163	146	129	119	108	99	93	81	71	62	59	52	47	40	36	34	33	32	30	20	14	8	4	1	0

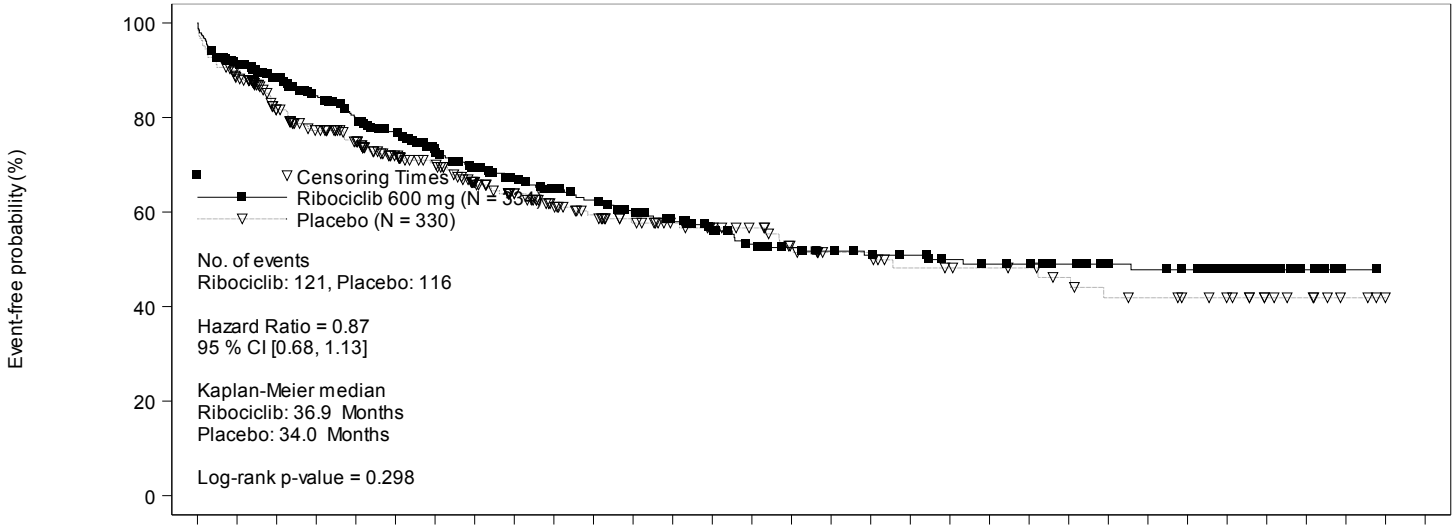
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Arthralgia



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	295	264	239	210	190	166	147	135	122	115	104	96	84	75	69	62	59	57	52	50	49	46	42	40	38	30	16	8	1	0	0
Placebo	330	286	229	205	186	159	141	113	96	82	72	63	56	51	47	39	33	32	28	27	26	25	22	19	18	16	14	9	7	3	0	0

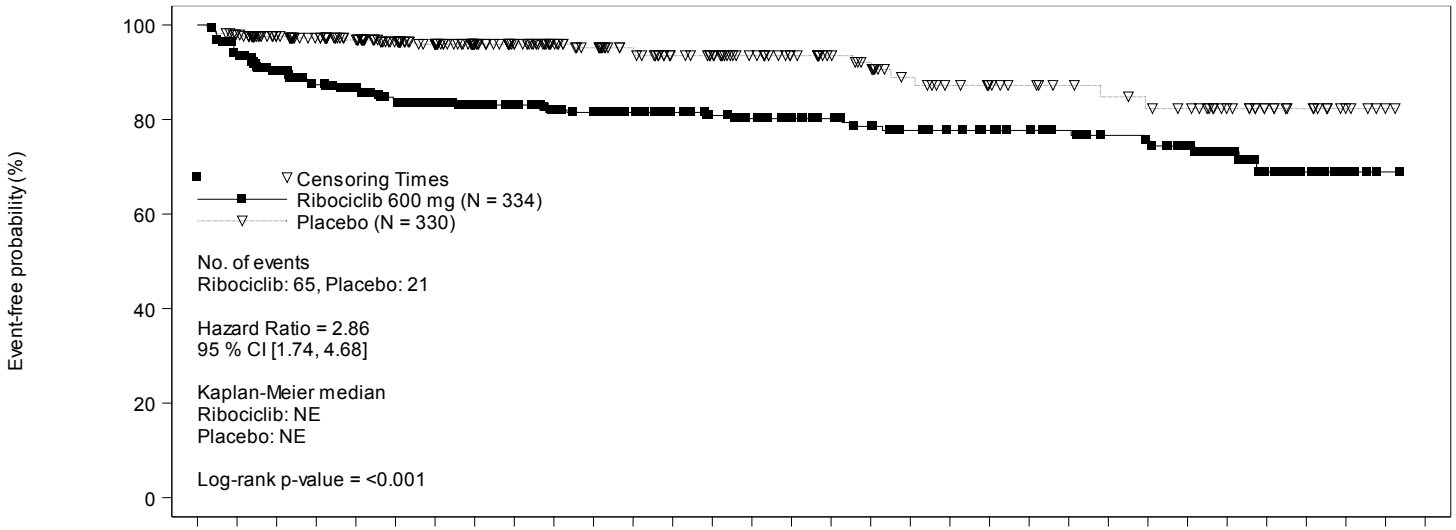
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Aspartate aminotransferase increased



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	303	269	249	231	211	192	179	169	156	151	139	130	121	116	109	100	94	88	83	80	77	74	69	67	61	46	24	13	5	1	0
Placebo	330	318	279	264	245	219	197	168	153	134	125	114	102	97	86	77	67	62	52	47	43	40	37	35	33	31	23	16	12	5	1	0

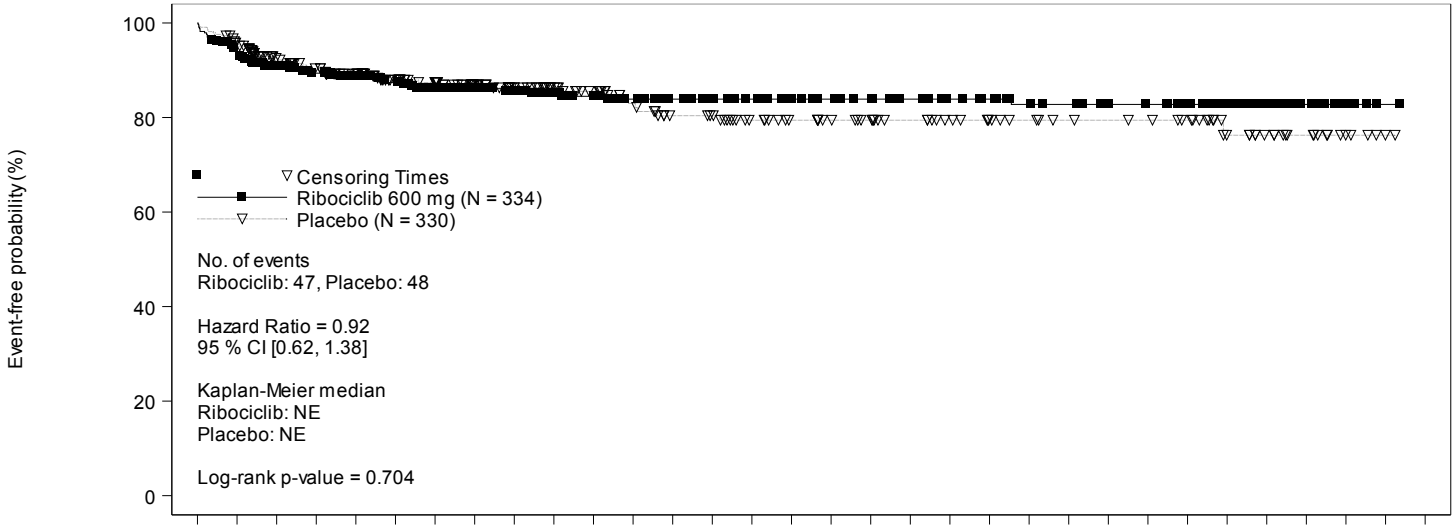
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Asthenia



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	304	266	248	229	209	189	175	164	152	146	135	128	115	111	104	97	93	88	82	79	74	72	69	67	63	49	33	17	6	1	0
Placebo	330	310	261	242	222	195	174	149	132	118	109	97	87	85	75	69	64	60	54	49	44	41	38	37	36	33	22	17	12	5	1	0

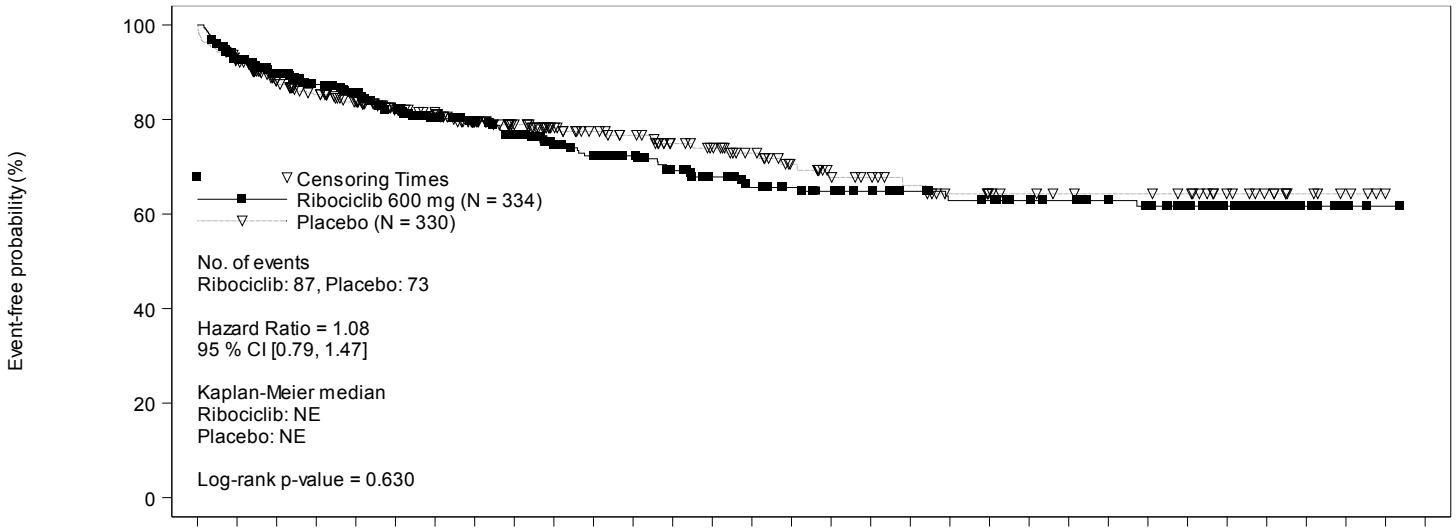
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Back pain



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	299	266	244	220	198	178	164	150	136	128	118	107	94	87	82	77	74	70	64	63	59	57	54	51	46	35	22	9	3	1	0
Placebo	330	299	250	232	213	186	166	138	122	106	97	91	79	74	65	55	45	42	38	33	30	28	26	25	25	23	16	12	7	4	0	0

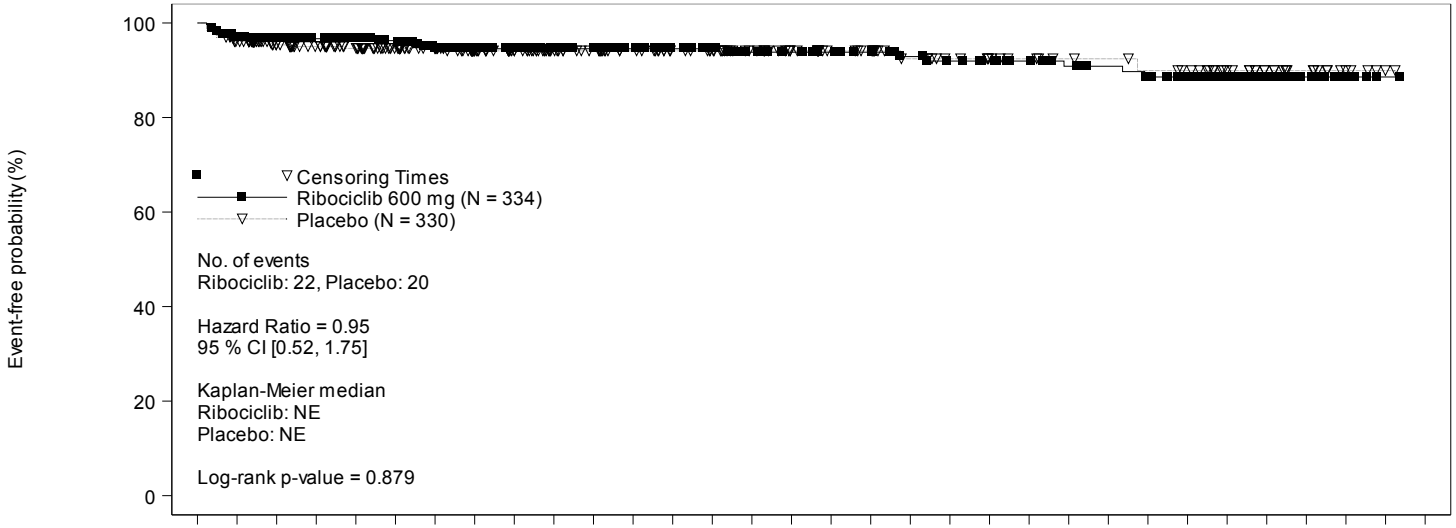
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Blood alkaline phosphatase increased



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	313	287	270	250	233	212	198	187	174	169	156	146	132	125	117	109	105	99	94	91	87	83	80	77	72	55	35	17	6	1	0
Placebo	330	312	271	257	240	214	193	165	150	131	123	112	102	97	86	76	66	63	54	49	45	42	39	38	36	34	25	18	12	5	1	0

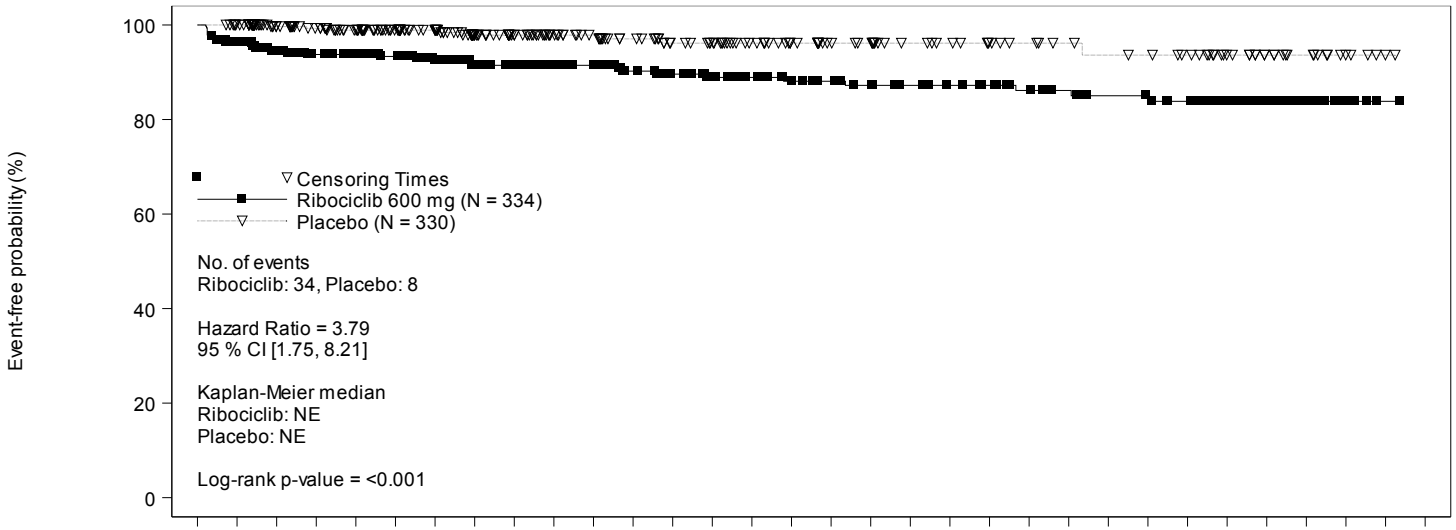
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Blood creatinine increased



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	311	278	259	240	223	202	184	175	162	157	144	136	123	117	109	103	98	94	88	85	80	77	73	72	68	49	31	18	6	1	0
Placebo	330	324	282	267	247	221	199	167	151	133	124	113	102	97	85	75	65	62	53	50	45	42	39	37	36	33	24	17	12	5	1	0

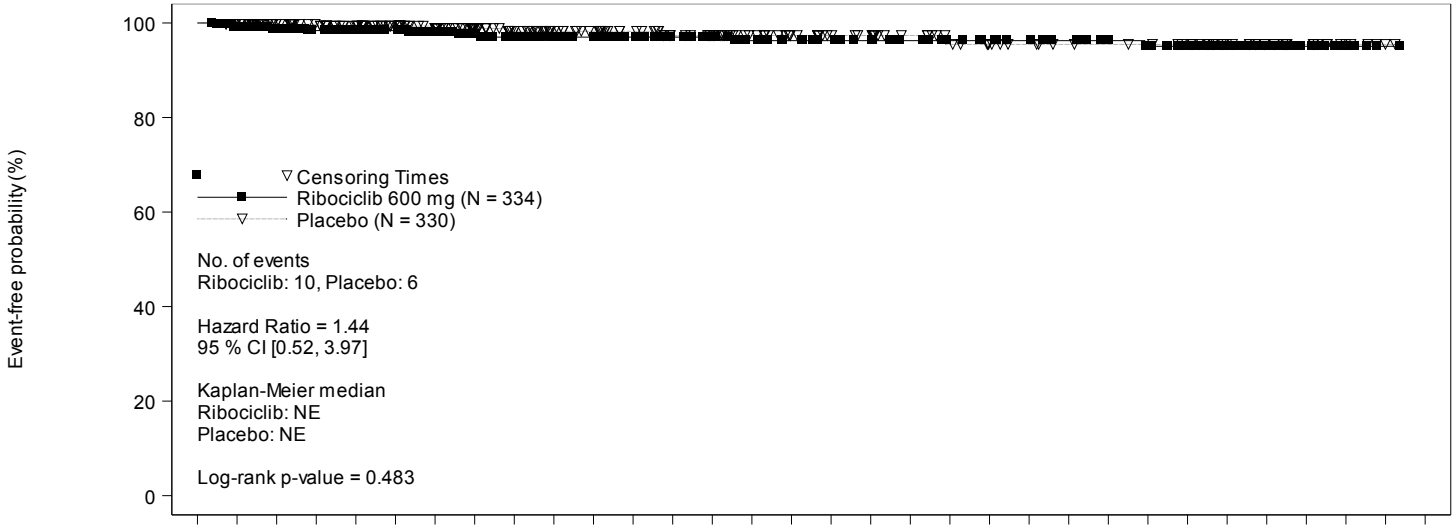
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Blood lactate dehydrogenase increased



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	320	292	274	254	238	218	201	189	175	170	157	148	133	126	118	110	106	101	94	91	88	85	81	78	73	54	34	17	6	1	0
Placebo	330	323	283	269	250	224	201	171	154	135	127	116	105	100	88	78	69	66	57	51	46	43	40	39	38	35	25	18	12	5	1	0

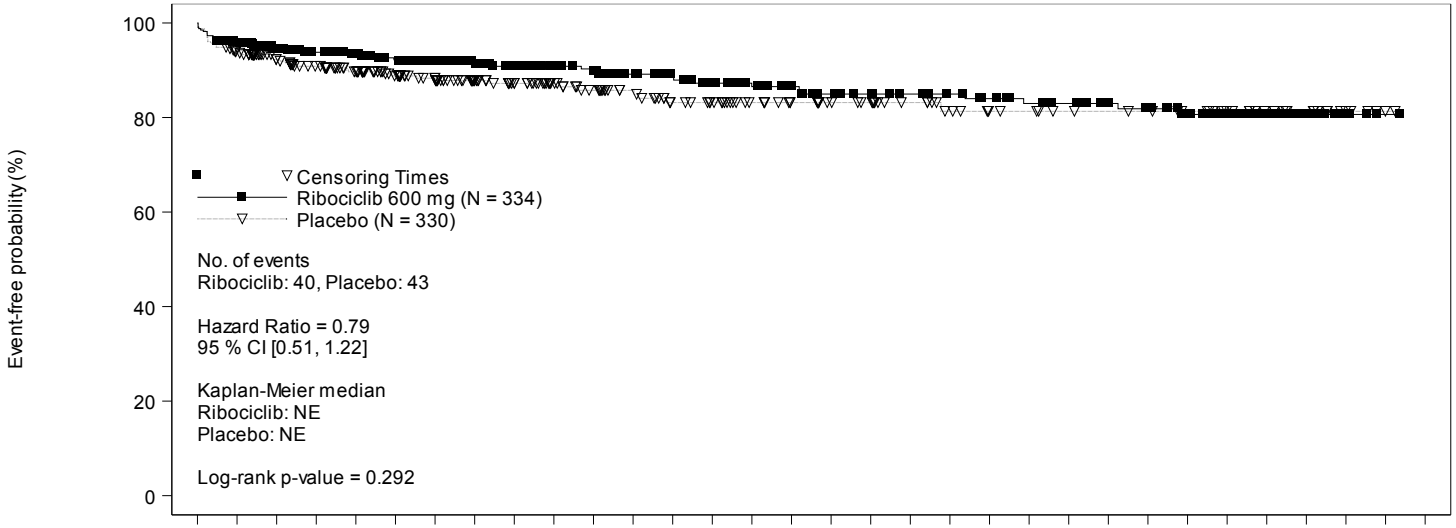
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Bone pain



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	311	280	262	243	223	208	192	180	167	162	152	142	126	119	111	101	98	94	89	85	81	79	75	72	66	52	32	17	5	1	0
Placebo	330	304	262	245	225	200	179	151	139	123	113	102	90	85	75	68	60	57	49	43	38	37	34	33	32	29	23	17	12	5	1	0

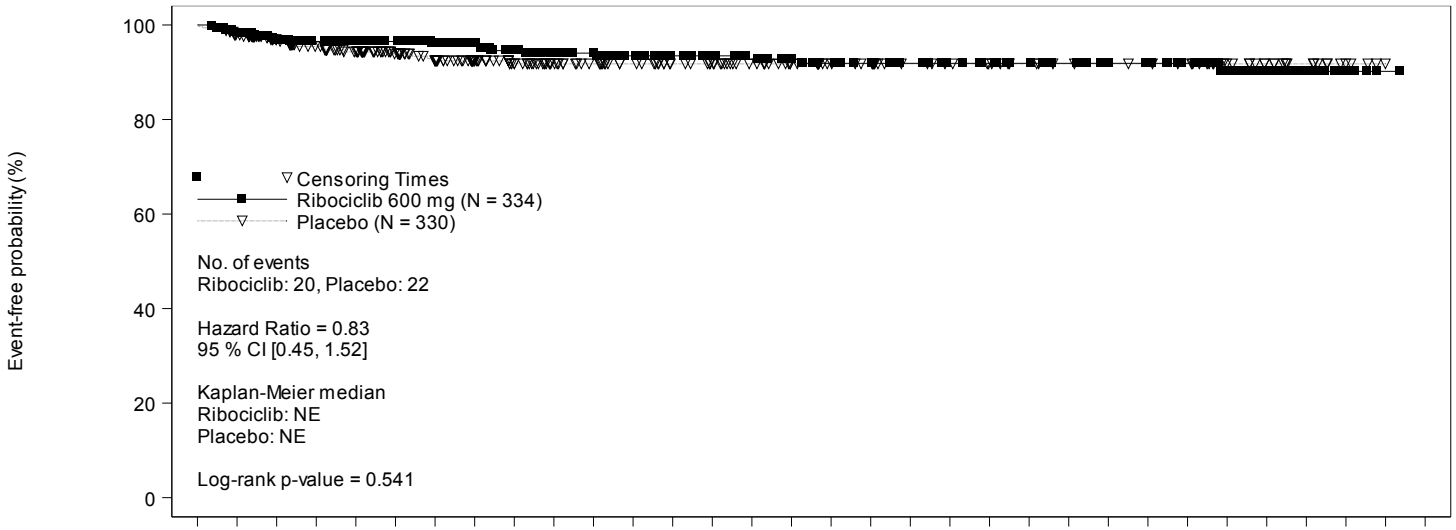
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Breast pain



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	318	284	266	247	231	211	196	182	169	164	151	141	127	122	114	104	100	95	88	85	81	78	74	72	67	49	34	17	6	1	0
Placebo	330	317	275	257	238	211	187	159	142	125	116	106	96	91	81	71	61	58	50	47	44	40	37	36	35	33	23	17	11	4	0	0

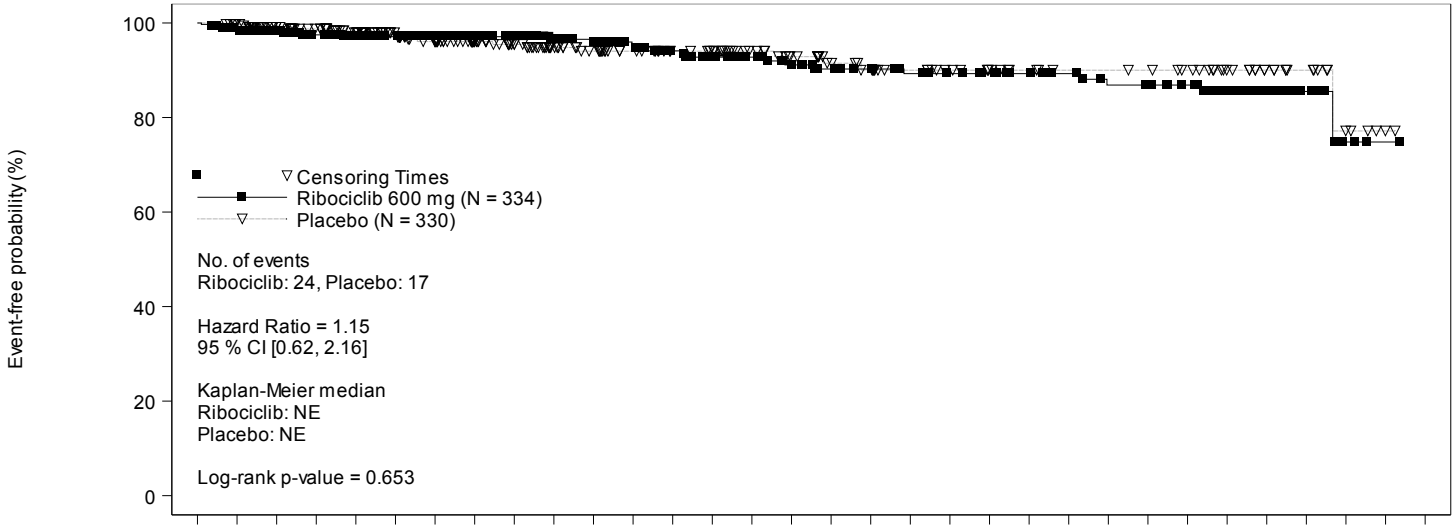
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Bronchitis



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	318	289	270	249	233	214	198	187	173	167	154	142	125	119	109	100	96	91	86	83	79	76	71	70	66	48	30	14	3	1	0
Placebo	330	323	280	265	244	218	193	165	149	130	120	109	100	96	84	76	65	60	53	48	43	39	36	36	35	32	24	17	12	5	1	0

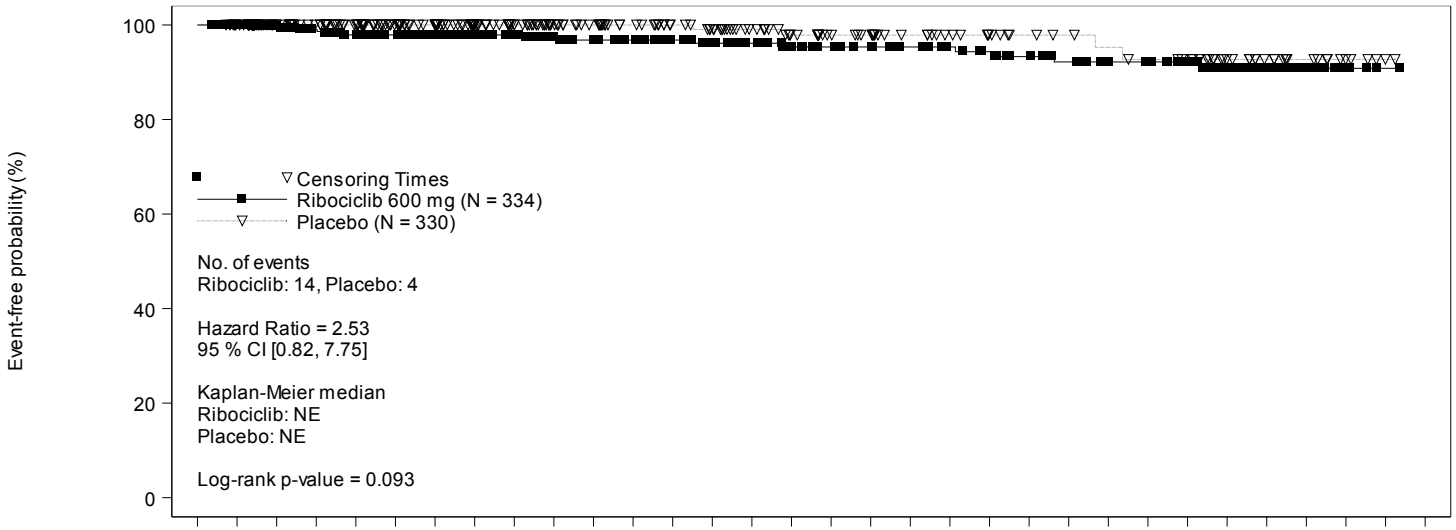
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Cataract



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	323	293	274	252	235	216	201	191	176	170	160	150	135	129	120	111	107	102	95	91	86	82	78	76	71	53	33	17	5	1	0
Placebo	330	324	283	269	250	224	202	172	156	137	128	117	107	101	89	78	68	64	55	50	45	41	39	37	35	33	23	17	11	5	1	0

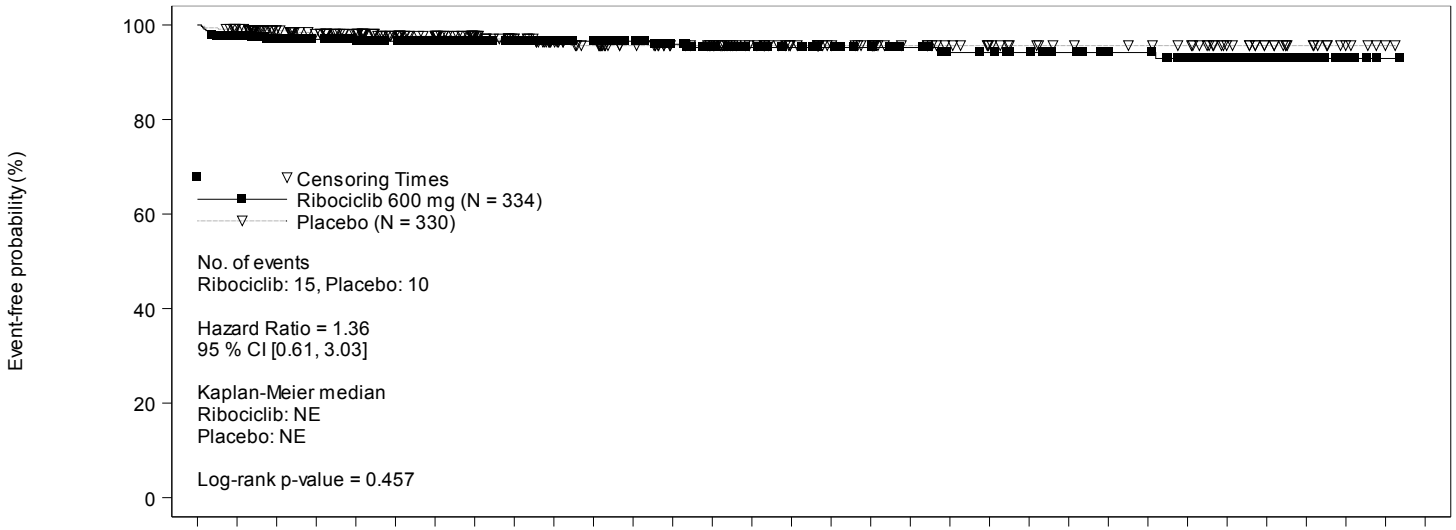
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Chills



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	315	284	267	247	229	210	194	183	170	165	152	141	125	120	112	104	100	95	87	86	83	80	77	76	70	50	33	14	5	1	0
Placebo	330	321	279	264	245	218	197	169	152	135	126	115	106	101	89	79	69	65	56	51	46	42	39	38	37	35	25	18	12	5	1	0

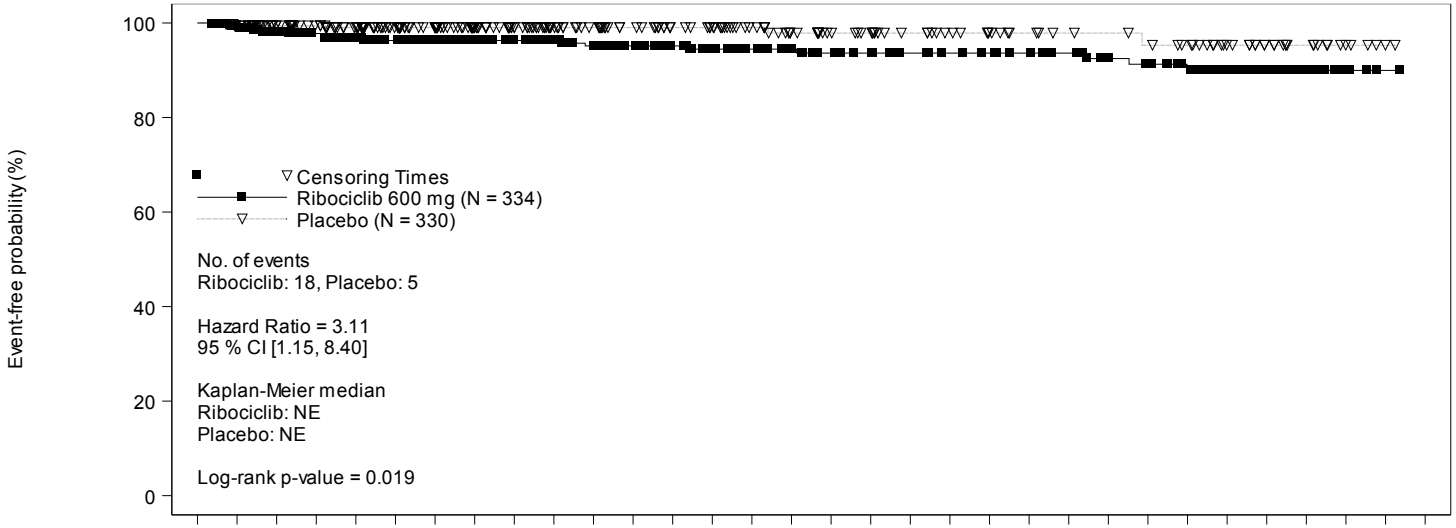
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Conjunctivitis



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	320	288	270	248	230	212	196	185	172	165	152	143	128	122	114	105	101	96	91	89	86	83	78	75	69	49	31	14	5	1	0
Placebo	330	322	281	267	248	223	201	172	156	137	128	117	107	102	90	79	69	65	57	52	47	43	40	39	37	34	25	18	12	5	1	0

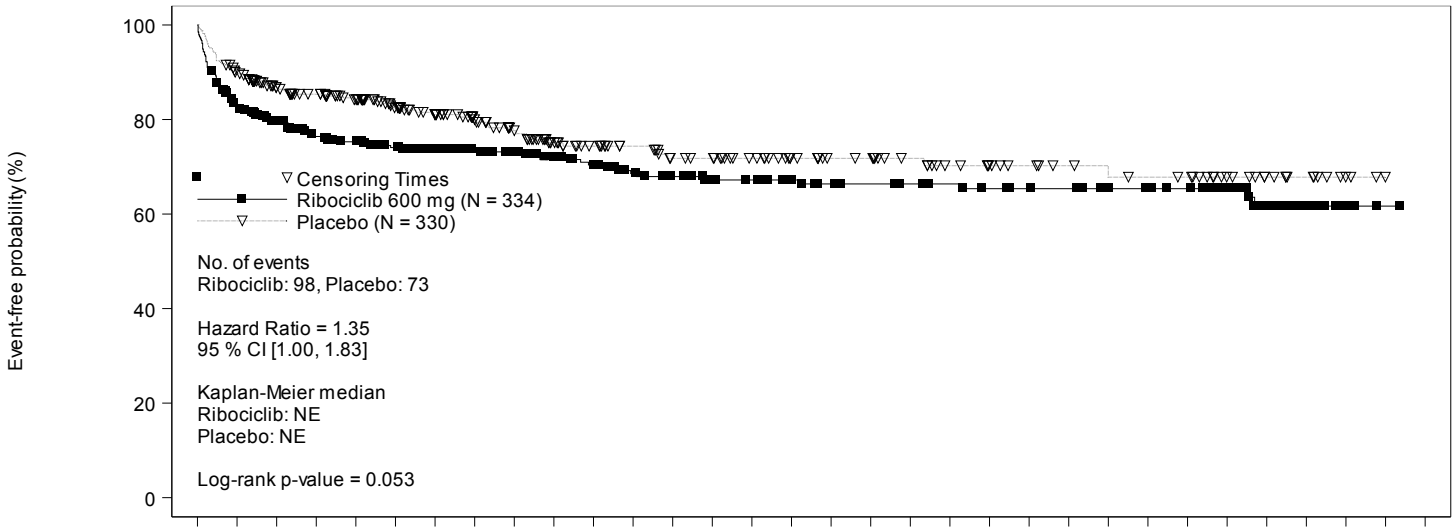
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Constipation



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	267	234	211	194	177	163	150	141	130	123	109	102	89	86	81	74	72	70	66	63	61	60	57	55	53	39	27	15	5	1	0
Placebo	330	291	248	233	213	188	165	143	126	107	97	89	80	78	70	61	54	53	46	40	36	33	30	28	27	26	18	13	9	3	0	0

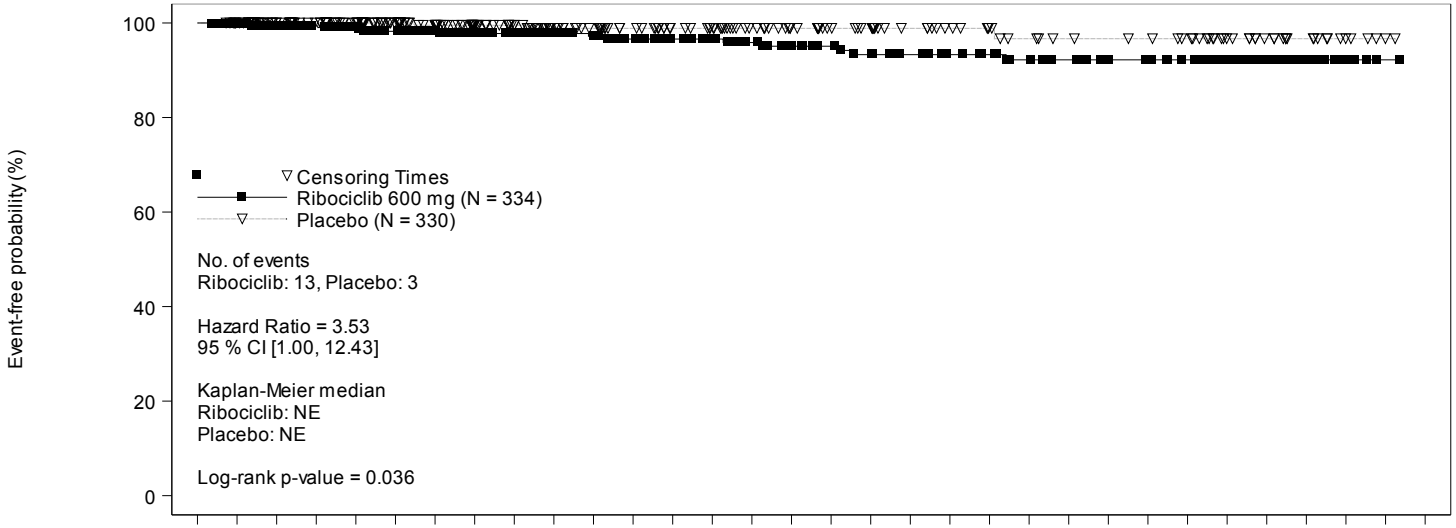
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Contusion



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	322	292	275	254	235	216	199	188	175	169	155	146	132	125	116	108	102	97	90	87	82	79	75	73	69	51	32	16	6	1	0
Placebo	330	324	283	269	250	224	201	171	156	136	127	116	106	101	89	79	69	65	56	51	46	42	39	38	37	34	24	18	12	5	1	0

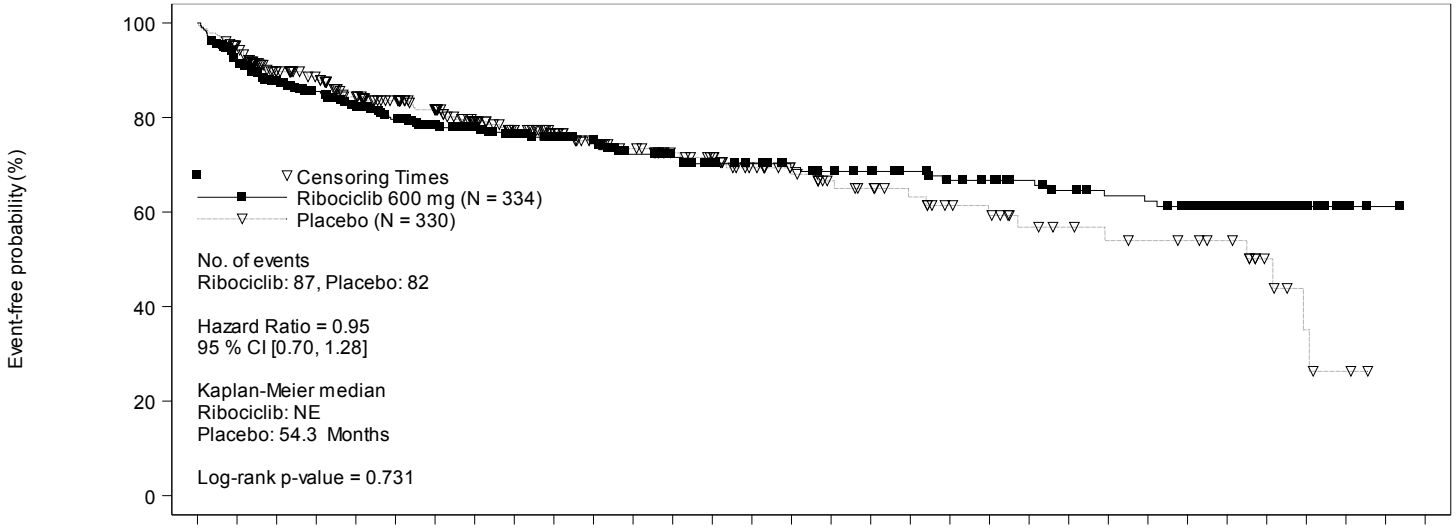
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Cough



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	297	256	235	211	190	171	160	146	135	129	114	108	94	90	85	80	78	74	69	67	63	59	56	55	52	37	21	10	4	1	0
Placebo	330	308	254	240	213	192	170	139	122	106	94	84	74	69	58	51	42	39	35	30	28	23	21	19	18	17	15	8	4	2	0	0

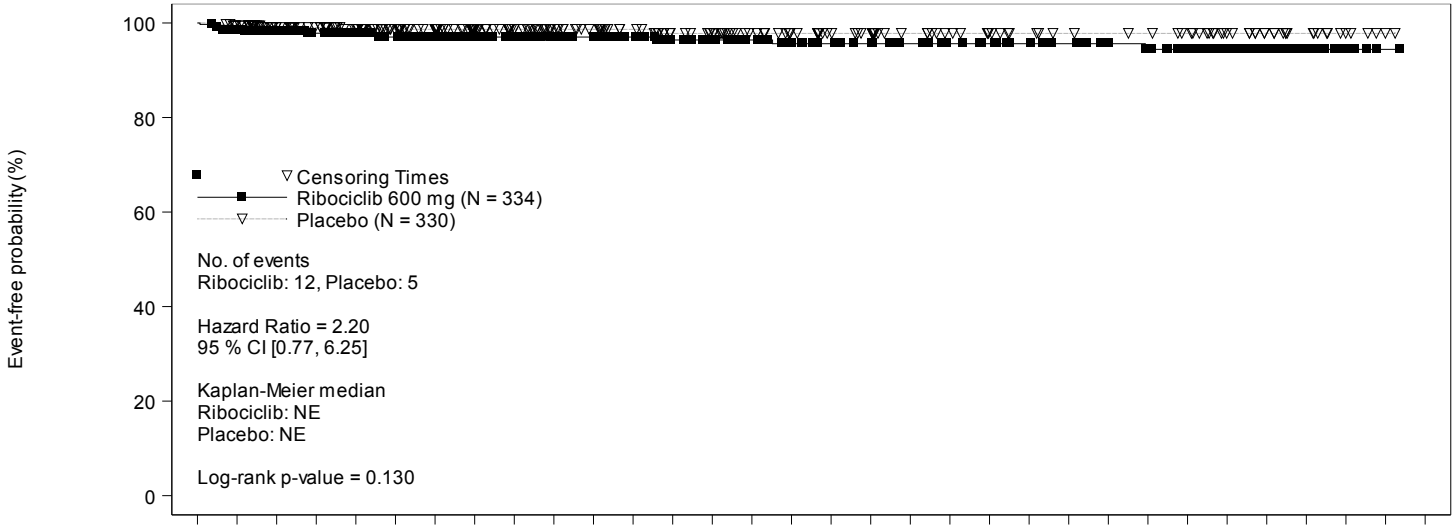
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Cystitis



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	319	291	273	254	235	218	202	191	178	173	160	149	134	128	119	111	107	102	95	92	88	85	81	78	73	54	36	18	6	1	0
Placebo	330	322	280	266	247	221	199	171	155	137	128	117	106	101	89	80	70	66	57	52	47	43	40	39	38	35	25	18	12	5	1	0

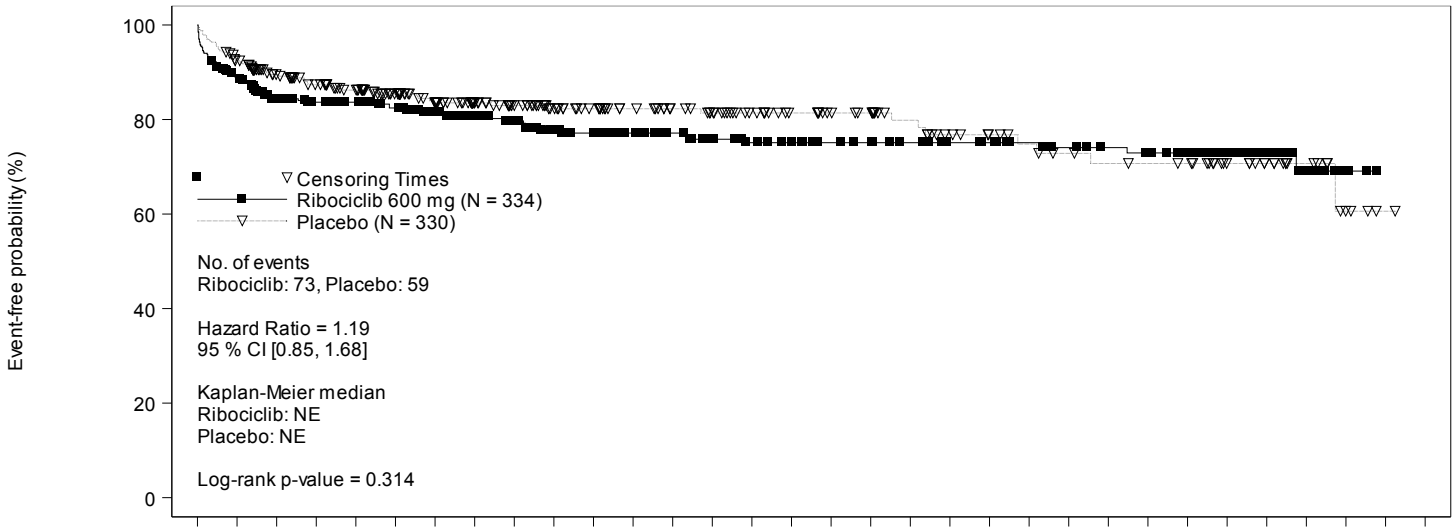
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Decreased appetite



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	288	248	232	218	202	185	168	160	143	138	126	119	107	102	99	90	87	83	78	76	72	69	66	64	60	44	30	15	3	0	0
Placebo	330	300	257	239	223	200	174	150	137	121	112	102	94	88	78	70	64	61	52	45	41	38	35	33	32	31	22	17	11	4	1	0

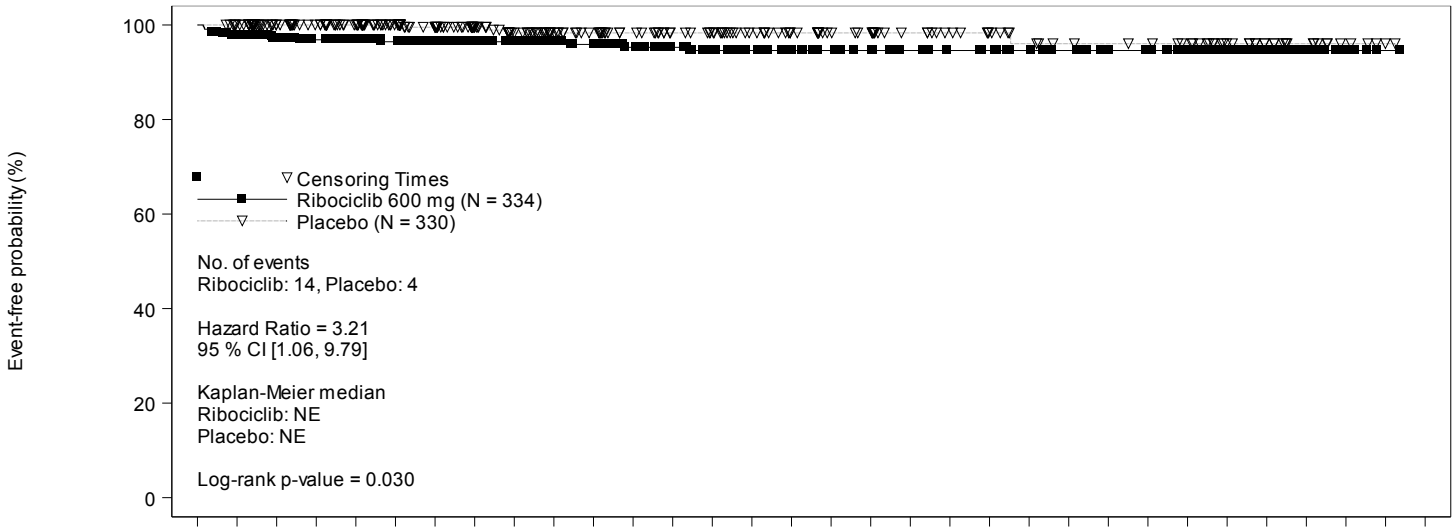
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Dehydration



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	316	285	267	250	233	214	198	187	173	167	154	145	130	124	116	107	103	98	92	90	86	83	79	77	72	52	34	17	6	1	0
Placebo	330	324	283	269	250	224	202	172	154	136	127	116	106	101	89	79	69	66	57	52	47	42	39	38	37	34	24	17	11	5	1	0

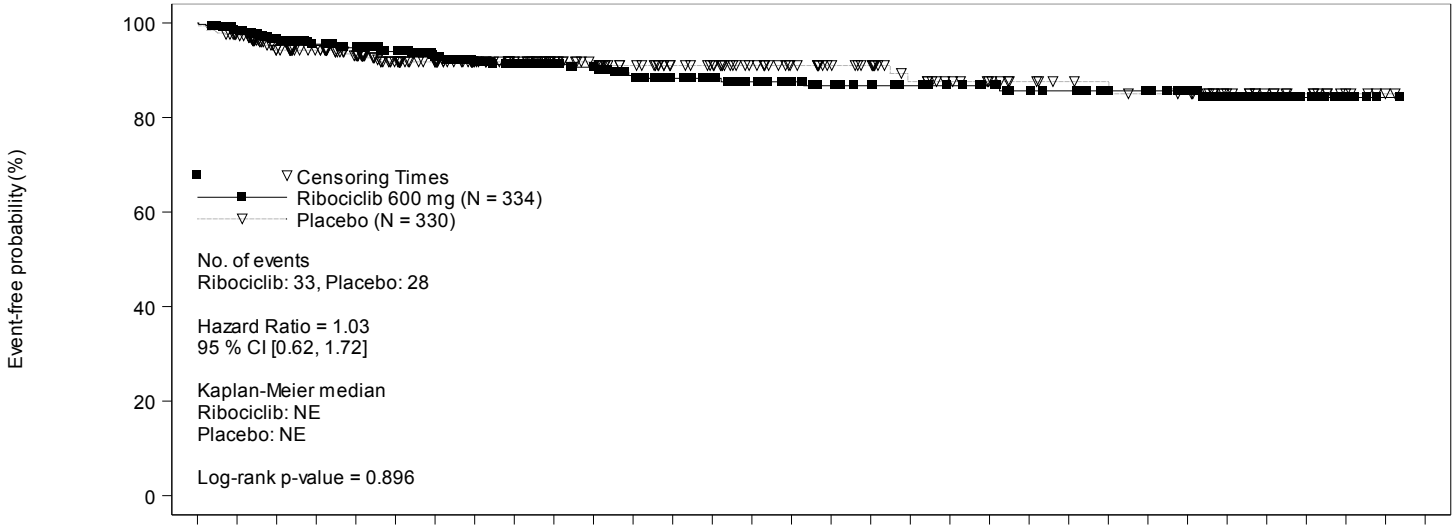
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Depression



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	319	287	267	248	229	208	190	179	166	161	147	136	123	116	108	98	95	91	85	82	77	75	71	69	64	44	30	15	5	1	0
Placebo	330	315	267	254	233	205	184	161	147	128	119	107	97	93	82	73	65	61	51	46	42	38	35	34	32	31	22	16	12	5	1	0

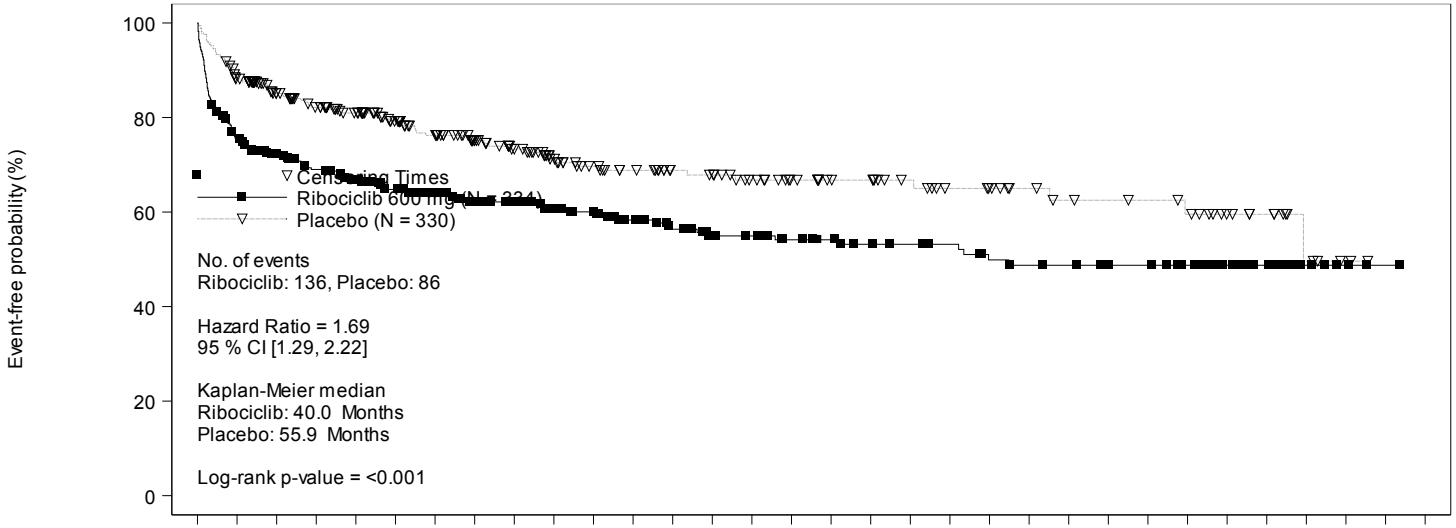
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Diarrhoea



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	246	211	195	176	158	146	133	125	113	107	95	86	74	72	64	58	54	52	49	44	42	41	39	38	34	27	18	7	3	1	0
Placebo	330	285	238	218	200	175	153	128	113	96	85	78	69	67	59	52	45	44	38	33	31	27	24	23	22	20	14	11	5	2	0	0

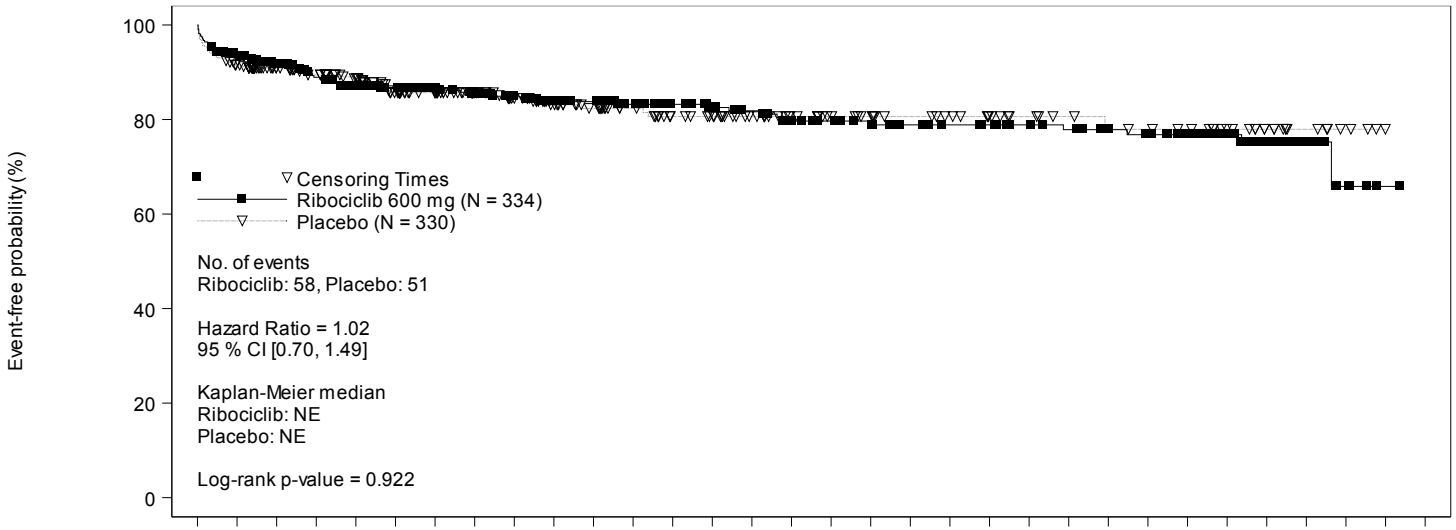
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Dizziness



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	302	269	248	228	211	194	180	168	154	151	141	133	121	116	108	101	98	92	86	84	80	77	74	71	66	53	34	15	5	1	0
Placebo	330	297	256	241	223	195	174	149	134	117	107	96	86	82	72	63	55	51	46	43	38	34	31	29	28	26	20	14	8	4	0	0

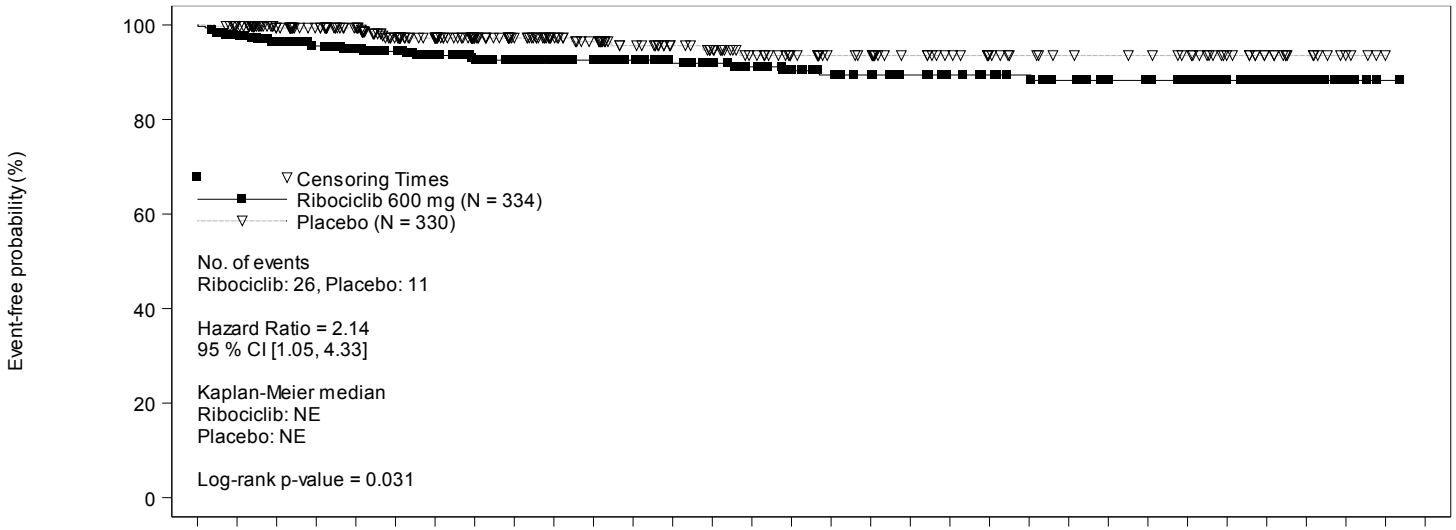
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Dry eye



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	316	283	264	242	224	204	188	178	165	160	149	139	124	118	109	99	95	90	84	81	78	74	70	68	65	50	34	17	5	1	0
Placebo	330	323	281	267	248	217	195	165	149	132	122	110	100	94	82	73	64	62	54	49	44	40	37	36	35	32	23	16	10	4	0	0

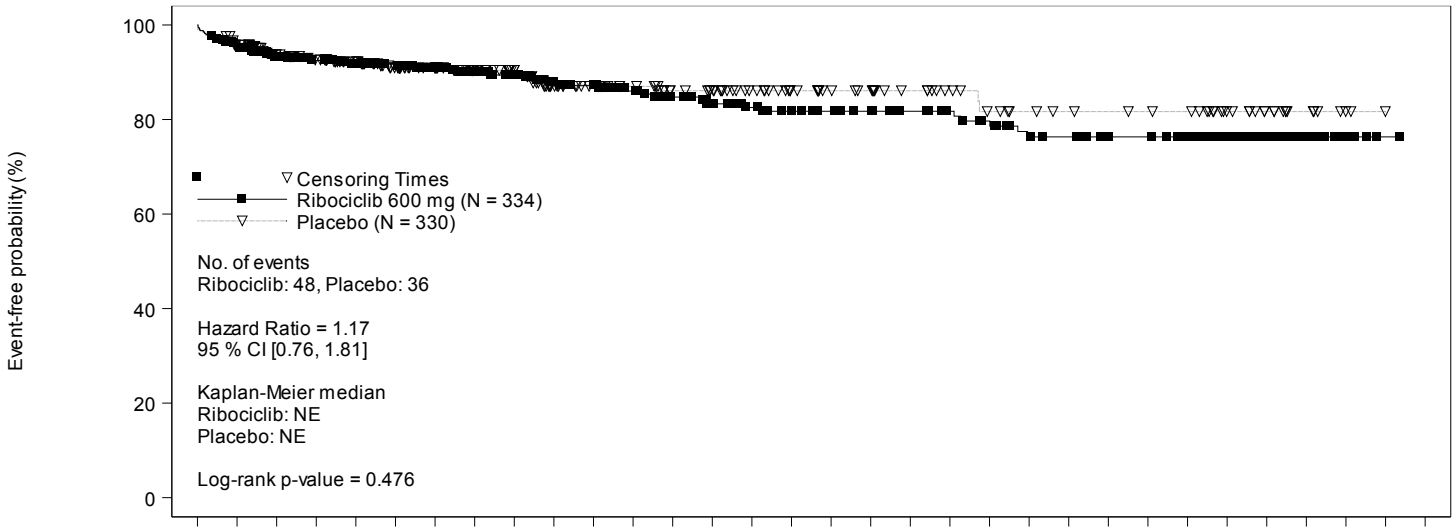
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Dry mouth



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	309	273	255	235	219	199	181	171	157	152	138	126	111	105	98	93	90	85	79	74	67	65	61	60	56	45	31	16	6	1	0
Placebo	330	310	264	247	228	204	182	155	139	117	108	97	87	83	73	64	56	53	46	41	36	33	31	30	29	28	19	13	7	2	0	0

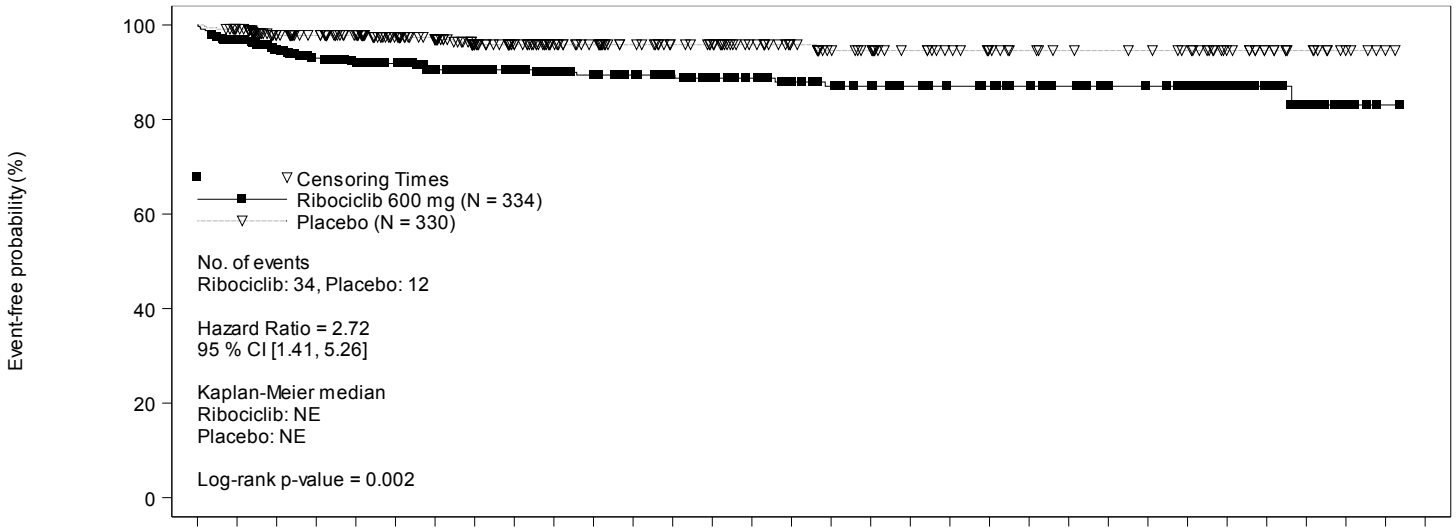
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Dry skin



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	312	279	257	235	218	198	183	172	160	155	144	136	120	115	106	97	93	88	83	81	77	74	70	68	65	47	30	16	5	1	0
Placebo	330	321	277	265	246	219	197	166	152	134	125	114	105	100	88	78	68	64	56	51	46	42	39	38	37	34	24	17	12	5	1	0

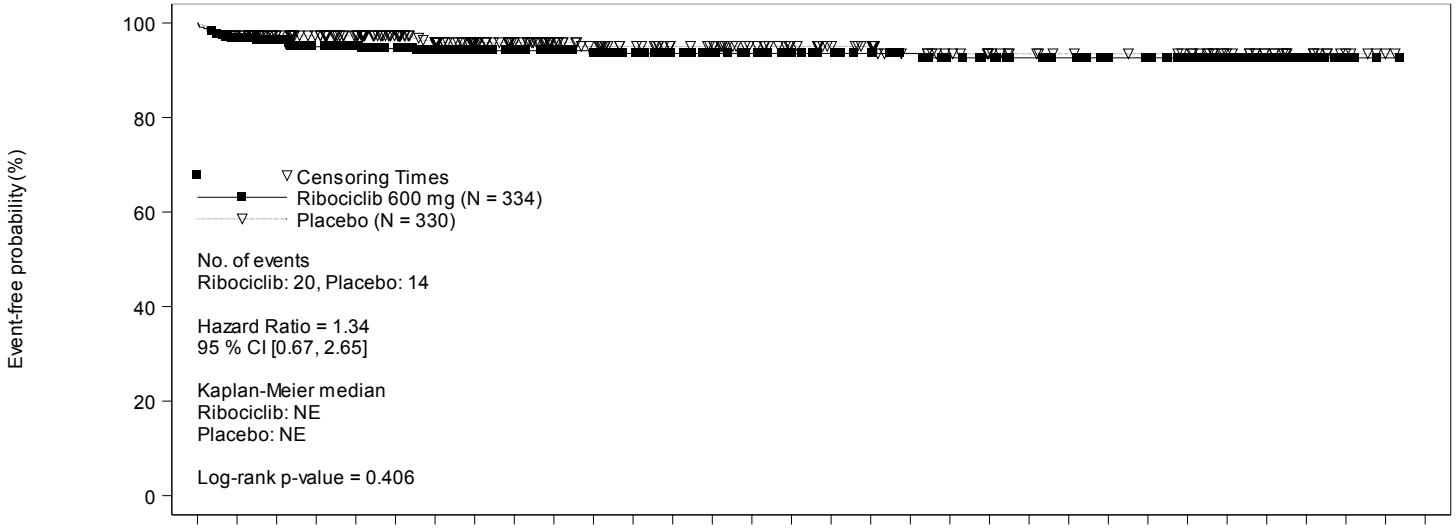
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Dysgeusia



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	312	283	262	243	225	206	190	179	167	161	149	139	126	121	114	108	105	100	92	89	85	83	79	77	72	52	33	16	4	1	0
Placebo	330	315	275	262	243	219	195	166	150	132	122	112	103	100	89	79	70	66	56	51	46	42	39	38	37	35	25	18	12	5	1	0

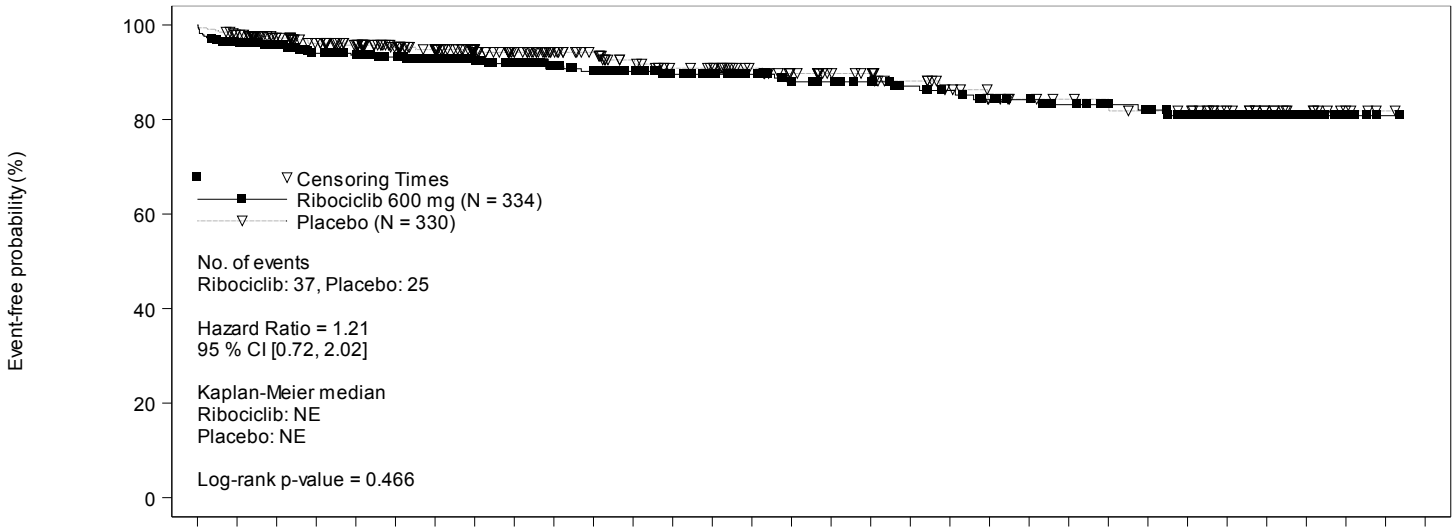
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Dyspepsia



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	311	282	260	243	227	208	193	181	167	161	150	139	125	119	110	103	100	94	89	84	81	77	74	71	65	45	28	15	5	1	0
Placebo	330	318	276	259	239	213	191	162	146	128	119	107	97	94	82	73	63	60	52	46	40	37	35	34	32	31	22	15	10	4	1	0

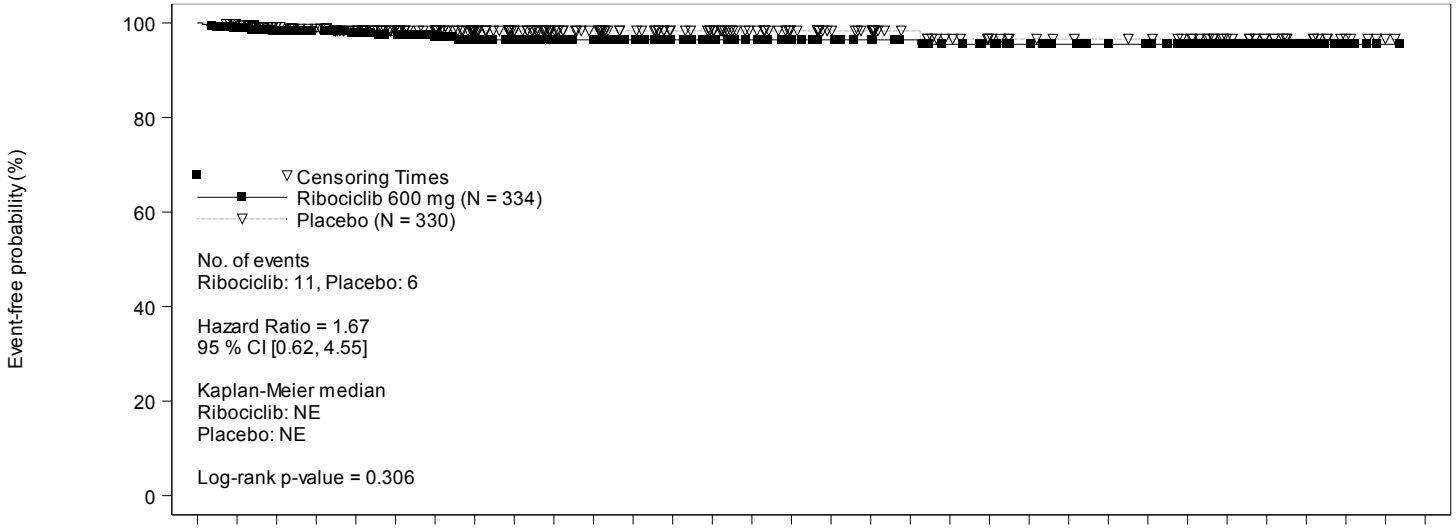
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Dysphagia



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	319	290	273	252	234	215	198	187	174	169	156	146	131	126	118	110	107	103	96	93	89	86	83	81	76	56	36	18	6	1	0
Placebo	330	323	280	265	245	221	200	171	155	137	128	117	107	102	90	80	70	66	57	51	46	42	40	39	38	35	25	18	12	5	1	0

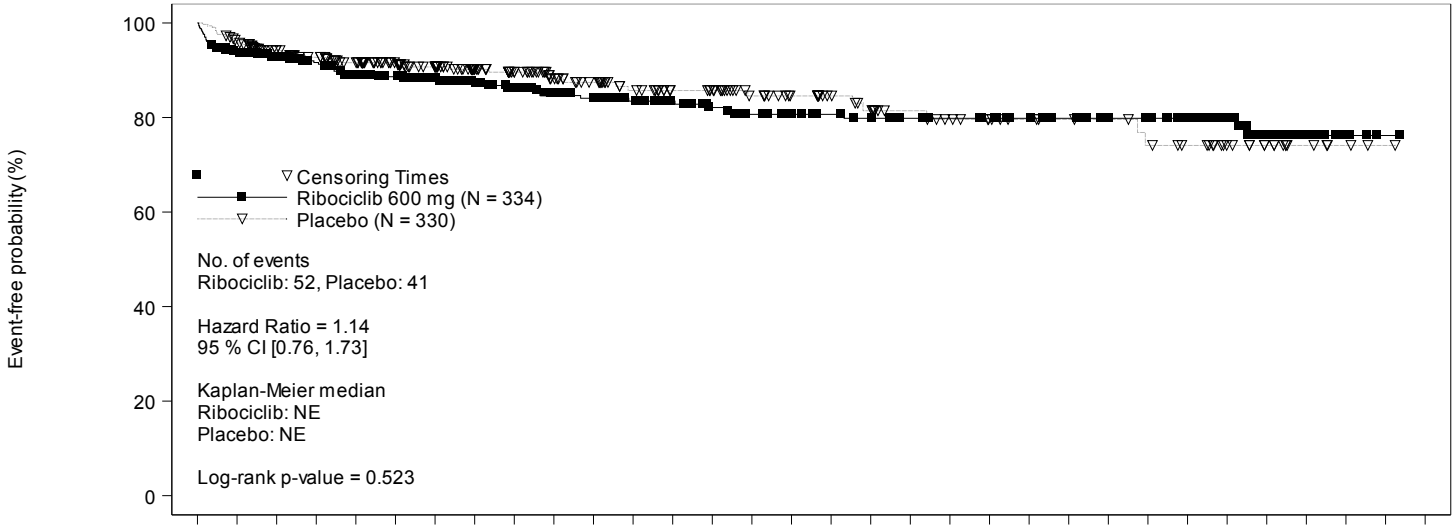
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Dyspnoea



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	303	273	257	233	215	196	181	167	154	148	136	129	114	108	104	98	95	91	86	84	80	77	73	71	66	48	30	16	5	1	0
Placebo	330	312	270	254	235	211	187	156	142	122	112	99	89	86	73	65	56	51	44	40	36	33	31	30	27	24	17	12	6	3	1	0

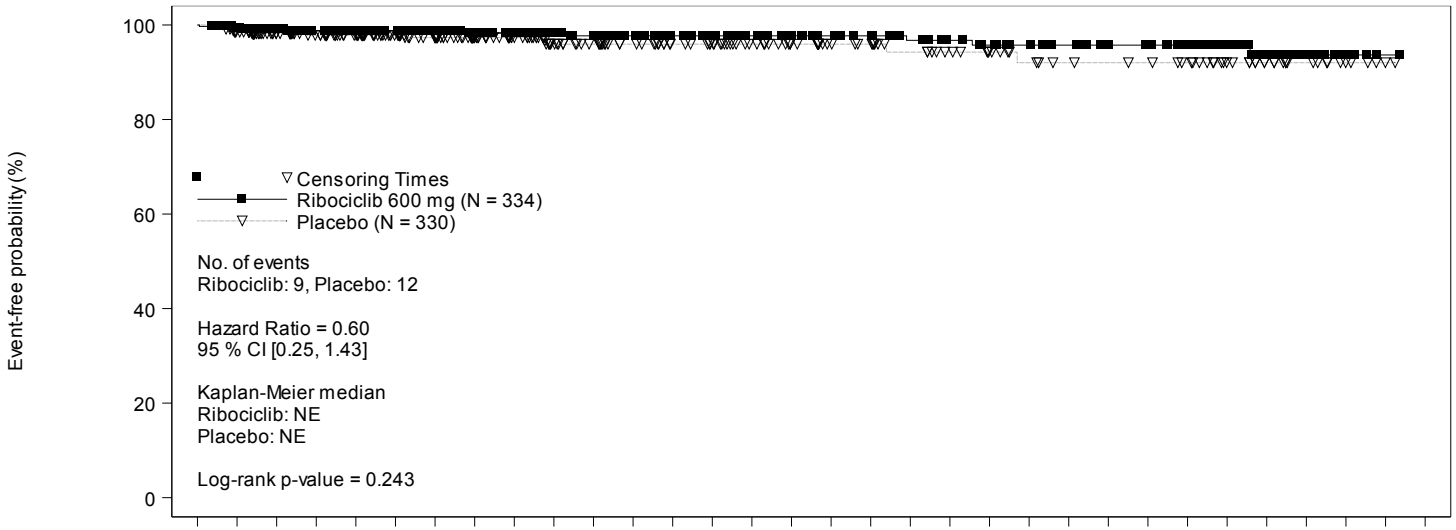
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Dyspnoea exertional



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	321	291	273	255	239	220	203	192	178	172	159	149	134	129	121	112	108	102	96	92	88	85	81	79	74	56	37	18	6	1	0
Placebo	330	319	280	266	247	221	198	168	153	133	124	113	103	98	87	77	67	64	56	51	46	41	38	37	36	33	24	17	11	5	1	0

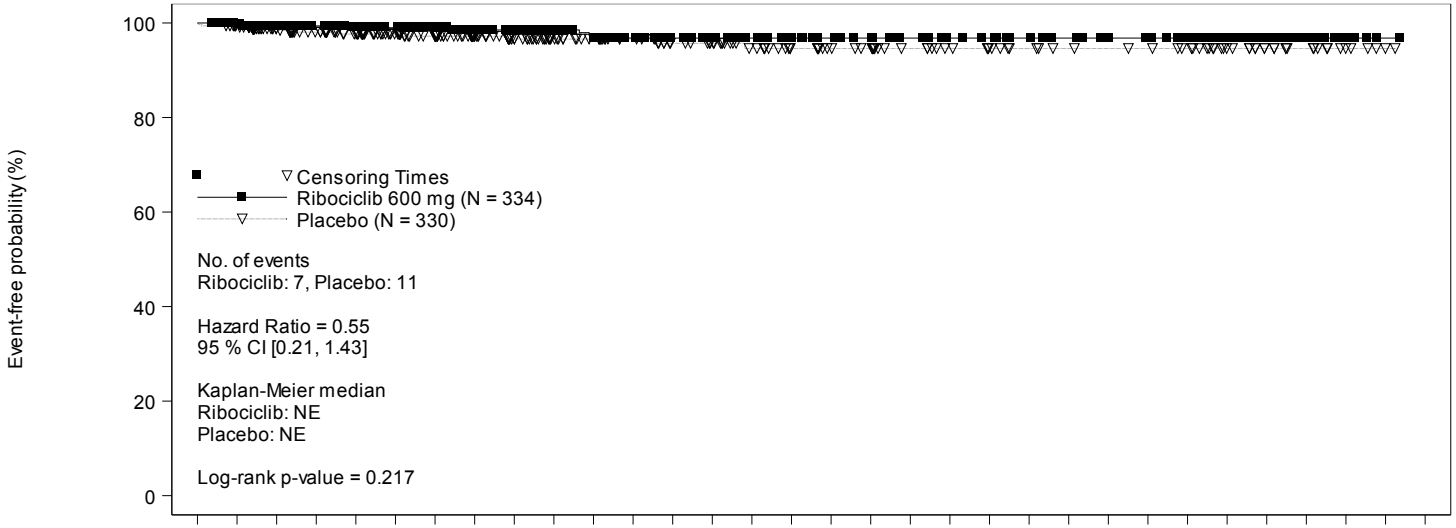
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Dysuria



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	323	292	275	254	238	219	202	191	177	169	156	146	132	126	118	109	105	100	93	91	87	84	81	79	75	55	36	17	6	1	0
Placebo	330	322	279	264	245	220	198	168	151	132	123	112	101	96	85	75	67	64	55	50	46	42	39	38	37	34	24	17	12	5	1	0

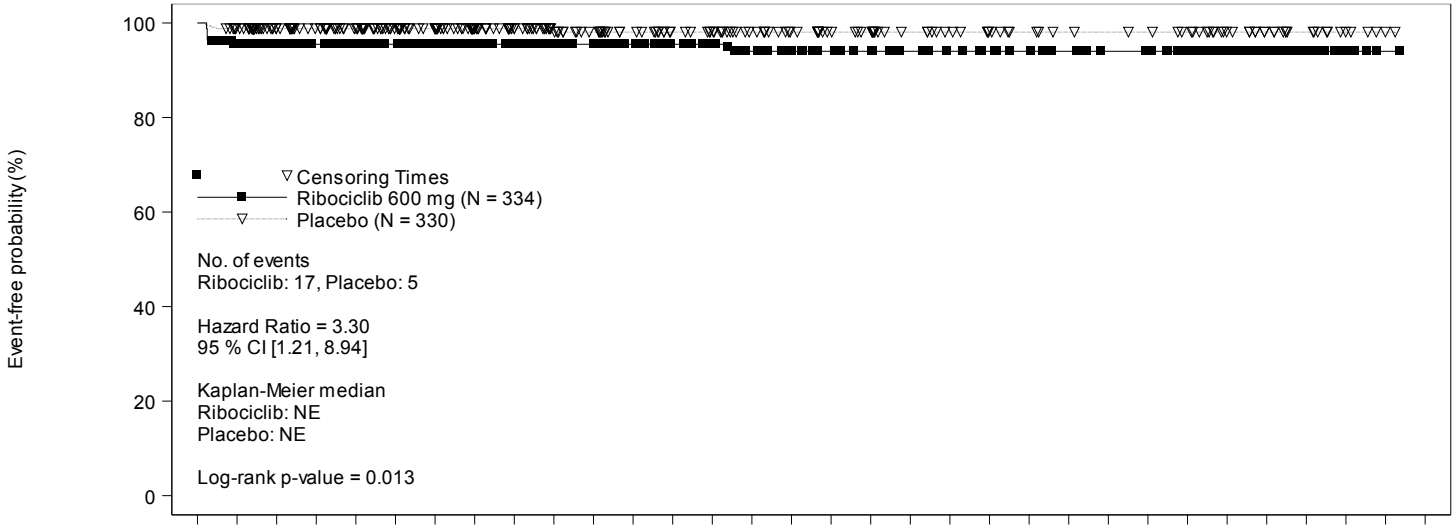
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Electrocardiogram QT prolonged



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	309	283	266	246	229	212	197	187	173	168	155	146	131	123	115	106	102	97	91	88	85	82	78	77	72	54	36	18	6	1	0
Placebo	330	320	280	266	247	222	200	170	154	136	126	115	105	100	89	80	70	66	57	52	47	43	40	39	38	35	25	18	12	5	1	0

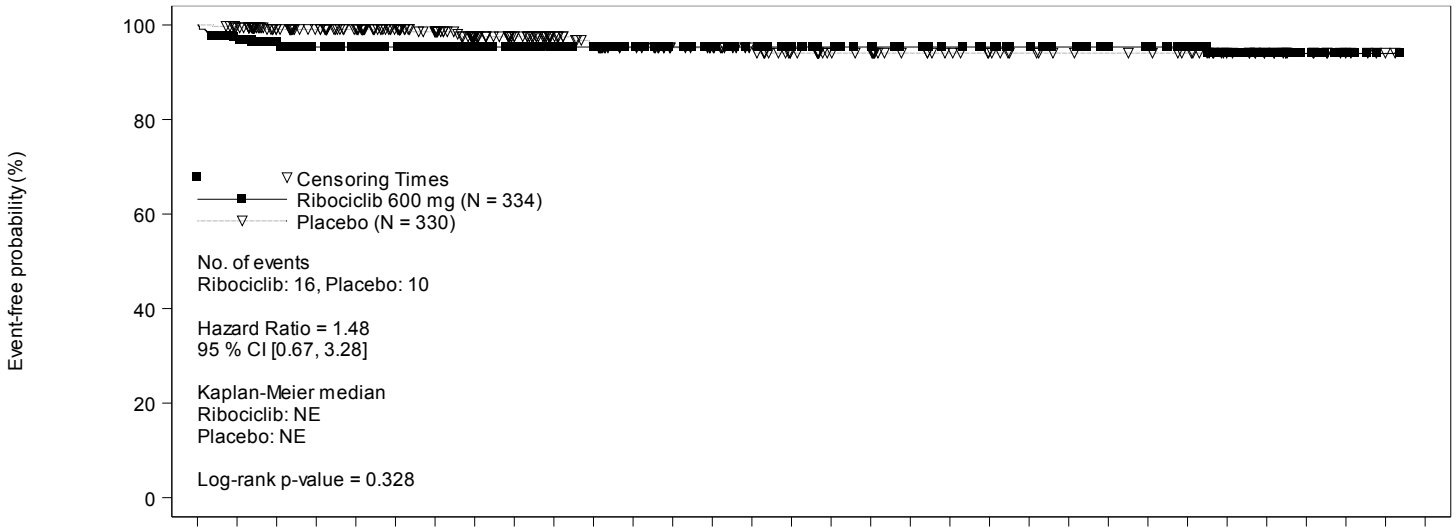
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Epistaxis



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	313	282	264	246	229	210	195	184	171	166	154	145	133	128	120	111	107	103	97	94	90	87	83	81	76	55	35	16	6	1	0
Placebo	330	322	280	266	248	222	199	167	151	132	122	110	100	95	85	74	64	62	54	50	46	42	39	38	37	34	24	17	11	5	1	0

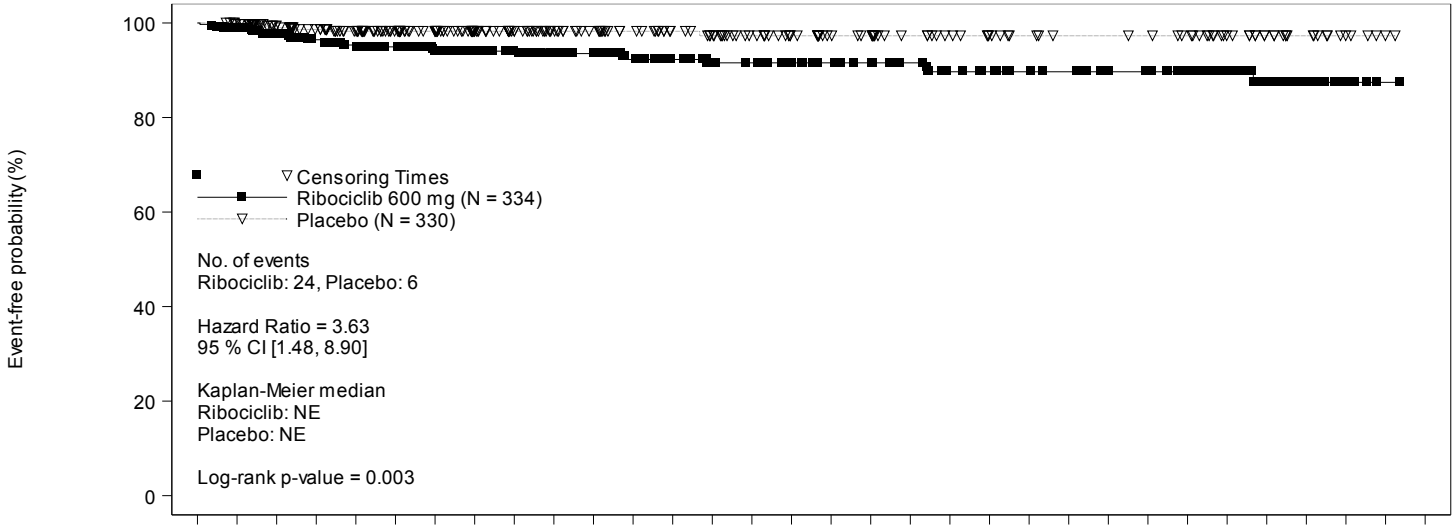
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Erythema



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	319	286	266	244	228	207	193	182	167	162	147	138	125	122	116	107	104	99	90	87	83	81	77	75	70	51	33	16	6	1	0
Placebo	330	323	281	265	246	220	199	169	153	135	126	115	105	99	88	78	68	65	56	51	46	42	39	39	38	35	25	18	12	5	1	0

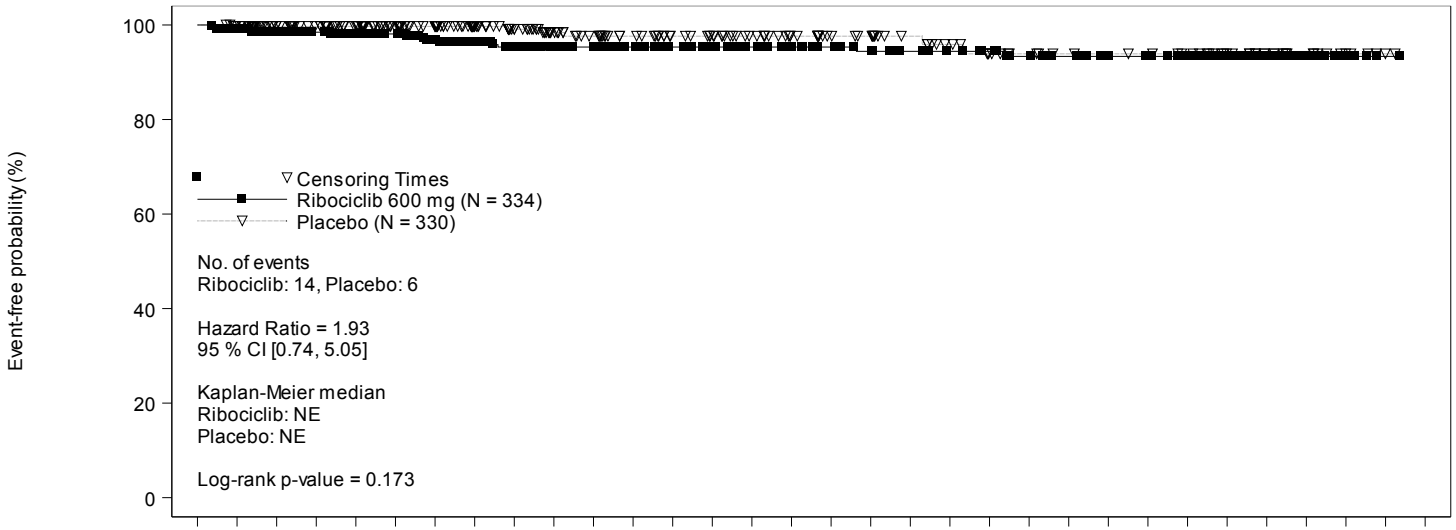
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Fall



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	320	290	273	253	236	214	198	185	172	167	154	146	131	125	118	109	104	99	93	90	85	82	78	76	72	54	35	17	6	1	0
Placebo	330	323	282	268	249	223	201	171	154	134	124	113	103	98	88	78	68	65	56	50	44	40	37	36	35	32	24	17	11	5	1	0

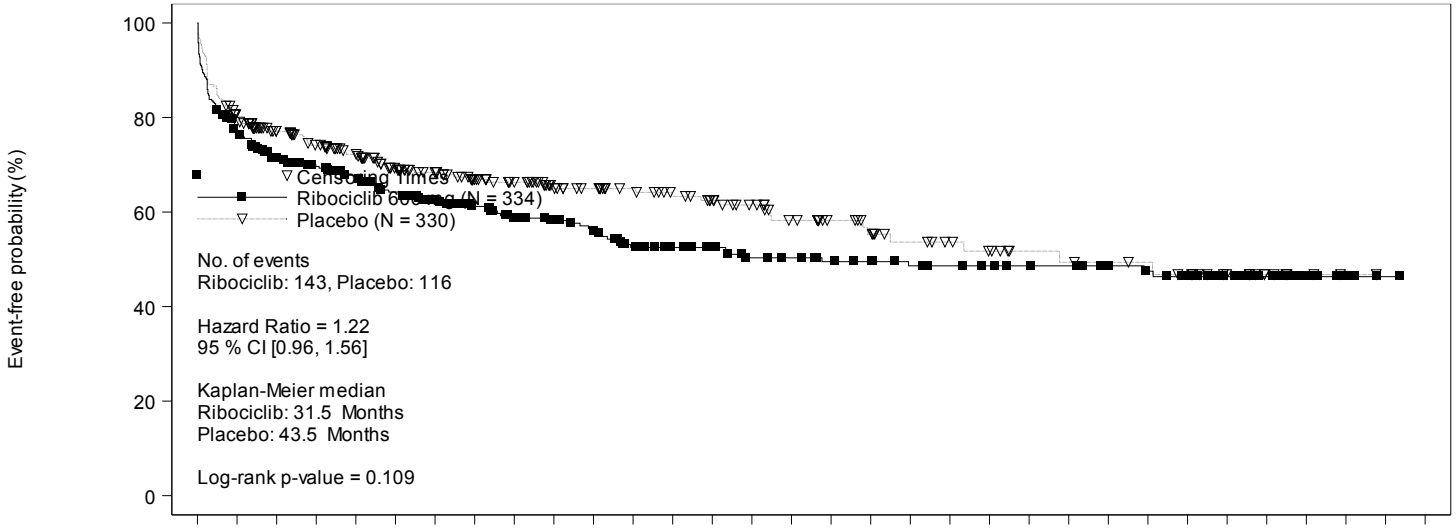
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Fatigue



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	247	211	194	178	158	141	127	116	108	101	87	82	74	67	65	61	59	55	52	50	48	47	44	41	38	29	20	9	4	1	0
Placebo	330	259	218	200	182	158	141	122	112	95	89	81	74	68	61	52	43	38	32	29	26	22	21	20	19	17	11	6	3	1	0	0

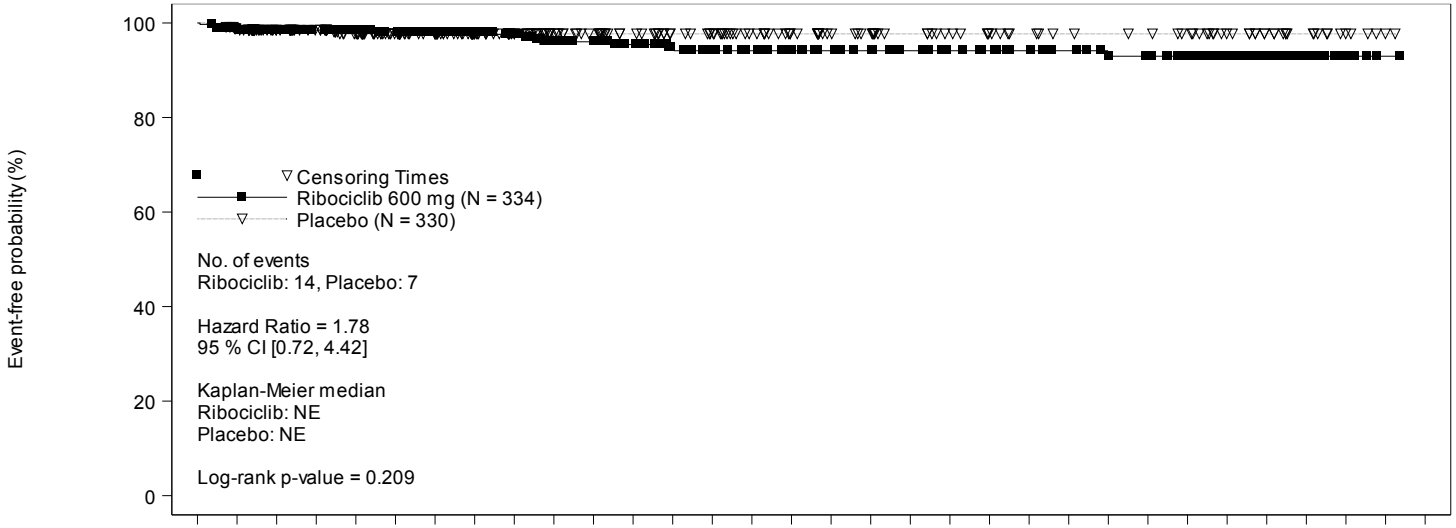
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Flank pain



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	319	291	275	255	237	219	203	191	174	169	155	144	128	123	116	109	105	100	94	91	87	84	80	78	73	53	34	17	6	1	0
Placebo	330	320	278	264	243	218	197	168	152	134	125	114	104	99	87	77	67	63	56	51	46	42	39	38	37	34	25	18	12	5	1	0

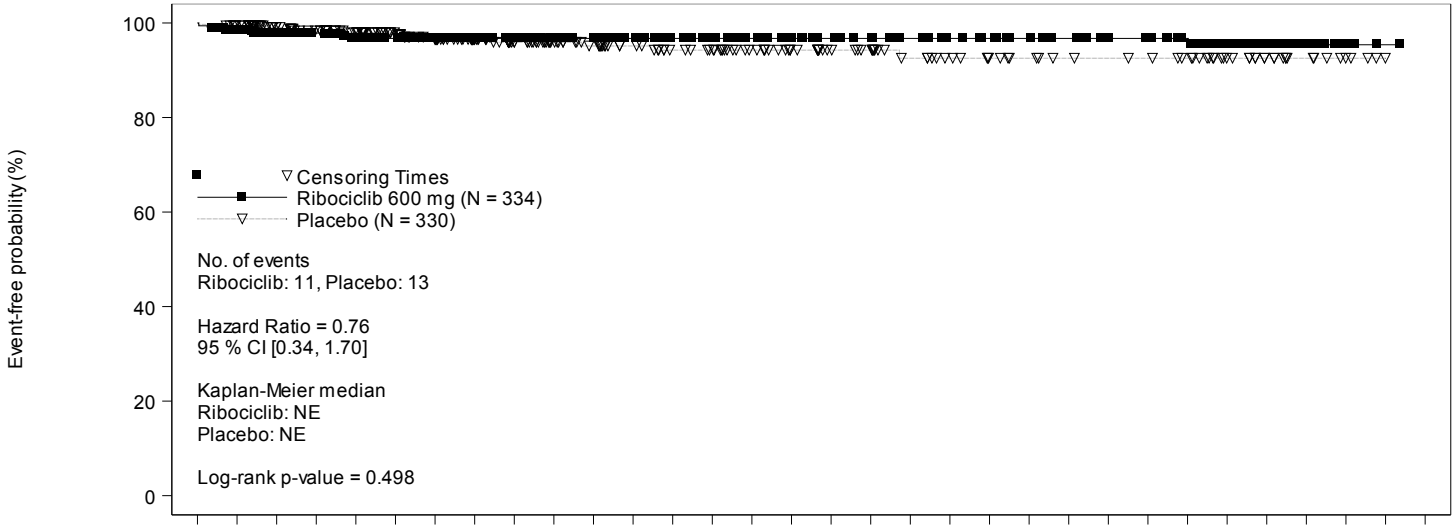
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Flatulence



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	318	288	271	249	234	215	199	188	174	169	156	146	131	125	117	108	104	99	93	90	86	83	79	77	72	54	35	16	4	1	0
Placebo	330	322	280	264	246	220	196	166	149	131	121	110	101	97	86	76	67	63	53	48	43	40	37	36	35	32	22	15	9	4	0	0

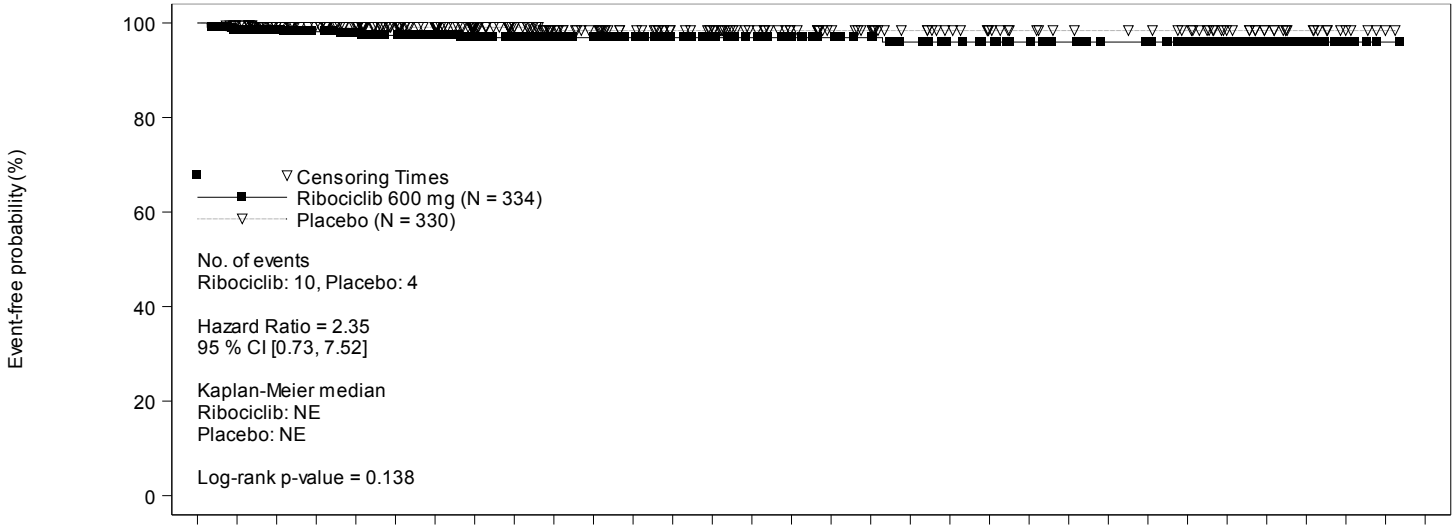
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Gamma-glutamyltransferase increased



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	318	290	272	251	233	215	198	187	173	168	155	146	132	127	119	110	106	100	94	91	87	84	80	79	74	54	35	17	6	1	0
Placebo	330	322	281	268	249	223	201	171	155	135	126	115	105	100	88	79	69	65	57	52	47	43	40	39	38	35	25	18	12	5	1	0

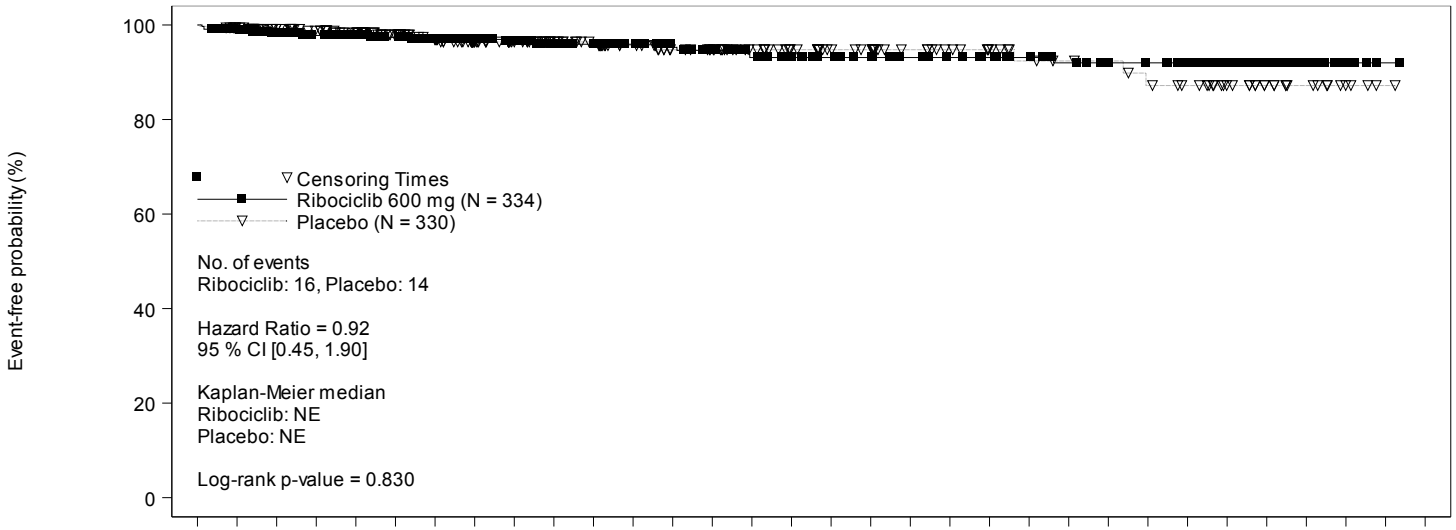
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Gastrooesophageal reflux disease



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	319	288	270	250	232	215	200	188	174	169	157	147	131	123	115	107	104	99	93	90	86	82	79	77	73	55	35	18	6	1	0
Placebo	330	322	280	265	246	220	196	166	151	134	125	113	102	97	86	76	66	63	54	49	44	39	37	36	33	30	22	15	10	4	1	0

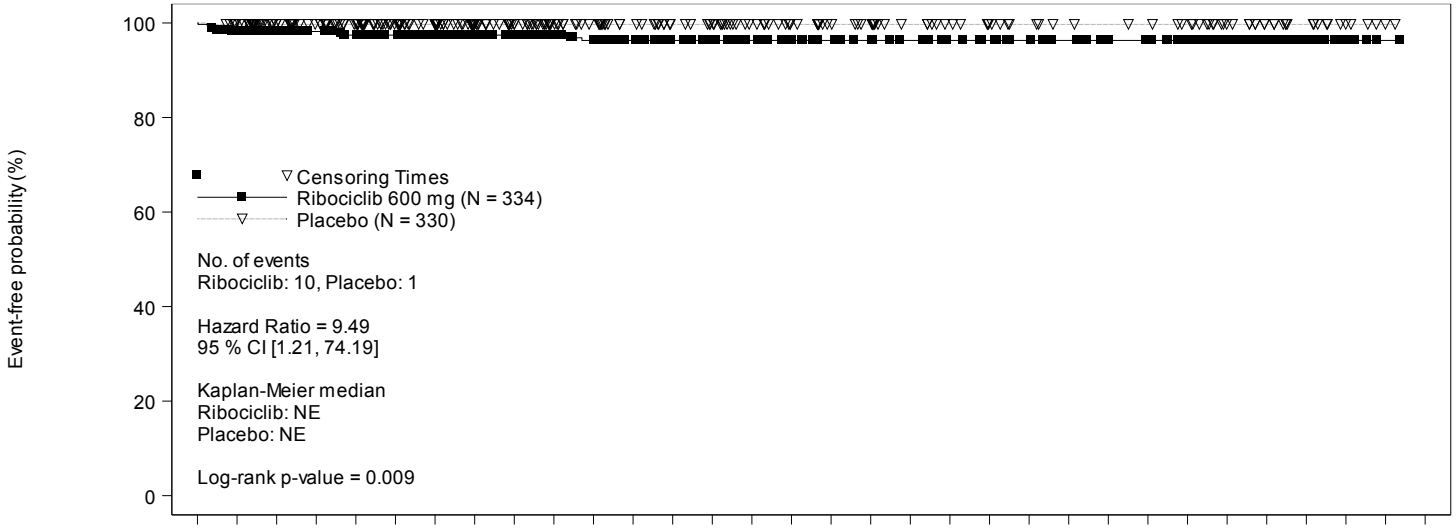
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

General physical health deterioration



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	317	289	273	252	235	217	201	191	177	170	158	148	133	128	120	111	107	103	96	93	89	86	82	80	75	56	36	18	6	1	0
Placebo	330	323	283	269	250	224	202	172	156	137	128	117	107	102	90	80	70	66	57	52	47	43	40	39	38	35	25	18	12	5	1	0

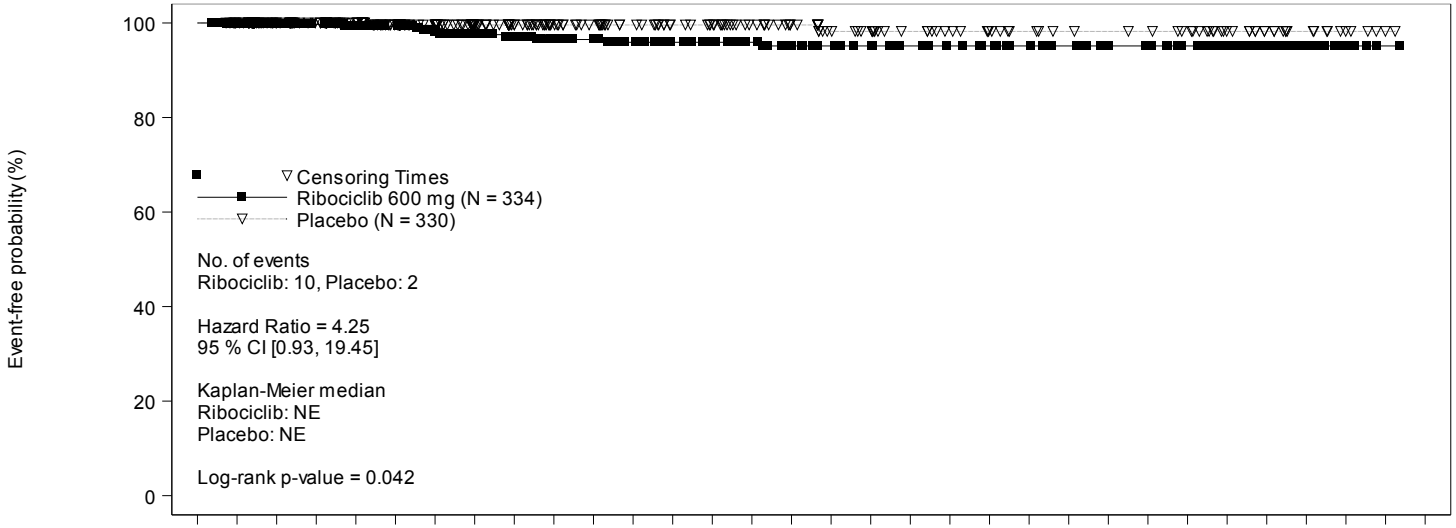
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Gingival pain



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	322	293	276	255	239	218	201	189	174	169	155	146	132	126	117	108	104	99	93	90	86	83	79	77	72	55	37	18	6	1	0
Placebo	330	324	283	269	250	223	201	171	155	136	127	116	106	101	89	79	68	64	56	51	46	42	39	38	37	34	24	17	11	5	1	0

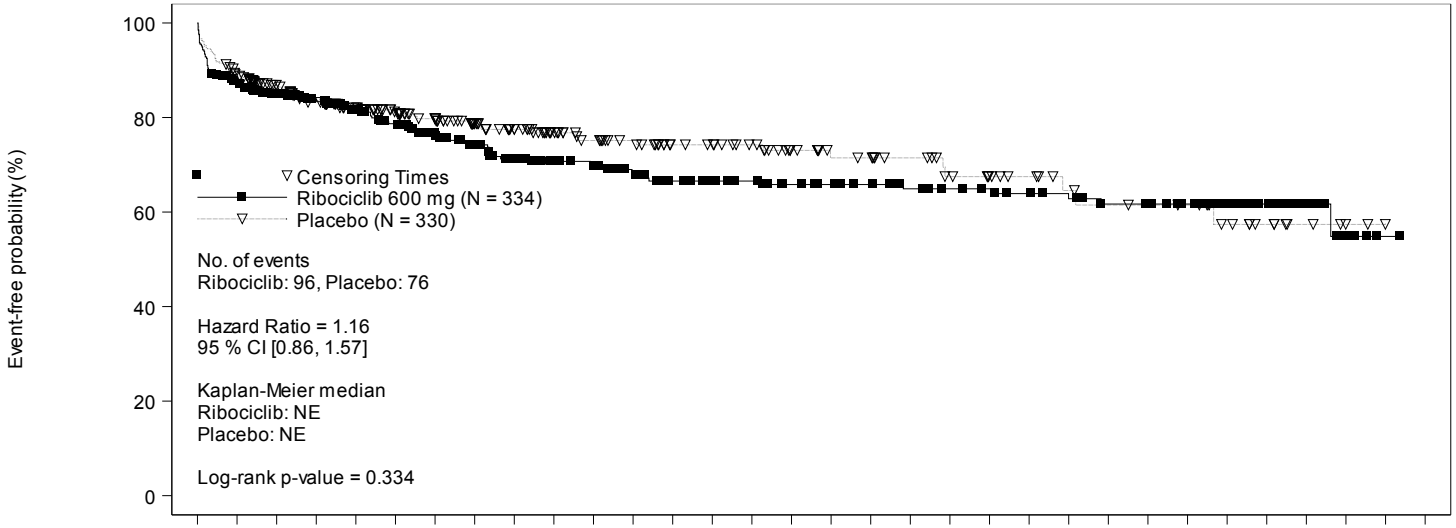
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Headache



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	283	250	233	209	190	169	152	137	128	123	113	104	94	91	85	81	77	72	66	64	61	58	54	53	49	38	26	16	5	1	0
Placebo	330	288	246	224	204	180	158	132	117	100	90	83	72	70	64	54	45	44	39	33	29	26	22	20	19	18	13	9	5	2	0	0

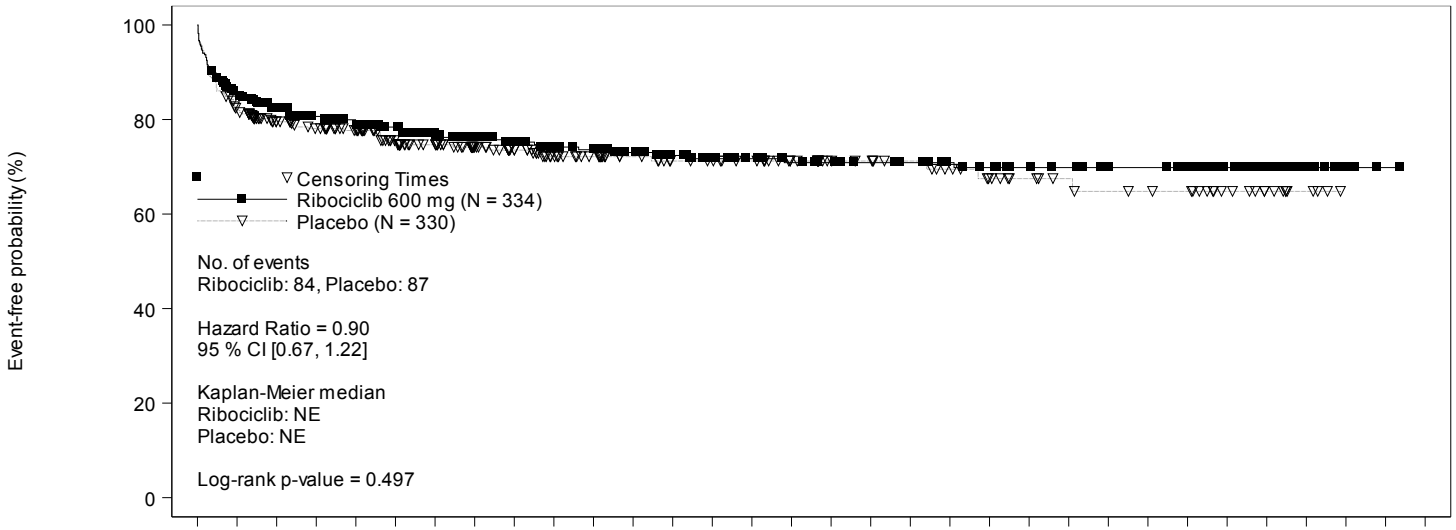
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Hot flush



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	273	246	229	209	190	169	158	147	134	130	119	109	96	91	85	80	77	75	68	65	61	59	56	55	52	38	26	13	4	1	0
Placebo	330	266	227	213	198	170	152	126	113	97	89	79	72	70	66	57	47	45	41	37	32	28	25	23	22	21	14	9	4	0	0	0

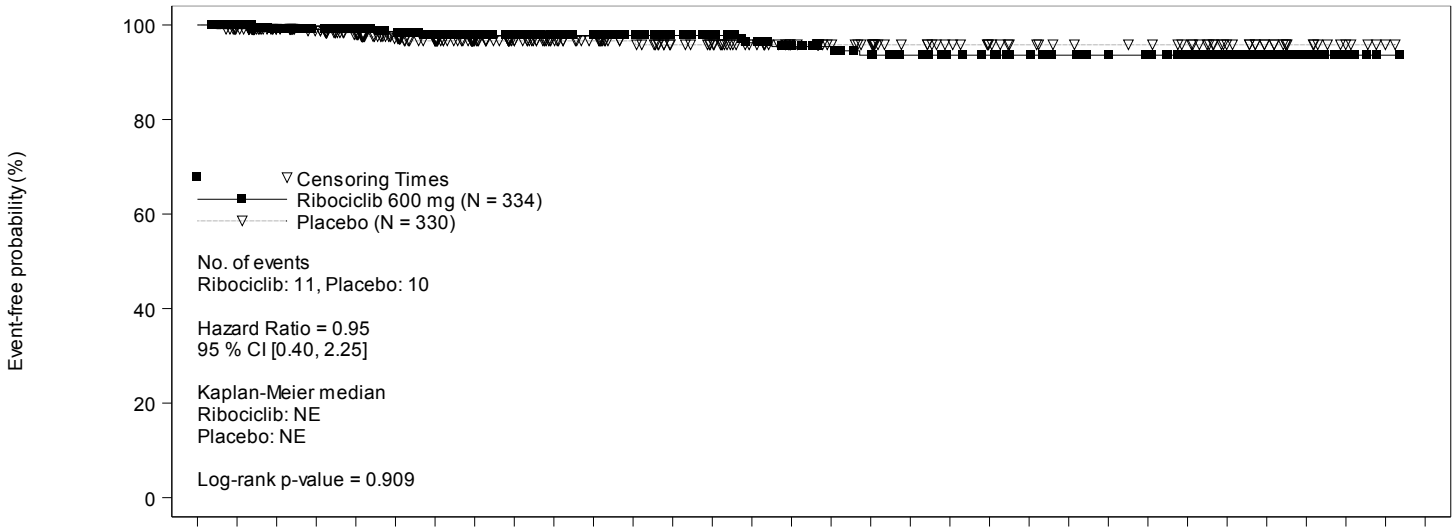
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Hypercholesterolaemia



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	323	291	274	254	235	215	200	189	175	170	157	147	132	124	116	107	101	96	90	88	84	81	78	76	71	55	35	18	6	1	0
Placebo	330	321	281	267	246	219	197	169	153	136	127	116	105	100	88	78	68	64	56	51	46	42	39	38	37	34	24	17	11	5	1	0

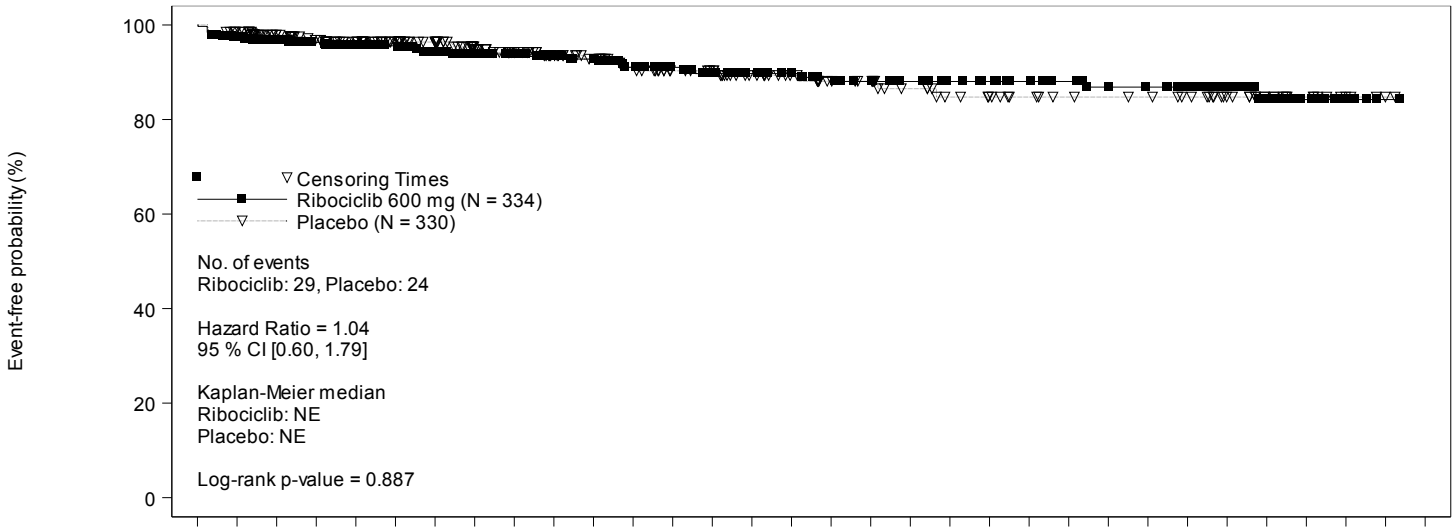
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Hyperglycaemia



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	314	284	267	246	230	211	194	185	171	165	152	142	125	119	113	103	98	93	86	83	79	76	72	70	66	49	29	15	5	1	0
Placebo	330	319	277	261	241	217	195	166	149	132	122	110	99	94	82	74	65	62	52	46	43	39	36	35	34	31	23	16	10	4	1	0

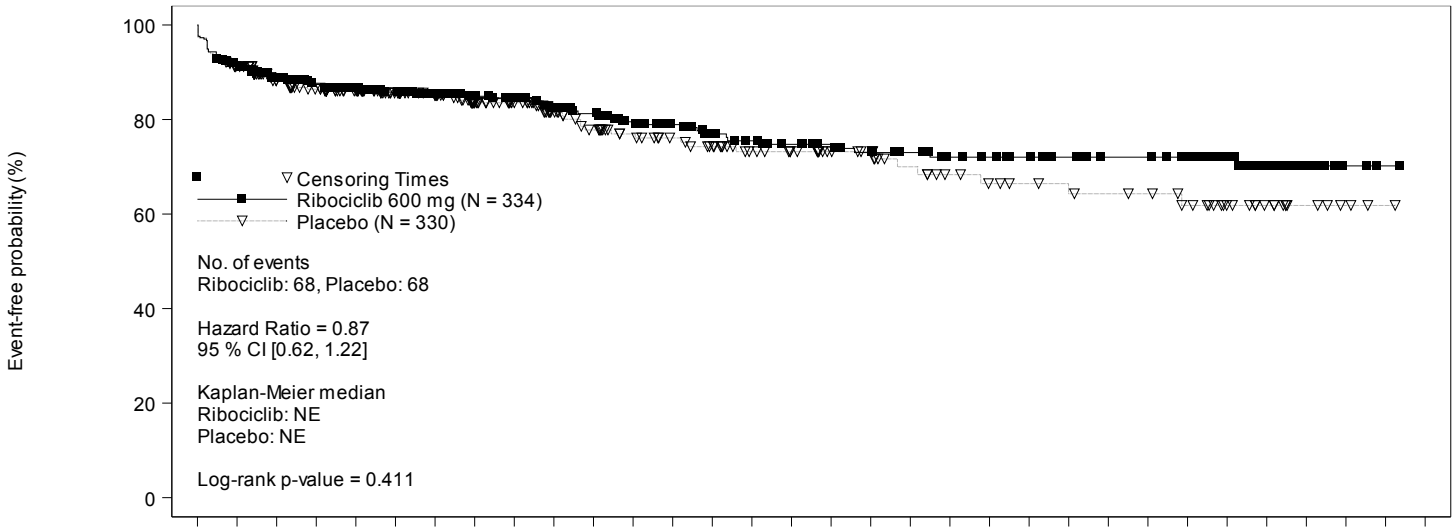
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Hypertension



Number of patients still at risk

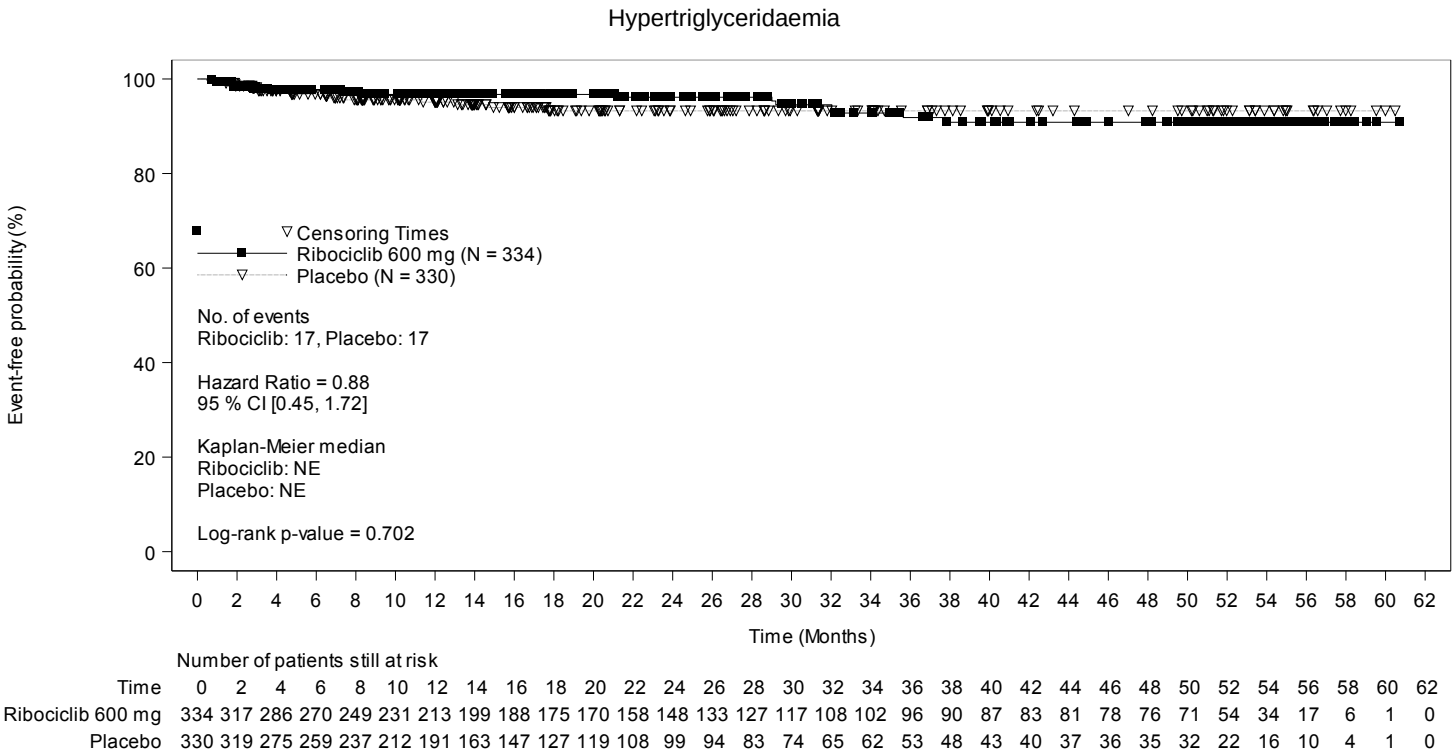
Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	296	264	246	225	210	193	177	168	153	146	133	125	108	102	95	87	83	79	72	70	67	64	60	60	57	42	25	13	3	1	0
Placebo	330	296	248	233	215	192	173	146	134	114	101	90	83	77	67	62	54	51	42	37	34	32	30	29	28	24	17	12	6	3	1	0

Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set



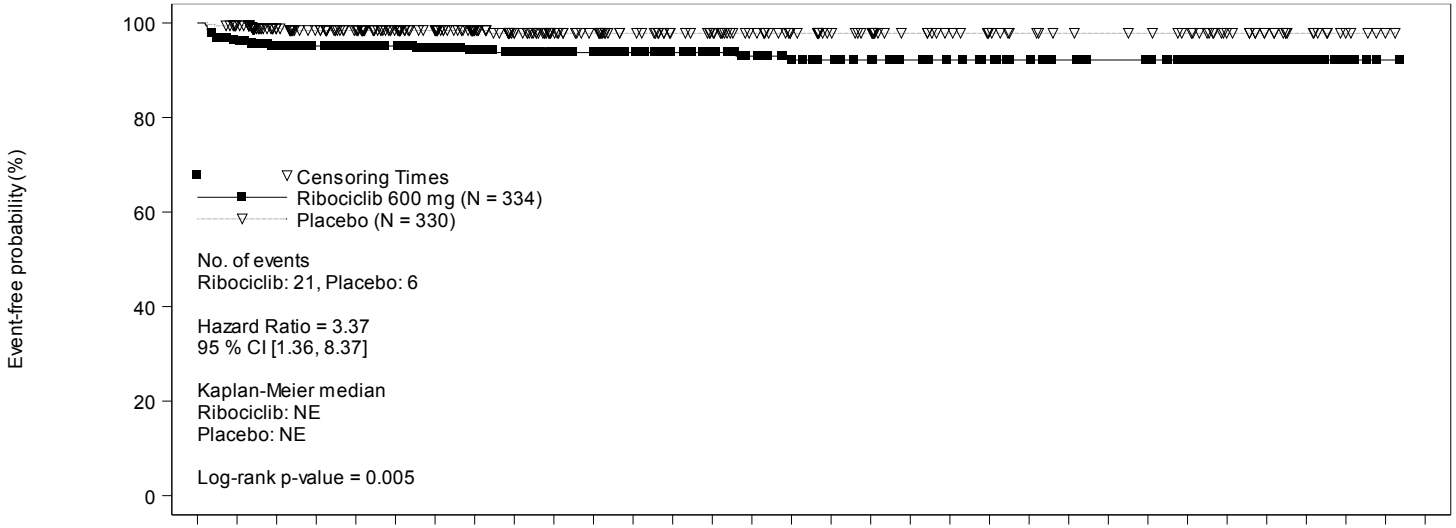
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Hypocalcaemia



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	312	281	266	248	232	213	196	184	171	166	153	143	129	122	113	106	102	97	91	88	84	81	78	77	72	53	33	17	5	1	0
Placebo	330	322	279	264	246	220	202	172	155	136	127	116	106	101	90	80	70	66	57	52	47	43	40	39	38	35	25	18	12	5	1	0

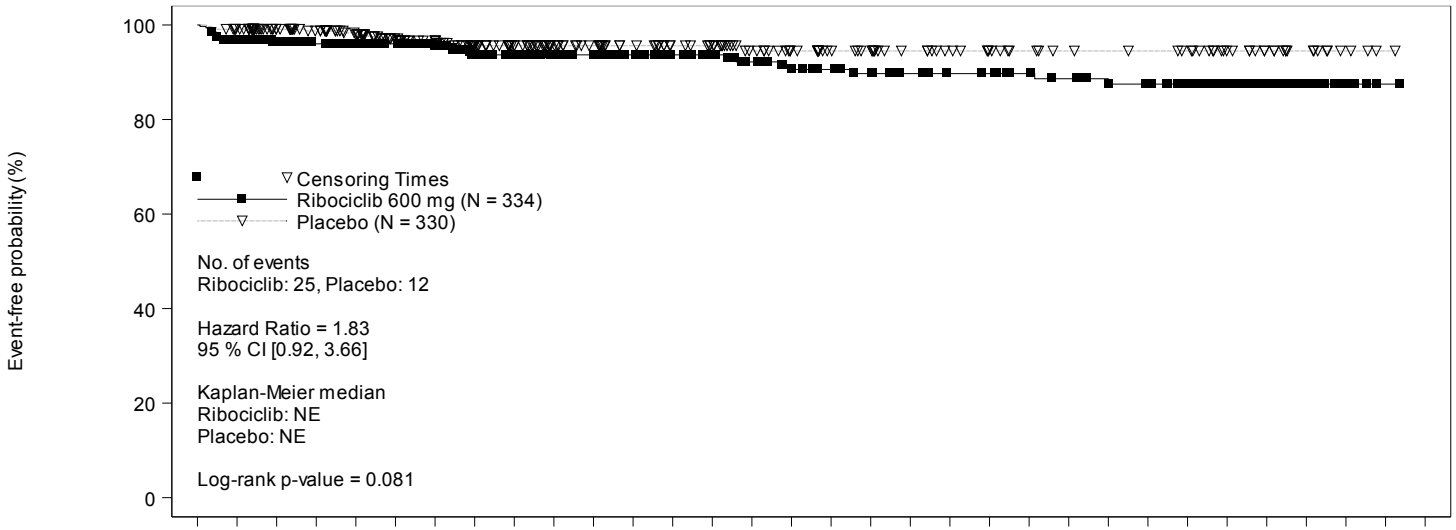
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Hypokalaemia



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	314	285	268	251	234	214	194	183	170	165	153	143	129	121	112	105	100	95	89	88	84	81	77	75	70	51	34	17	5	1	0
Placebo	330	322	281	266	246	218	195	164	148	129	120	110	101	96	83	74	64	60	52	47	42	38	35	34	33	31	22	16	10	4	1	0

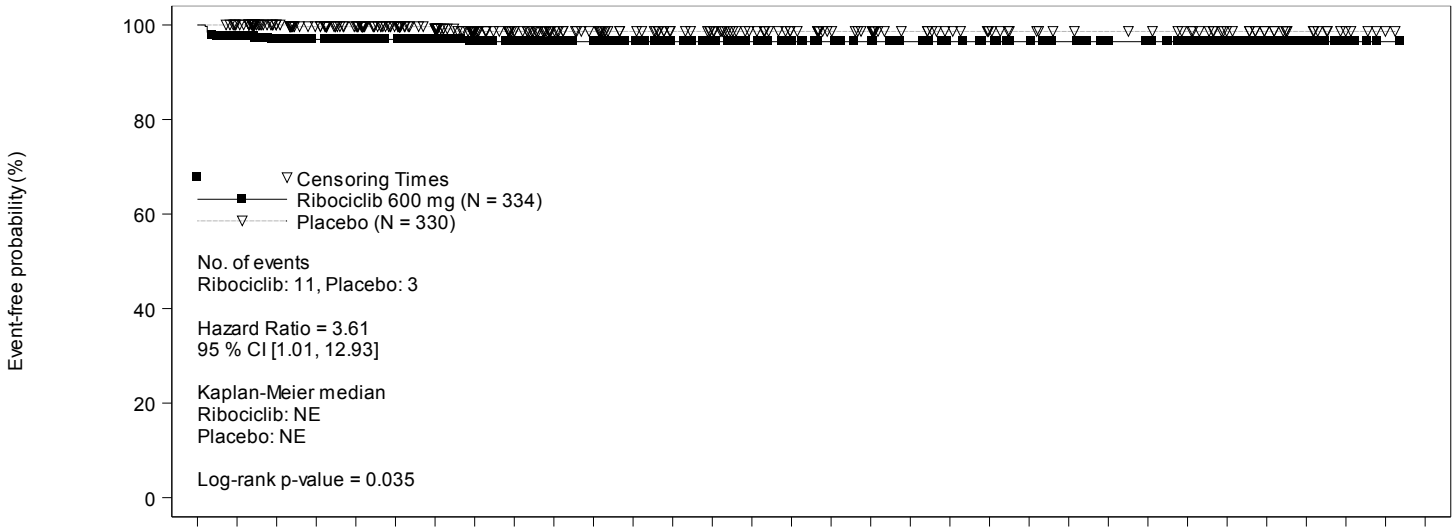
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Hypophosphataemia



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	315	286	269	250	233	214	197	186	175	170	157	147	132	126	118	110	106	101	94	91	87	84	80	78	73	54	35	17	5	1	0
Placebo	330	324	283	268	249	223	200	170	154	135	126	115	105	100	88	79	69	65	56	51	46	42	39	38	37	34	25	18	12	5	1	0

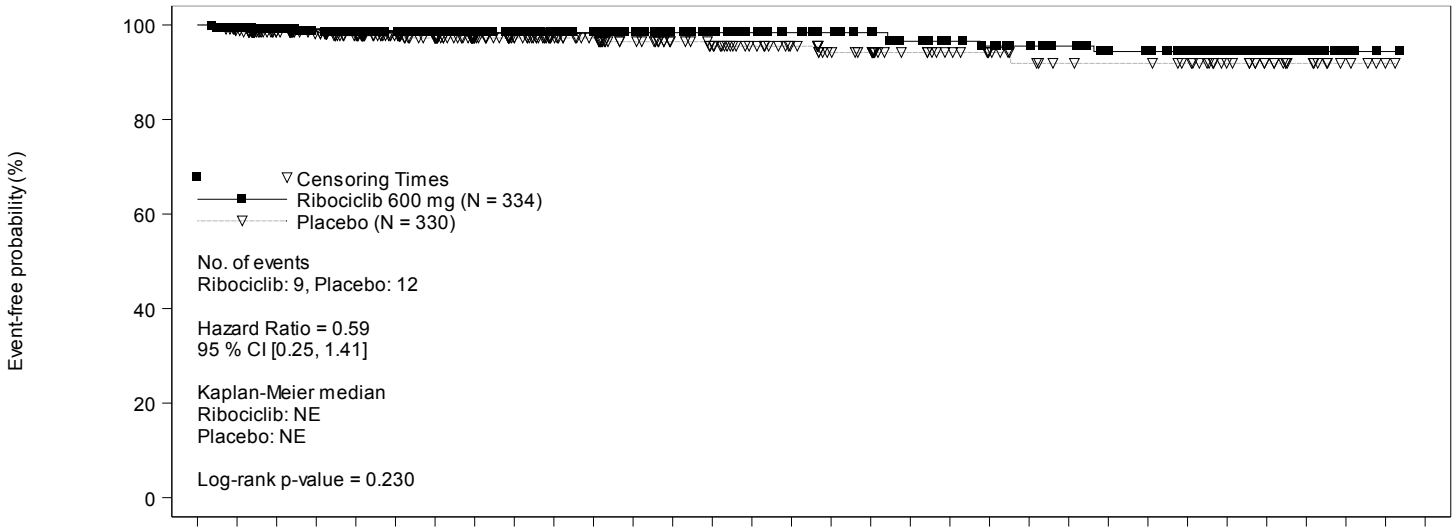
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Hypotension



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	321	291	273	253	236	218	202	191	178	173	160	150	135	129	122	114	110	103	96	93	89	86	81	79	74	54	36	17	5	1	0
Placebo	330	320	279	264	244	220	197	168	153	134	125	113	103	97	86	78	67	64	55	50	45	40	37	36	36	33	24	17	11	5	1	0

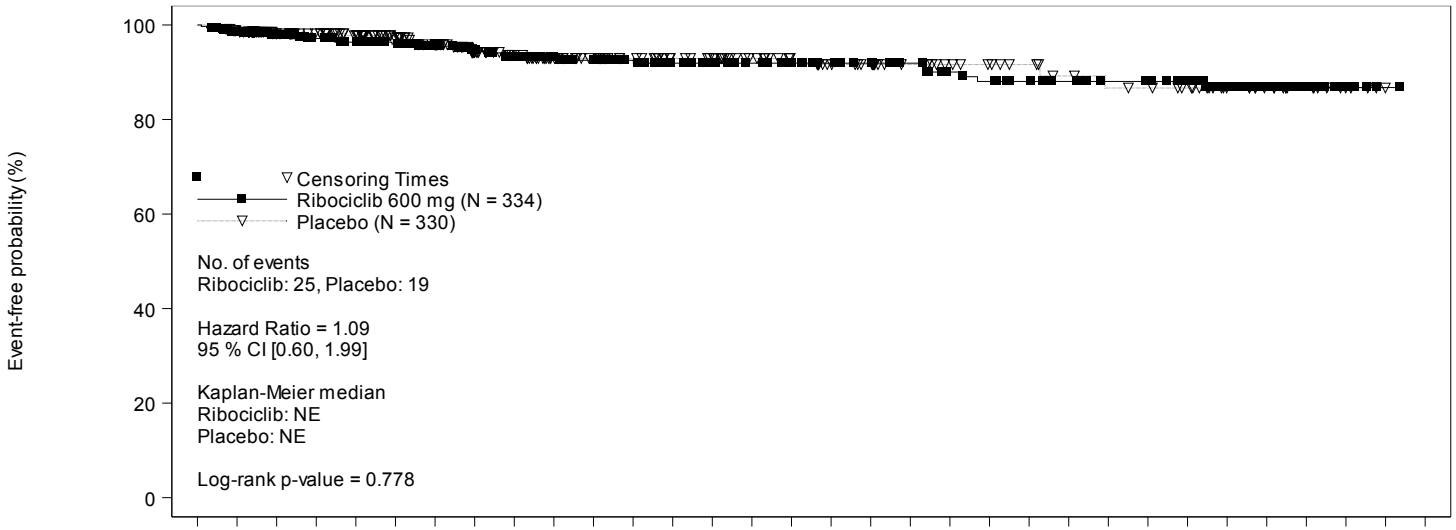
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Influenza



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	318	287	270	249	231	211	195	182	169	163	153	143	129	124	117	108	104	99	91	88	84	81	77	76	72	52	33	17	6	1	0
Placebo	330	319	277	263	244	217	192	160	144	125	116	106	96	92	81	72	63	59	51	46	43	40	36	34	33	30	21	16	10	4	0	0

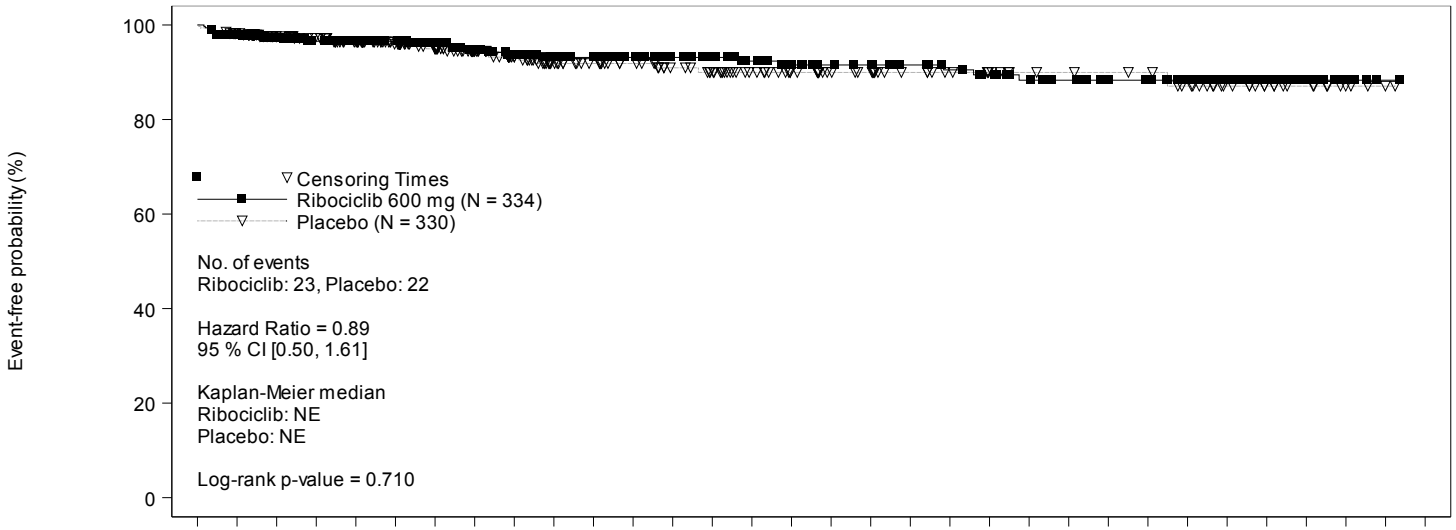
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Influenza like illness



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	316	285	266	246	229	210	191	178	164	161	148	138	125	118	110	101	98	93	87	83	78	75	71	69	64	48	31	17	6	1	0
Placebo	330	318	276	261	240	215	191	160	142	122	113	105	95	89	77	68	58	55	47	43	39	35	34	33	32	28	20	14	10	4	1	0

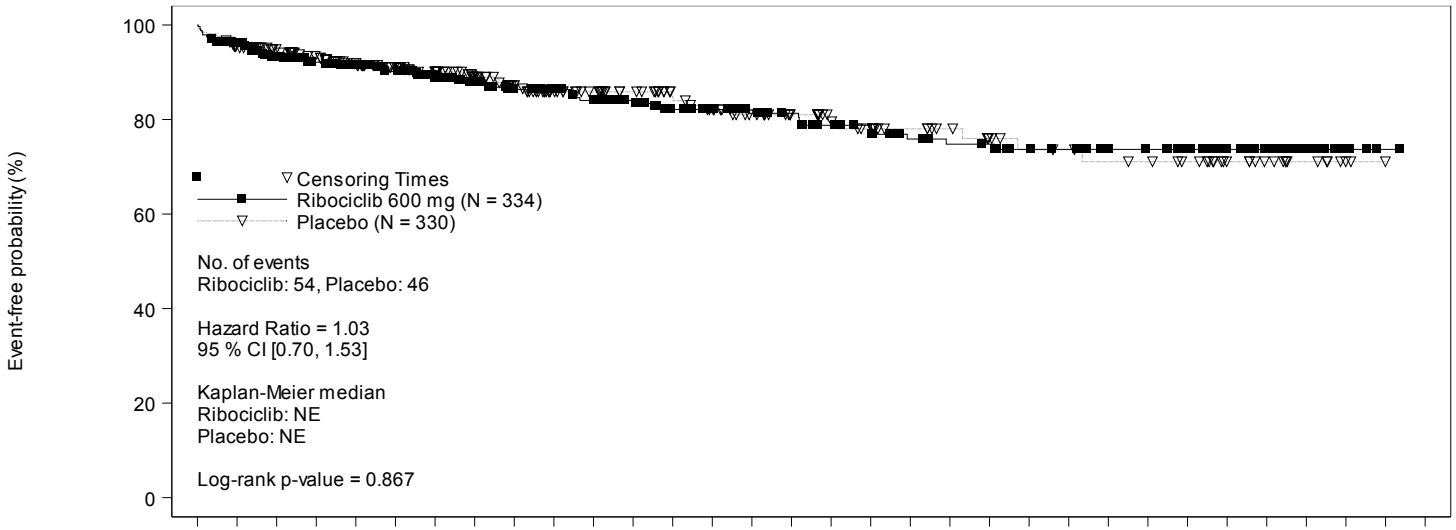
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Insomnia



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	310	274	254	234	216	194	177	164	154	146	134	122	108	102	96	86	83	75	69	68	63	61	57	55	51	38	26	12	4	1	0
Placebo	330	309	270	251	230	205	182	154	137	118	110	101	90	83	73	64	54	50	43	39	34	31	30	28	27	24	16	12	7	2	0	0

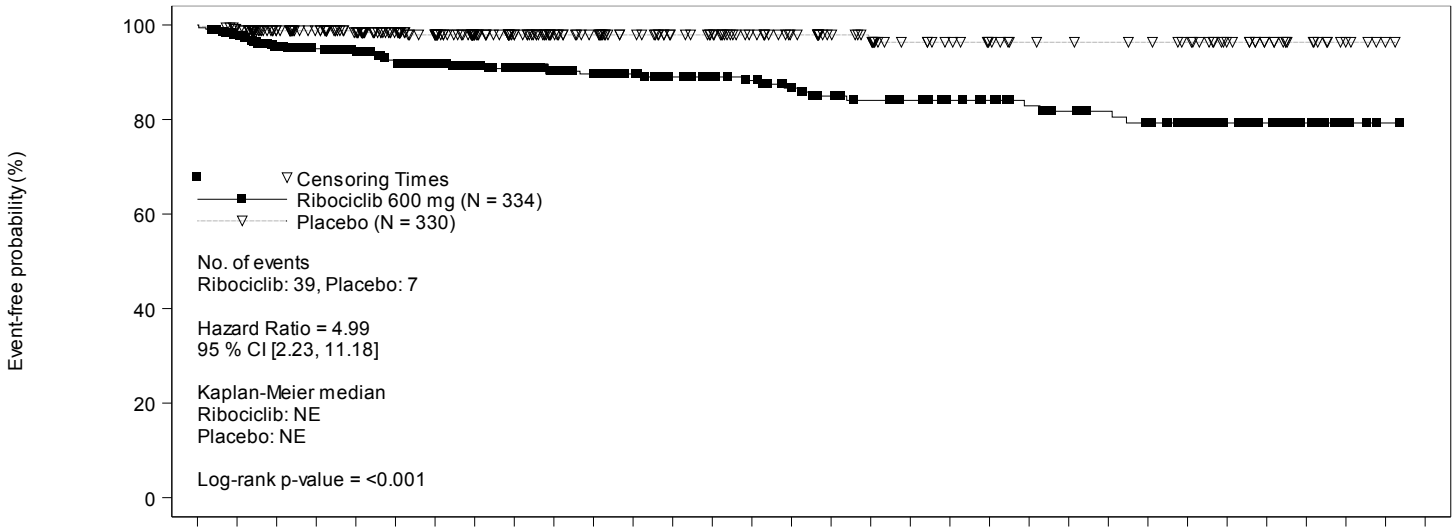
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Lacrimation increased



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	315	280	262	241	222	202	186	175	161	155	143	133	120	115	105	95	90	87	80	77	72	69	66	63	58	40	28	15	5	1	0
Placebo	330	321	279	265	245	219	197	168	152	133	124	113	103	98	86	77	67	62	53	49	44	40	39	38	37	34	25	18	12	5	1	0

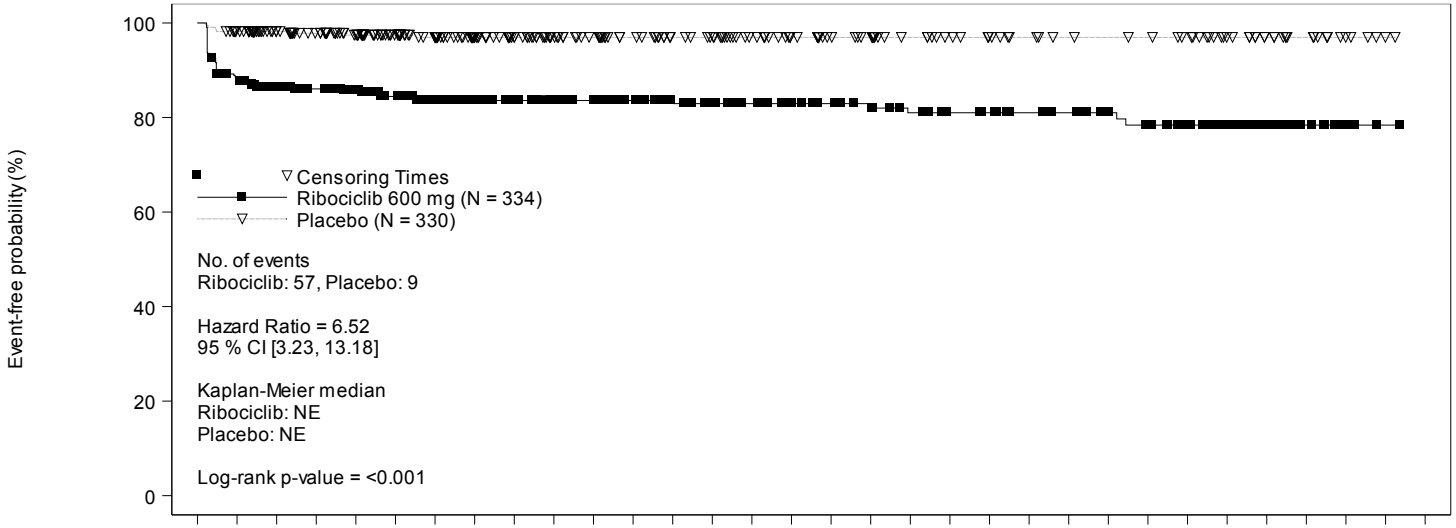
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Leukopenia



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	287	253	239	220	203	186	172	164	152	147	136	127	112	107	100	92	88	82	75	73	69	67	63	59	54	41	26	13	5	1	0
Placebo	330	318	279	264	244	218	196	167	151	134	125	114	104	100	88	78	68	64	55	50	46	42	39	38	37	34	25	18	12	5	1	0

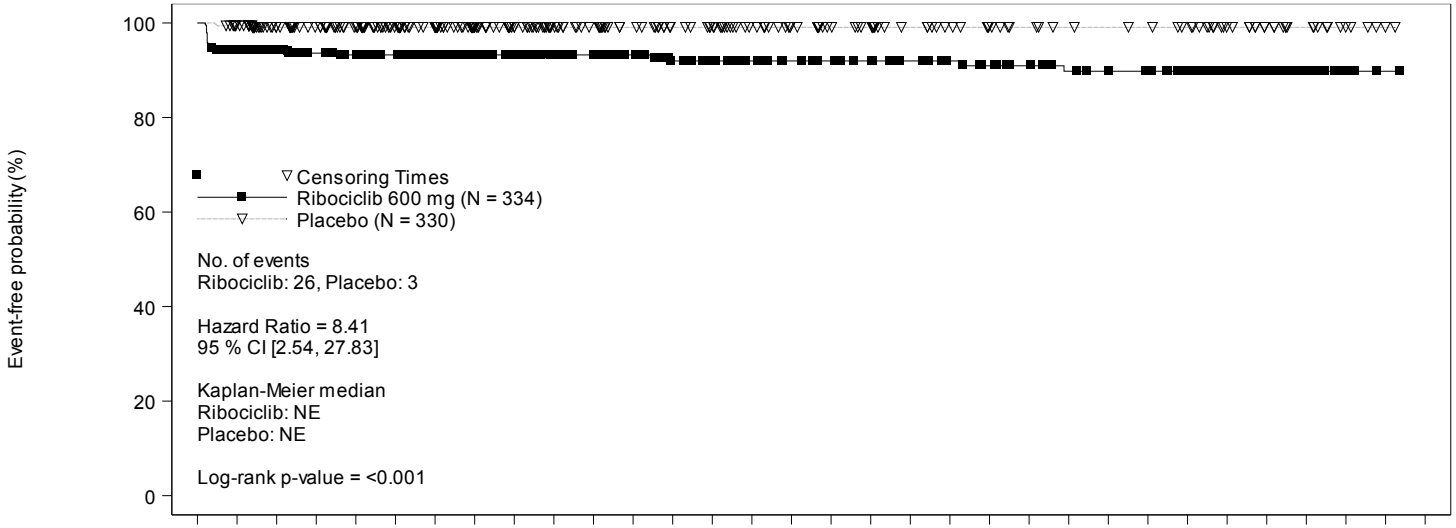
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Lymphocyte count decreased



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	304	277	259	243	228	210	194	183	170	165	152	140	126	120	113	106	102	97	90	86	82	78	76	74	69	51	35	16	4	1	0
Placebo	330	322	281	267	248	223	202	172	156	137	128	117	107	102	90	80	70	66	57	52	47	43	40	39	38	35	25	18	12	5	1	0

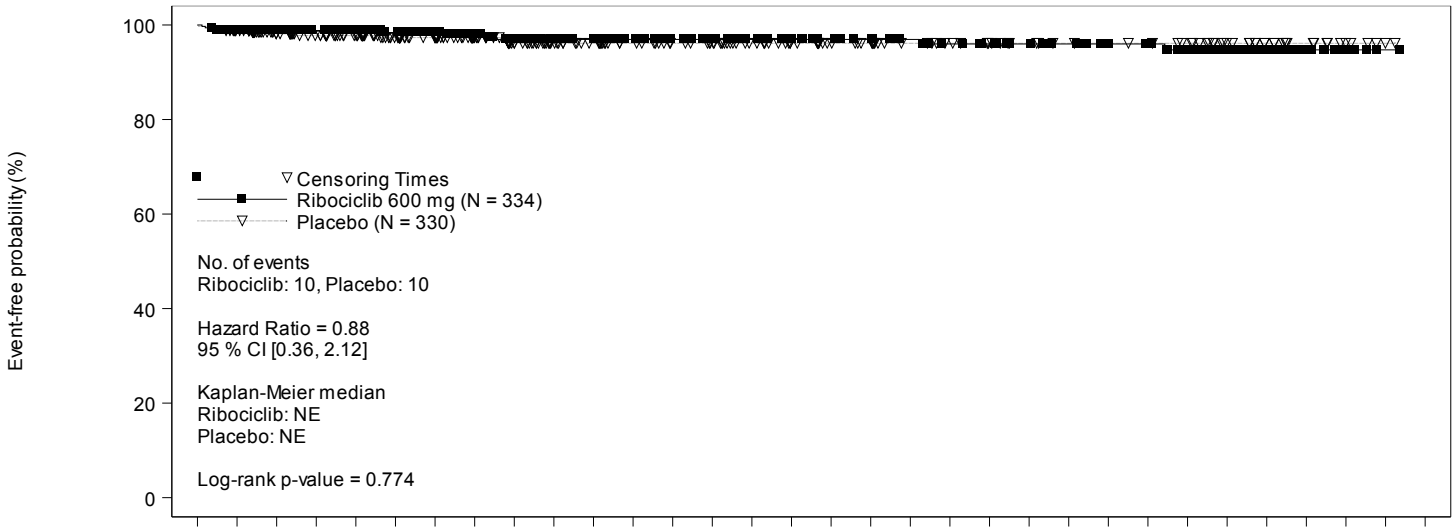
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Lymphoedema



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	319	290	273	254	238	219	202	189	175	170	158	148	133	127	119	110	106	101	94	91	87	84	80	78	72	53	34	15	6	1	0
Placebo	330	320	278	263	245	220	199	170	152	133	124	113	105	100	88	78	68	64	55	51	46	42	39	38	37	34	24	17	11	5	1	0

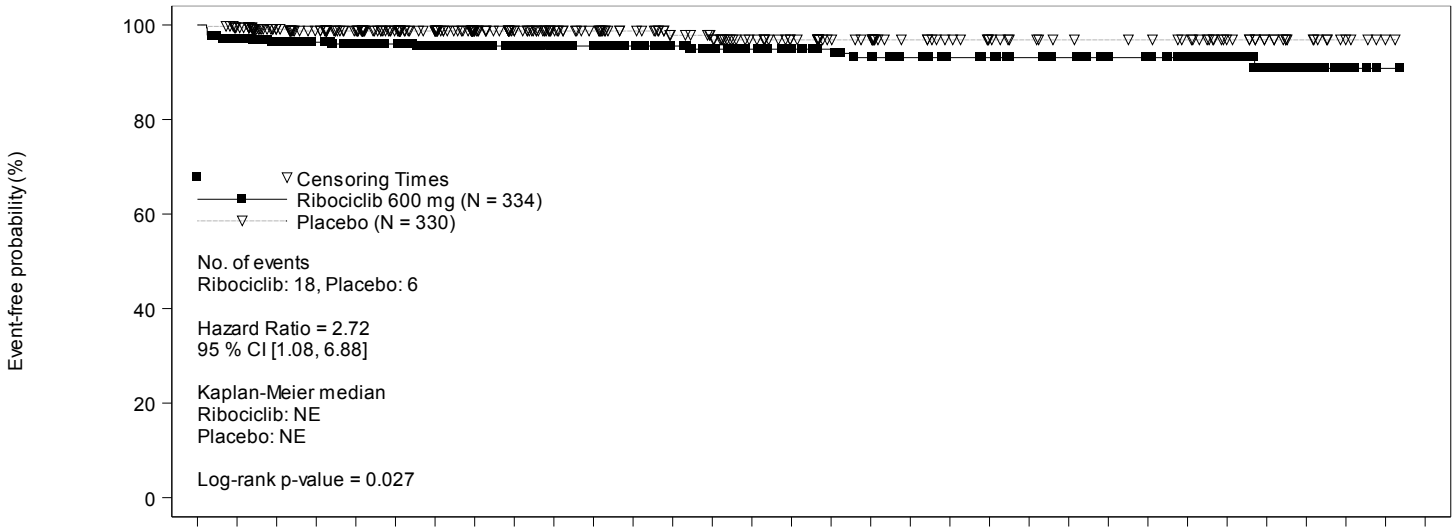
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Lymphopenia



Number of patients still at risk

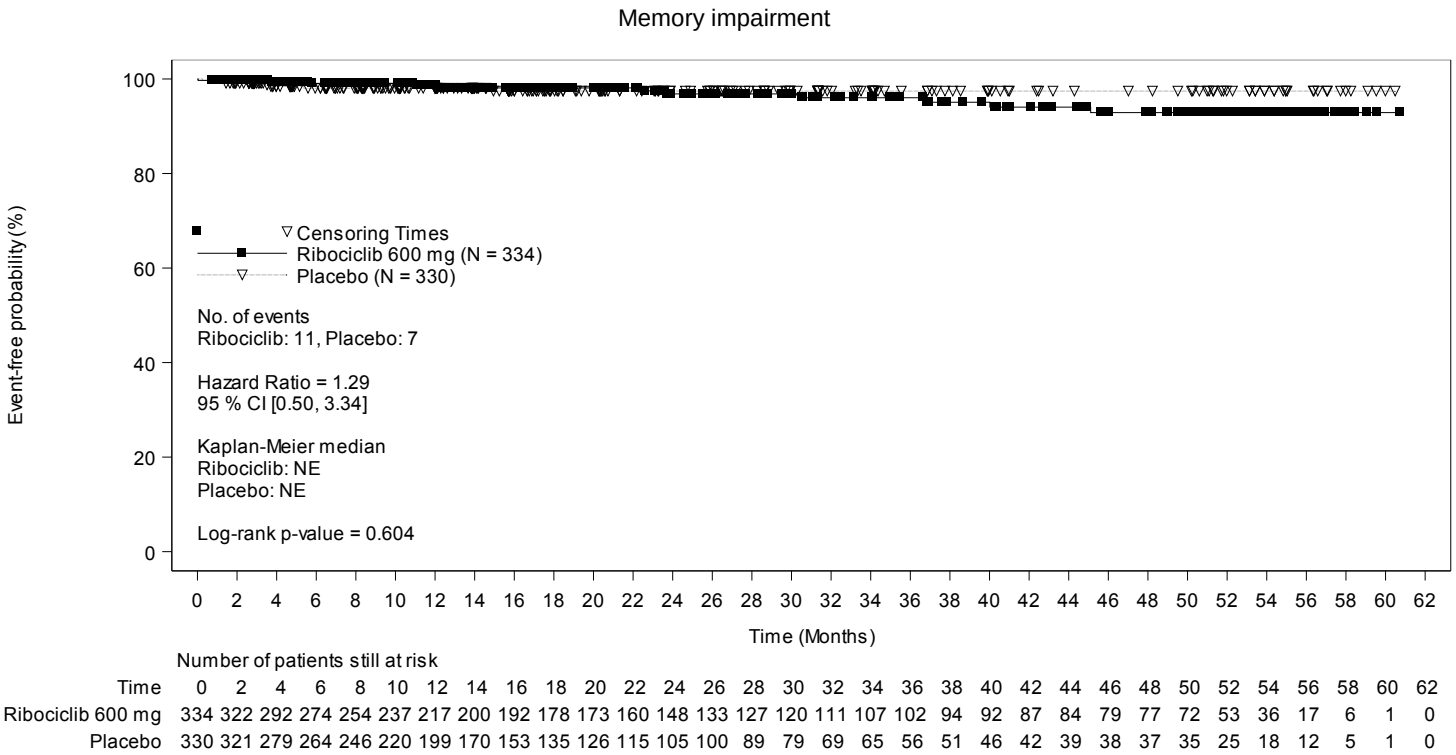
Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	313	283	267	248	231	214	199	188	174	169	156	146	130	124	116	107	101	96	89	87	83	81	77	75	70	53	34	17	6	1	0
Placebo	330	322	280	266	247	222	202	172	156	137	128	117	106	100	88	79	69	66	57	52	47	43	40	39	38	35	25	18	12	5	1	0

Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set



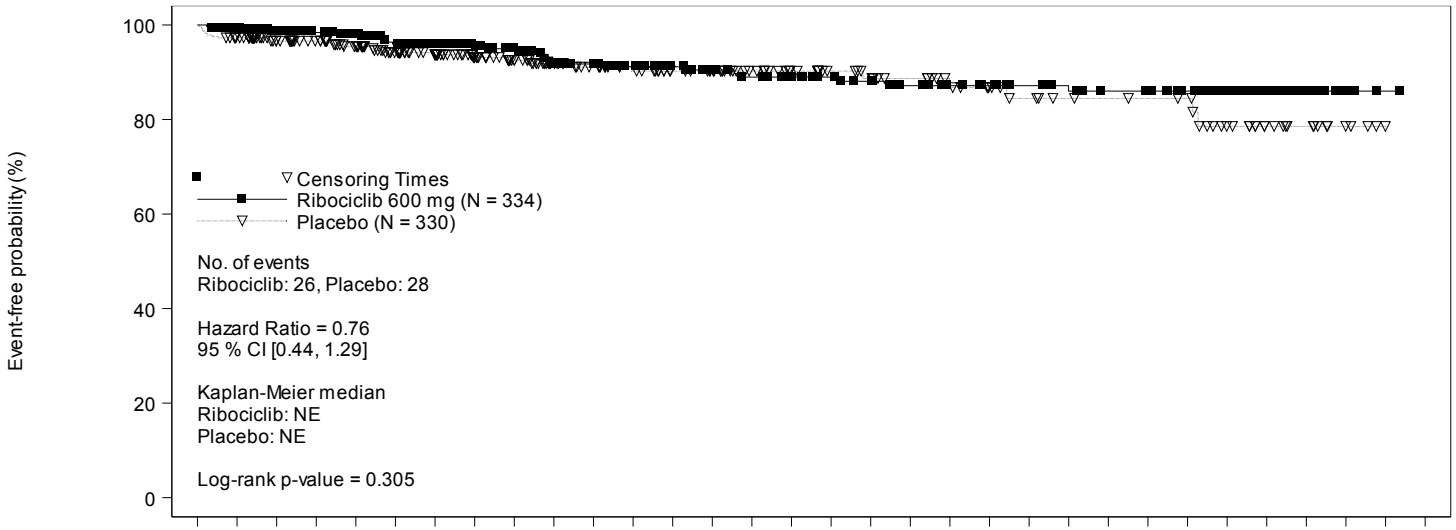
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Muscle spasms



Number of patients still at risk

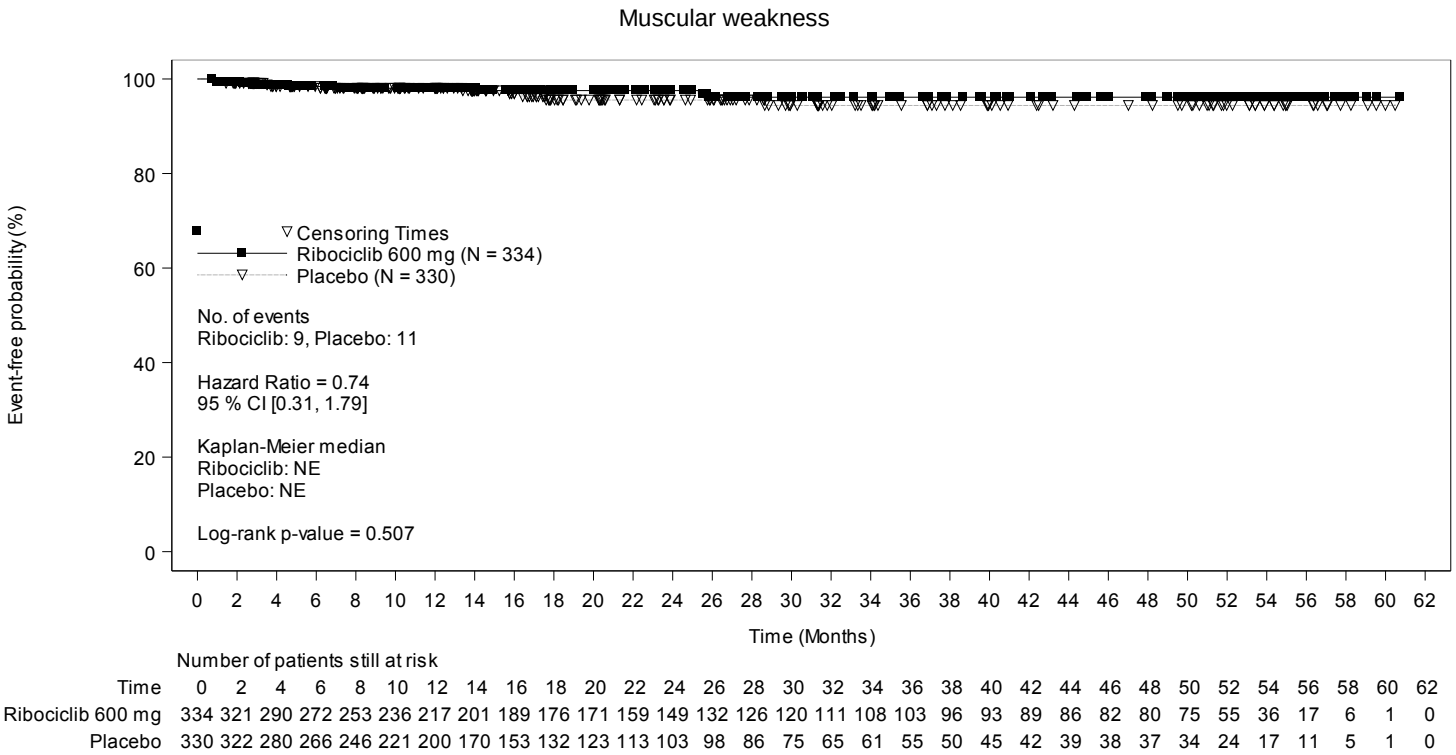
Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	321	290	273	252	230	212	196	183	165	161	148	138	122	116	110	101	97	91	85	82	78	75	72	71	66	49	31	16	5	1	0
Placebo	330	316	276	263	242	215	193	162	145	125	115	106	96	91	80	70	61	57	51	45	40	36	33	32	31	30	21	14	10	4	0	0

Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set



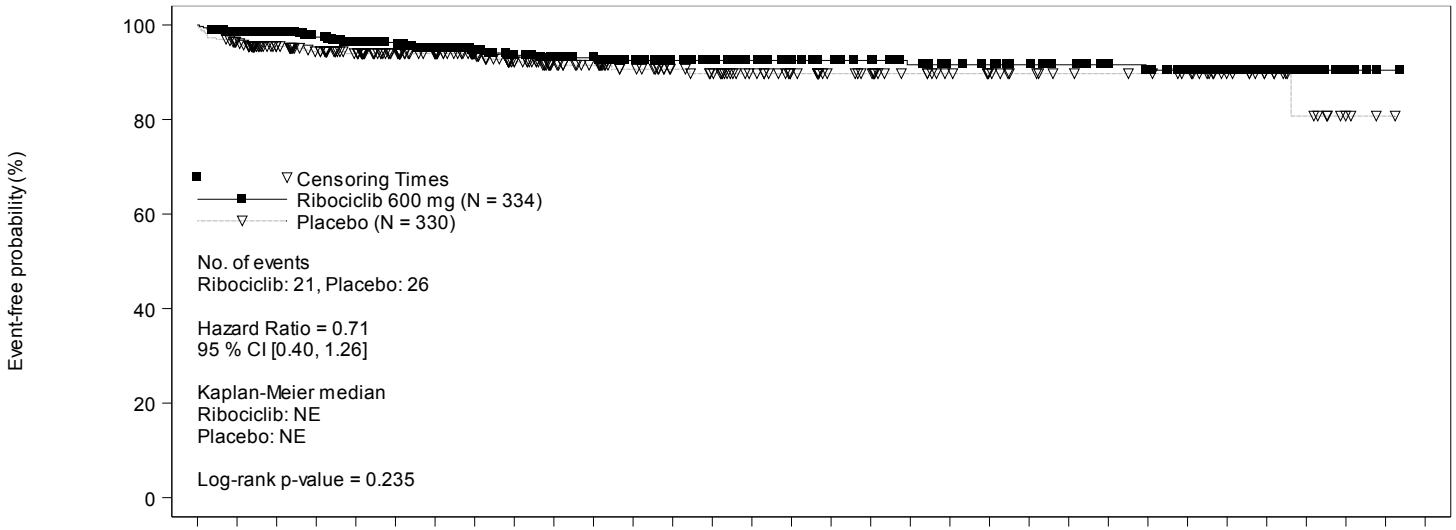
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Musculoskeletal chest pain



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	318	291	272	249	233	212	196	183	171	166	153	144	132	126	118	110	106	100	94	92	88	85	81	78	73	53	34	17	6	1	0
Placebo	330	312	269	253	235	211	190	163	145	126	118	106	96	91	80	71	61	58	51	46	42	38	35	34	33	30	21	15	9	3	1	0

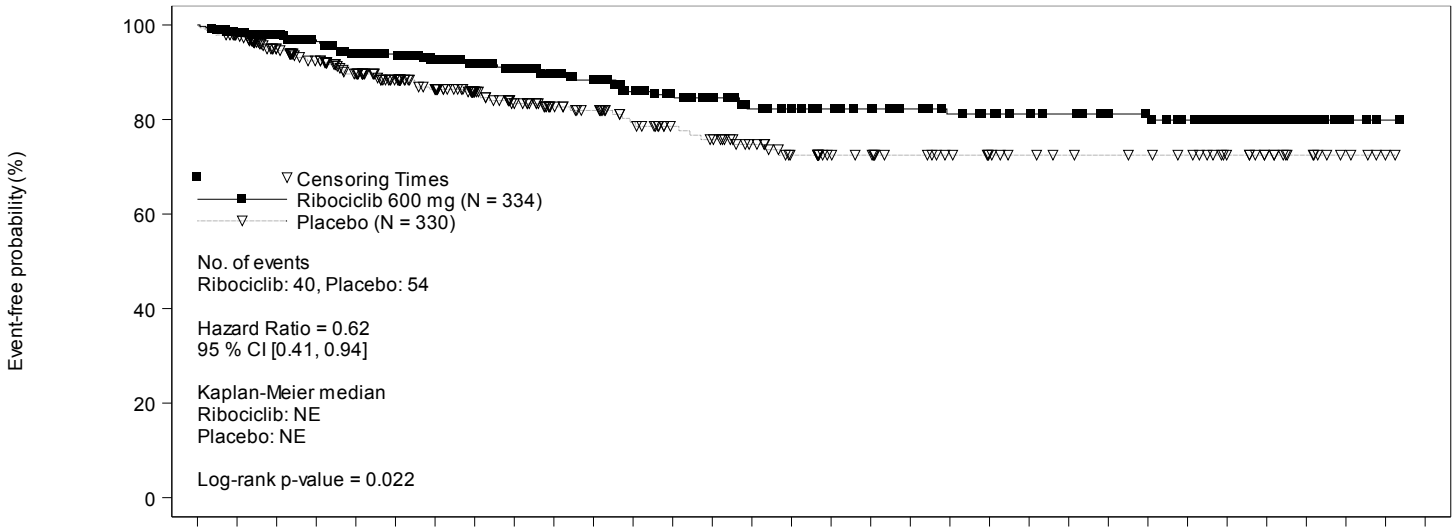
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Musculoskeletal pain



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	318	287	268	241	225	203	186	174	159	152	136	128	112	104	99	91	88	83	76	73	70	68	65	63	58	45	29	14	4	1	0
Placebo	330	316	269	248	222	196	173	144	128	113	106	94	84	80	70	60	51	49	44	40	36	33	31	30	29	27	20	15	10	5	1	0

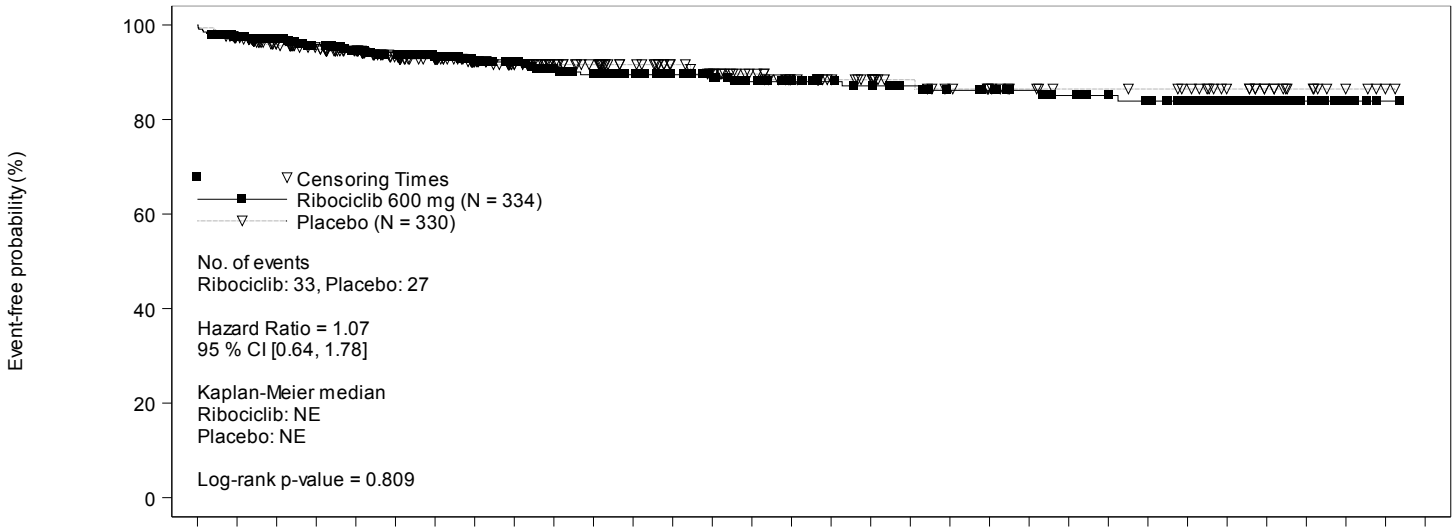
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Myalgia



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	314	284	264	242	225	207	188	179	164	157	144	136	122	115	107	100	96	92	85	83	79	76	73	70	65	51	33	15	6	1	0
Placebo	330	315	272	258	237	209	187	156	140	124	115	104	94	87	77	66	56	52	45	41	37	33	30	30	29	27	20	14	9	4	1	0

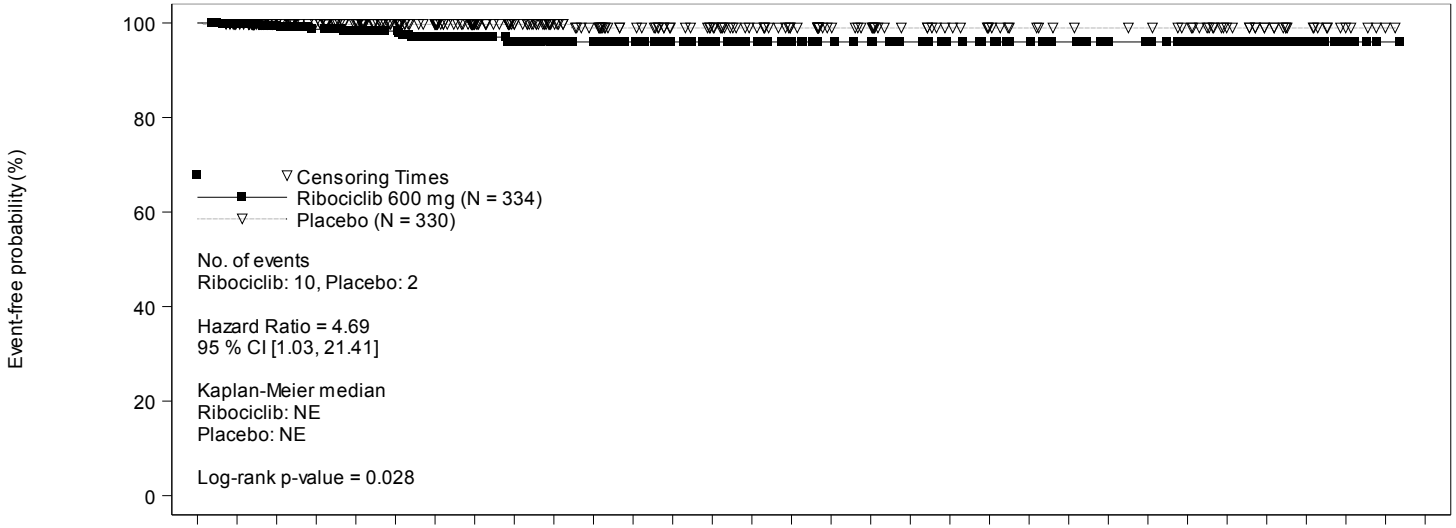
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Nail disorder



Number of patients still at risk

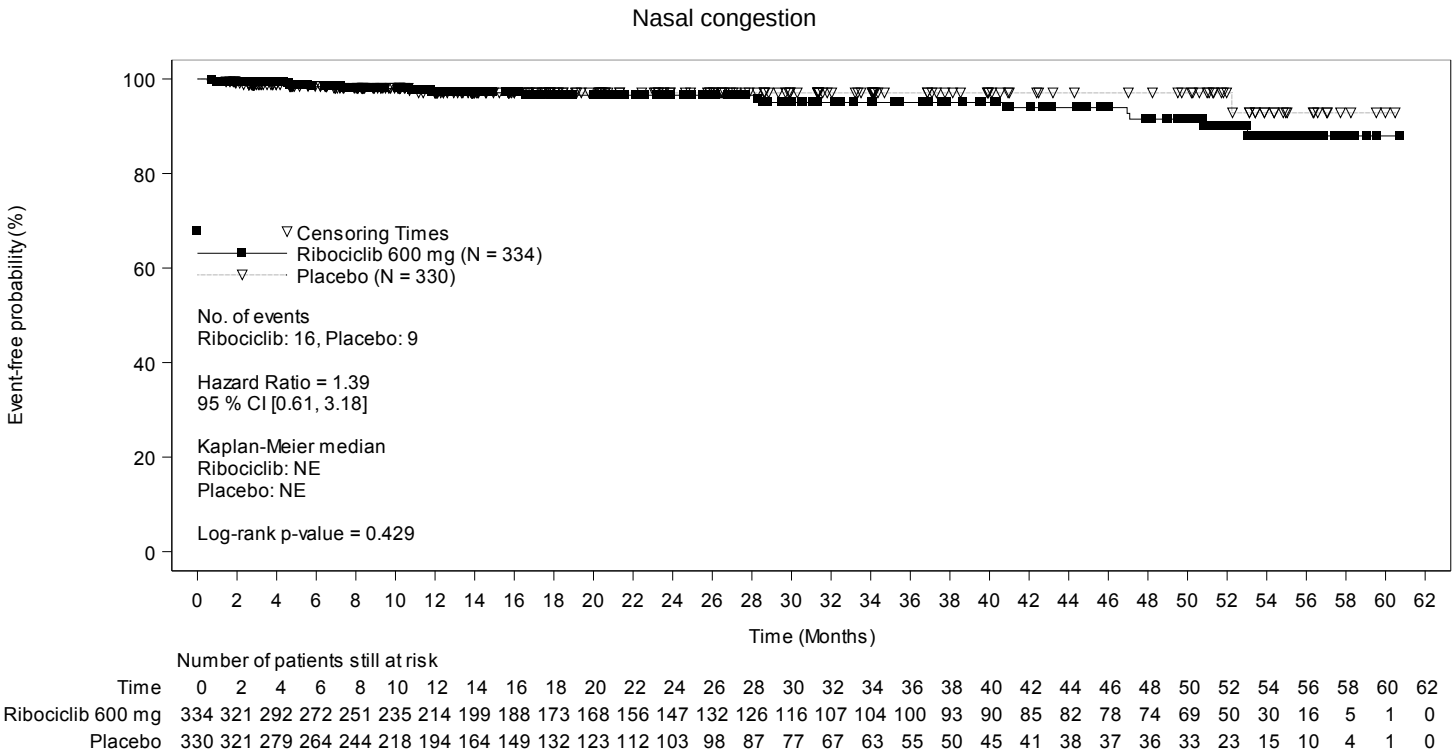
Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	322	292	273	252	235	213	197	184	171	166	153	143	129	123	115	106	103	98	91	88	84	81	77	75	71	53	36	18	6	1	0
Placebo	330	323	282	268	249	223	201	171	155	136	126	115	105	100	89	79	69	65	57	52	47	43	40	39	38	35	25	18	12	5	1	0

Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	321	292	272	251	235	214	199	188	173	168	156	147	132	126	116	107	104	100	93	90	85	82	78	74	69	50	30	16	5	1	0
Placebo	330	321	279	264	244	218	194	164	149	132	123	112	103	98	87	77	67	63	55	50	45	41	38	37	36	33	23	15	10	4	1	0

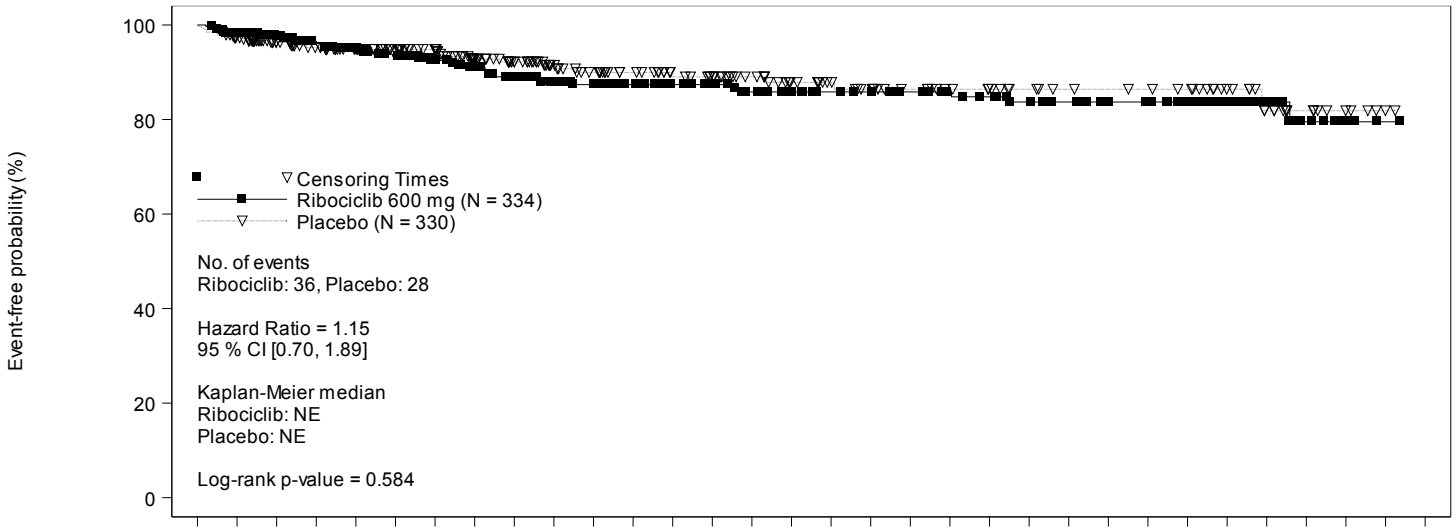
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Nasopharyngitis



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	317	287	266	242	222	201	184	170	157	151	140	130	117	109	103	96	93	89	83	80	75	72	68	66	61	46	30	12	5	1	0
Placebo	330	315	272	257	239	214	193	160	144	124	114	104	94	89	80	69	62	57	50	45	42	38	35	34	33	31	23	16	10	5	1	0

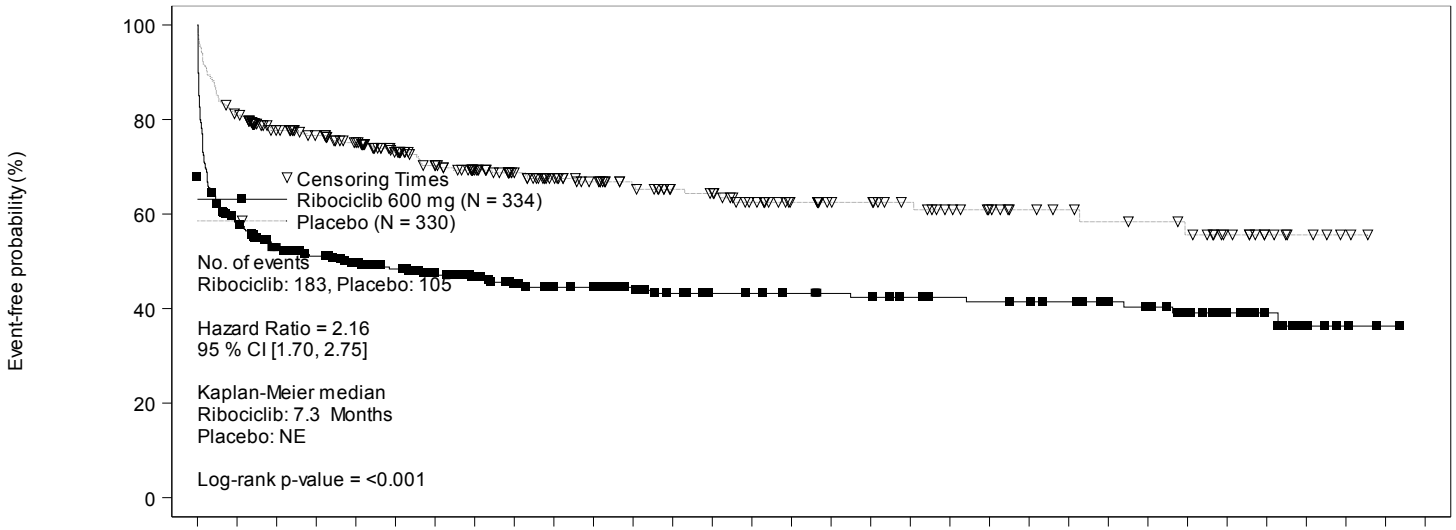
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Nausea



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	189	155	142	130	117	105	94	86	79	77	70	64	58	57	55	52	51	48	45	44	43	41	38	35	30	24	14	6	3	1	0
Placebo	330	265	224	211	196	171	148	130	115	102	92	83	74	72	62	53	46	45	40	35	31	27	25	23	22	20	14	8	5	2	0	0

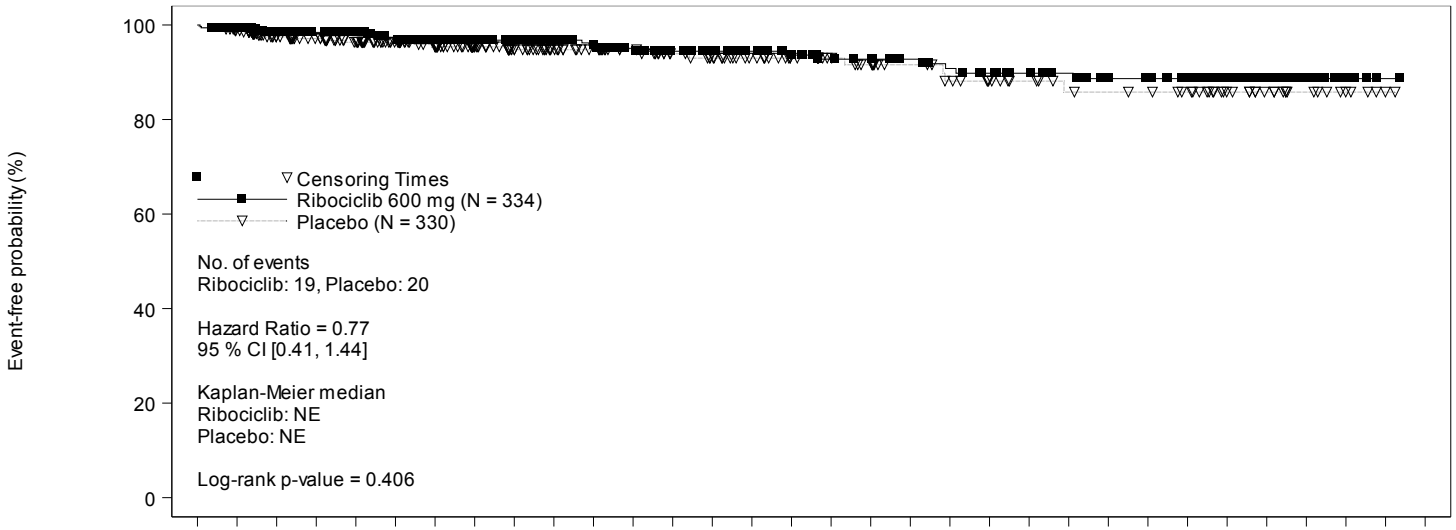
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Neck pain



Number of patients still at risk

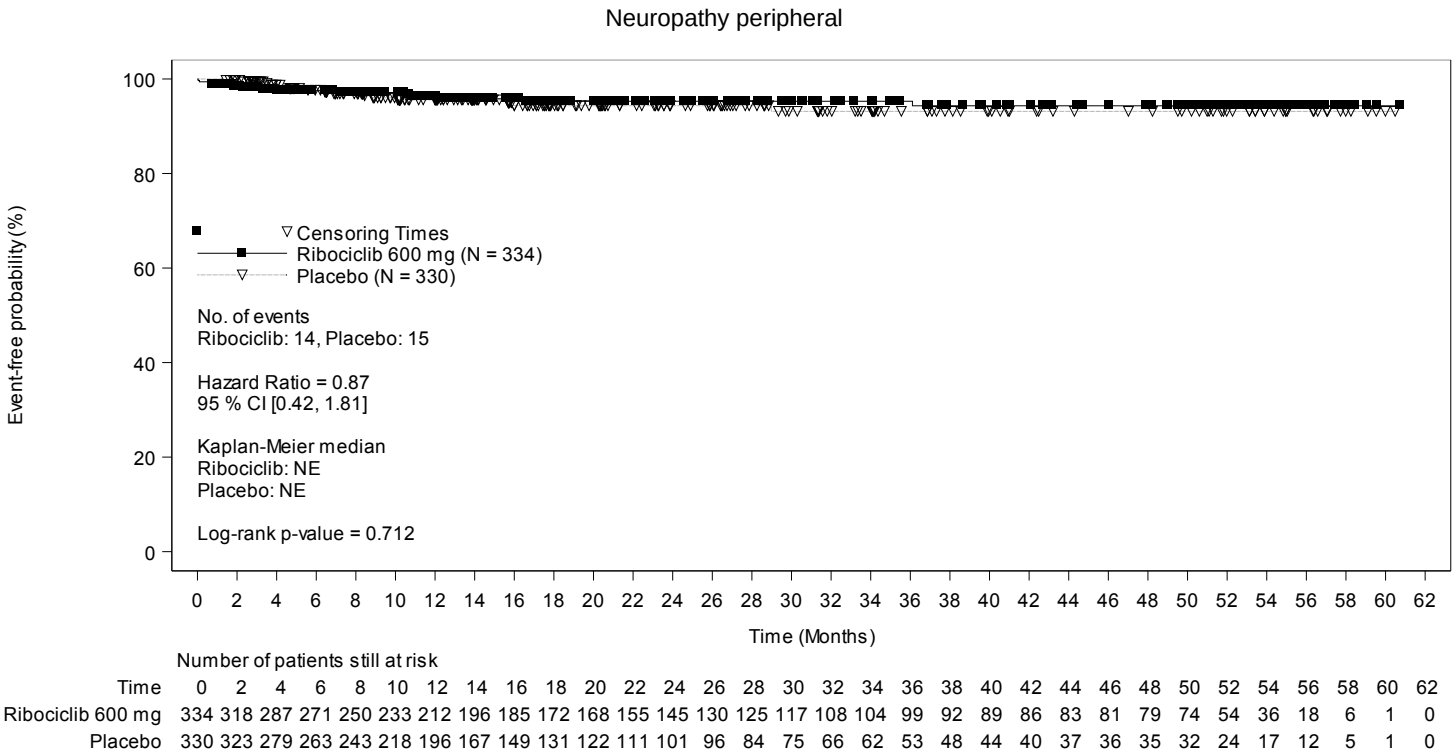
Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	321	290	273	253	232	213	199	188	174	167	153	143	129	124	115	105	102	97	90	86	82	79	74	72	68	51	33	16	6	1	0
Placebo	330	320	275	261	241	216	194	165	148	132	123	113	102	96	86	76	67	62	55	50	45	41	37	36	35	32	22	16	10	5	1	0

Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set



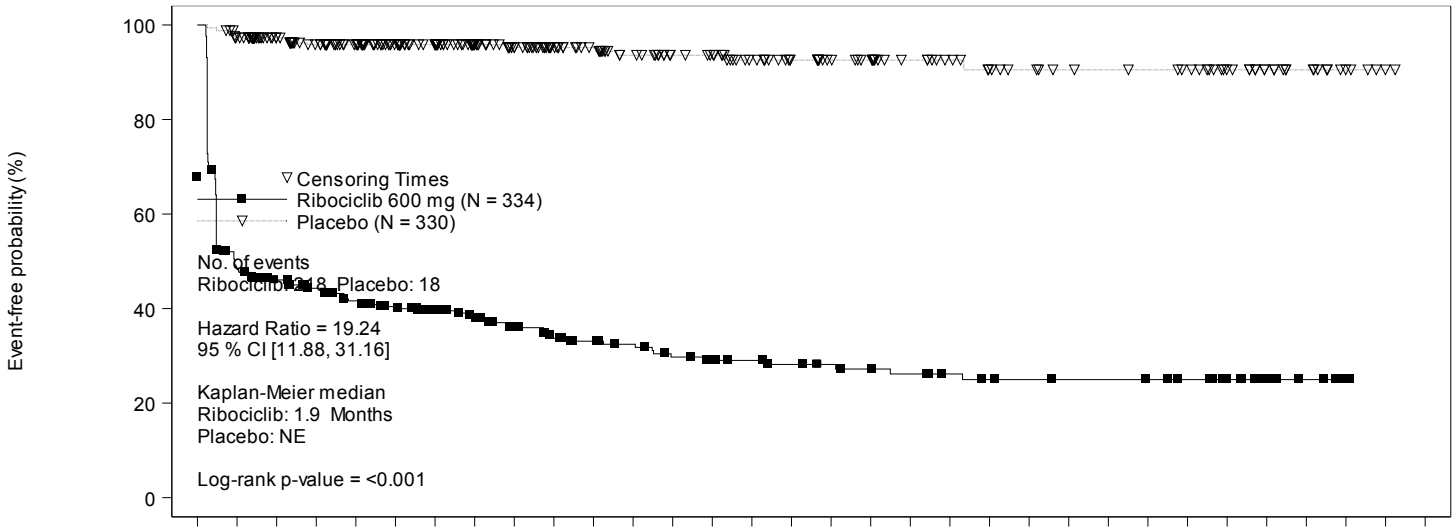
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Neutropenia



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	156	133	122	105	93	84	76	66	58	53	49	43	38	36	32	29	27	25	22	20	19	18	18	17	15	12	7	4	1	0	0
Placebo	330	315	275	257	239	214	194	165	150	131	122	109	99	96	84	74	65	61	52	47	42	39	36	35	34	32	24	17	12	5	1	0

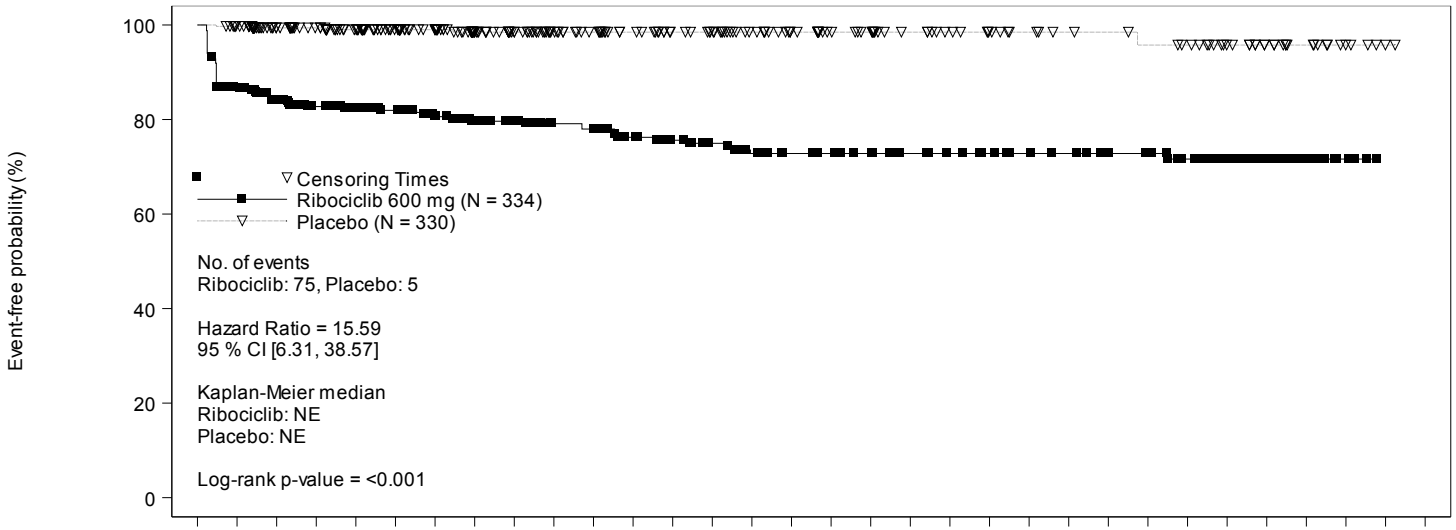
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Neutrophil count decreased



Number of patients still at risk

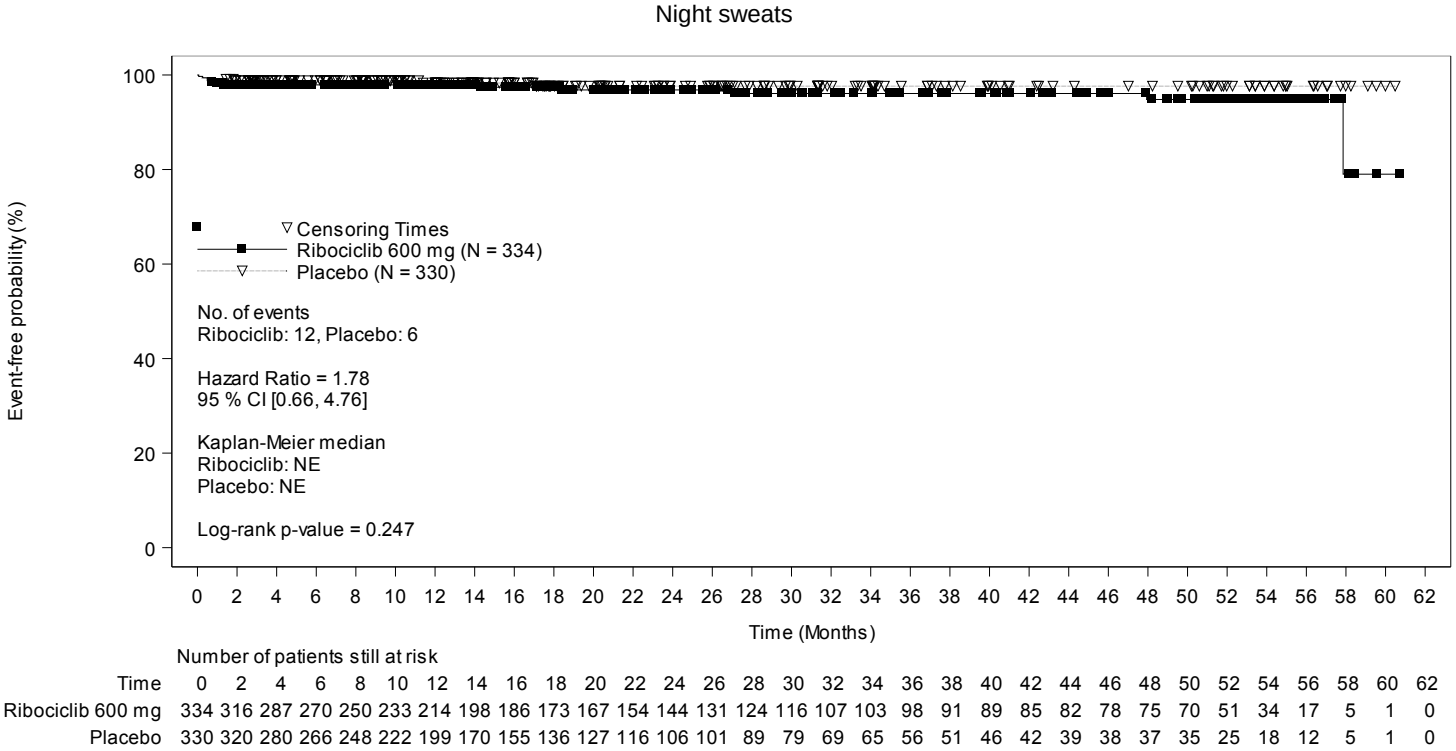
Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	279	245	225	209	194	176	162	154	140	138	126	117	106	99	93	89	86	81	77	74	71	69	66	64	58	43	29	14	4	0	0
Placebo	330	323	281	267	247	222	200	170	154	135	126	115	105	100	88	78	68	64	55	50	45	41	38	37	35	33	25	18	12	5	1	0

Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set



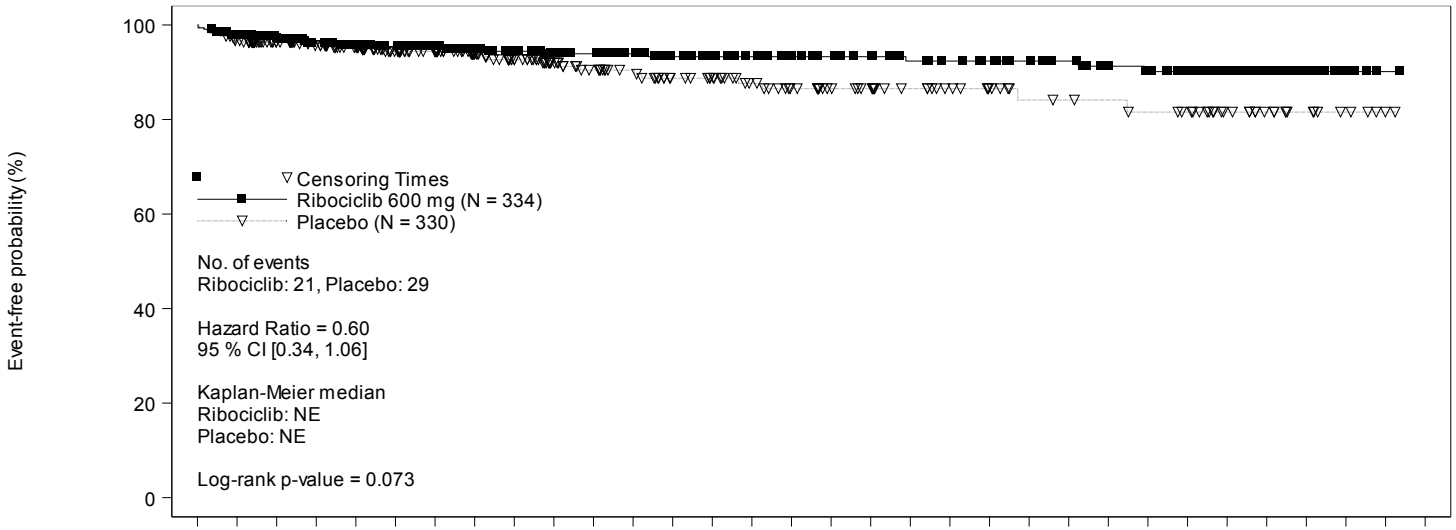
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Non-cardiac chest pain



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	316	287	267	246	229	212	195	183	171	167	155	144	129	124	116	109	106	100	96	93	89	86	81	78	73	56	36	17	6	1	0
Placebo	330	314	273	257	239	211	190	162	145	126	115	106	94	89	79	71	61	57	50	45	40	35	34	33	31	29	20	14	9	5	1	0

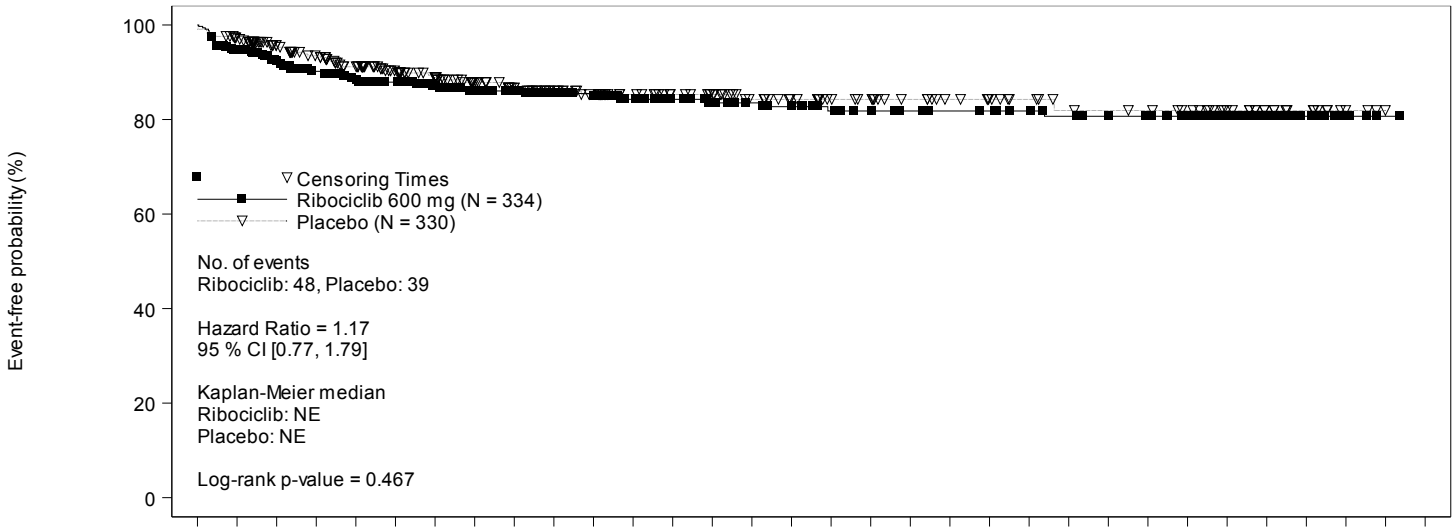
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Oedema peripheral



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	306	271	250	225	209	189	172	161	148	143	131	121	109	104	100	90	86	83	79	78	75	72	70	68	64	48	31	15	5	1	0
Placebo	330	315	270	251	227	202	180	155	140	124	114	103	95	90	79	71	62	59	52	47	43	39	35	34	33	30	22	15	10	3	0	0

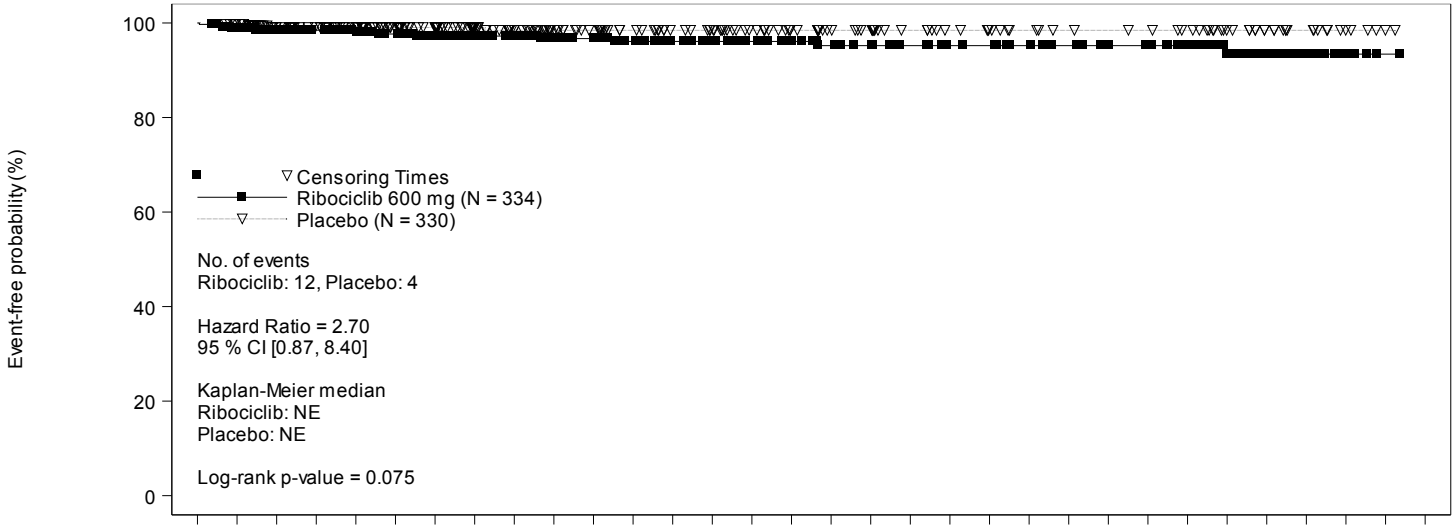
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Oral herpes



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	319	289	272	251	233	213	197	187	172	167	153	143	128	122	114	105	101	96	90	89	85	82	79	77	72	53	34	17	6	1	0
Placebo	330	323	280	266	247	221	199	169	152	133	124	113	104	99	88	78	68	64	55	50	46	42	39	38	37	34	25	18	12	5	1	0

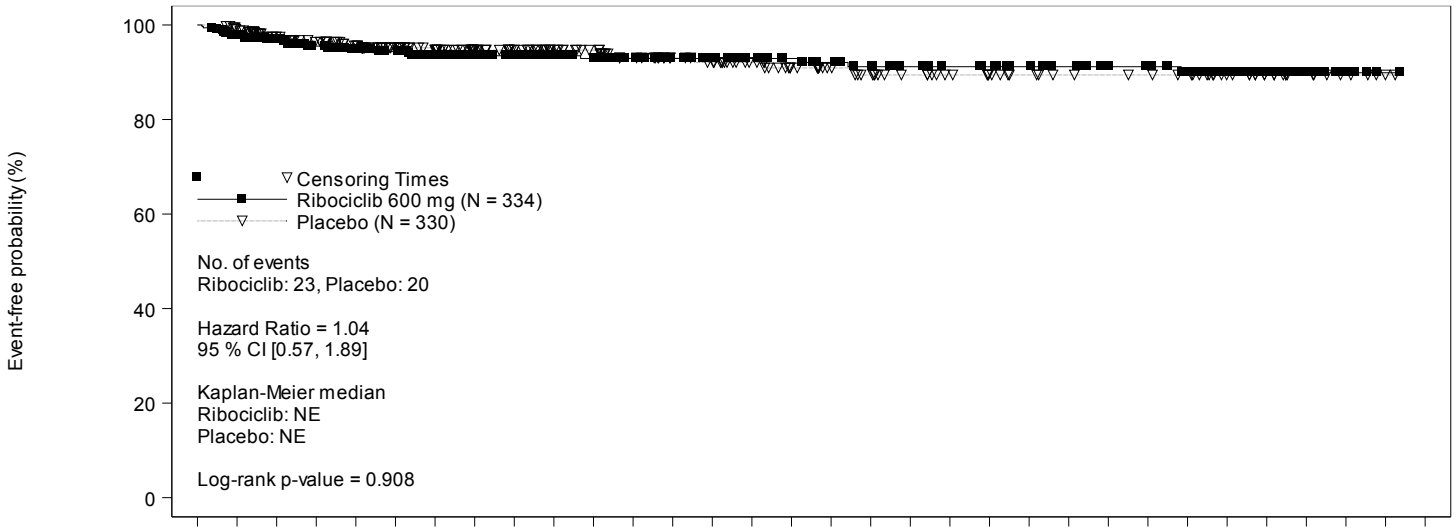
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Oropharyngeal pain



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	316	284	264	242	224	205	189	178	167	161	148	139	125	119	111	104	100	95	89	87	83	80	76	74	69	51	31	15	5	1	0
Placebo	330	321	276	259	239	214	193	163	148	130	121	108	98	94	83	72	62	57	51	46	42	38	35	34	33	31	22	15	9	5	1	0

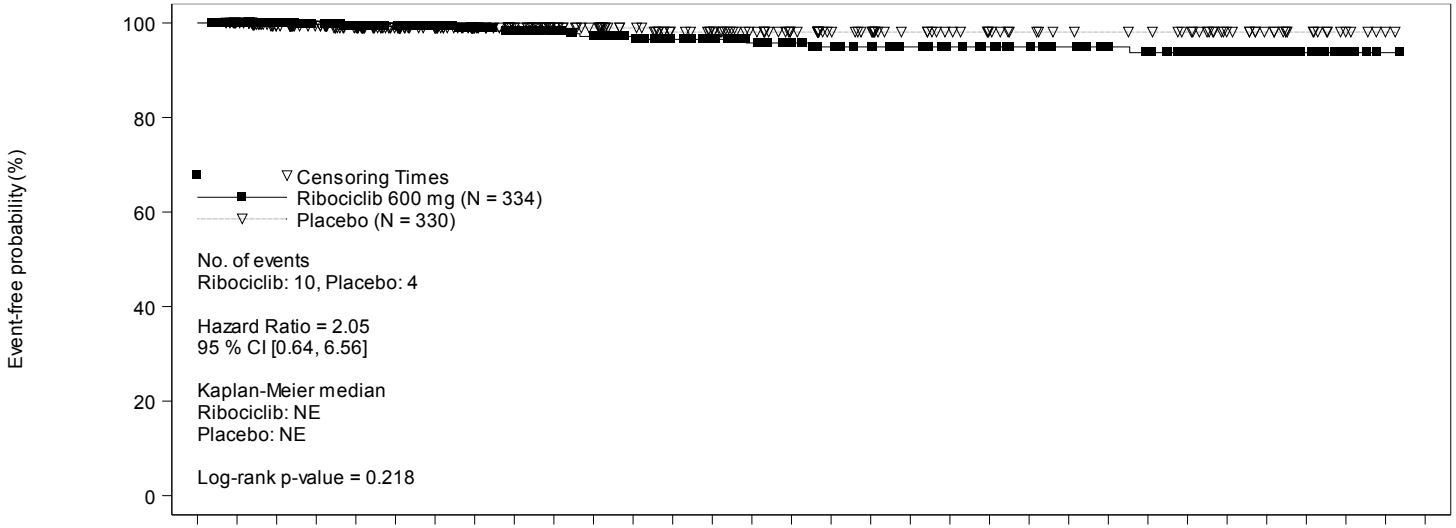
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Osteoarthritis



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	323	294	276	255	238	220	203	191	177	170	157	147	132	125	118	108	105	100	93	90	86	83	79	76	71	52	33	16	6	1	0
Placebo	330	324	281	267	247	221	199	170	154	135	126	115	104	99	88	78	68	64	56	51	46	42	39	38	37	34	24	18	12	5	1	0

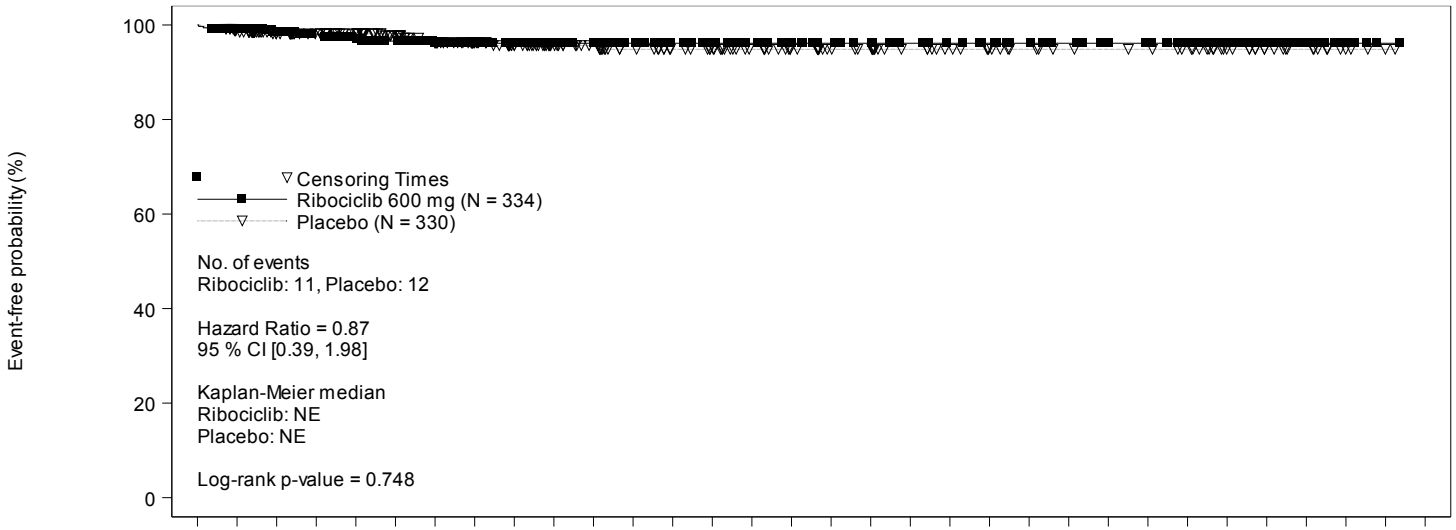
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Pain



Number of patients still at risk

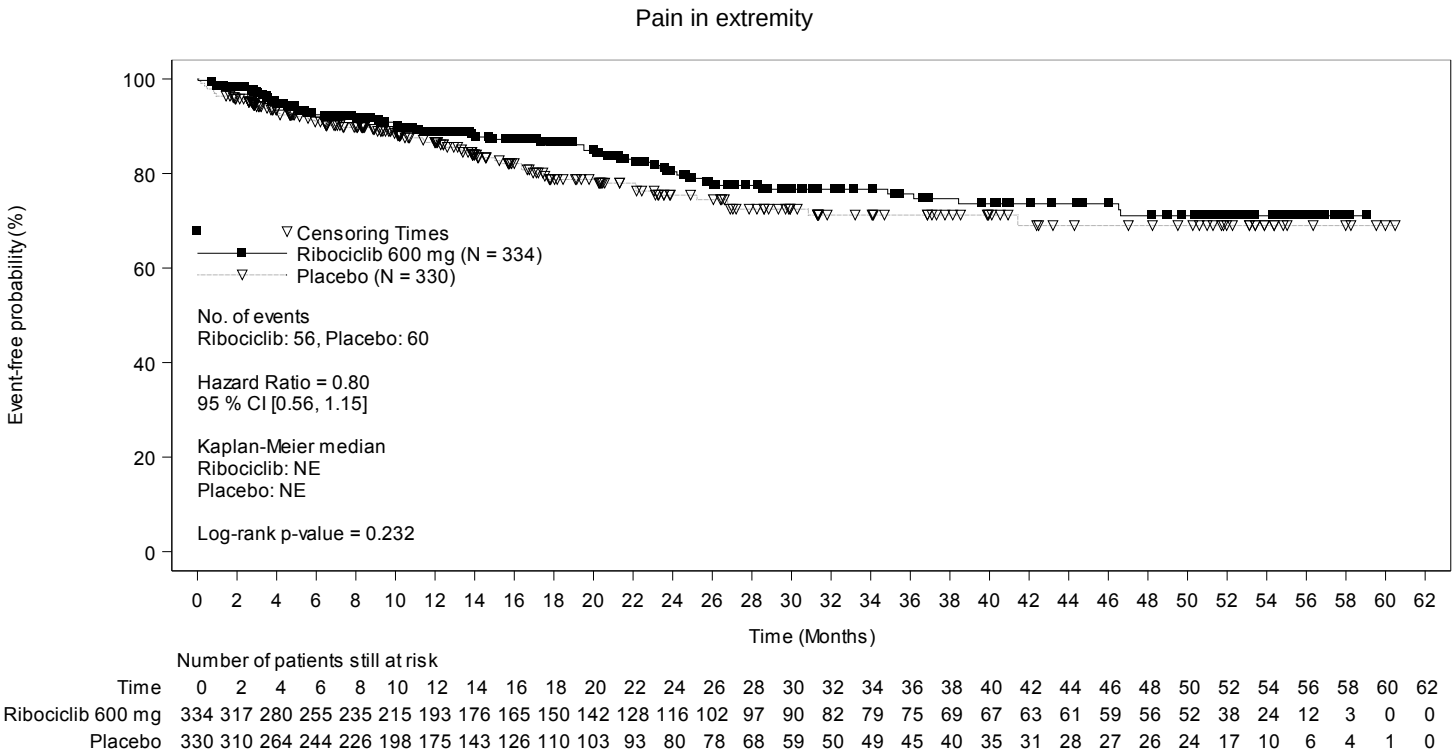
Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	320	291	273	251	232	212	197	186	173	168	156	146	133	127	119	110	106	101	95	92	88	85	82	80	75	55	35	18	6	1	0
Placebo	330	320	279	266	247	220	196	166	149	130	121	109	101	96	85	76	66	63	54	49	44	40	37	36	35	32	22	15	11	4	1	0

Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set



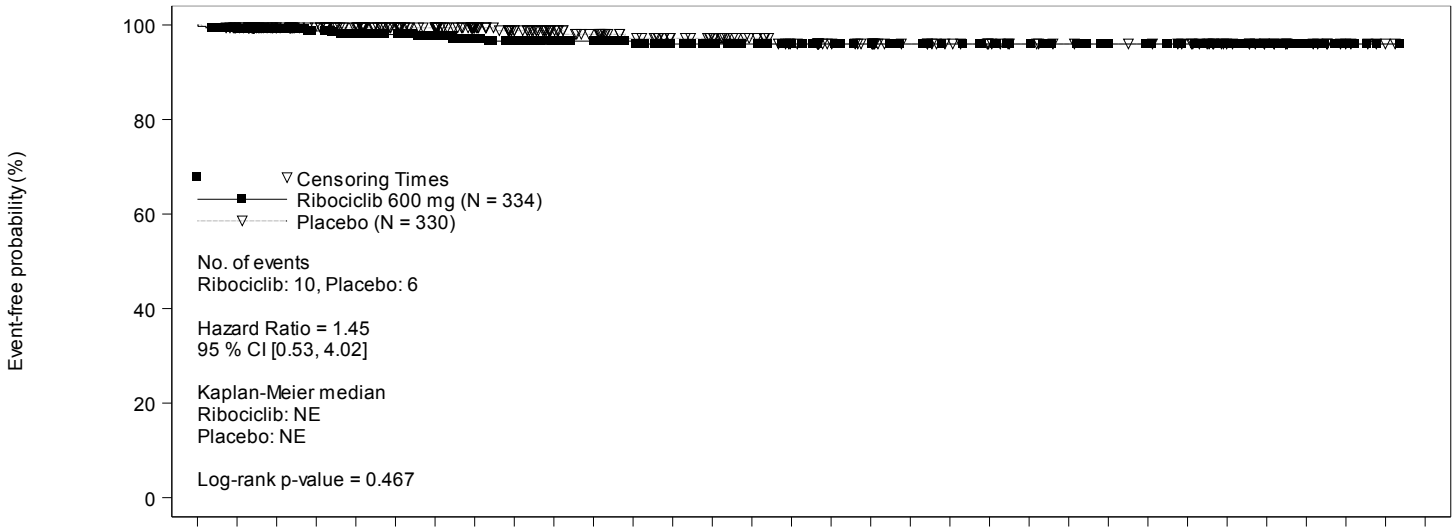
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Palpitations



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	321	291	274	252	235	216	200	188	175	171	158	147	132	127	119	110	107	102	96	93	89	86	82	80	75	56	37	18	6	1	0
Placebo	330	322	281	268	249	223	201	171	154	135	125	113	103	98	87	77	67	63	54	49	44	40	37	36	35	32	22	16	11	5	1	0

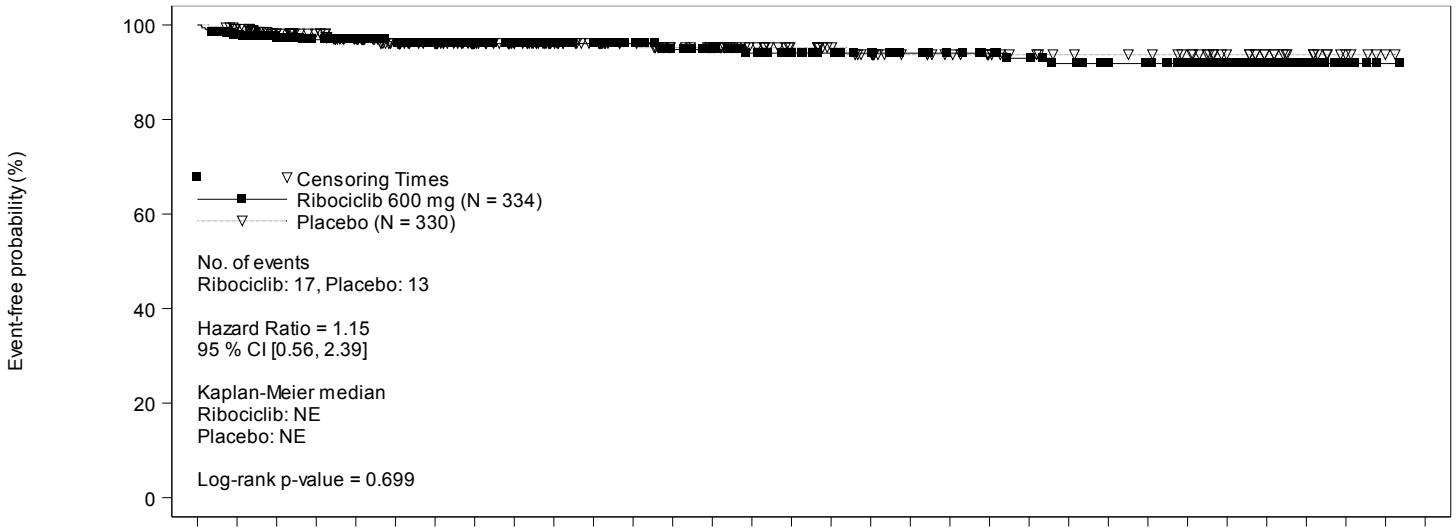
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Paraesthesia



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	316	285	268	248	229	211	197	187	174	169	157	146	131	124	116	107	103	98	92	89	85	81	78	76	71	53	37	18	6	1	0
Placebo	330	321	277	263	241	214	193	163	148	129	120	109	99	94	83	74	65	60	52	48	43	40	37	36	35	32	23	17	12	5	1	0

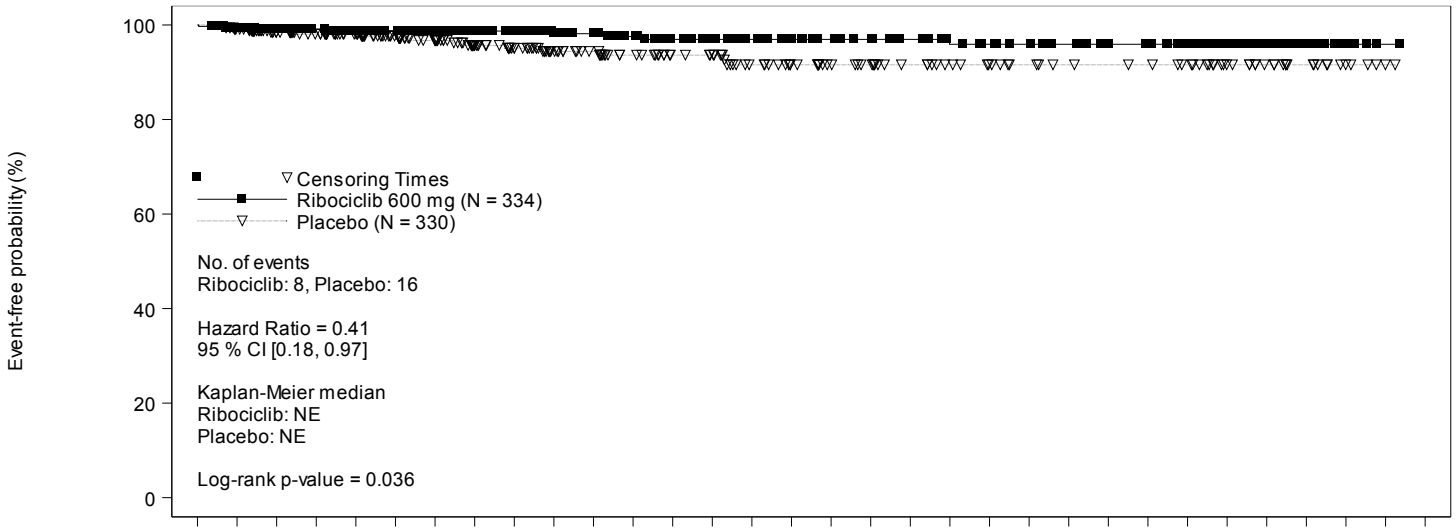
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Pelvic pain



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	321	292	275	254	237	218	202	192	177	172	159	148	133	127	119	110	106	101	93	90	87	84	80	78	73	54	36	18	6	1	0
Placebo	330	321	279	264	245	220	196	166	151	131	122	110	100	97	83	75	66	62	55	50	46	42	39	38	37	34	24	18	12	5	1	0

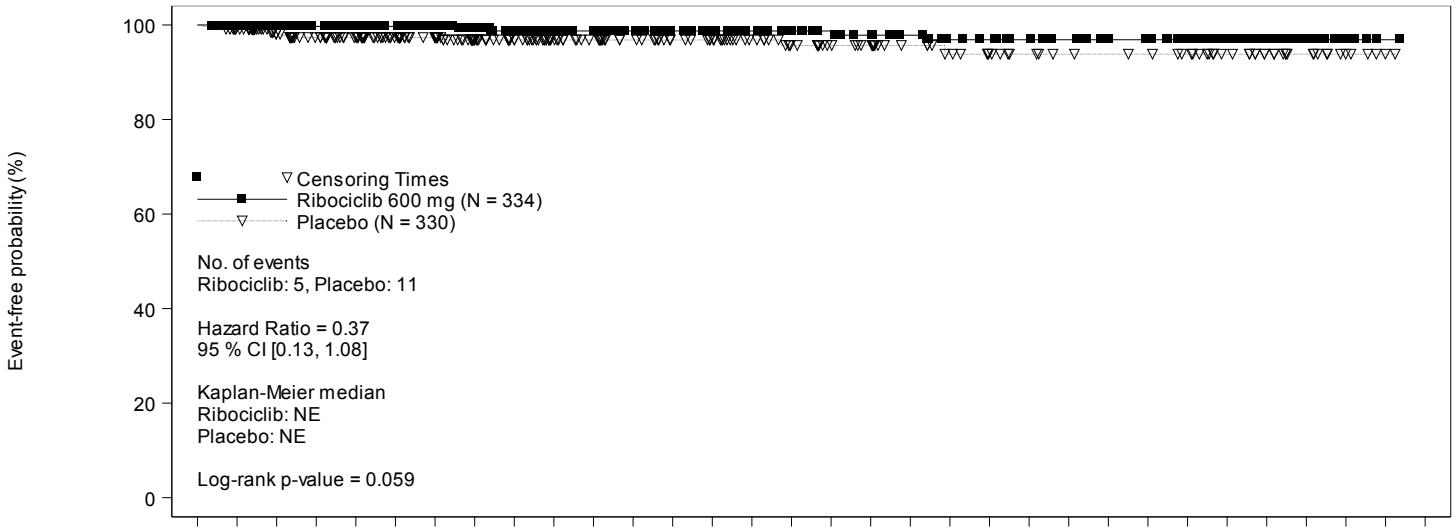
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Peripheral sensory neuropathy



Number of patients still at risk

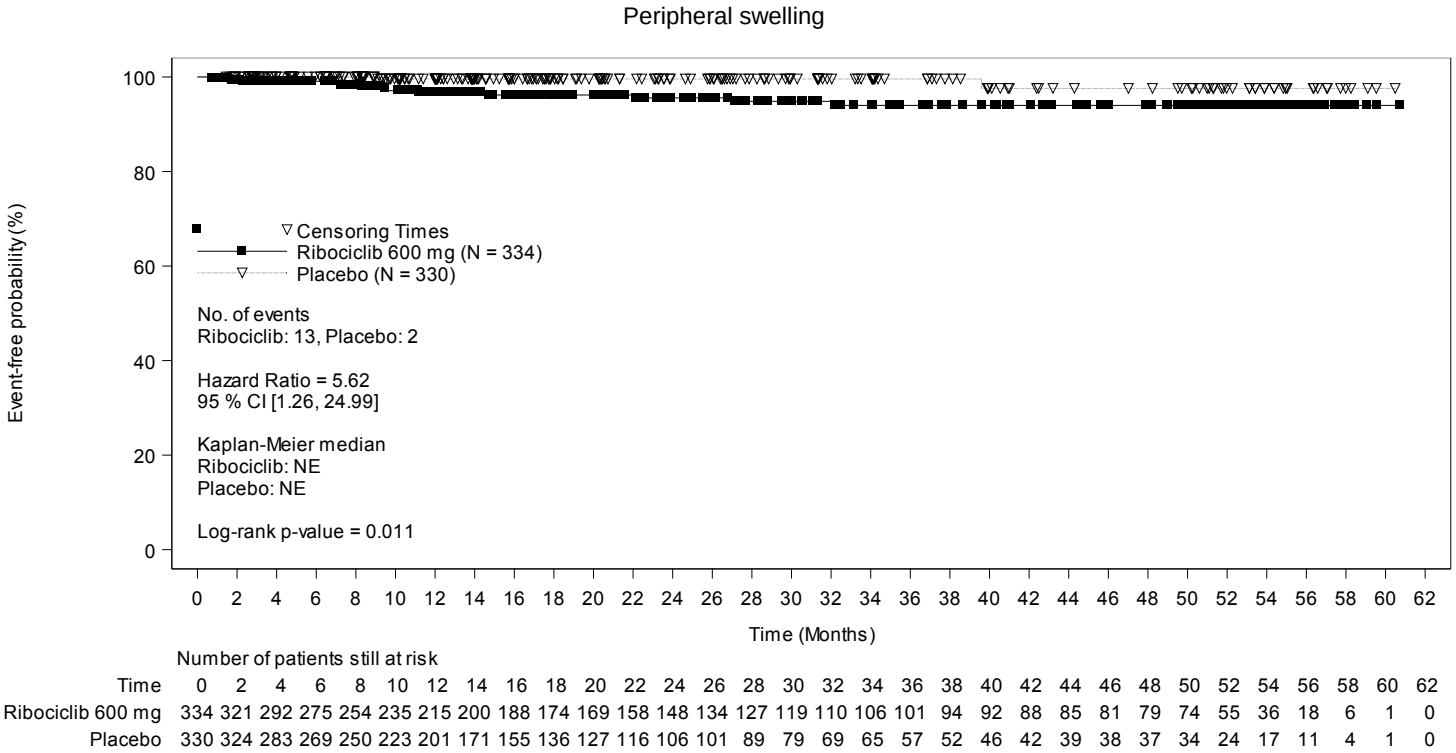
Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	322	293	276	256	239	220	203	191	177	172	159	149	134	128	120	111	107	102	94	92	88	85	81	79	74	55	35	16	5	1	0
Placebo	330	321	278	262	243	219	198	167	152	133	124	114	105	100	88	78	68	64	55	50	45	41	38	37	36	33	25	18	12	5	1	0

Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

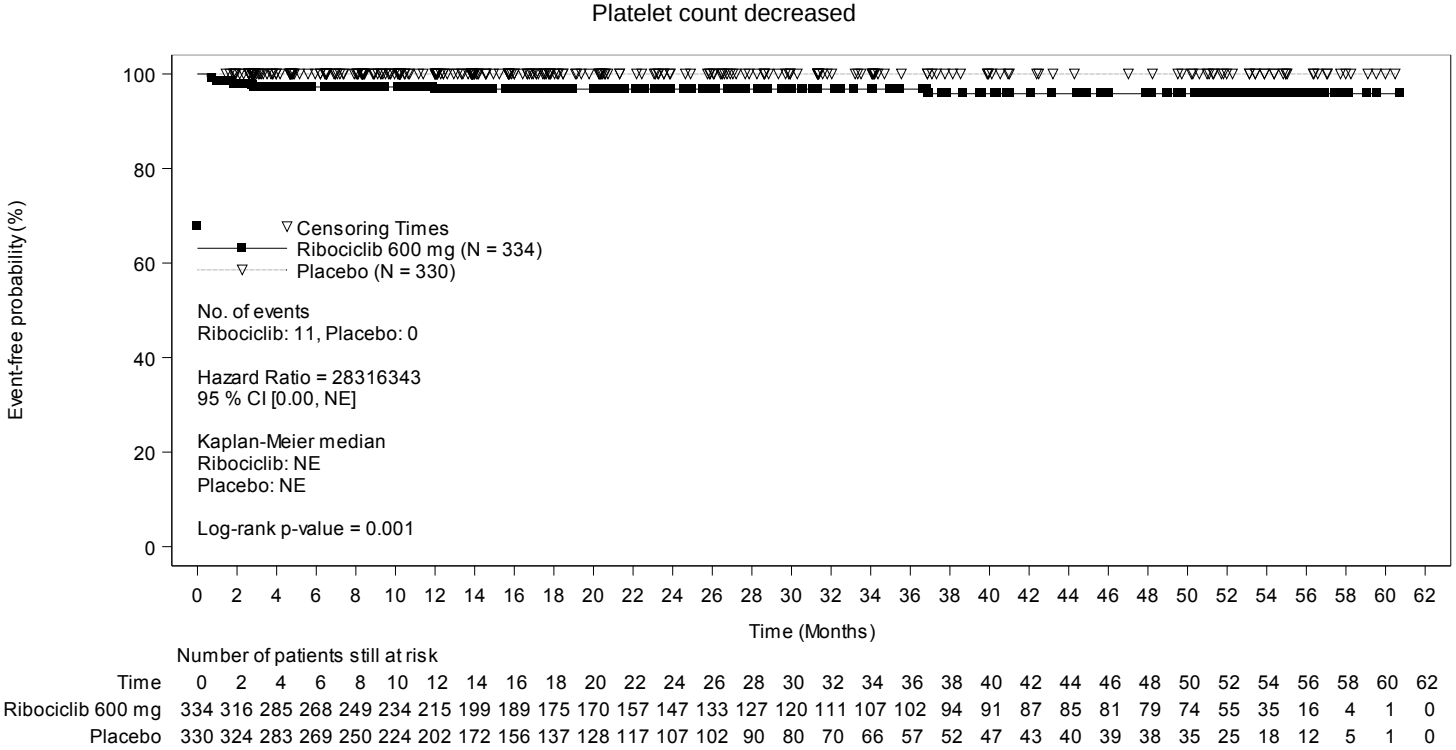


Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set



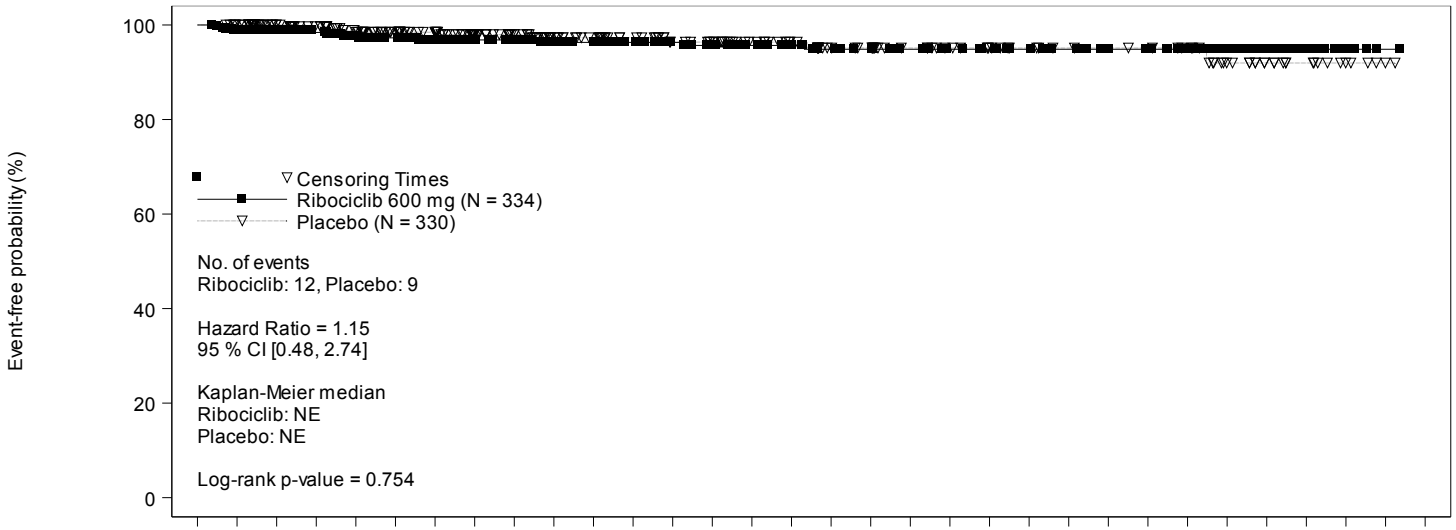
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Pneumonia



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	319	290	272	250	232	214	199	190	176	171	158	149	135	129	121	111	107	102	95	92	88	85	81	79	74	54	35	18	6	1	0
Placebo	330	324	283	268	247	222	200	170	154	134	125	114	103	98	86	78	67	64	55	50	45	41	38	37	36	33	23	16	11	5	1	0

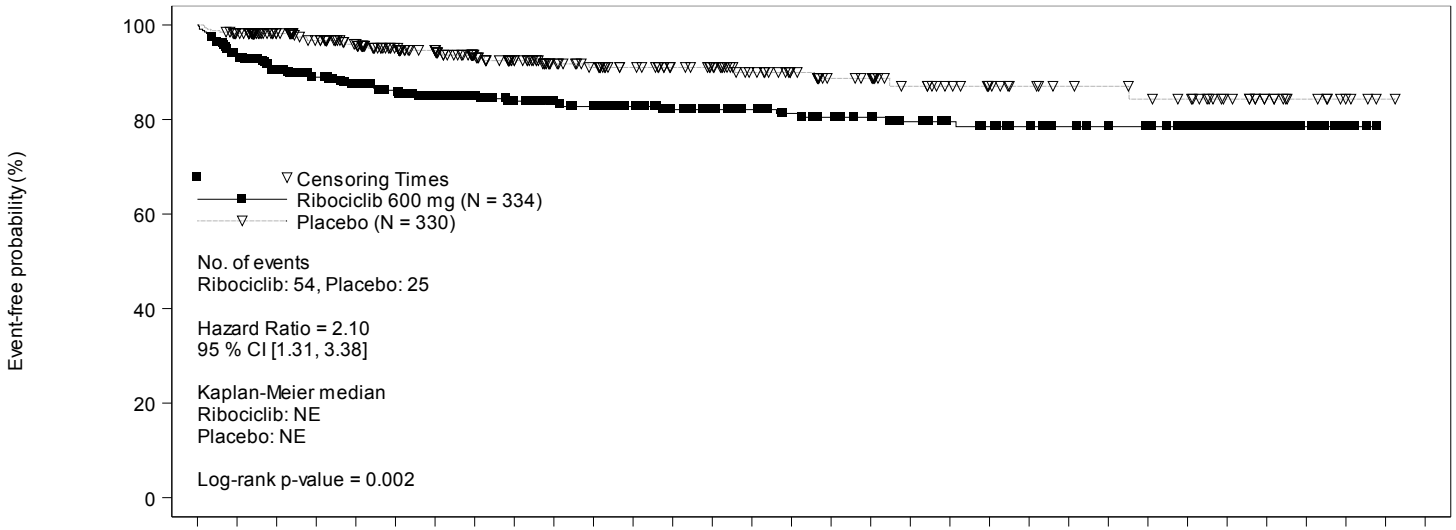
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Pruritus



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	300	265	244	223	205	185	172	161	148	142	133	122	112	107	99	92	88	82	76	73	69	66	64	62	58	42	27	14	5	0	0
Placebo	330	318	278	260	239	211	190	163	146	127	119	109	100	95	82	73	62	60	51	46	41	37	34	33	31	29	21	14	9	4	1	0

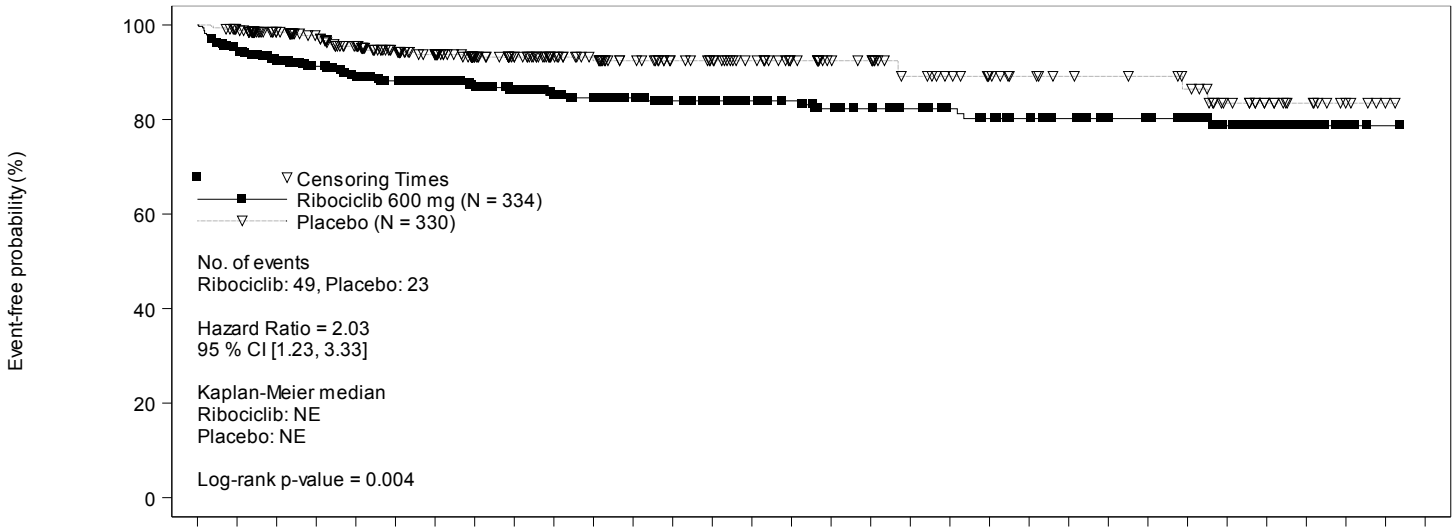
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Pyrexia



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	308	272	255	232	215	198	180	168	155	148	135	128	115	109	102	93	90	86	79	75	71	68	64	62	59	44	28	14	4	1	0
Placebo	330	321	280	264	240	214	190	161	148	130	120	109	99	94	85	75	65	63	53	49	44	40	37	36	35	32	23	16	11	5	1	0

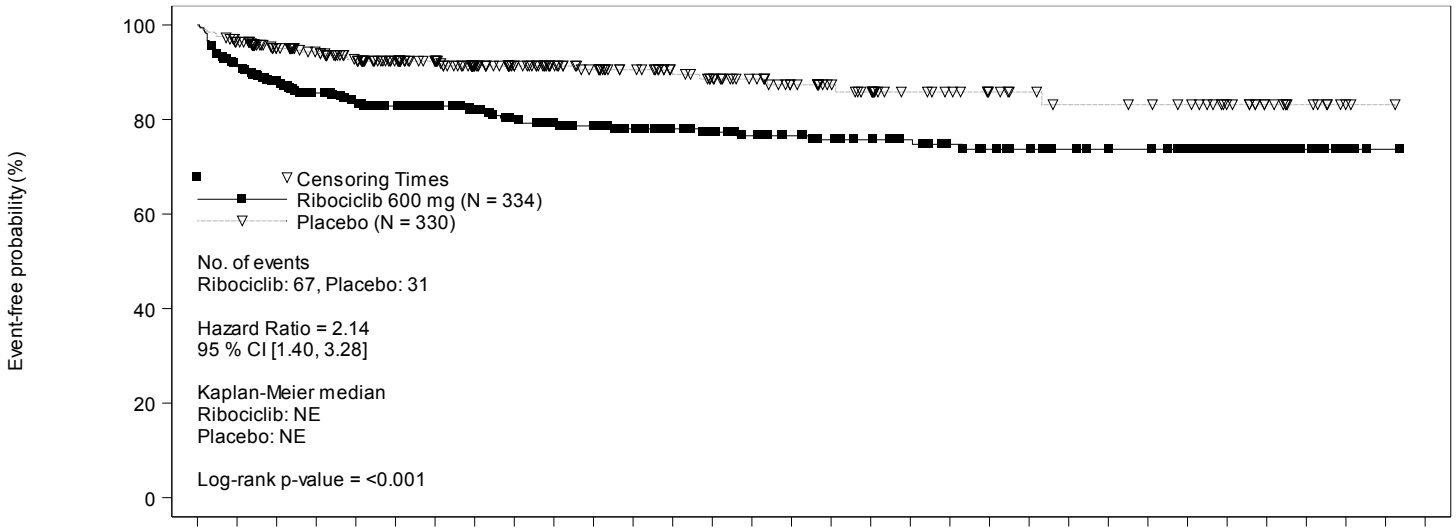
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Rash



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	295	258	234	211	193	175	161	150	138	132	122	114	105	99	93	86	83	79	71	67	64	61	59	58	54	41	25	13	4	1	0
Placebo	330	312	270	254	230	206	185	155	139	123	113	103	92	86	77	67	58	53	44	41	36	33	30	30	29	27	20	13	8	2	1	0

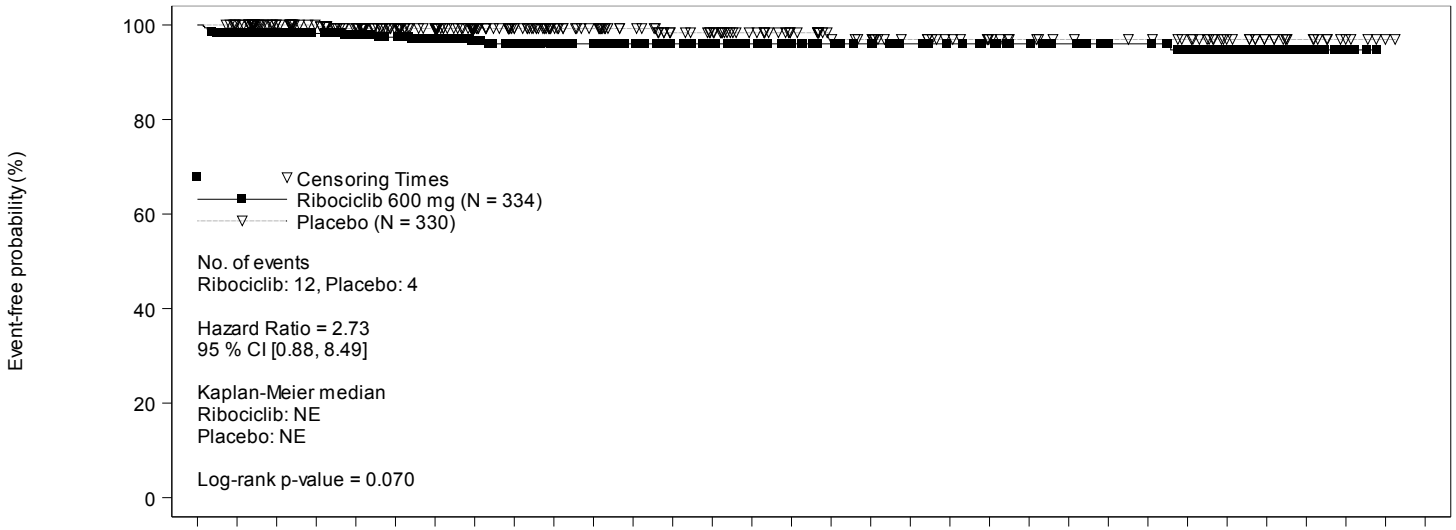
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Rash maculo-papular



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	317	288	271	251	234	214	198	186	172	167	154	145	130	124	116	108	104	99	93	90	86	83	79	78	72	54	34	16	5	0	0
Placebo	330	324	283	269	248	222	201	171	155	136	127	116	105	100	89	79	68	65	57	52	47	43	40	39	38	35	25	18	12	5	1	0

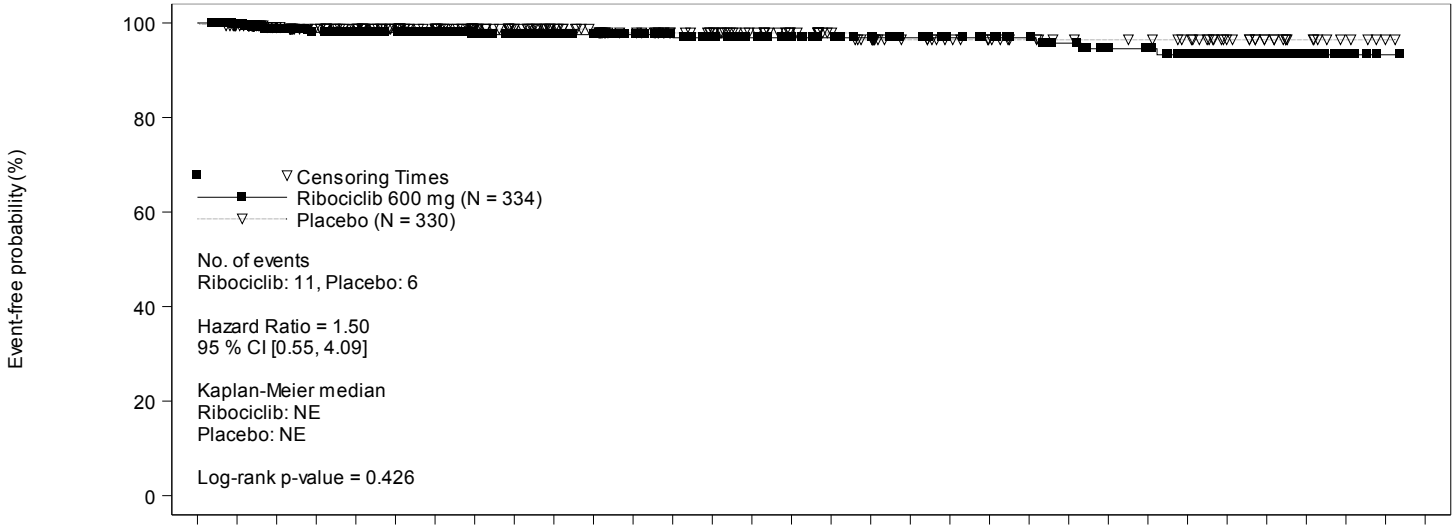
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Rhinitis



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	322	290	271	251	234	215	199	189	176	171	158	148	132	126	118	109	105	100	93	90	86	82	77	75	69	52	35	17	6	1	0
Placebo	330	322	280	265	246	220	198	168	152	133	123	113	103	98	87	77	68	63	54	49	45	41	38	37	36	33	23	16	10	5	1	0

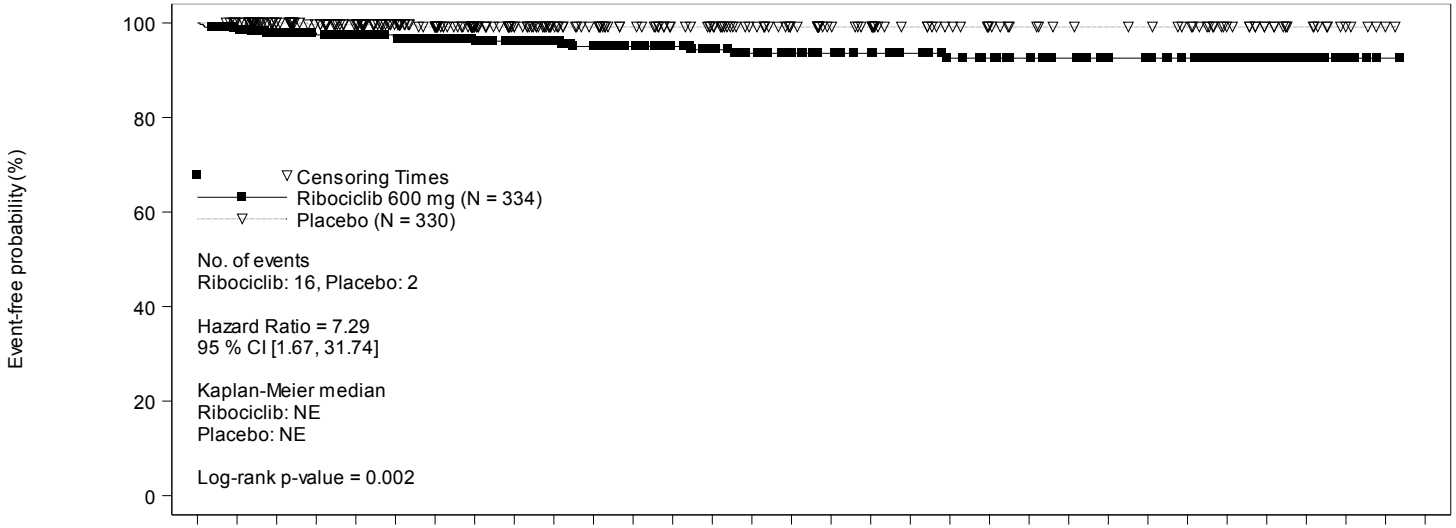
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Rhinorrhoea



Number of patients still at risk

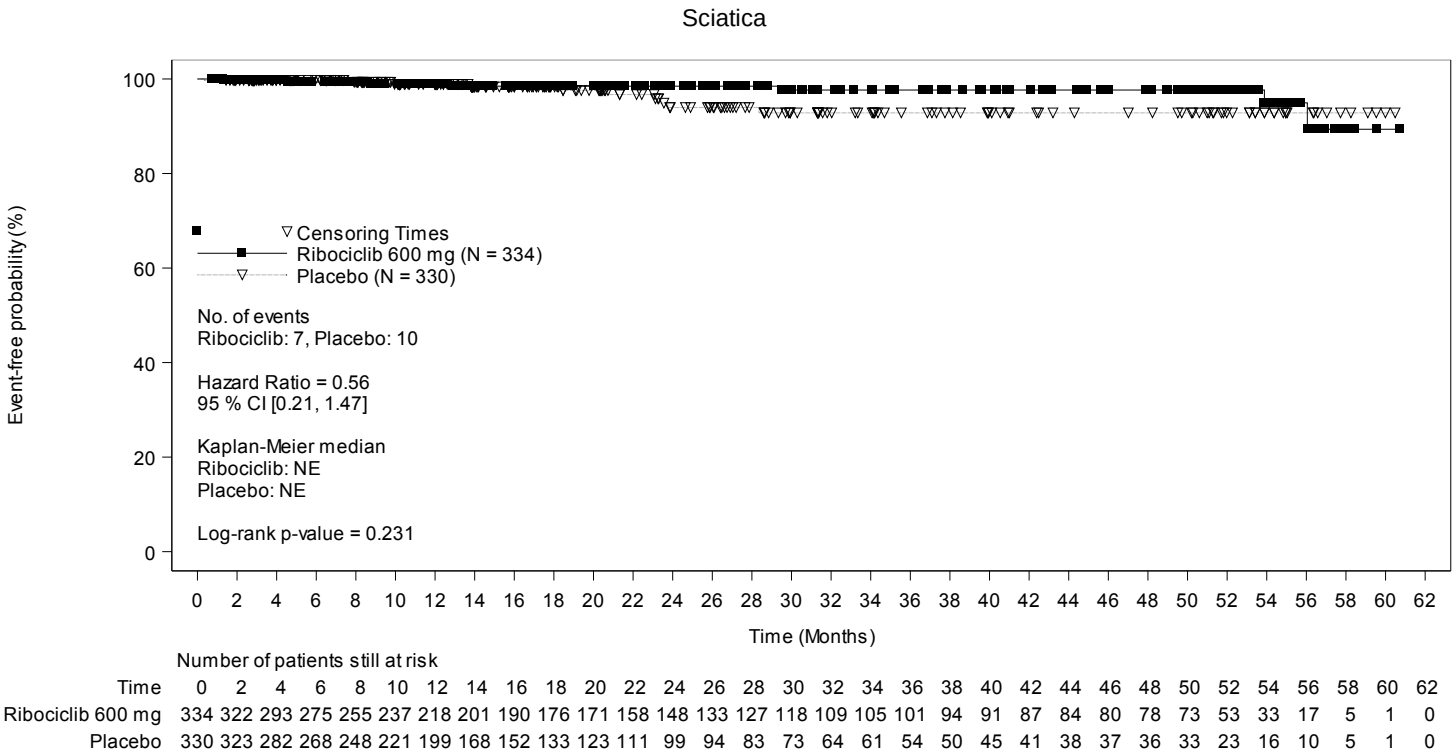
Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	318	287	271	250	232	213	198	186	172	165	152	143	128	121	114	107	103	98	90	87	83	80	76	74	70	52	33	16	6	1	0
Placebo	330	324	283	268	249	223	201	171	155	136	127	117	107	102	90	80	70	66	57	52	47	43	40	39	38	35	25	18	12	5	1	0

Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set



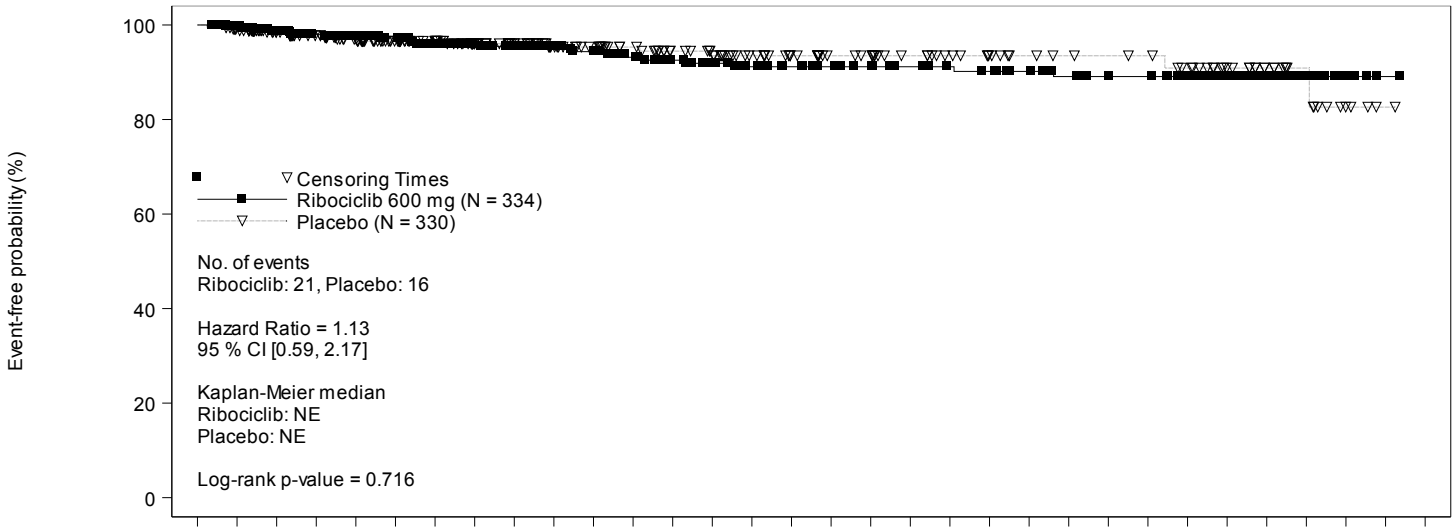
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Sinusitis



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	322	290	271	251	234	213	196	187	174	167	153	142	129	122	114	106	102	98	92	90	86	82	79	78	73	53	34	17	5	1	0
Placebo	330	321	279	263	242	215	193	164	149	131	123	112	101	95	84	75	65	63	55	50	45	41	39	38	37	33	24	17	11	4	1	0

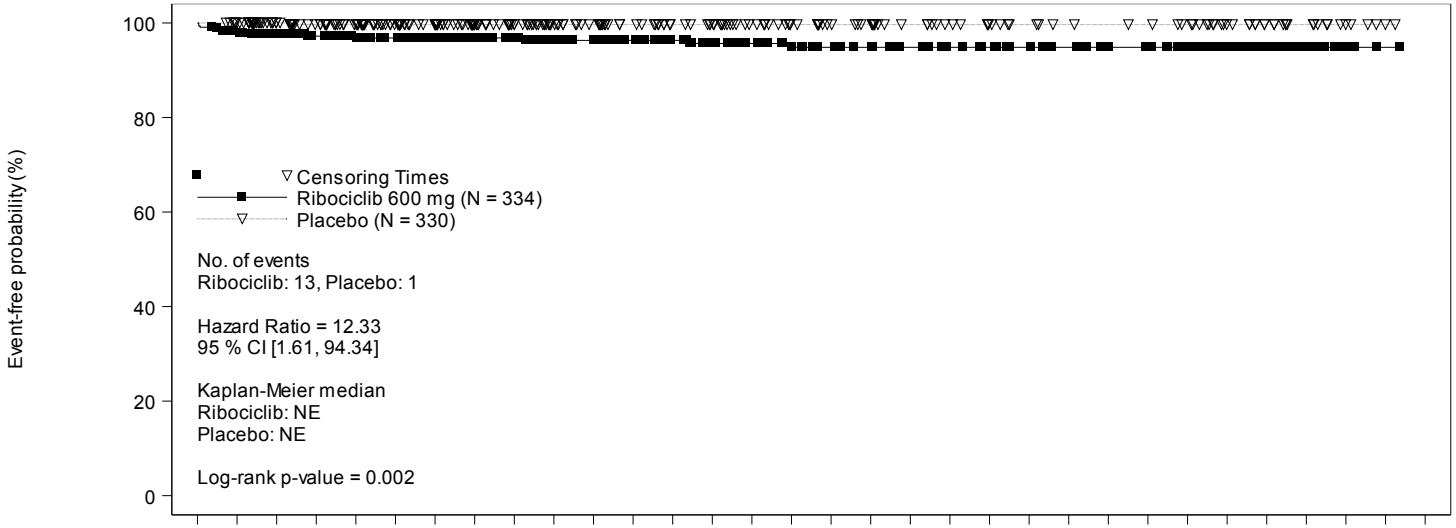
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Sleep disorder



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	316	288	270	250	234	215	200	189	175	170	159	149	133	127	118	109	105	100	93	90	86	83	79	77	72	53	36	17	5	1	0
Placebo	330	324	283	268	249	224	202	172	156	137	128	117	107	102	90	80	70	66	57	52	47	43	40	39	38	35	25	18	12	5	1	0

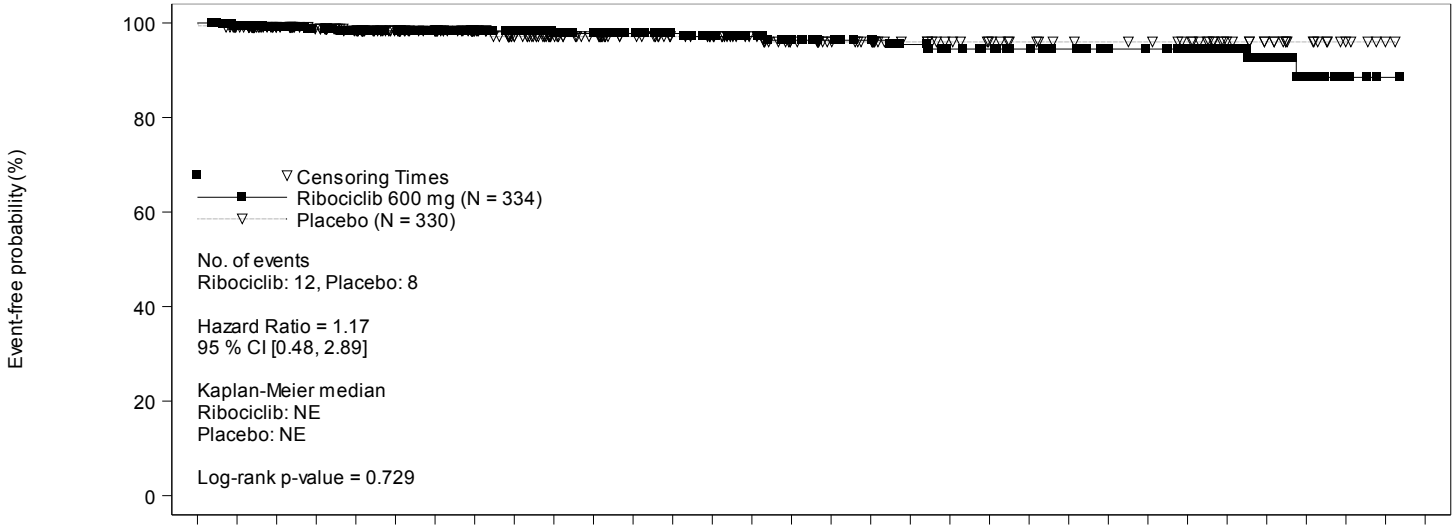
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Spinal pain



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	321	291	274	254	237	219	203	192	178	173	160	150	136	130	121	112	108	102	95	92	88	85	81	79	75	57	37	17	5	1	0
Placebo	330	321	280	265	245	219	198	169	151	132	123	112	103	98	87	76	67	63	54	49	45	41	38	37	36	33	23	18	12	5	1	0

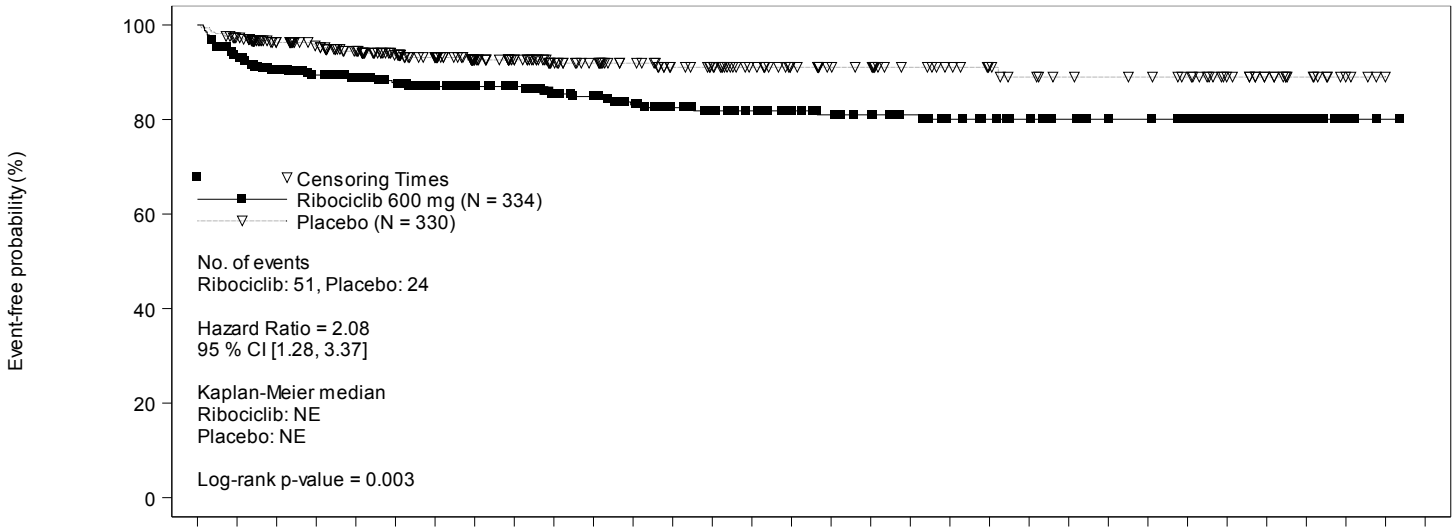
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Stomatitis



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	302	265	247	230	211	192	179	171	158	153	139	128	115	110	102	96	92	87	79	76	73	70	67	66	63	46	30	16	5	1	0
Placebo	330	316	275	259	238	213	190	162	148	129	120	110	99	94	82	72	64	62	54	50	45	41	38	37	36	33	24	17	11	4	0	0

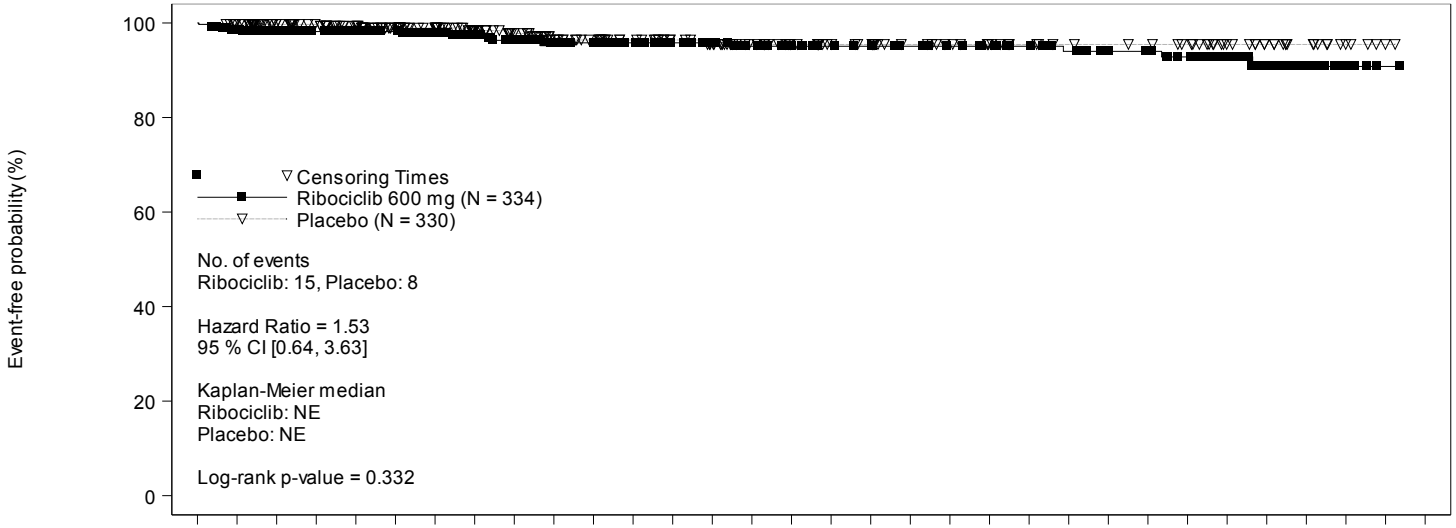
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Syncope



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	318	289	273	255	239	219	202	189	175	171	159	149	135	128	120	111	108	104	98	95	91	87	83	81	76	57	37	18	6	1	0
Placebo	330	323	282	268	248	221	200	169	153	134	125	114	104	98	86	76	67	64	55	51	46	42	39	38	37	34	24	18	12	5	1	0

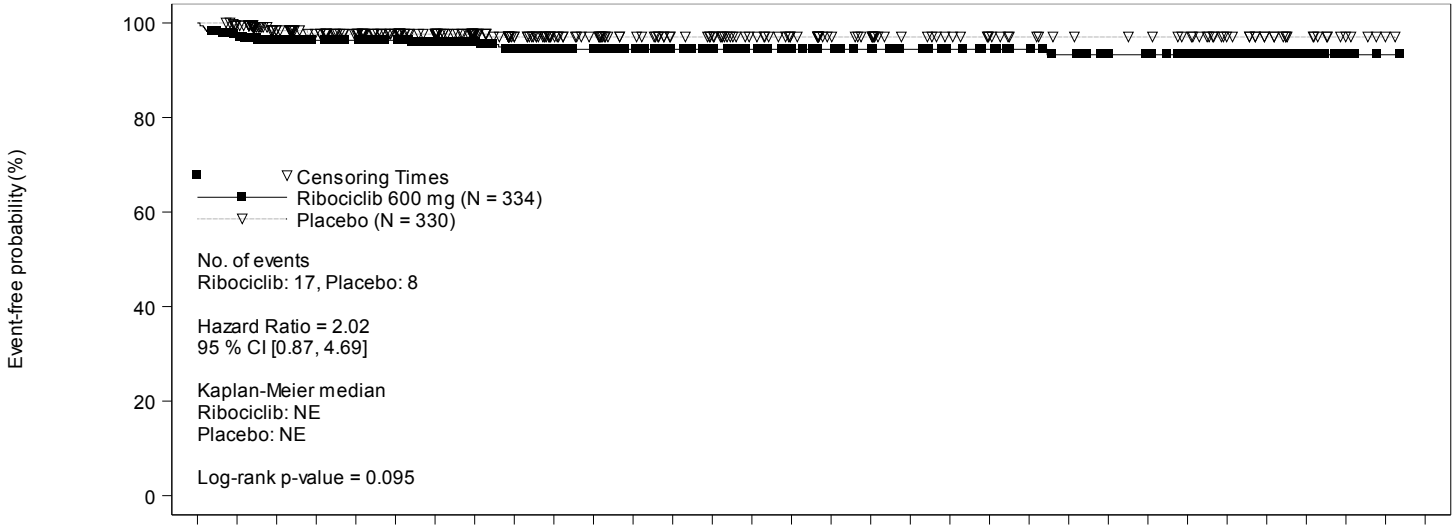
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Taste disorder



Number of patients still at risk

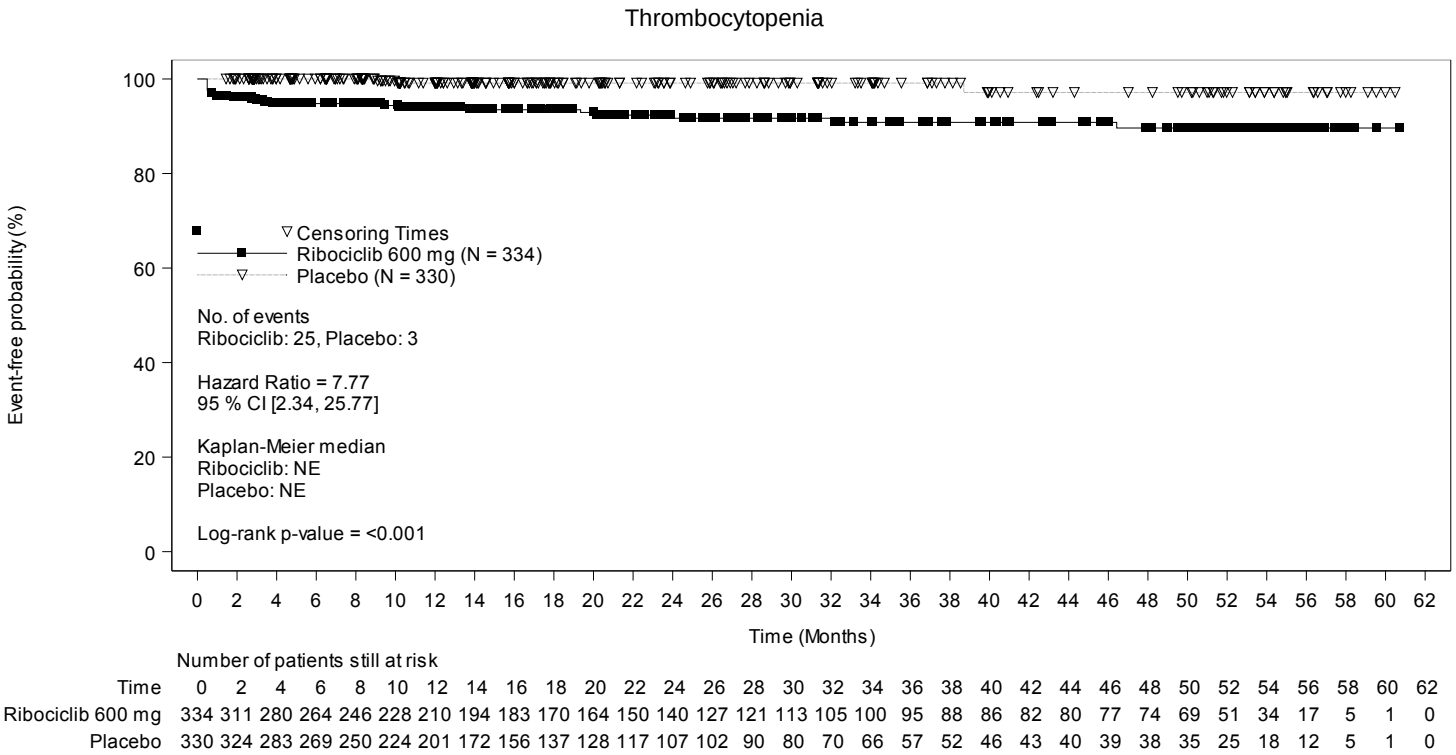
Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	314	284	268	249	234	214	198	185	171	166	153	143	128	123	115	107	103	98	91	88	84	80	76	74	70	52	34	16	5	1	0
Placebo	330	322	278	262	243	219	198	169	152	134	125	114	104	100	88	79	69	65	56	52	47	43	40	39	38	35	25	18	12	5	1	0

Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set



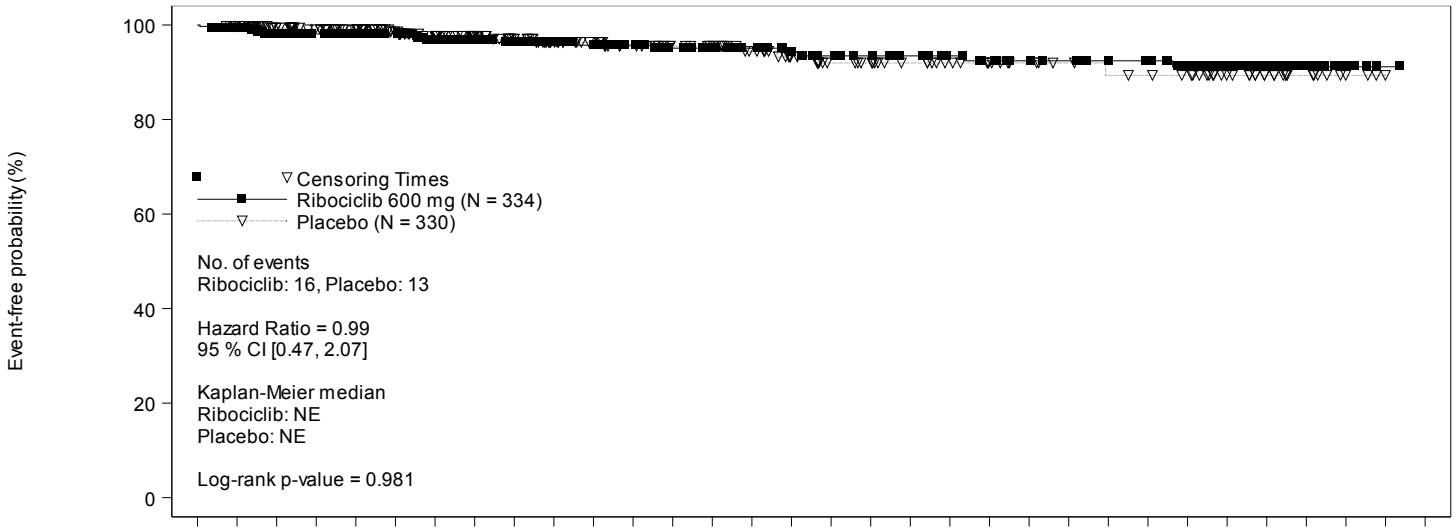
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Toothache



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	321	288	271	251	234	212	197	187	174	168	155	145	130	125	116	106	102	98	91	87	83	81	78	76	70	52	36	17	5	1	0
Placebo	330	323	281	266	247	220	197	168	151	132	123	111	101	96	85	74	63	60	53	48	43	39	36	34	33	31	22	15	9	3	0	0

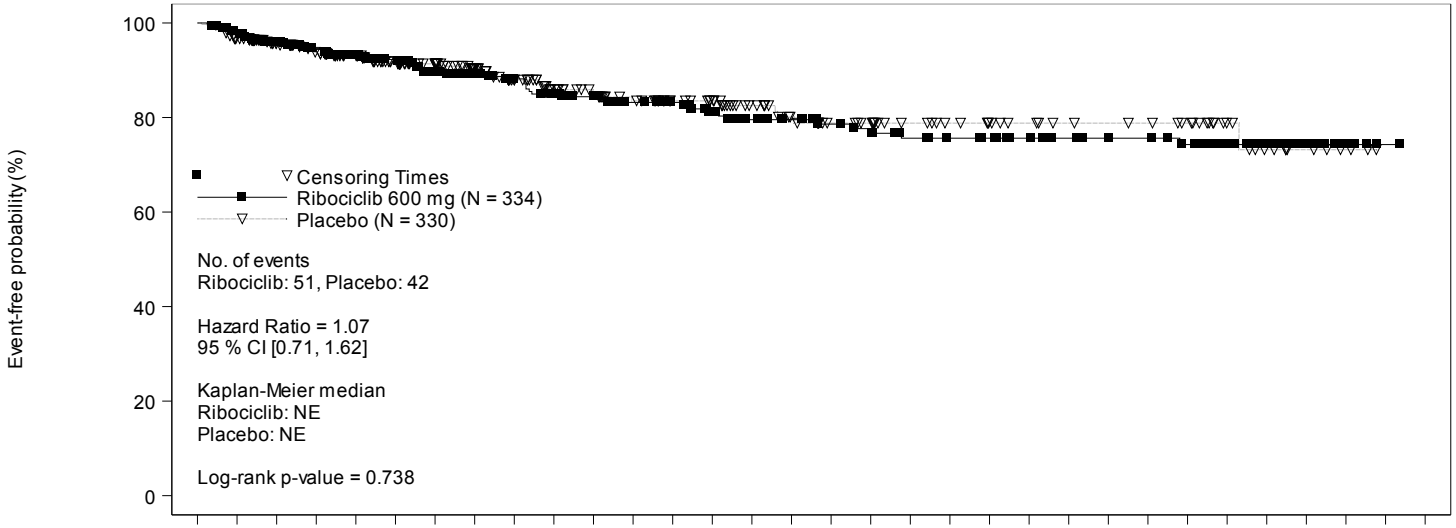
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Upper respiratory tract infection



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	317	281	260	237	220	195	179	166	151	145	131	124	107	99	91	83	78	73	70	68	64	61	59	58	54	39	27	14	5	1	0
Placebo	330	313	269	251	233	206	186	157	139	120	111	101	91	86	73	63	54	51	43	39	35	32	29	28	27	24	15	10	6	3	0	0

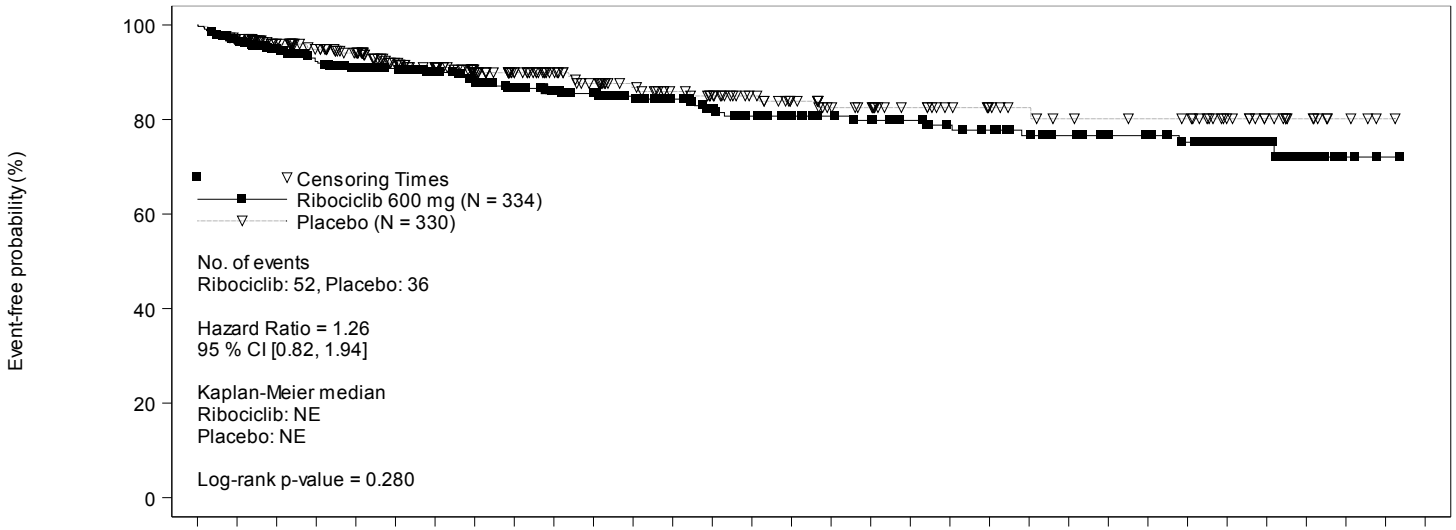
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Urinary tract infection



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	312	278	256	234	217	201	183	170	158	153	139	128	111	104	98	90	86	81	74	71	66	63	60	58	53	40	26	11	3	1	0
Placebo	330	314	270	254	236	206	184	154	139	124	112	102	93	87	77	68	58	55	47	42	38	35	32	31	30	29	20	14	9	4	1	0

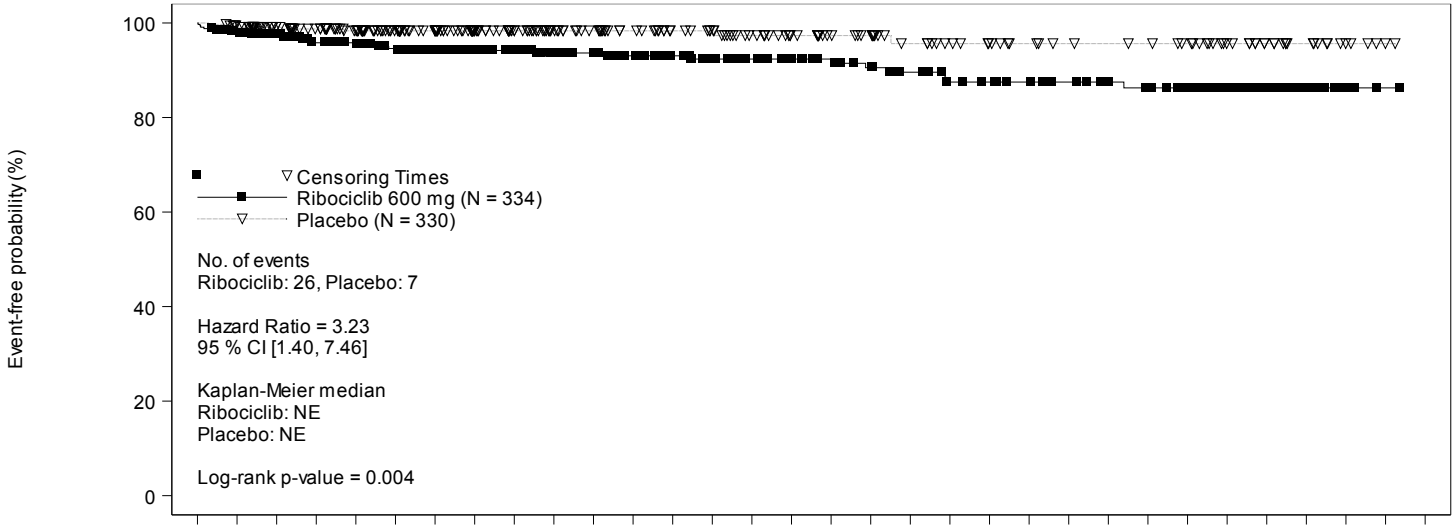
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Vertigo



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	317	287	265	245	227	208	192	181	166	161	150	140	125	119	112	103	97	91	83	81	78	75	72	69	65	50	32	15	4	1	0
Placebo	330	322	281	266	246	220	199	169	154	135	126	115	105	100	89	79	69	65	55	50	46	42	39	38	37	34	25	18	12	5	1	0

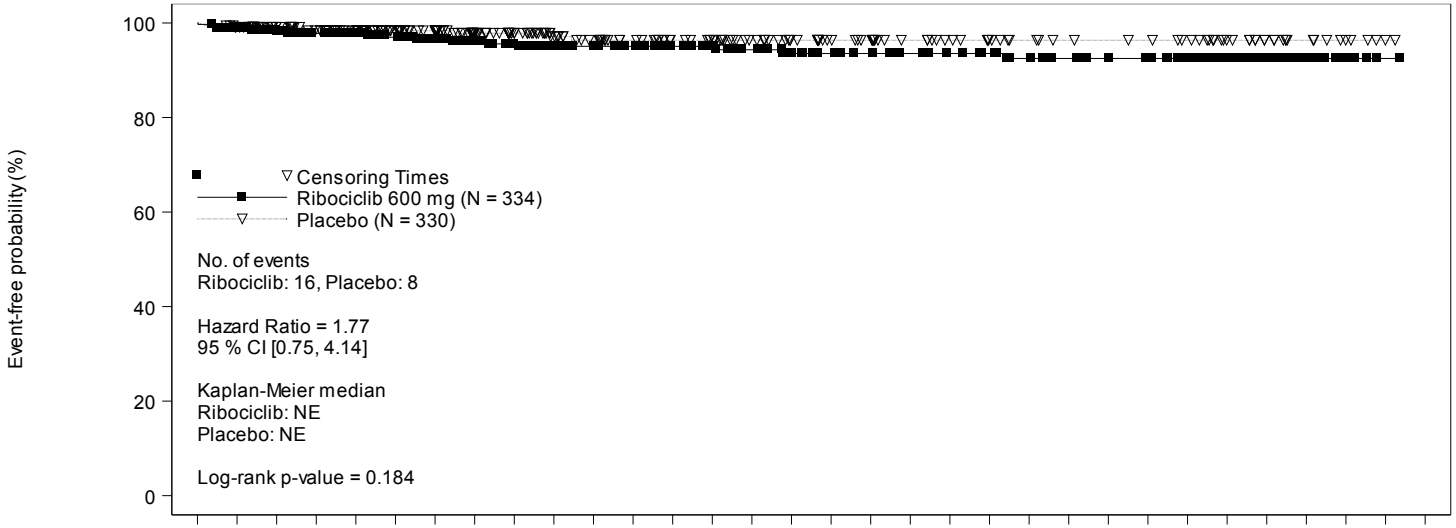
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Vision blurred



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	319	289	271	252	233	213	196	184	170	165	154	144	131	125	117	108	105	101	95	92	87	84	81	79	74	54	34	16	6	1	0
Placebo	330	322	281	265	246	220	198	168	152	133	124	113	103	98	87	77	67	63	54	49	44	40	37	36	35	32	23	16	10	5	1	0

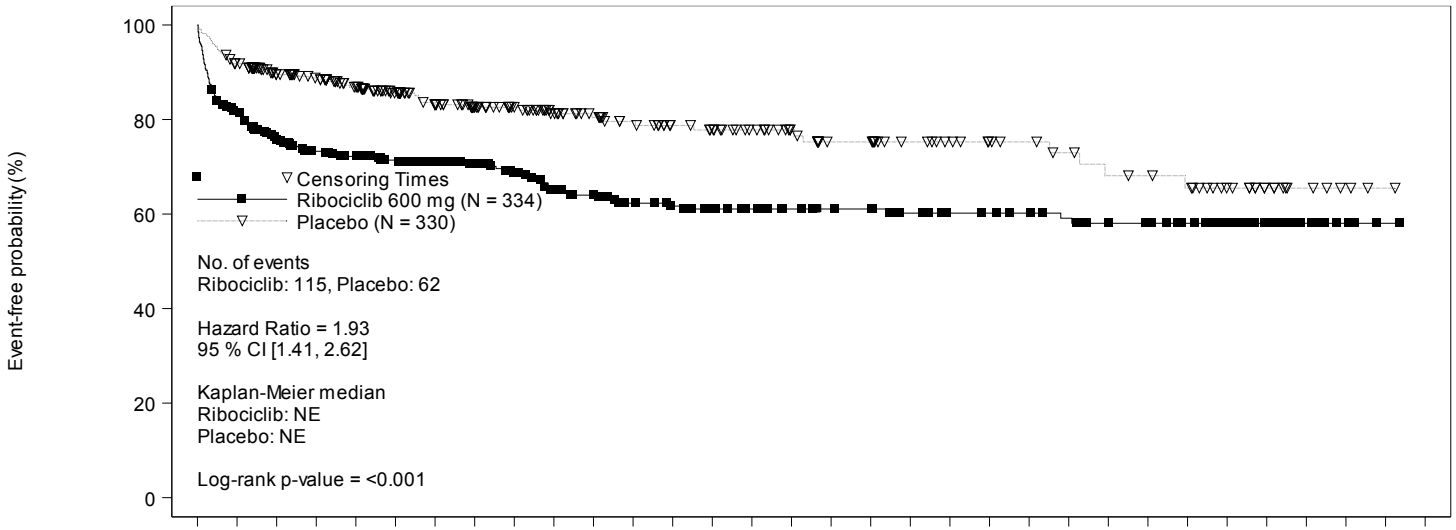
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Vomiting



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	266	230	207	194	179	165	151	141	123	116	105	100	90	85	79	73	72	66	61	60	58	55	51	49	45	33	20	10	4	1	0
Placebo	330	299	255	241	219	192	166	144	130	112	102	92	83	79	71	62	52	52	44	40	36	34	31	28	27	25	18	11	6	3	1	0

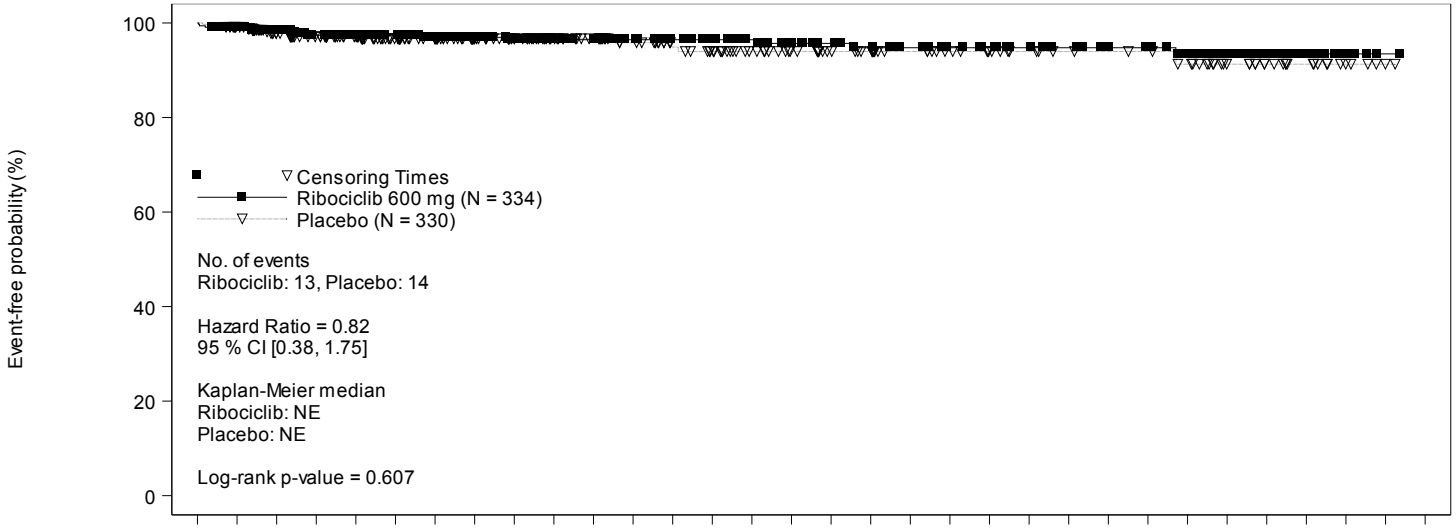
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Vulvovaginal dryness



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	320	289	269	250	233	213	197	185	171	166	153	144	130	124	115	106	101	97	90	87	83	80	77	75	70	52	34	17	6	1	0
Placebo	330	321	277	261	242	216	195	166	151	134	125	113	102	96	85	77	67	63	55	50	45	41	38	37	36	33	23	17	12	5	1	0

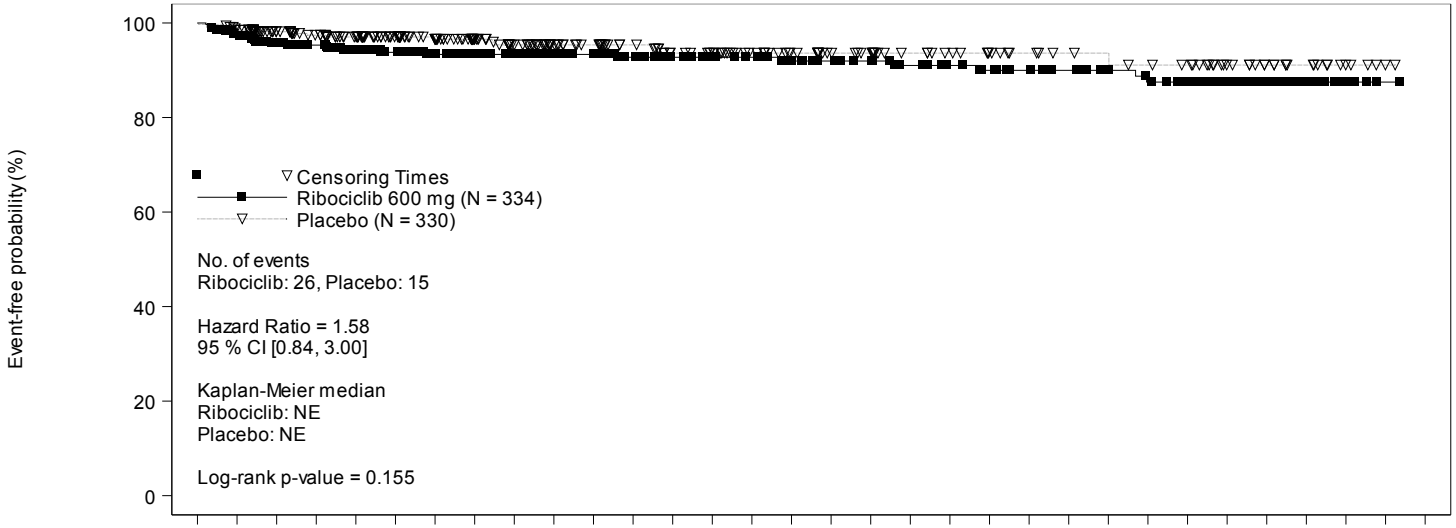
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Weight decreased



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	315	282	266	244	226	206	192	182	168	163	149	139	125	121	114	105	101	95	89	85	81	78	74	70	66	48	33	18	6	1	0
Placebo	330	320	278	262	243	219	197	168	150	132	124	113	102	97	86	77	67	63	54	50	45	41	38	37	35	33	23	17	12	5	1	0

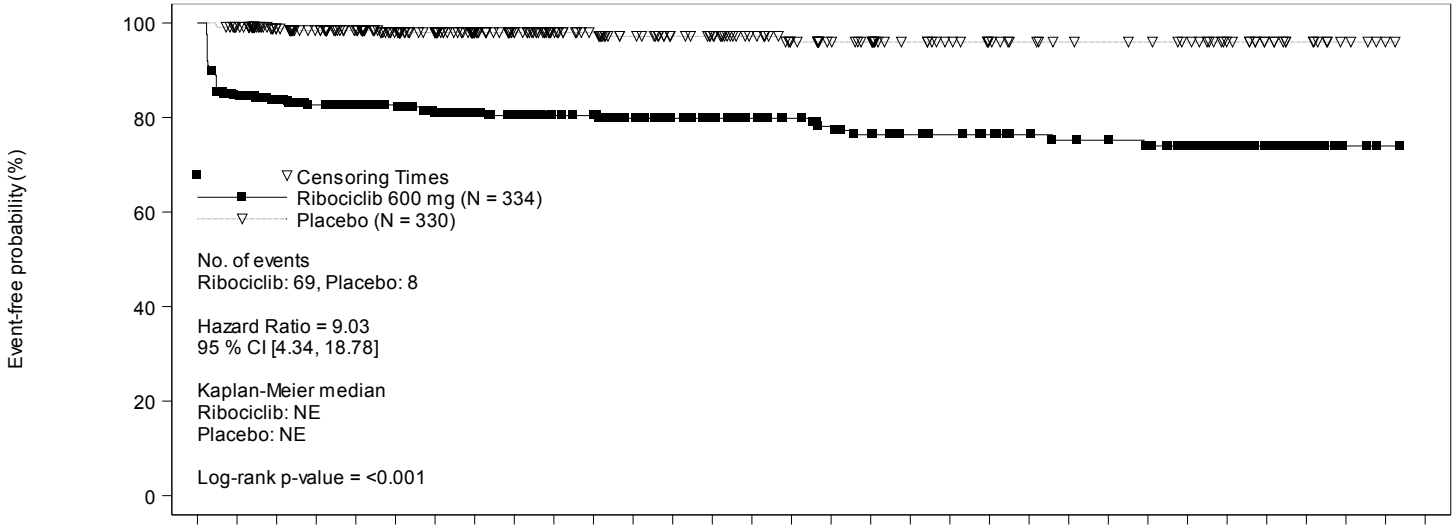
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-9
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

White blood cell count decreased



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	271	245	226	210	195	176	164	156	144	142	131	121	108	103	97	89	83	78	74	71	67	64	63	60	55	40	28	14	3	1	0
Placebo	330	321	279	264	245	219	198	169	153	134	125	113	103	98	86	75	66	62	53	48	43	39	36	35	34	31	23	16	11	5	1	0

Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_09.sas - 04SEP2019 14:46 Final

Anhang 4-G.5.2: Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA PT – Subgruppenanalysen

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.3-9 (Page 1 of 39)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first adverse event by PT
with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

Preferred Term : Alanine aminotransferase increased

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value(1)
Treatment Vs Age (< 65 years and >= 65 years)	0.990
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement(Yes vs. No)	0.264
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.854
Treatment Vs Baseline ECOG performance status(0 vs 1)	0.047
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.985
Treatment Vs Region (Europe,North America,Asia,Latin America and other)	0.684

(1) Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_3_9.sas@@/main/2 07NOV19:07:39 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.3-9 (Page 2 of 39)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first adverse event by PT
with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

Preferred Term : Alopecia

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value(1)
Treatment Vs Age (< 65 years and >= 65 years)	0.524
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement(Yes vs. No)	0.787
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.079
Treatment Vs Baseline ECOG performance status(0 vs 1)	0.472
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.585
Treatment Vs Region (Europe,North America,Asia,Latin America and other)	0.362

(1) Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_3_9.sas@@/main/2 07NOV19:07:39 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.3-9 (Page 3 of 39)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first adverse event by PT
with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

Preferred Term : Anaemia

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value(1)
Treatment Vs Age (< 65 years and >= 65 years)	0.892
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement(Yes vs. No)	0.040
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.475
Treatment Vs Baseline ECOG performance status(0 vs 1)	0.639
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.984
Treatment Vs Region (Europe,North America,Asia,Latin America and other)	0.978

(1) Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_3_9.sas@@/main/2 07NOV19:07:39 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.3-9 (Page 4 of 39)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first adverse event by PT
with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

Preferred Term : Aspartate aminotransferase increased

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value(1)
Treatment Vs Age (< 65 years and >= 65 years)	0.612
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement(Yes vs. No)	0.961
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.071
Treatment Vs Baseline ECOG performance status(0 vs 1)	0.025
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.985
Treatment Vs Region (Europe,North America,Asia,Latin America and other)	0.209

(1) Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_3_9.sas@@/main/2 07NOV19:07:39 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.3-9 (Page 5 of 39)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first adverse event by PT
with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

Preferred Term : Blood creatinine increased

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value(1)
Treatment Vs Age (< 65 years and >= 65 years)	0.360
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement(Yes vs. No)	0.953
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.911
Treatment Vs Baseline ECOG performance status(0 vs 1)	0.567
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.999
Treatment Vs Region (Europe,North America,Asia,Latin America and other)	0.723

(1) Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_3_9.sas@@/main/2 07NOV19:07:39 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.3-9 (Page 6 of 39)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first adverse event by PT
with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

Preferred Term : Conjunctivitis

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value(1)
Treatment Vs Age (< 65 years and >= 65 years)	0.778
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement(Yes vs. No)	0.250
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.523
Treatment Vs Baseline ECOG performance status(0 vs 1)	0.851
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.993
Treatment Vs Region (Europe,North America,Asia,Latin America and other)	0.997

(1) Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_3_9.sas@@/main/2 07NOV19:07:39 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.3-9 (Page 7 of 39)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first adverse event by PT
with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

Preferred Term : Contusion

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value(1)
Treatment Vs Age (< 65 years and >= 65 years)	0.306
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement(Yes vs. No)	0.992
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.091
Treatment Vs Baseline ECOG performance status(0 vs 1)	0.866
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	1.000
Treatment Vs Region (Europe,North America,Asia,Latin America and other)	1.000

(1) Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_3_9.sas@@/main/2 07NOV19:07:39 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.3-9 (Page 8 of 39)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first adverse event by PT
with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

Preferred Term : Dehydration

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value(1)
Treatment Vs Age (< 65 years and >= 65 years)	0.742
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement(Yes vs. No)	0.557
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.991
Treatment Vs Baseline ECOG performance status(0 vs 1)	0.267
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.993
Treatment Vs Region (Europe,North America,Asia,Latin America and other)	1.000

(1) Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_3_9.sas@@/main/2 07NOV19:07:39 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.3-9 (Page 9 of 39)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first adverse event by PT
with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

Preferred Term : Diarrhoea

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value(1)
Treatment Vs Age (< 65 years and >= 65 years)	0.879
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement(Yes vs. No)	0.997
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.110
Treatment Vs Baseline ECOG performance status(0 vs 1)	0.497
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.669
Treatment Vs Region (Europe,North America,Asia,Latin America and other)	0.153

(1) Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_3_9.sas@@/main/2 07NOV19:07:39 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.3-9 (Page 10 of 39)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first adverse event by PT
with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

Preferred Term : Dry eye

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value(1)
Treatment Vs Age (< 65 years and >= 65 years)	0.127
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement(Yes vs. No)	0.081
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.015
Treatment Vs Baseline ECOG performance status(0 vs 1)	0.260
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.990
Treatment Vs Region (Europe,North America,Asia,Latin America and other)	0.077

(1) Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_3_9.sas@@/main/2 07NOV19:07:39 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.3-9 (Page 11 of 39)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first adverse event by PT
with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

Preferred Term : Dry skin

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value(1)
Treatment Vs Age (< 65 years and >= 65 years)	0.624
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement(Yes vs. No)	0.287
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.689
Treatment Vs Baseline ECOG performance status(0 vs 1)	0.384
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.989
Treatment Vs Region (Europe,North America,Asia,Latin America and other)	0.977

(1) Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_3_9.sas@@/main/2 07NOV19:07:39 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.3-9 (Page 12 of 39)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first adverse event by PT
with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

Preferred Term : Electrocardiogram QT prolonged

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value(1)
Treatment Vs Age (< 65 years and >= 65 years)	0.320
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement(Yes vs. No)	0.520
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.217
Treatment Vs Baseline ECOG performance status(0 vs 1)	0.313
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.268
Treatment Vs Region (Europe,North America,Asia,Latin America and other)	0.688

(1) Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_3_9.sas@@/main/2 07NOV19:07:39 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.3-9 (Page 13 of 39)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first adverse event by PT
with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

Preferred Term : Erythema

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value(1)
Treatment Vs Age (< 65 years and >= 65 years)	0.135
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement(Yes vs. No)	0.397
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.522
Treatment Vs Baseline ECOG performance status(0 vs 1)	0.577
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	1.000
Treatment Vs Region (Europe,North America,Asia,Latin America and other)	0.950

(1) Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_3_9.sas@@/main/2 07NOV19:07:39 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.3-9 (Page 14 of 39)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first adverse event by PT
with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

Preferred Term : General physical health deterioration

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value(1)
Treatment Vs Age (< 65 years and >= 65 years)	0.992
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement(Yes vs. No)	0.994
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.999
Treatment Vs Baseline ECOG performance status(0 vs 1)	0.994
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.999
Treatment Vs Region (Europe,North America,Asia,Latin America and other)	1.000

(1) Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_3_9.sas@@/main/2 07NOV19:07:39 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.3-9 (Page 15 of 39)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first adverse event by PT
with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

Preferred Term : Gingival pain

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value(1)
Treatment Vs Age (< 65 years and >= 65 years)	0.990
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement(Yes vs. No)	0.767
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.991
Treatment Vs Baseline ECOG performance status(0 vs 1)	0.992
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	1.000
Treatment Vs Region (Europe,North America,Asia,Latin America and other)	1.000

(1) Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_3_9.sas@@/main/2 07NOV19:07:39 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.3-9 (Page 16 of 39)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first adverse event by PT
with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

Preferred Term : Hypocalcaemia

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value(1)
Treatment Vs Age (< 65 years and >= 65 years)	0.294
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement(Yes vs. No)	0.740
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.810
Treatment Vs Baseline ECOG performance status(0 vs 1)	0.559
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.992
Treatment Vs Region (Europe,North America,Asia,Latin America and other)	0.864

(1) Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_3_9.sas@@/main/2 07NOV19:07:39 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.3-9 (Page 17 of 39)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first adverse event by PT
with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

Preferred Term : Hypophosphataemia

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value(1)
Treatment Vs Age (< 65 years and >= 65 years)	0.356
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement(Yes vs. No)	0.315
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.918
Treatment Vs Baseline ECOG performance status(0 vs 1)	0.237
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.994
Treatment Vs Region (Europe,North America,Asia,Latin America and other)	1.000

(1) Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_3_9.sas@@/main/2 07NOV19:07:39 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.3-9 (Page 18 of 39)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first adverse event by PT
with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

Preferred Term : Lacrimation increased

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value(1)
Treatment Vs Age (< 65 years and >= 65 years)	0.331
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement(Yes vs. No)	0.811
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.982
Treatment Vs Baseline ECOG performance status(0 vs 1)	0.740
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.999
Treatment Vs Region (Europe,North America,Asia,Latin America and other)	0.073

(1) Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_3_9.sas@@/main/2 07NOV19:07:39 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.3-9 (Page 19 of 39)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first adverse event by PT
with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

Preferred Term : Leukopenia

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value(1)
Treatment Vs Age (< 65 years and >= 65 years)	0.603
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement(Yes vs. No)	0.819
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.433
Treatment Vs Baseline ECOG performance status(0 vs 1)	0.924
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.417
Treatment Vs Region (Europe,North America,Asia,Latin America and other)	0.825

(1) Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_3_9.sas@@/main/2 07NOV19:07:39 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.3-9 (Page 20 of 39)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first adverse event by PT
with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

Preferred Term : Lymphocyte count decreased

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value(1)
Treatment Vs Age (< 65 years and >= 65 years)	0.580
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement(Yes vs. No)	0.116
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.361
Treatment Vs Baseline ECOG performance status(0 vs 1)	0.987
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.992
Treatment Vs Region (Europe,North America,Asia,Latin America and other)	0.952

(1) Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_3_9.sas@@/main/2 07NOV19:07:39 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.3-9 (Page 21 of 39)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first adverse event by PT
with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

Preferred Term : Lymphopenia

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value(1)
Treatment Vs Age (< 65 years and >= 65 years)	0.925
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement(Yes vs. No)	0.158
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.776
Treatment Vs Baseline ECOG performance status(0 vs 1)	0.382
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.992
Treatment Vs Region (Europe,North America,Asia,Latin America and other)	0.921

(1) Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_3_9.sas@@/main/2 07NOV19:07:39 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.3-9 (Page 22 of 39)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first adverse event by PT
with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

Preferred Term : Musculoskeletal pain

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value(1)
Treatment Vs Age (< 65 years and >= 65 years)	0.454
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement(Yes vs. No)	0.909
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.241
Treatment Vs Baseline ECOG performance status(0 vs 1)	0.355
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.831
Treatment Vs Region (Europe,North America,Asia,Latin America and other)	0.732

(1) Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_3_9.sas@@/main/2 07NOV19:07:39 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.3-9 (Page 23 of 39)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first adverse event by PT
with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

Preferred Term : Nail disorder

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value(1)
Treatment Vs Age (< 65 years and >= 65 years)	0.990
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement(Yes vs. No)	0.991
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.991
Treatment Vs Baseline ECOG performance status(0 vs 1)	0.992
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	1.000
Treatment Vs Region (Europe,North America,Asia,Latin America and other)	1.000

(1) Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_3_9.sas@@/main/2 07NOV19:07:39 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.3-9 (Page 24 of 39)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first adverse event by PT
with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

Preferred Term : Nausea

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value(1)
Treatment Vs Age (< 65 years and >= 65 years)	0.528
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement(Yes vs. No)	0.155
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.870
Treatment Vs Baseline ECOG performance status(0 vs 1)	0.352
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.431
Treatment Vs Region (Europe,North America,Asia,Latin America and other)	0.797

(1) Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_3_9.sas@@/main/2 07NOV19:07:39 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.3-9 (Page 25 of 39)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first adverse event by PT
with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

Preferred Term : Neutropenia

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value(1)
Treatment Vs Age (< 65 years and >= 65 years)	0.670
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement(Yes vs. No)	0.364
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.850
Treatment Vs Baseline ECOG performance status(0 vs 1)	0.925
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.941
Treatment Vs Region (Europe,North America,Asia,Latin America and other)	0.929

(1) Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_3_9.sas@@/main/2 07NOV19:07:39 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.3-9 (Page 26 of 39)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first adverse event by PT
with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

Preferred Term : Neutrophil count decreased

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value(1)
Treatment Vs Age (< 65 years and >= 65 years)	0.213
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement(Yes vs. No)	0.080
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.777
Treatment Vs Baseline ECOG performance status(0 vs 1)	0.563
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.300
Treatment Vs Region (Europe,North America,Asia,Latin America and other)	1.000

(1) Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_3_9.sas@@/main/2 07NOV19:07:39 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.3-9 (Page 27 of 39)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first adverse event by PT
with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

Preferred Term : Pelvic pain

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value(1)
Treatment Vs Age (< 65 years and >= 65 years)	0.283
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement(Yes vs. No)	0.712
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.344
Treatment Vs Baseline ECOG performance status(0 vs 1)	0.232
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	1.000
Treatment Vs Region (Europe,North America,Asia,Latin America and other)	0.998

(1) Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_3_9.sas@@/main/2 07NOV19:07:39 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.3-9 (Page 28 of 39)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first adverse event by PT
with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

Preferred Term : Peripheral swelling

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value(1)
Treatment Vs Age (< 65 years and >= 65 years)	0.861
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement(Yes vs. No)	0.878
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.990
Treatment Vs Baseline ECOG performance status(0 vs 1)	0.992
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.991
Treatment Vs Region (Europe,North America,Asia,Latin America and other)	1.000

(1) Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_3_9.sas@@/main/2 07NOV19:07:39 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.3-9 (Page 29 of 39)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first adverse event by PT
with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

Preferred Term : Platelet count decreased

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value(1)
Treatment Vs Age (< 65 years and >= 65 years)	1.000
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement(Yes vs. No)	1.000
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	1.000
Treatment Vs Baseline ECOG performance status(0 vs 1)	1.000
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.998
Treatment Vs Region (Europe,North America,Asia,Latin America and other)	1.000

(1) Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_3_9.sas@@/main/2 07NOV19:07:39 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.3-9 (Page 30 of 39)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first adverse event by PT
with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

Preferred Term : Pruritus

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value(1)
Treatment Vs Age (< 65 years and >= 65 years)	0.602
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement(Yes vs. No)	0.776
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.232
Treatment Vs Baseline ECOG performance status(0 vs 1)	0.332
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.984
Treatment Vs Region (Europe,North America,Asia,Latin America and other)	0.761

(1) Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_3_9.sas@@/main/2 07NOV19:07:39 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.3-9 (Page 31 of 39)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first adverse event by PT
with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

Preferred Term : Pyrexia

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value(1)
Treatment Vs Age (< 65 years and >= 65 years)	0.181
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement(Yes vs. No)	0.430
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.863
Treatment Vs Baseline ECOG performance status(0 vs 1)	0.885
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.986
Treatment Vs Region (Europe,North America,Asia,Latin America and other)	0.999

(1) Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_3_9.sas@@/main/2 07NOV19:07:39 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.3-9 (Page 32 of 39)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first adverse event by PT
with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

Preferred Term : Rash

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value(1)
Treatment Vs Age (< 65 years and >= 65 years)	0.907
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement(Yes vs. No)	0.098
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.938
Treatment Vs Baseline ECOG performance status(0 vs 1)	0.542
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.270
Treatment Vs Region (Europe,North America,Asia,Latin America and other)	0.985

(1) Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_3_9.sas@@/main/2 07NOV19:07:39 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.3-9 (Page 33 of 39)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first adverse event by PT
with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

Preferred Term : Rhinorrhoea

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value(1)
Treatment Vs Age (< 65 years and >= 65 years)	0.949
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement(Yes vs. No)	0.989
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.988
Treatment Vs Baseline ECOG performance status(0 vs 1)	0.873
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.991
Treatment Vs Region (Europe,North America,Asia,Latin America and other)	1.000

(1) Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_3_9.sas@@/main/2 07NOV19:07:39 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.3-9 (Page 34 of 39)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first adverse event by PT
with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

Preferred Term : Sleep disorder

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value(1)
Treatment Vs Age (< 65 years and >= 65 years)	0.991
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement(Yes vs. No)	0.991
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.994
Treatment Vs Baseline ECOG performance status(0 vs 1)	0.994
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.999
Treatment Vs Region (Europe,North America,Asia,Latin America and other)	1.000

(1) Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_3_9.sas@@/main/2 07NOV19:07:39 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.3-9 (Page 35 of 39)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first adverse event by PT
with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

Preferred Term : Stomatitis

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value(1)
Treatment Vs Age (< 65 years and >= 65 years)	0.254
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement(Yes vs. No)	0.410
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.965
Treatment Vs Baseline ECOG performance status(0 vs 1)	0.165
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.986
Treatment Vs Region (Europe,North America,Asia,Latin America and other)	0.955

(1) Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_3_9.sas@@/main/2 07NOV19:07:39 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.3-9 (Page 36 of 39)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first adverse event by PT
with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

Preferred Term : Thrombocytopenia

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value(1)
Treatment Vs Age (< 65 years and >= 65 years)	0.357
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement(Yes vs. No)	0.227
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.475
Treatment Vs Baseline ECOG performance status(0 vs 1)	0.737
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.989
Treatment Vs Region (Europe,North America,Asia,Latin America and other)	0.969

(1) Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_3_9.sas@@/main/2 07NOV19:07:39 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.3-9 (Page 37 of 39)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first adverse event by PT
with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

Preferred Term : Vertigo

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value(1)
Treatment Vs Age (< 65 years and >= 65 years)	0.204
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement(Yes vs. No)	0.986
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.430
Treatment Vs Baseline ECOG performance status(0 vs 1)	0.987
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.991
Treatment Vs Region (Europe,North America,Asia,Latin America and other)	0.943

(1) Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_3_9.sas@@/main/2 07NOV19:07:39 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.3-9 (Page 38 of 39)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first adverse event by PT
with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

Preferred Term : Vomiting

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value(1)
Treatment Vs Age (< 65 years and >= 65 years)	0.733
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement(Yes vs. No)	0.889
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.845
Treatment Vs Baseline ECOG performance status(0 vs 1)	0.229
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.854
Treatment Vs Region (Europe,North America,Asia,Latin America and other)	0.958

(1) Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_3_9.sas@@/main/2 07NOV19:07:39 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.3-9 (Page 39 of 39)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first adverse event by PT
with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

Preferred Term : White blood cell count decreased

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value(1)
Treatment Vs Age (< 65 years and >= 65 years)	0.267
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement(Yes vs. No)	0.431
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.569
Treatment Vs Baseline ECOG performance status(0 vs 1)	0.338
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.988
Treatment Vs Region (Europe,North America,Asia,Latin America and other)	0.980

(1) Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_3_9.sas@@/main/2 07NOV19:07:39 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.3-9a (Page 1 of 40)
Time to first adverse event by PT and treatment and subgroup
Safety Set

PT : Alanine aminotransferase increased

	EVENT/N(%)	Median Time(95%CI) (months)[b]	Log-Rank test[a] p-value	Cox model[a] Hazard Ratio[c]	95% CI[d]
Baseline ECOG performance status (0 vs. 1)					
0					
Ribociclib 600 mg + Fulvestrant 500 mg	48/204(23.5)	NE (NE, NE)	<0.001	4.67	(2.36, 9.24)
Placebo + Fulvestrant 500 mg	10/201(5.0)	NE (NE, NE)			
1					
Ribociclib 600 mg + Fulvestrant 500 mg	18/130(13.8)	NE (NE, NE)	0.233	1.61	(0.73, 3.53)
Placebo + Fulvestrant 500 mg	10/129(7.8)	NE (NE, NE)			

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm.
[d] Based on a Wald test from Cox regression model.
[e]Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_3_9a.sas@@/main/7 14NOV19:06:00 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.3-9a (Page 3 of 40)
Time to first adverse event by PT and treatment and subgroup
Safety Set

PT : Anaemia

	EVENT/N(%)	Median Time(95%CI) (months)[b]	Log-Rank test[a] p-value	Cox model[a] Hazard Ratio[c]	95% CI[d]
Liver or Lung Involvement					
No					
Ribociclib 600 mg + Fulvestrant 500 mg	29/152(19.1)	NE (NE, NE)	0.032	1.99	(1.05, 3.78)
Placebo + Fulvestrant 500 mg	14/139(10.1)	NE (NE, NE)			
Yes					
Ribociclib 600 mg + Fulvestrant 500 mg	45/182(24.7)	NE (NE, NE)	<0.001	5.42	(2.64, 11.10)
Placebo + Fulvestrant 500 mg	9/191(4.7)	NE (NE, NE)			

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm.
[d] Based on a Wald test from Cox regression model.
[e]Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_3_9a.sas@@/main/7 14NOV19:06:01 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.3-9a (Page 4 of 40)
Time to first adverse event by PT and treatment and subgroup
Safety Set

PT : Aspartate aminotransferase increased

	EVENT/N(%)	Median Time(95%CI) (months)[b]	Log-Rank test[a] p-value	Cox model[a] Hazard Ratio[c]	95% CI[d]
Baseline ECOG performance status (0 vs. 1)					
0					
Ribociclib 600 mg + Fulvestrant 500 mg	45/204(22.1)	NE (NE, NE)	<0.001	4.66	(2.27, 9.55)
Placebo + Fulvestrant 500 mg	9/201(4.5)	NE (NE, NE)			
1					
Ribociclib 600 mg + Fulvestrant 500 mg	20/130(15.4)	NE (NE, NE)	0.302	1.46	(0.71, 3.03)
Placebo + Fulvestrant 500 mg	12/129(9.3)	NE (NE, NE)			

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm.
[d] Based on a Wald test from Cox regression model.
[e]Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_3_9a.sas@@/main/7 14NOV19:06:01 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.3-9a (Page 11 of 40)
Time to first adverse event by PT and treatment and subgroup
Safety Set

PT : Dry eye

	EVENT/N(%)	Median Time(95%CI) (months)[b]	Log-Rank test[a] p-value	Cox model[a] Hazard Ratio[c]	95% CI[d]
Region					
Europe					
Ribociclib 600 mg + Fulvestrant 500 mg	15/150(10.0)	NE (NE, NE)	<0.001	14.56	(1.92, 110.5)
Placebo + Fulvestrant 500 mg	1/146(0.7)	NE (NE, NE)			
Non-Europe					
Ribociclib 600 mg + Fulvestrant 500 mg	11/184(6.0)	NE (NE, NE)	0.829	0.91	(0.39, 2.15)
Placebo + Fulvestrant 500 mg	10/184(5.4)	NE (NE, NE)			

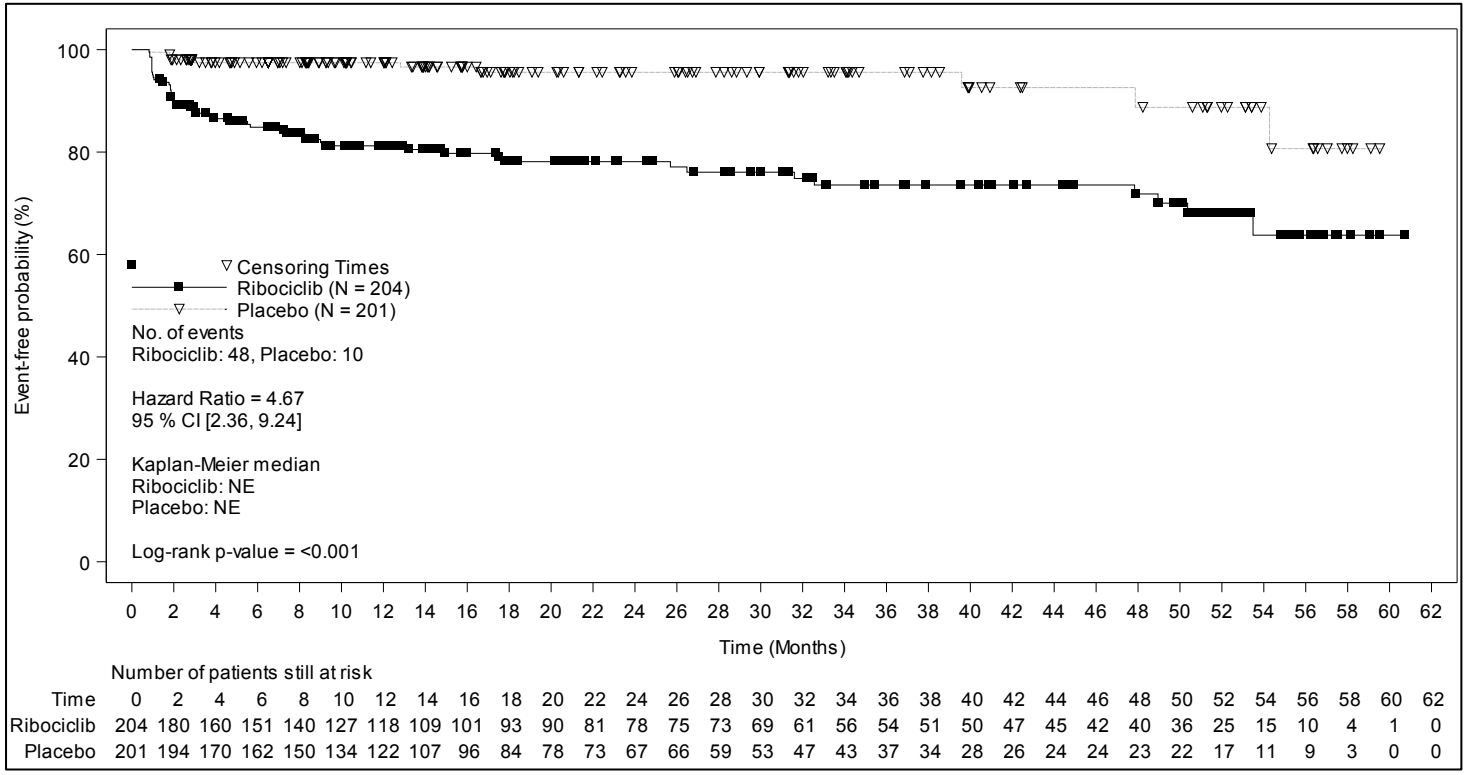
[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm.
[d] Based on a Wald test from Cox regression model.
[e]Only PT with >= 10% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_3_9a.sas@@/main/7 14NOV19:06:02 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 10.3-9i
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Preferred Term : ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED - Baseline ECOG performance status : 0



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib	204	180	160	151	140	127	118	109	101	93	90	81	78	75	73	69	61	56	54	51	50	47	45	42	40	36	25	15	10	4	1	0
Placebo	201	194	170	162	150	134	122	107	96	84	78	73	67	66	59	53	47	43	37	34	28	26	24	24	23	22	17	11	9	3	0	0

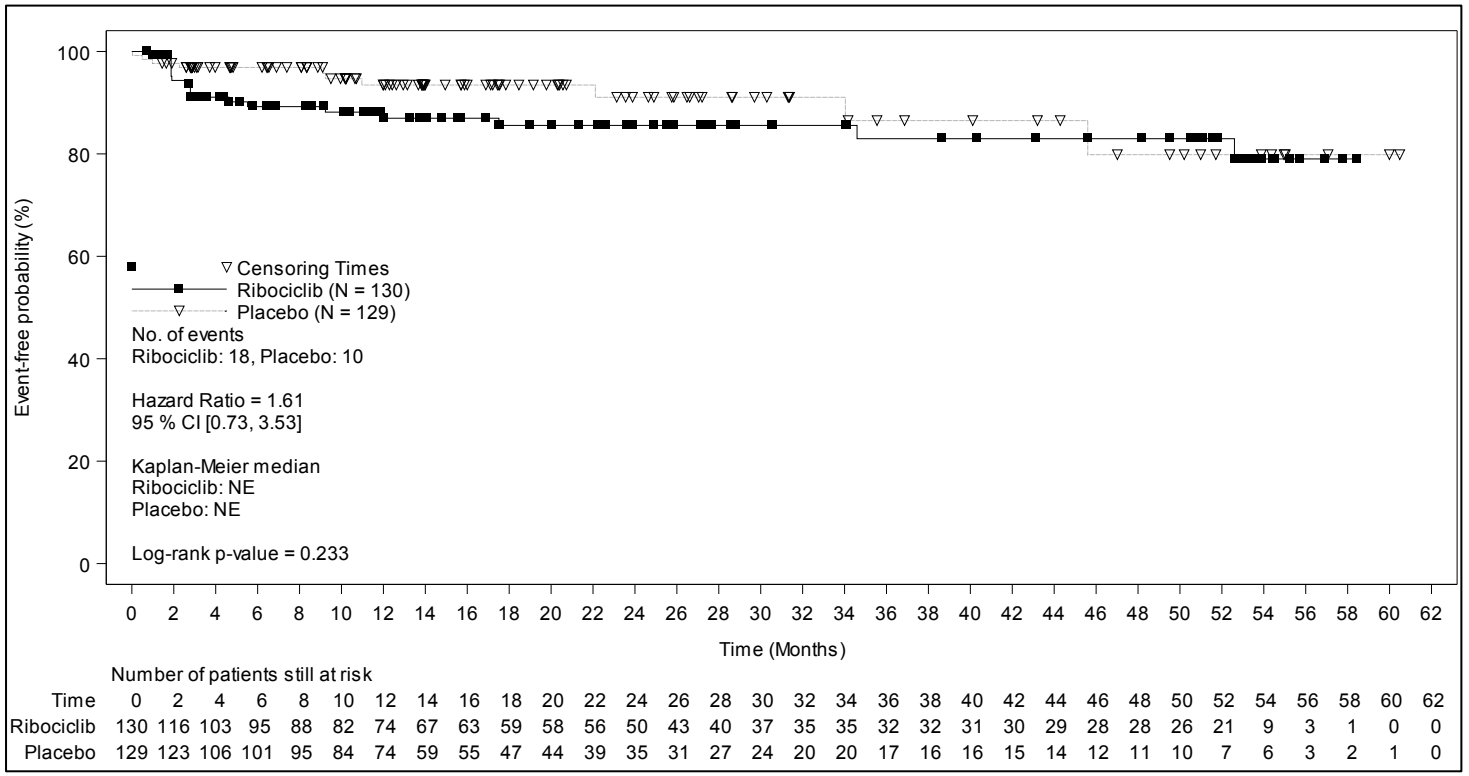
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f10_3_9i.sas - 14FEB2020 12:16 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 10.3-9i
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Preferred Term : ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED - Baseline ECOG performance status : 1



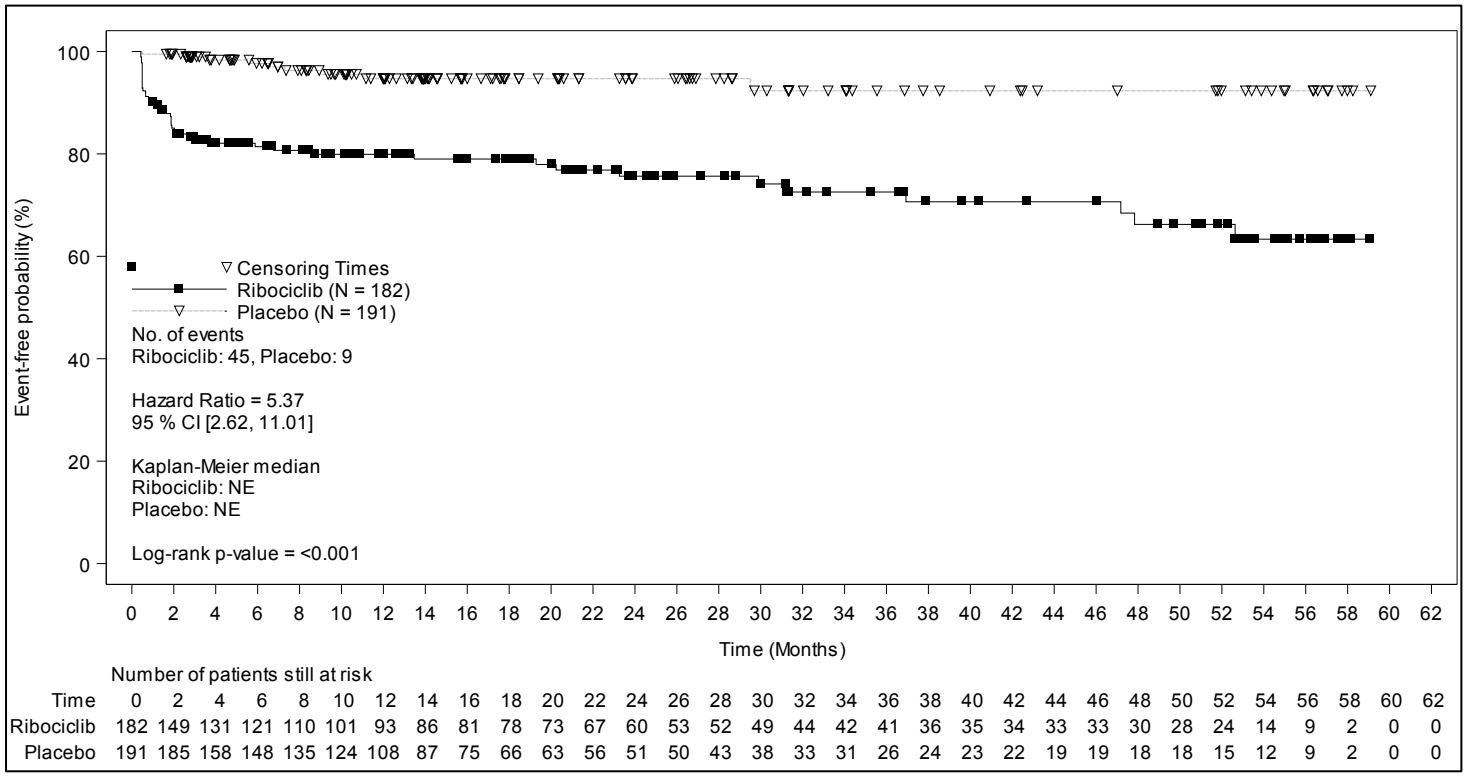
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f10_3_9i.sas - 14FEB2020 12:16 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 10.3-9i
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Preferred Term : ANAEMIA - Liver or lung metastasis : Yes



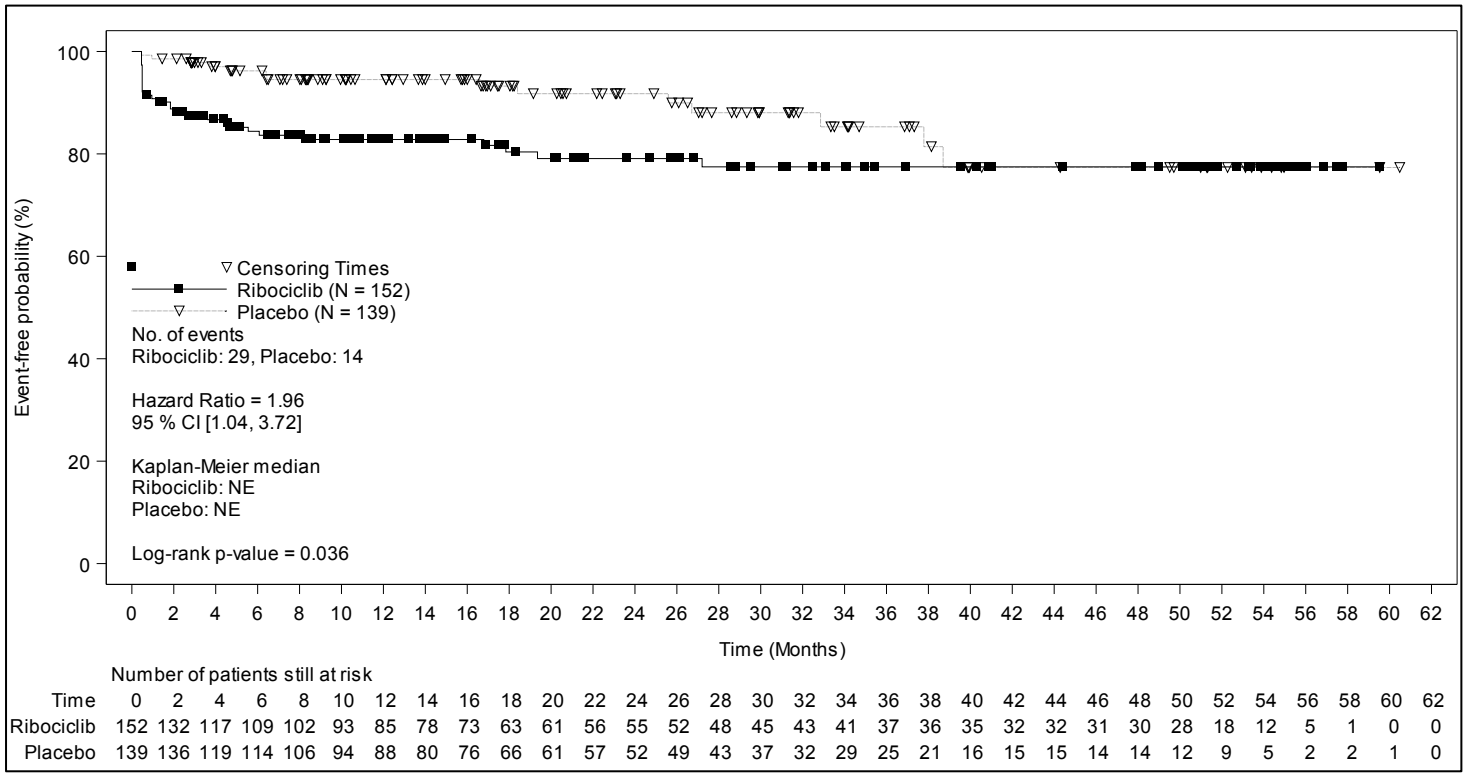
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f10_3_9i.sas - 14FEB2020 12:16 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 10.3-9i
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Preferred Term : ANAEMIA - Liver or lung metastasis : No



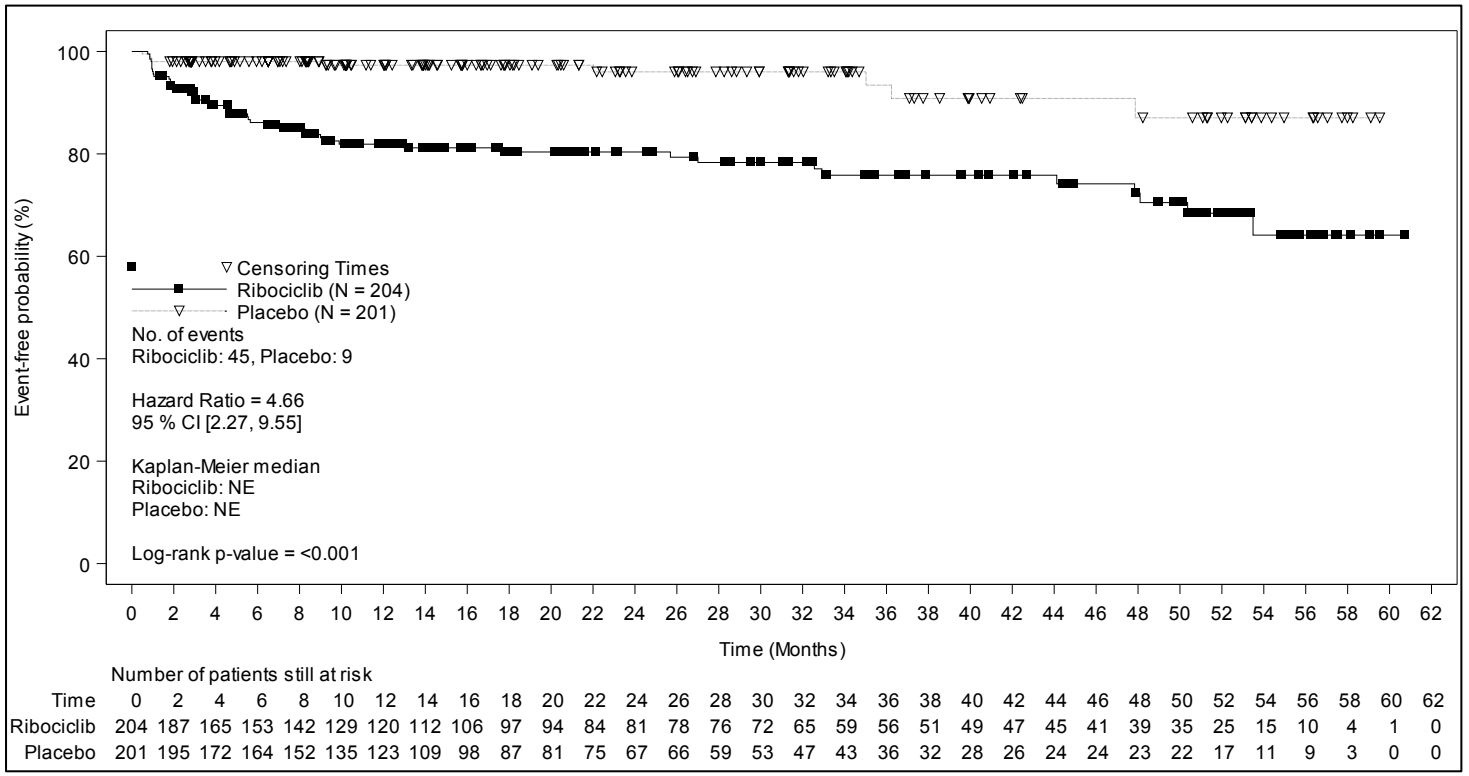
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f10_3_9i.sas - 14FEB2020 12:16 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 10.3-9i
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Preferred Term : ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED - Baseline ECOG performance status : 0



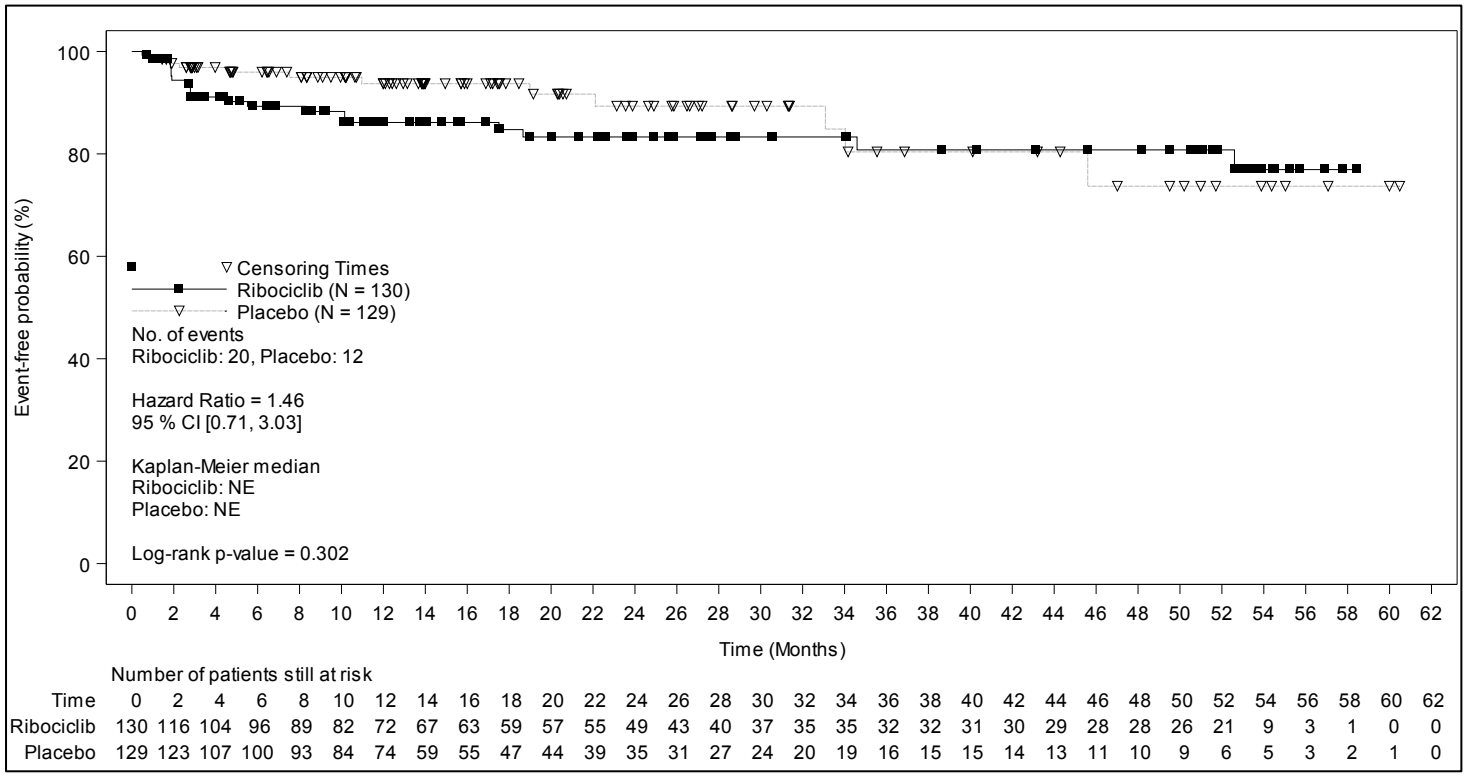
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f10_3_9i.sas - 14FEB2020 12:16 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 10.3-9i
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Preferred Term : ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED - Baseline ECOG performance status : 1



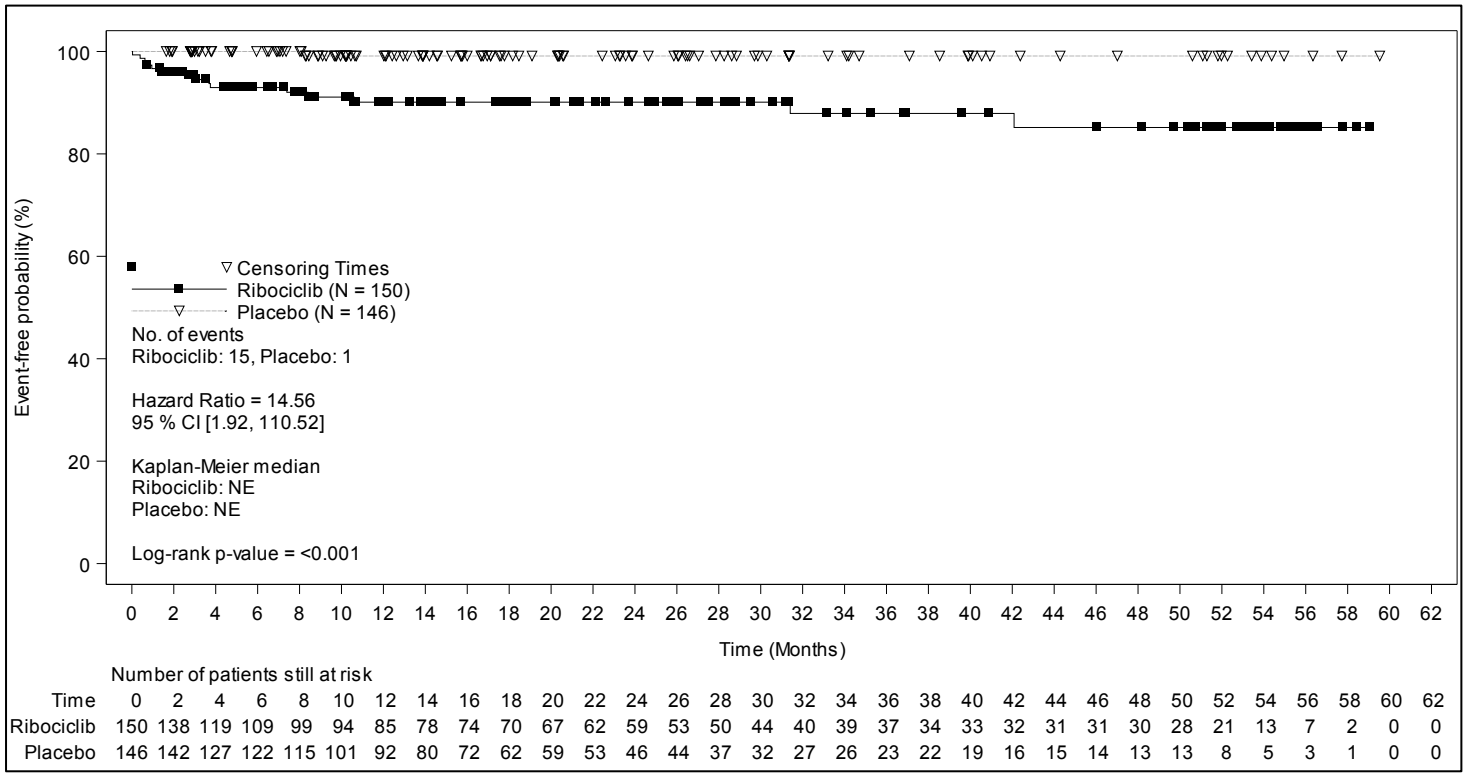
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f10_3_9i.sas - 14FEB2020 12:16 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 10.3-9i
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Preferred Term : DRY EYE - Region : Europe



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib	150	138	119	109	99	94	85	78	74	70	67	62	59	53	50	44	40	39	37	34	33	32	31	31	30	28	21	13	7	2	0	0
Placebo	146	142	127	122	115	101	92	80	72	62	59	53	46	44	37	32	27	26	23	22	19	16	15	14	13	13	8	5	3	1	0	0

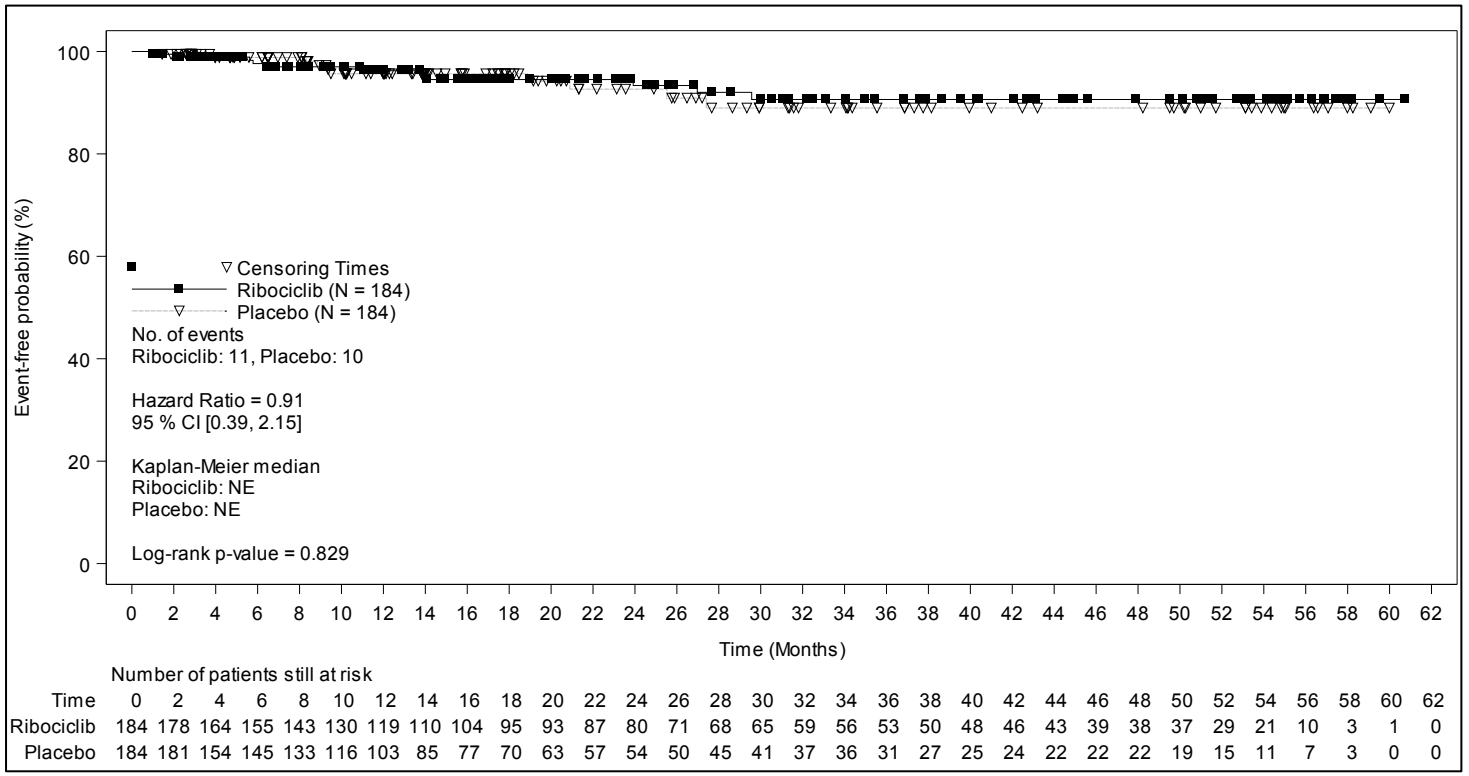
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f10_3_9i.sas - 14FEB2020 12:16 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 10.3-9i
Kaplan-Meier plot of time to first any grade adverse event by PT and treatment
Safety Set

Preferred Term : DRY EYE - Region : Non-Europe



Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f10_3_9i.sas - 14FEB2020 12:16 Final

Anhang 4-G.6: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4) nach MedDRA PT

Anhang 4-G.6.1: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4) nach MedDRA PT – Ergebnisse

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 4-10 (Page 1 of 3)
Time to first grade 3/4 adverse event by PT and treatment
Safety Set

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
Alanine aminotransferase increased					
Placebo + letrozole 2.5mg	4/330 (1.2)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	37/334 (11.1)	NE (NE, NE)	< 0.001	9.06	(3.23, 25.44)
Anaemia					
Placebo + letrozole 2.5mg	6/330 (1.8)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	11/334 (3.3)	NE (NE, NE)	0.457	1.46	(0.54, 3.98)
Aspartate aminotransferase increased					
Placebo + letrozole 2.5mg	4/330 (1.2)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	21/334 (6.3)	NE (NE, NE)	< 0.001	5.07	(1.74, 14.78)
Back pain					
Placebo + letrozole 2.5mg	3/330 (0.9)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	11/334 (3.3)	NE (NE, NE)	0.083	2.95	(0.82, 10.66)
Fatigue					
Placebo + letrozole 2.5mg	3/330 (0.9)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	10/334 (3.0)	NE (NE, NE)	0.067	3.14	(0.86, 11.42)
Hypertension					
Placebo + letrozole 2.5mg	46/330 (13.9)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	48/334 (14.4)	NE (NE, NE)	0.626	0.90	(0.60, 1.36)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.
[d] Only PT with >= 5% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t4_10.sas@@/main/6 29JAN20:07:43 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 4-10 (Page 2 of 3)
Time to first grade 3/4 adverse event by PT and treatment
Safety Set

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
Hypokalaemia					
Placebo + letrozole 2.5mg	4/330 (1.2)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	11/334 (3.3)	NE (NE, NE)	0.183	2.15	(0.68, 6.79)
Leukopenia					
Placebo + letrozole 2.5mg	1/330 (0.3)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	33/334 (9.9)	NE (NE, NE)	< 0.001	32.42	(4.43, 237.12)
Lymphocyte count decreased					
Placebo + letrozole 2.5mg	2/330 (0.6)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	20/334 (6.0)	NE (NE, NE)	< 0.001	9.55	(2.23, 40.91)
Neutropenia					
Placebo + letrozole 2.5mg	3/330 (0.9)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	173/334 (51.8)	15.67 (7.82, 26.02)	< 0.001	77.22	(24.65, 241.83)
Neutrophil count decreased					
Placebo + letrozole 2.5mg	1/330 (0.3)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	59/334 (17.7)	NE (NE, NE)	< 0.001	59.46	(8.24, 429.25)
Syncope					
Placebo + letrozole 2.5mg	6/330 (1.8)	NE (NE, NE)			

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.
[d] Only PT with >= 5% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t4_10.sas@@/main/6 29JAN20:07:43 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 4-10 (Page 3 of 3)
Time to first grade 3/4 adverse event by PT and treatment
Safety Set

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	10/334 (3.0)	NE (NE, NE)	0.571	1.34	(0.48, 3.72)
Vomiting					
Placebo + letrozole 2.5mg	3/330 (0.9)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	12/334 (3.6)	NE (NE, NE)	0.024	3.87	(1.09, 13.73)
White blood cell count decreased					
Placebo + letrozole 2.5mg	2/330 (0.6)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	45/334 (13.5)	NE (NE, NE)	< 0.001	23.19	(5.62, 95.64)

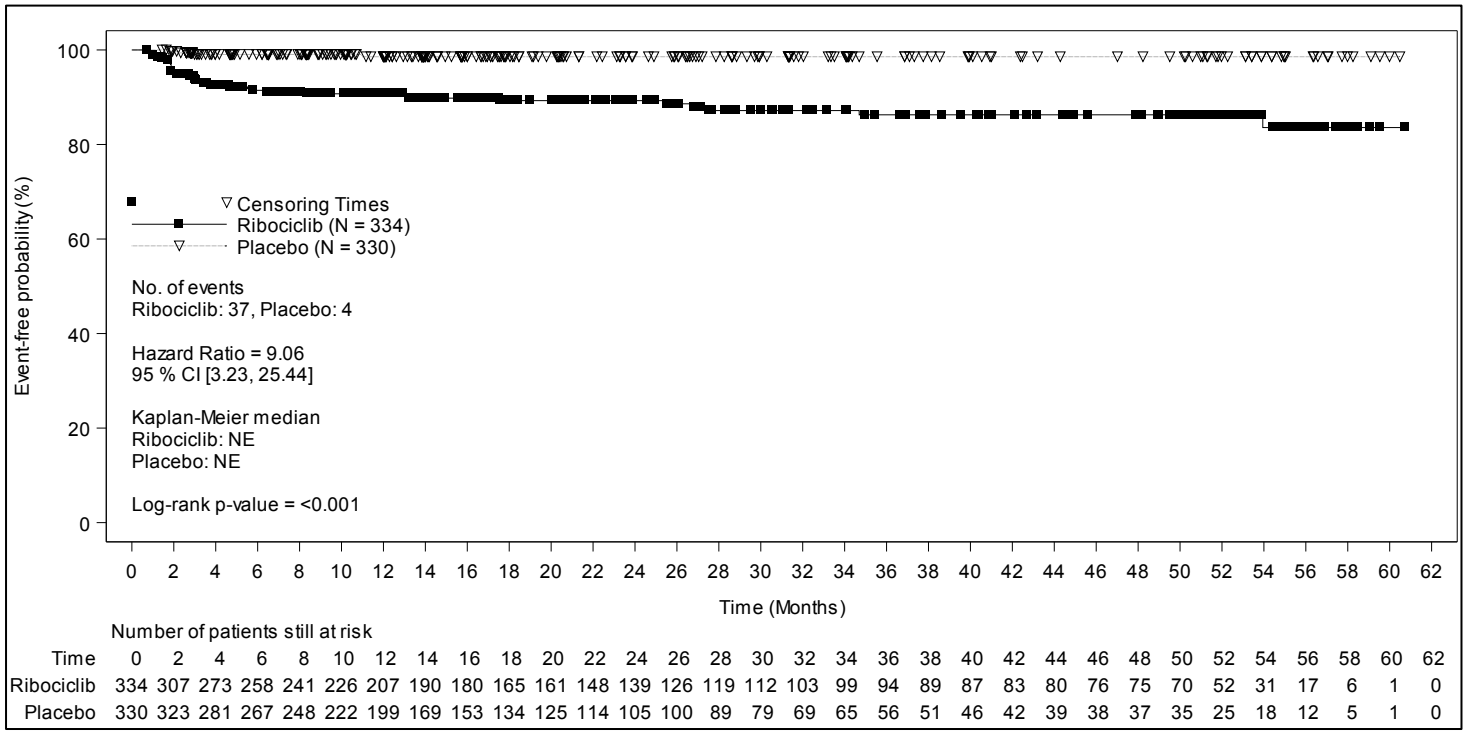
[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.
[d] Only PT with >= 5% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t4_10.sas@@/main/6 29JAN20:07:43 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-10
Kaplan-Meier plot of time to first grade 3/4 adverse event by PT and treatment
Safety Set

ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib	334	307	273	258	241	226	207	190	180	165	161	148	139	126	119	112	103	99	94	89	87	83	80	76	75	70	52	31	17	6	1	0
Placebo	330	323	281	267	248	222	199	169	153	134	125	114	105	100	89	79	69	65	56	51	46	42	39	38	37	35	25	18	12	5	1	0

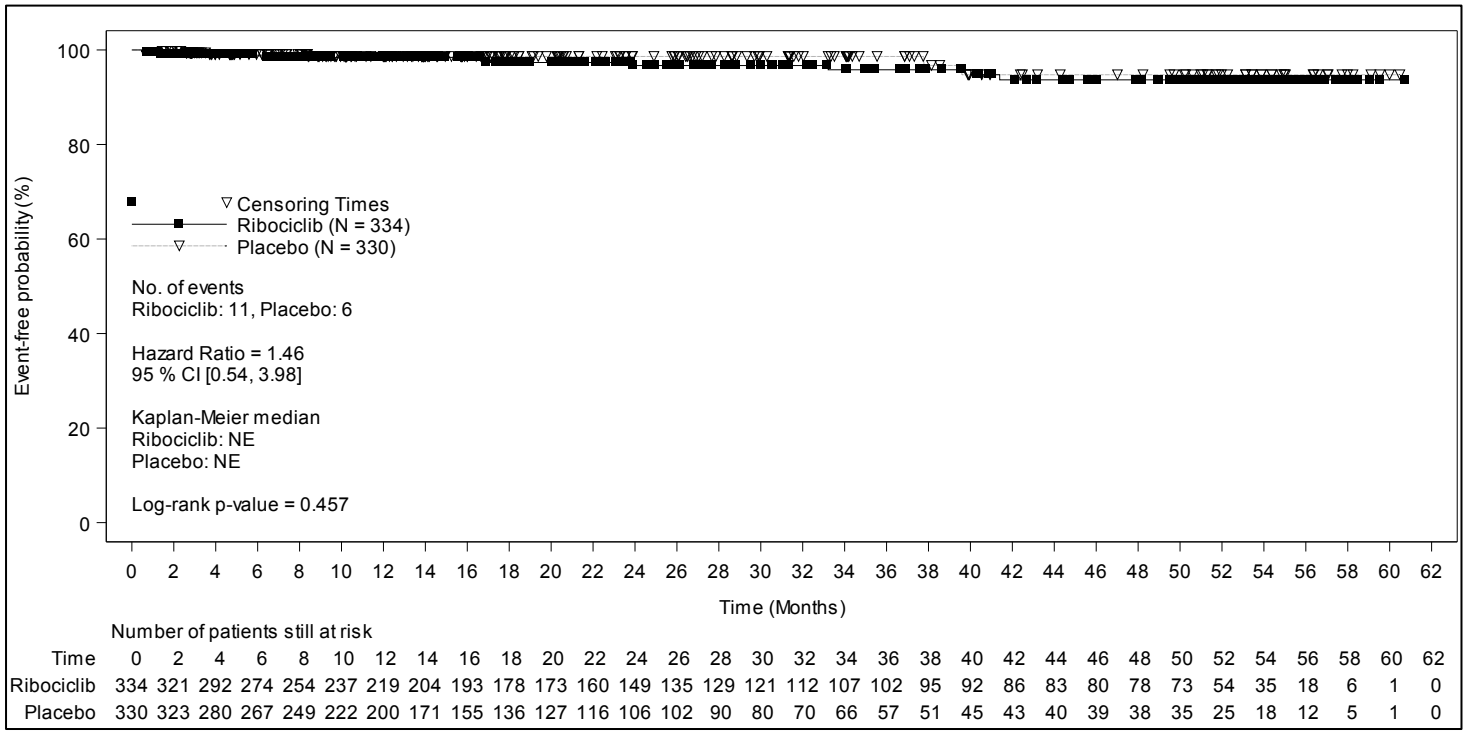
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 5% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_10.sas - 06AUG2019 07:04 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-10
Kaplan-Meier plot of time to first grade 3/4 adverse event by PT and treatment
Safety Set

ANAEMIA



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib	334	321	292	274	254	237	219	204	193	178	173	160	149	135	129	121	112	107	102	95	92	86	83	80	78	73	54	35	18	6	1	0
Placebo	330	323	280	267	249	222	200	171	155	136	127	116	106	102	90	80	70	66	57	51	45	43	40	39	38	35	25	18	12	5	1	0

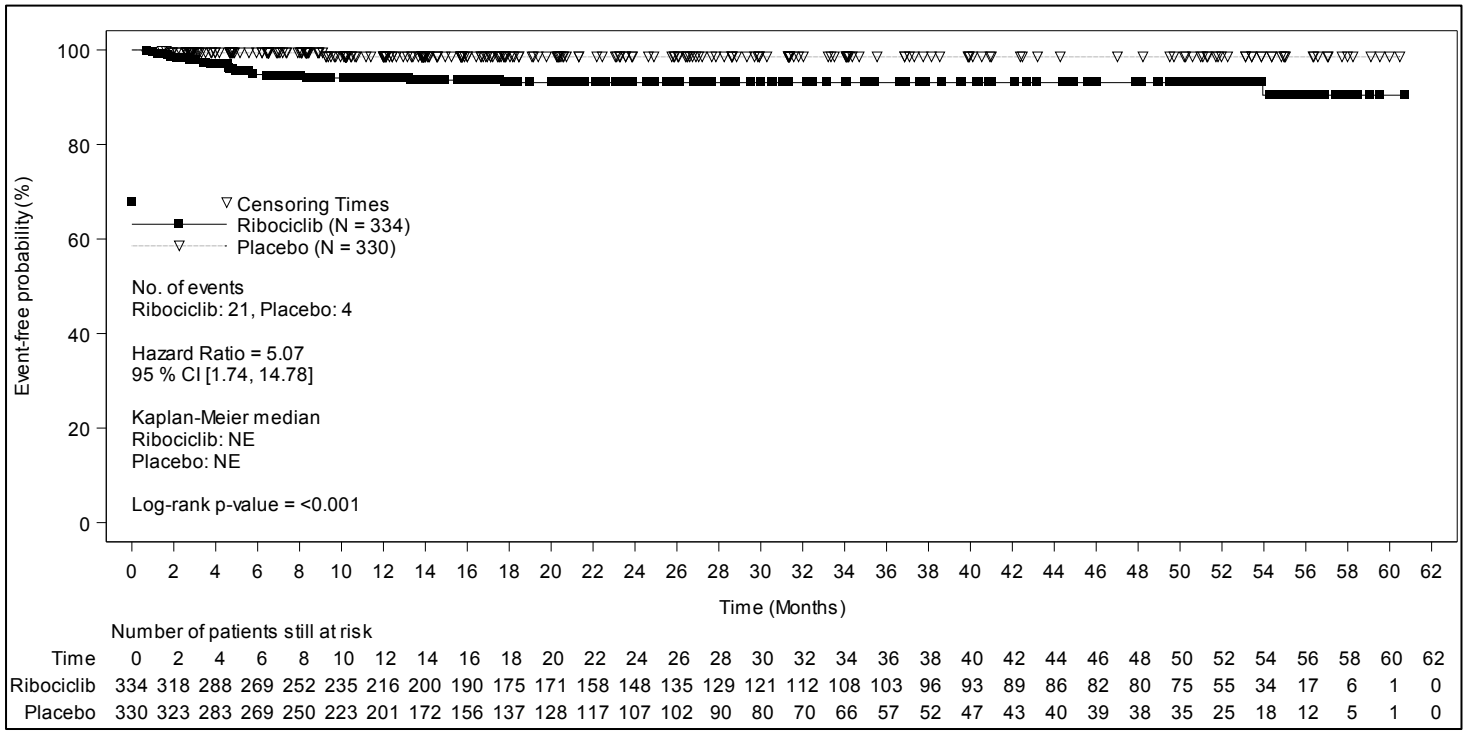
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 5% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_10.sas - 06AUG2019 07:04 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-10
Kaplan-Meier plot of time to first grade 3/4 adverse event by PT and treatment
Safety Set

ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib	334	318	288	269	252	235	216	200	190	175	171	158	148	135	129	121	112	108	103	96	93	89	86	82	80	75	55	34	17	6	1	0
Placebo	330	323	283	269	250	223	201	172	156	137	128	117	107	102	90	80	70	66	57	52	47	43	40	39	38	35	25	18	12	5	1	0

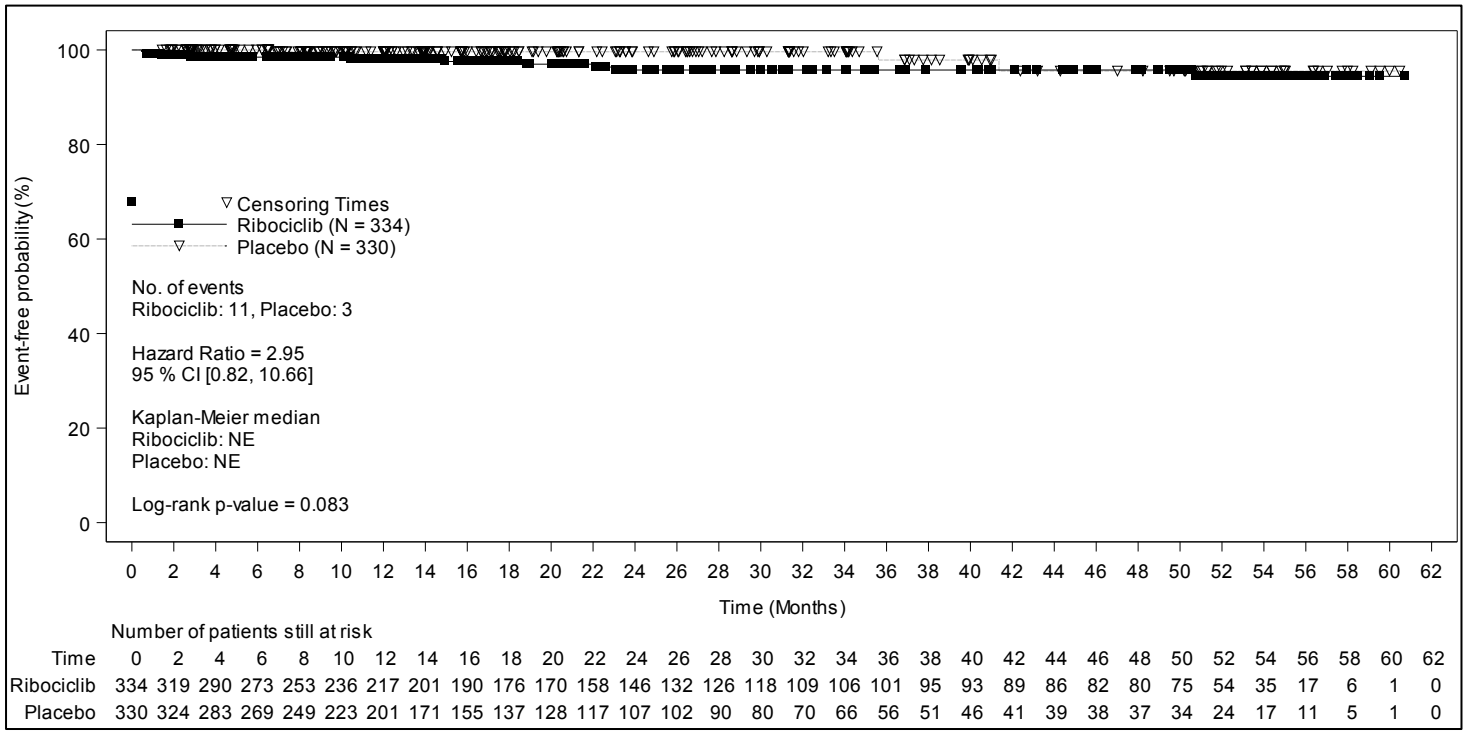
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 5% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_10.sas - 06AUG2019 07:04 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-10
Kaplan-Meier plot of time to first grade 3/4 adverse event by PT and treatment
Safety Set

BACK PAIN



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib	334	319	290	273	253	236	217	201	190	176	170	158	146	132	126	118	109	106	101	95	93	89	86	82	80	75	54	35	17	6	1	0
Placebo	330	324	283	269	249	223	201	171	155	137	128	117	107	102	90	80	70	66	56	51	46	41	39	38	37	34	24	17	11	5	1	0

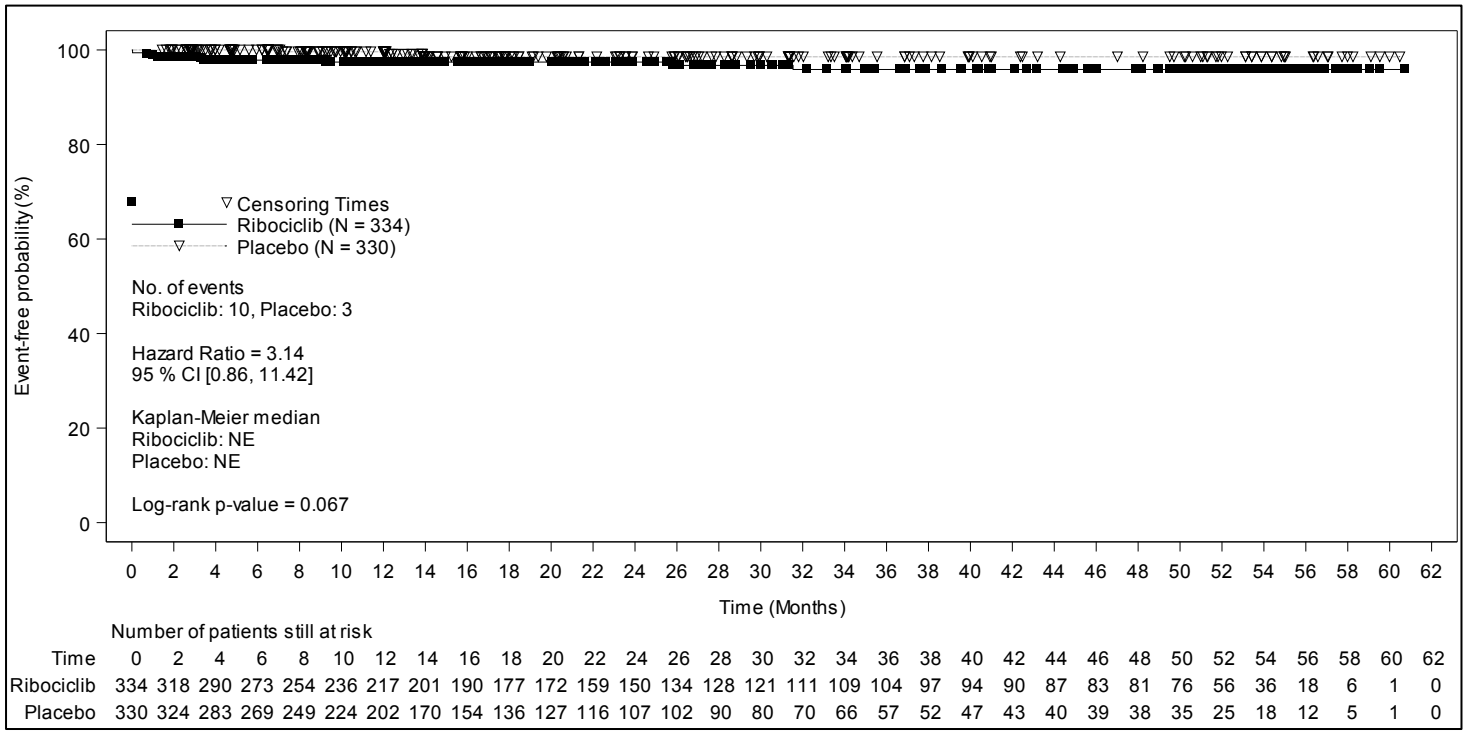
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 5% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_10.sas - 06AUG2019 07:04 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-10
Kaplan-Meier plot of time to first grade 3/4 adverse event by PT and treatment
Safety Set

FATIGUE



Number of patients still at risk

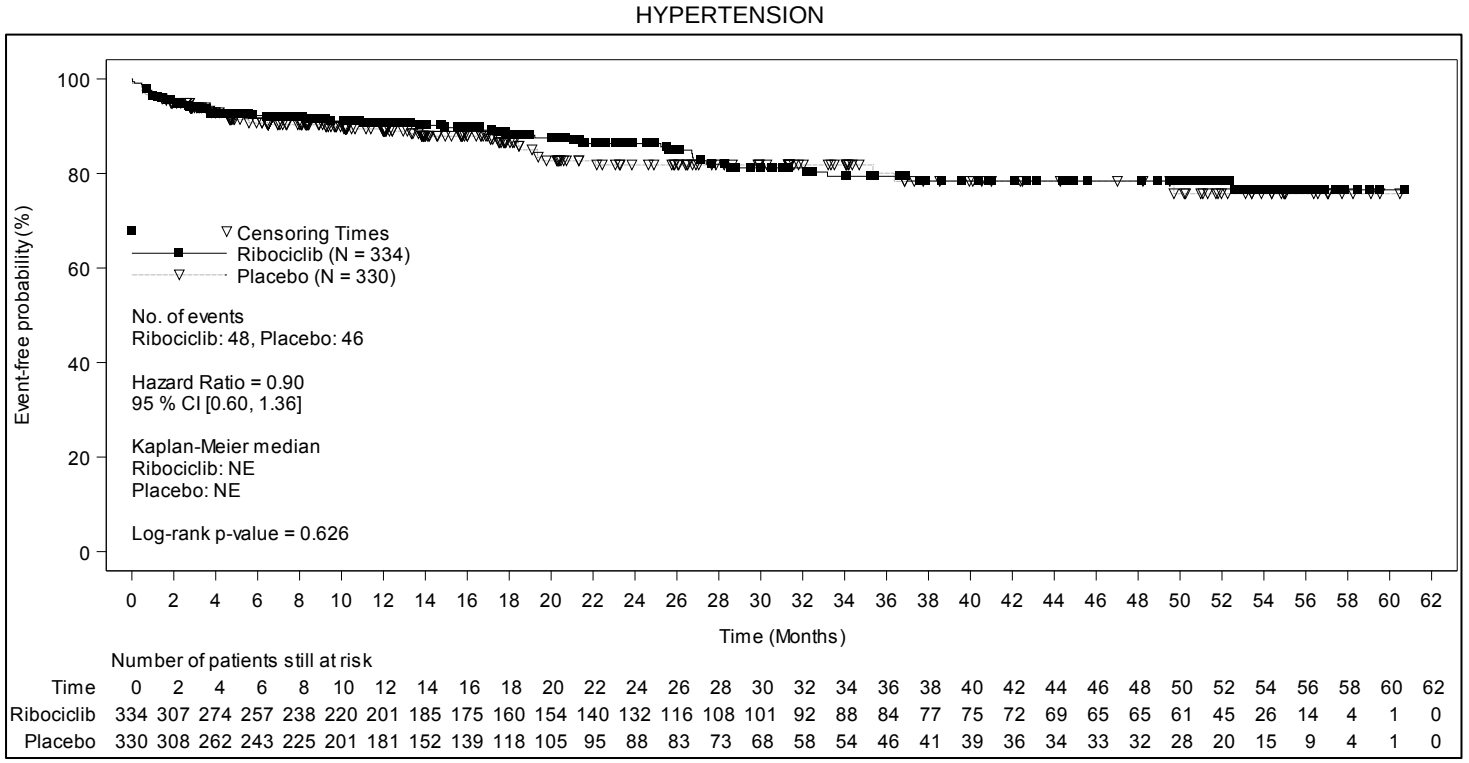
Time	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib	334	318	290	273	254	236	217	201	190	177	172	159	150	134	128	121	111	109	104	97	94	90	87	83	81	76	56	36	18	6	1	0
Placebo	330	324	283	269	249	224	202	170	154	136	127	116	107	102	90	80	70	66	57	52	47	43	40	39	38	35	25	18	12	5	1	0

Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 5% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_10.sas - 06AUG2019 07:04 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-10
Kaplan-Meier plot of time to first grade 3/4 adverse event by PT and treatment
Safety Set

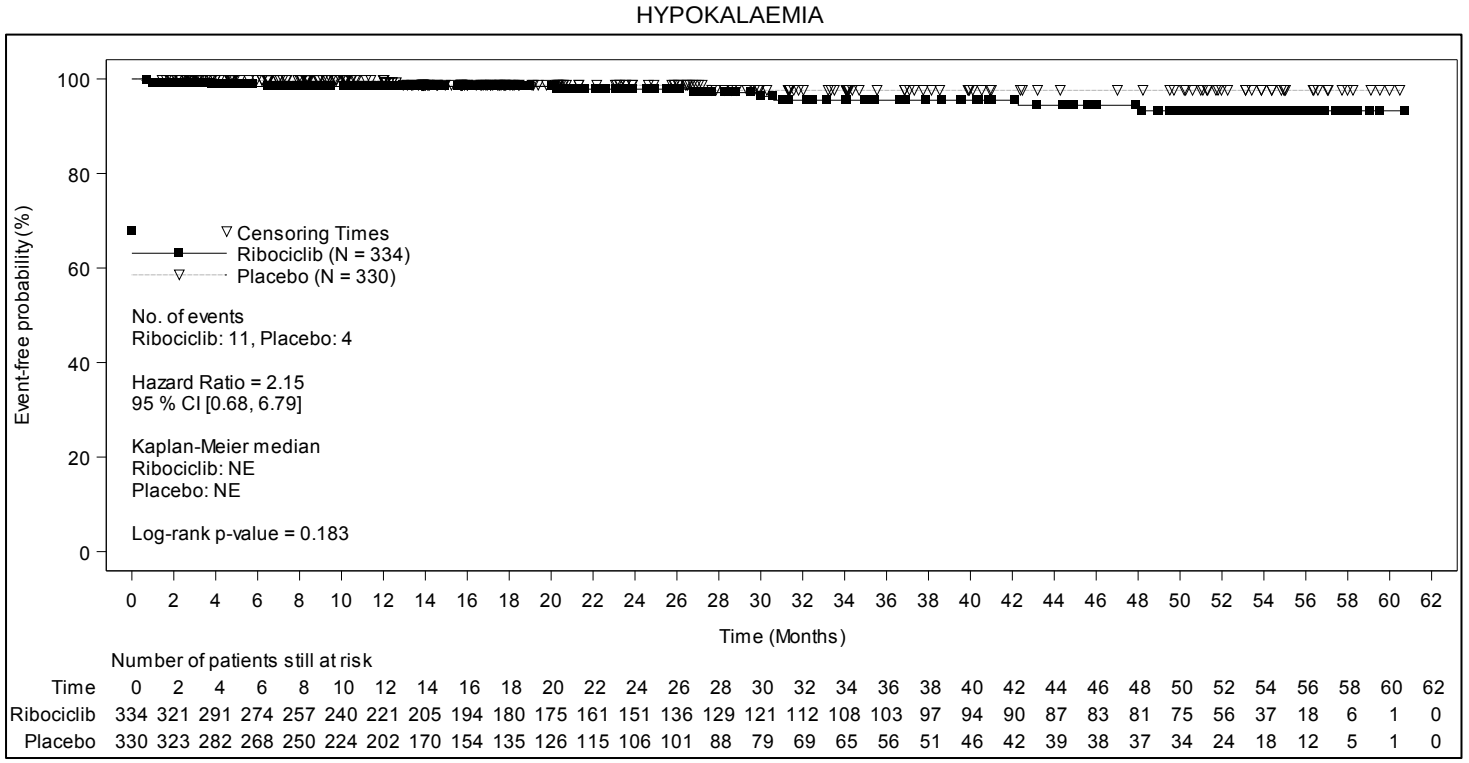


Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 5% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_10.sas - 06AUG2019 07:04 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-10
Kaplan-Meier plot of time to first grade 3/4 adverse event by PT and treatment
Safety Set



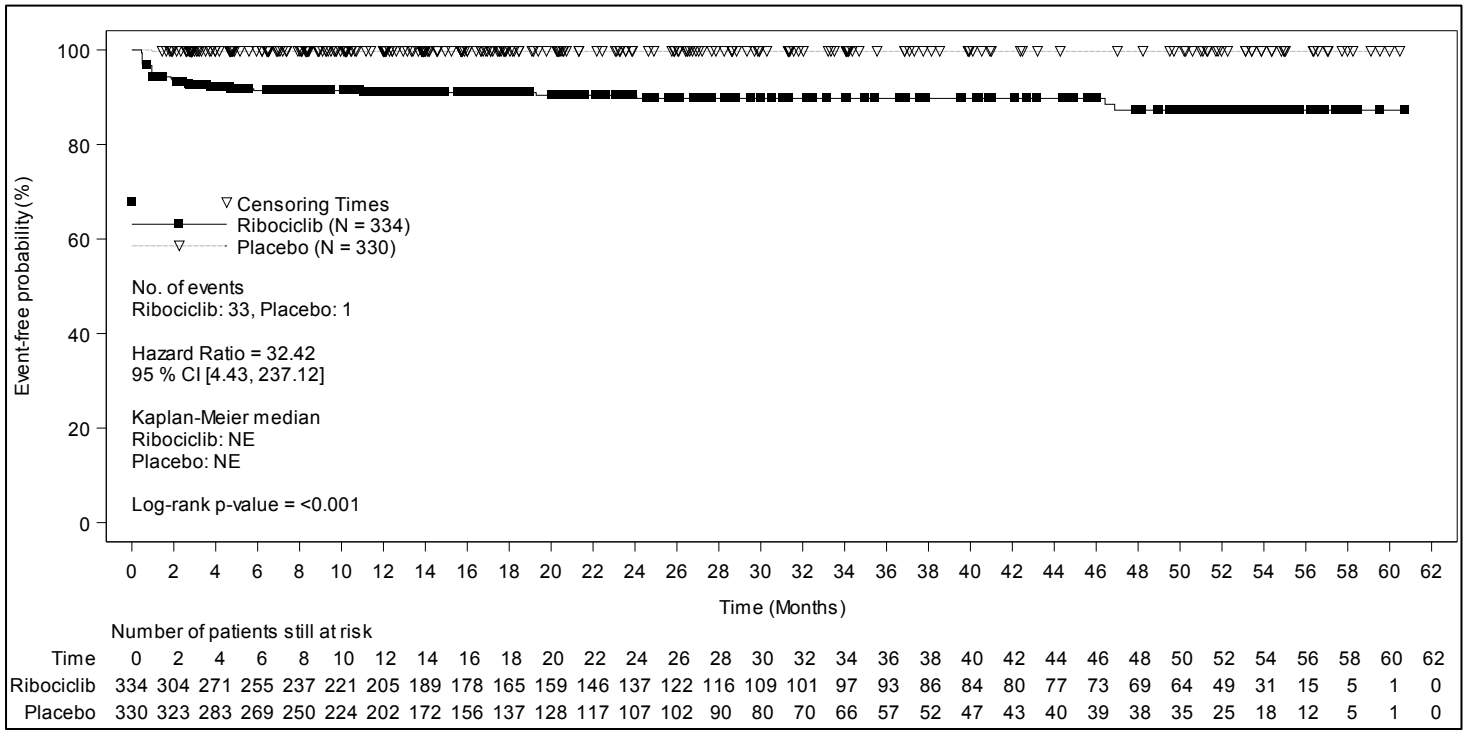
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 5% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_10.sas - 06AUG2019 07:04 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-10
Kaplan-Meier plot of time to first grade 3/4 adverse event by PT and treatment
Safety Set

LEUKOPENIA



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib	334	304	271	255	237	221	205	189	178	165	159	146	137	122	116	109	101	97	93	86	84	80	77	73	69	64	49	31	15	5	1	0
Placebo	330	323	283	269	250	224	202	172	156	137	128	117	107	102	90	80	70	66	57	52	47	43	40	39	38	35	25	18	12	5	1	0

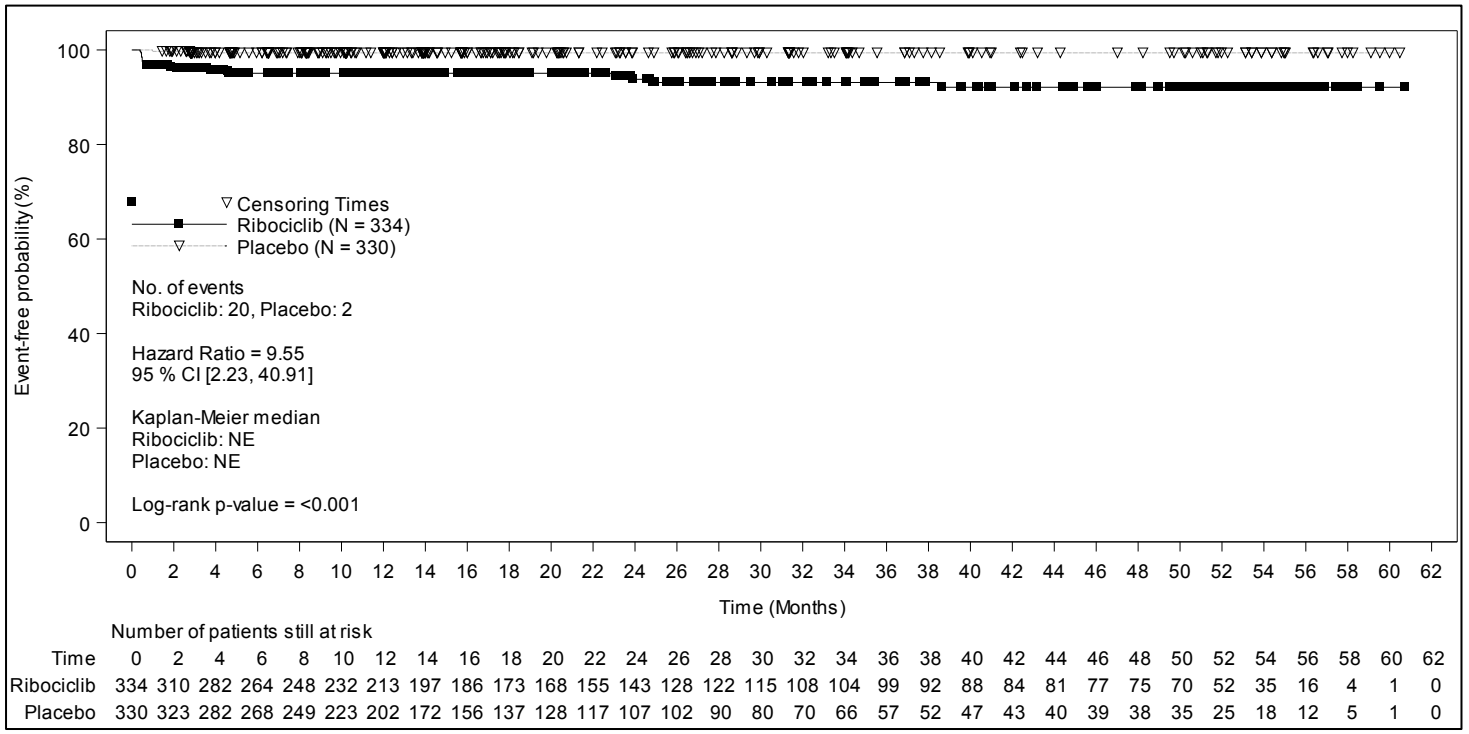
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 5% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_10.sas - 06AUG2019 07:04 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-10
Kaplan-Meier plot of time to first grade 3/4 adverse event by PT and treatment
Safety Set

LYMPHOCYTE COUNT DECREASED



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib	334	310	282	264	248	232	213	197	186	173	168	155	143	128	122	115	108	104	99	92	88	84	81	77	75	70	52	35	16	4	1	0
Placebo	330	323	282	268	249	223	202	172	156	137	128	117	107	102	90	80	70	66	57	52	47	43	40	39	38	35	25	18	12	5	1	0

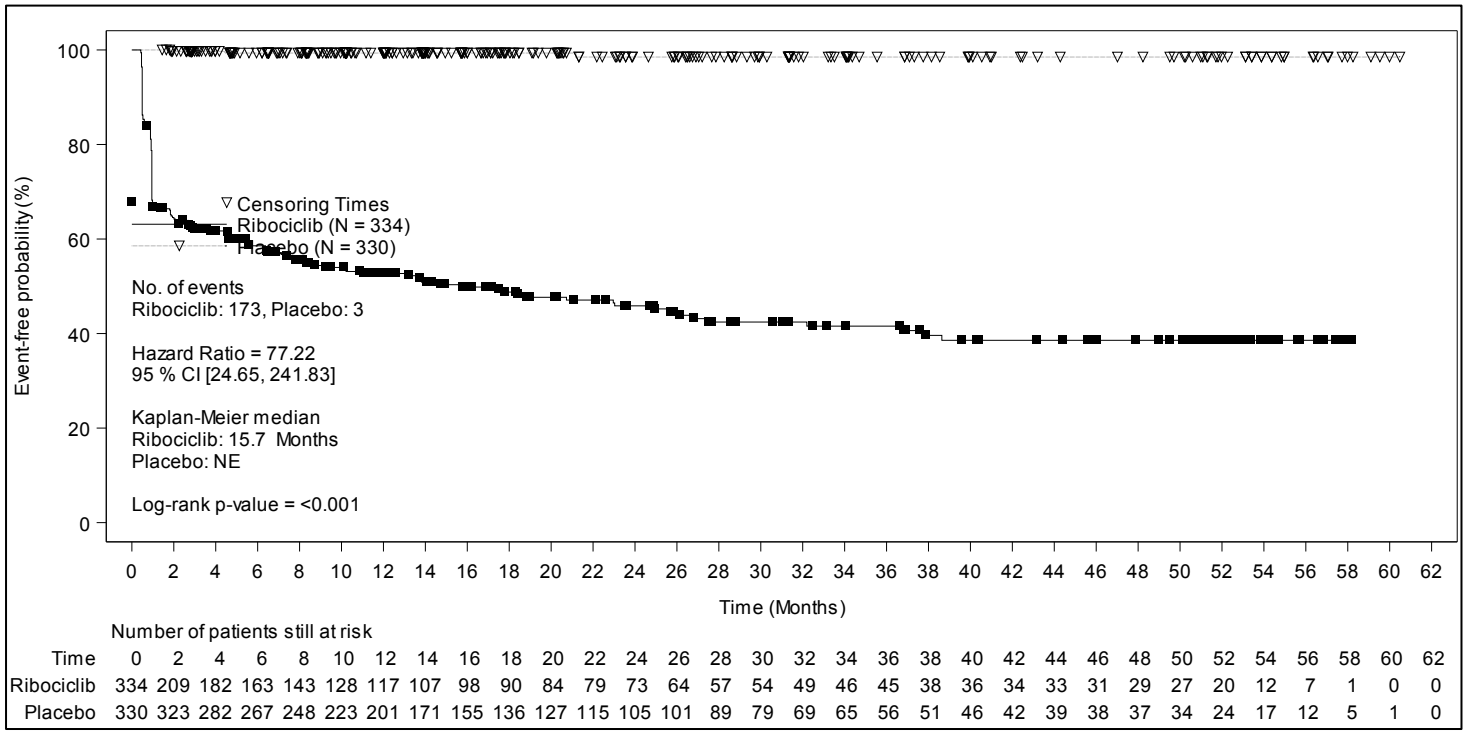
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 5% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_10.sas - 06AUG2019 07:04 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-10
Kaplan-Meier plot of time to first grade 3/4 adverse event by PT and treatment
Safety Set

NEUTROPENIA



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib	334	209	182	163	143	128	117	107	98	90	84	79	73	64	57	54	49	46	45	38	36	34	33	31	29	27	20	12	7	1	0	0
Placebo	330	323	282	267	248	223	201	171	155	136	127	115	105	101	89	79	69	65	56	51	46	42	39	38	37	34	24	17	12	5	1	0

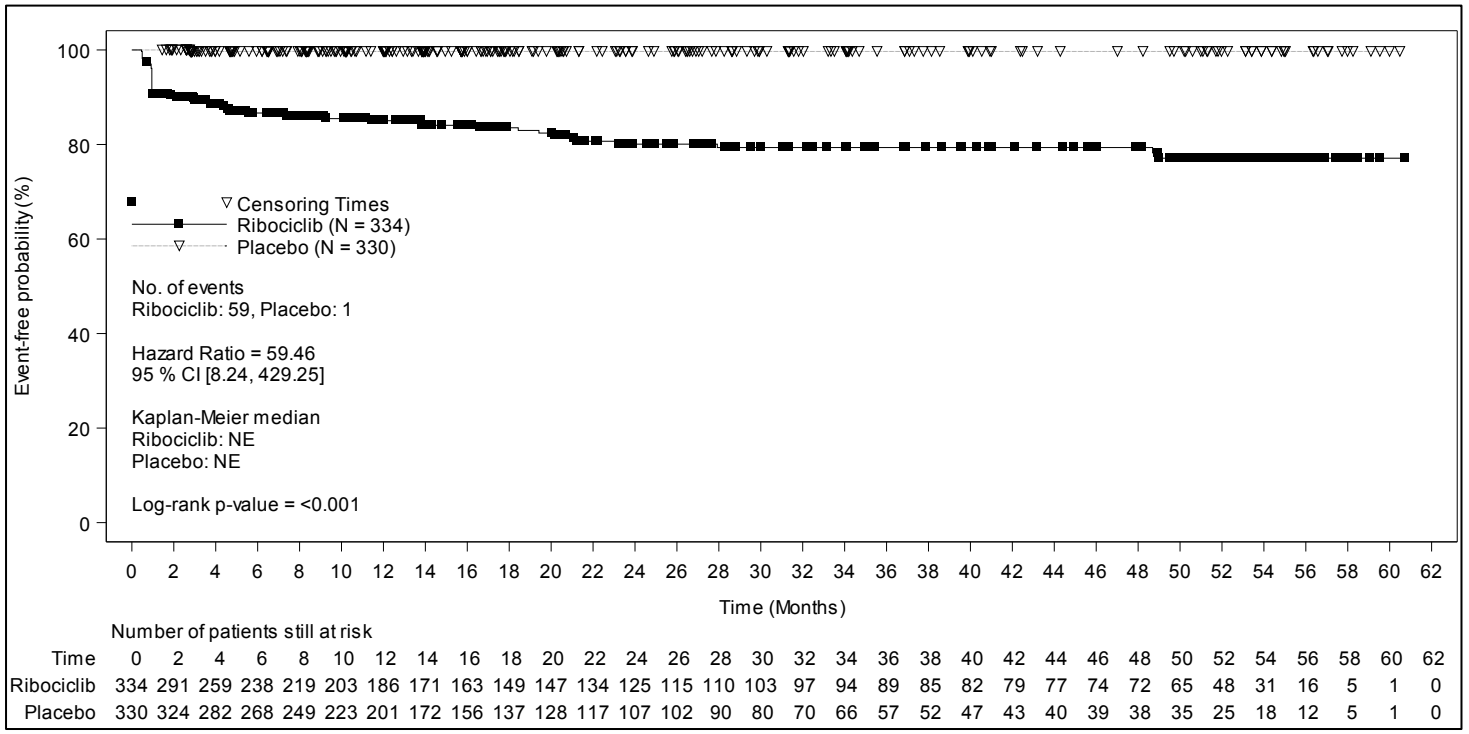
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 5% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_10.sas - 06AUG2019 07:04 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-10
Kaplan-Meier plot of time to first grade 3/4 adverse event by PT and treatment
Safety Set

NEUTROPHIL COUNT DECREASED



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib	334	291	259	238	219	203	186	171	163	149	147	134	125	115	110	103	97	94	89	85	82	79	77	74	72	65	48	31	16	5	1	0
Placebo	330	324	282	268	249	223	201	172	156	137	128	117	107	102	90	80	70	66	57	52	47	43	40	39	38	35	25	18	12	5	1	0

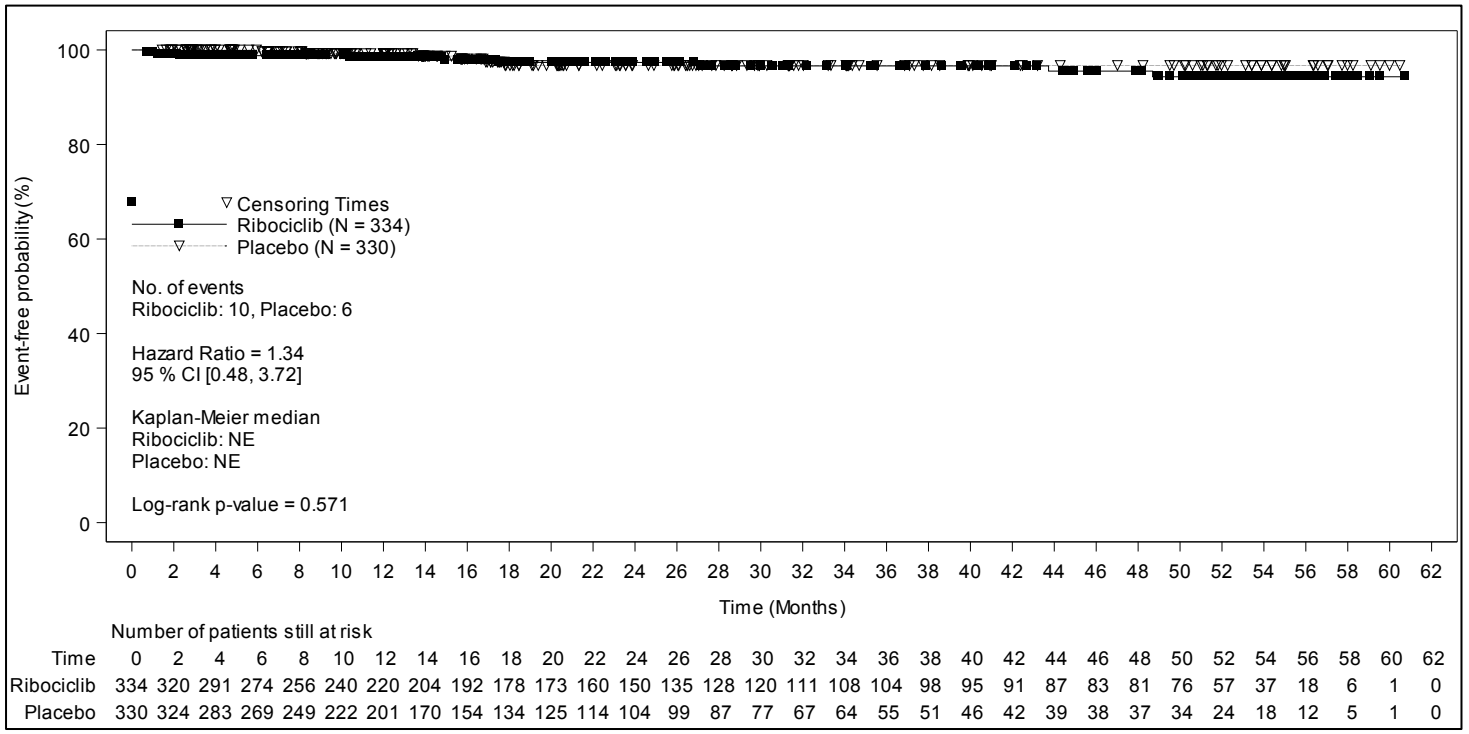
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 5% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_10.sas - 06AUG2019 07:04 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-10
Kaplan-Meier plot of time to first grade 3/4 adverse event by PT and treatment
Safety Set

SYNCOPE



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib	334	320	291	274	256	240	220	204	192	178	173	160	150	135	128	120	111	108	104	98	95	91	87	83	81	76	57	37	18	6	1	0
Placebo	330	324	283	269	249	222	201	170	154	134	125	114	104	99	87	77	67	64	55	51	46	42	39	38	37	34	24	18	12	5	1	0

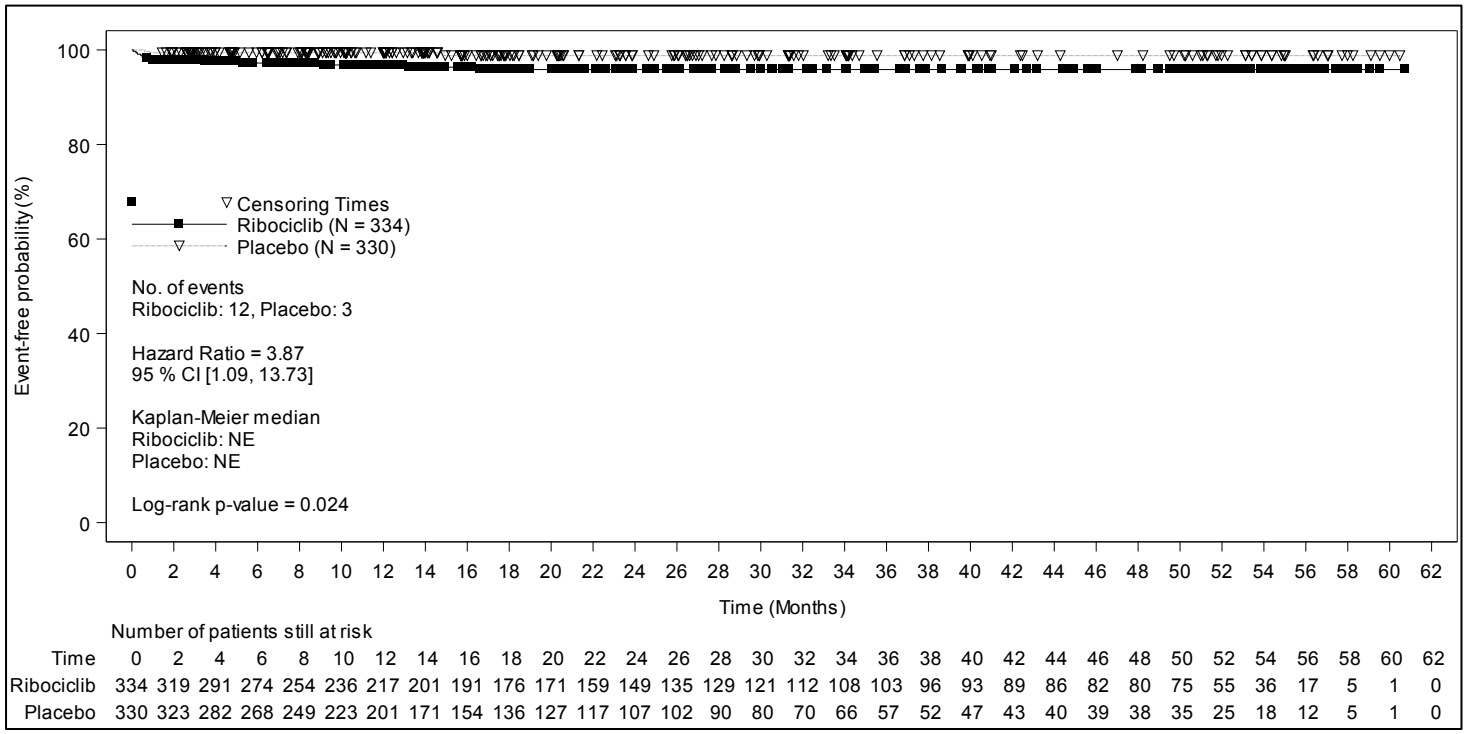
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 5% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_10.sas - 06AUG2019 07:04 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-10
Kaplan-Meier plot of time to first grade 3/4 adverse event by PT and treatment
Safety Set

VOMITING



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib	334	319	291	274	254	236	217	201	191	176	171	159	149	135	129	121	112	108	103	96	93	89	86	82	80	75	55	36	17	5	1	0
Placebo	330	323	282	268	249	223	201	171	154	136	127	117	107	102	90	80	70	66	57	52	47	43	40	39	38	35	25	18	12	5	1	0

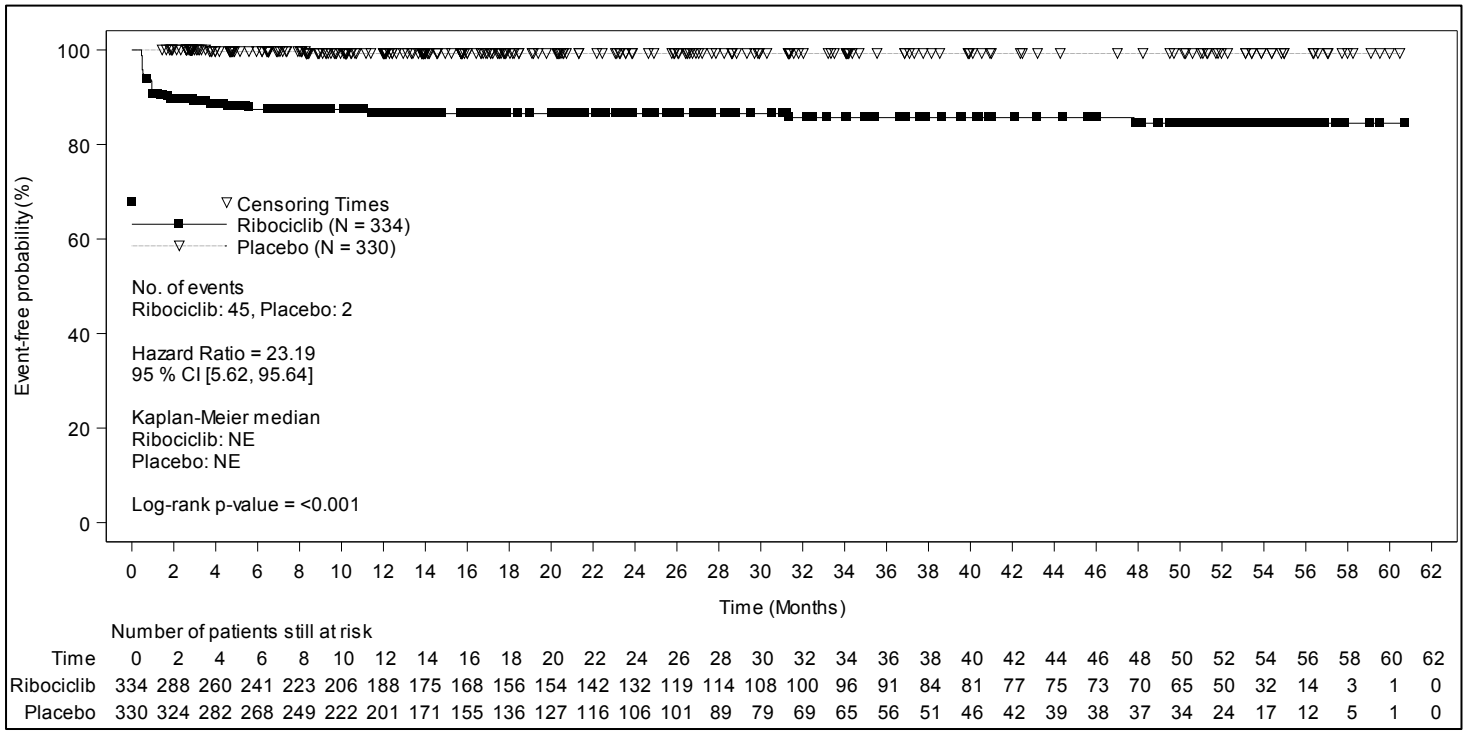
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 5% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_10.sas - 06AUG2019 07:04 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-10
Kaplan-Meier plot of time to first grade 3/4 adverse event by PT and treatment
Safety Set

WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib	334	288	260	241	223	206	188	175	168	156	154	142	132	119	114	108	100	96	91	84	81	77	75	73	70	65	50	32	14	3	1	0
Placebo	330	324	282	268	249	222	201	171	155	136	127	116	106	101	89	79	69	65	56	51	46	42	39	38	37	34	24	17	12	5	1	0

Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 5% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_10.sas - 06AUG2019 07:04 Final

Anhang 4-G.6.2: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4) nach MedDRA PT – Subgruppenanalysen

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.3-10 (Page 1 of 8)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first grade 3/4 adverse event by PT
with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

Preferred Term : Alanine aminotransferase increased

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value(1)
Treatment Vs Age (< 65 years and >= 65 years)	0.984
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement(Yes vs. No)	0.250
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.204
Treatment Vs Baseline ECOG performance status(0 vs 1)	0.483
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.991
Treatment Vs Region (Europe,North America,Asia,Latin America and other)	0.527

(1) Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_3_10.sas@@/main/4 07NOV19:10:17 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.3-10 (Page 2 of 8)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first grade 3/4 adverse event by PT
with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

Preferred Term : Aspartate aminotransferase increased

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value(1)
Treatment Vs Age (< 65 years and >= 65 years)	0.113
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement(Yes vs. No)	0.987
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.247
Treatment Vs Baseline ECOG performance status(0 vs 1)	0.212
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.993
Treatment Vs Region (Europe,North America,Asia,Latin America and other)	0.597

(1) Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_3_10.sas@@/main/4 07NOV19:10:17 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.3-10 (Page 3 of 8)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first grade 3/4 adverse event by PT
with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

Preferred Term : Leukopenia

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value(1)
Treatment Vs Age (< 65 years and >= 65 years)	0.988
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement(Yes vs. No)	0.990
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.990
Treatment Vs Baseline ECOG performance status(0 vs 1)	0.988
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.990
Treatment Vs Region (Europe,North America,Asia,Latin America and other)	1.000

(1) Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_3_10.sas@@/main/4 07NOV19:10:17 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.3-10 (Page 4 of 8)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first grade 3/4 adverse event by PT
with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

Preferred Term : Lymphocyte count decreased

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value(1)
Treatment Vs Age (< 65 years and >= 65 years)	0.986
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement(Yes vs. No)	0.414
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.991
Treatment Vs Baseline ECOG performance status(0 vs 1)	0.989
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.990
Treatment Vs Region (Europe,North America,Asia,Latin America and other)	1.000

(1) Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_3_10.sas@@/main/4 07NOV19:10:17 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.3-10 (Page 5 of 8)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first grade 3/4 adverse event by PT
with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

Preferred Term : Neutropenia

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value(1)
Treatment Vs Age (< 65 years and >= 65 years)	0.972
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement(Yes vs. No)	0.997
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.587
Treatment Vs Baseline ECOG performance status(0 vs 1)	0.335
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.985
Treatment Vs Region (Europe,North America,Asia,Latin America and other)	0.457

(1) Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_3_10.sas@@/main/4 07NOV19:10:17 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.3-10 (Page 6 of 8)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first grade 3/4 adverse event by PT
with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

Preferred Term : Neutrophil count decreased

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value(1)
Treatment Vs Age (< 65 years and >= 65 years)	0.985
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement(Yes vs. No)	0.988
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.988
Treatment Vs Baseline ECOG performance status(0 vs 1)	0.986
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.991
Treatment Vs Region (Europe,North America,Asia,Latin America and other)	1.000

(1) Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_3_10.sas@@/main/4 07NOV19:10:17 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.3-10 (Page 7 of 8)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first grade 3/4 adverse event by PT
with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

Preferred Term : Vomiting

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value(1)
Treatment Vs Age (< 65 years and >= 65 years)	0.612
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement(Yes vs. No)	0.396
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.587
Treatment Vs Baseline ECOG performance status(0 vs 1)	0.762
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.994
Treatment Vs Region (Europe,North America,Asia,Latin America and other)	0.985

(1) Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_3_10.sas@@/main/4 07NOV19:10:17 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.3-10 (Page 8 of 8)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first grade 3/4 adverse event by PT
with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

Preferred Term : White blood cell count decreased

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value(1)
Treatment Vs Age (< 65 years and >= 65 years)	0.986
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement(Yes vs. No)	0.985
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.821
Treatment Vs Baseline ECOG performance status(0 vs 1)	0.841
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.991
Treatment Vs Region (Europe,North America,Asia,Latin America and other)	0.852

(1) Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_3_10.sas@@/main/4 07NOV19:10:17 Final

Anhang 4-G.7: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA PT

Anhang 4-G.7.1: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA PT – Ergebnisse

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 4-11 (Page 1 of 1)
Time to first serious adverse event by PT and treatment
Safety Set

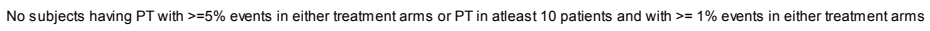
No subjects having PT with >=5% events in either treatment arms or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arms

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.
[d] Only PT with >= 5% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t4_11.sas@@/main/6 29JAN20:07:43 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-11
Kaplan-Meier plot of time to first serious adverse event by PT and treatment
Safety Set



Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.
Only PT with >= 5% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_11.sas - 02AUG2019 13:08 Final

Anhang 4-G.7.2: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA PT – Subgruppenanalysen

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.3-11 (Page 1 of 1)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first serious adverse event by PT
with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

No subjects having PT with >=5% events in either treatment arms or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arms

(1) Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_3_11.sas@@/main/1 10SEP19:12:15 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.3-11a (Page 1 of 1)
Time to first serious adverse event by PT and treatment and subgroup
Safety Set

No subjects having PT with >=5% events in either treatment arms or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arms

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm.
[d] Based on a Wald test from Cox regression model.
[e] Only PT with >= 5% events in either treatment arm
or PT in atleast 10 patients and with >= 1% events in either treatment arm are shown.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_3_11a.sas@@/main/3 12SEP19:07:05 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 10.3-11i
Kaplan-Meier plot of time to first serious adverse event by PT and treatment and subgroup
Safety Set

No Subgroup with significant interaction test (p-value < 0.05)

Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f10_3_11i.sas - 13SEP2019 07:20 Final

Anhang 4-G.8: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten nach MedDRA PT

Anhang 4-G.8.1: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten nach MedDRA PT – Ergebnisse

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 4-12 (Page 1 of 10)
Time to first adverse event leading to discontinuation by PT and treatment
Safety Set

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
Acute respiratory failure					
Placebo + letrozole 2.5mg	0/330 (0.0)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	1/334 (0.3)	NE (NE, NE)	0.368	2.44E7	(0.00, NE)
Alanine aminotransferase increased					
Placebo + letrozole 2.5mg	1/330 (0.3)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	16/334 (4.8)	NE (NE, NE)	< 0.001	15.39	(2.04, 116.05)
Alcohol abuse					
Placebo + letrozole 2.5mg	1/330 (0.3)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	0/334 (0.0)	NE (NE, NE)	0.315	0.00	(0.00, NE)
Alopecia					
Placebo + letrozole 2.5mg	0/330 (0.0)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	1/334 (0.3)	NE (NE, NE)	0.329	2.82E7	(0.00, NE)
Arthralgia					
Placebo + letrozole 2.5mg	0/330 (0.0)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	1/334 (0.3)	NE (NE, NE)	0.517	1.58E7	(0.00, NE)
Aspartate aminotransferase increased					
Placebo + letrozole 2.5mg	2/330 (0.6)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	10/334 (3.0)	NE (NE, NE)	0.029	4.66	(1.02, 21.30)
Atrial fibrillation					

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t4_12.sas@@/main/6 29JAN20:07:45 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 4-12 (Page 2 of 10)
Time to first adverse event leading to discontinuation by PT and treatment
Safety Set

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
Placebo + letrozole 2.5mg	0/330 (0.0)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	1/334 (0.3)	NE (NE, NE)	0.320	2.93E7	(0.00, NE)
Atrial flutter					
Placebo + letrozole 2.5mg	1/330 (0.3)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	0/334 (0.0)	NE (NE, NE)	0.313	0.00	(0.00, NE)
Autoimmune hepatitis					
Placebo + letrozole 2.5mg	0/330 (0.0)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	1/334 (0.3)	NE (NE, NE)	0.334	2.77E7	(0.00, NE)
Bladder cancer					
Placebo + letrozole 2.5mg	0/330 (0.0)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	1/334 (0.3)	NE (NE, NE)	0.330	2.81E7	(0.00, NE)
Blood bilirubin increased					
Placebo + letrozole 2.5mg	1/330 (0.3)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	0/334 (0.0)	NE (NE, NE)	0.240	0.00	(0.00, NE)
Bone pain					
Placebo + letrozole 2.5mg	0/330 (0.0)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	2/334 (0.6)	NE (NE, NE)	0.169	2.8E7	(0.00, NE)
Chronic kidney disease					
Placebo + letrozole 2.5mg	0/330 (0.0)	NE (NE, NE)			

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t4_12.sas@@/main/6 29JAN20:07:45 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 4-12 (Page 3 of 10)
Time to first adverse event leading to discontinuation by PT and treatment
Safety Set

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	1/334 (0.3)	NE (NE, NE)	0.404	2.16E7	(0.00, NE)
Colitis					
Placebo + letrozole 2.5mg	0/330 (0.0)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	1/334 (0.3)	NE (NE, NE)	0.376	2.37E7	(0.00, NE)
Colon cancer					
Placebo + letrozole 2.5mg	0/330 (0.0)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	1/334 (0.3)	NE (NE, NE)	0.490	1.69E7	(0.00, NE)
Decreased appetite					
Placebo + letrozole 2.5mg	0/330 (0.0)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	2/334 (0.6)	NE (NE, NE)	0.161	2.91E7	(0.00, NE)
Depression					
Placebo + letrozole 2.5mg	0/330 (0.0)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	1/334 (0.3)	NE (NE, NE)	0.321	2.91E7	(0.00, NE)
Diarrhoea					
Placebo + letrozole 2.5mg	0/330 (0.0)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	2/334 (0.6)	NE (NE, NE)	0.162	2.89E7	(0.00, NE)
Dry eye					
Placebo + letrozole 2.5mg	0/330 (0.0)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	1/334 (0.3)	NE (NE, NE)	0.330	2.81E7	(0.00, NE)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t4_12.sas@@/main/6 29JAN20:07:45 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 4-12 (Page 4 of 10)
Time to first adverse event leading to discontinuation by PT and treatment
Safety Set

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
Duodenal perforation					
Placebo + letrozole 2.5mg	0/330 (0.0)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	1/334 (0.3)	NE (NE, NE)	0.321	2.91E7	(0.00, NE)
Dyspnoea					
Placebo + letrozole 2.5mg	0/330 (0.0)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	1/334 (0.3)	NE (NE, NE)	0.331	2.8E7	(0.00, NE)
Electrocardiogram QT prolonged					
Placebo + letrozole 2.5mg	1/330 (0.3)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	0/334 (0.0)	NE (NE, NE)	0.267	0.00	(0.00, NE)
Epilepsy					
Placebo + letrozole 2.5mg	1/330 (0.3)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	0/334 (0.0)	NE (NE, NE)	0.311	0.00	(0.00, NE)
Eye irritation					
Placebo + letrozole 2.5mg	0/330 (0.0)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	1/334 (0.3)	NE (NE, NE)	0.327	2.84E7	(0.00, NE)
Fatigue					
Placebo + letrozole 2.5mg	0/330 (0.0)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	1/334 (0.3)	NE (NE, NE)	0.331	2.8E7	(0.00, NE)
Headache					

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t4_12.sas@@/main/6 29JAN20:07:45 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 4-12 (Page 5 of 10)
Time to first adverse event leading to discontinuation by PT and treatment
Safety Set

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
Placebo + letrozole 2.5mg	0/330 (0.0)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	2/334 (0.6)	NE (NE, NE)	0.162	2.89E7	(0.00, NE)
Hepatocellular injury					
Placebo + letrozole 2.5mg	0/330 (0.0)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	1/334 (0.3)	NE (NE, NE)	0.320	2.93E7	(0.00, NE)
Hepatomegaly					
Placebo + letrozole 2.5mg	1/330 (0.3)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	0/334 (0.0)	NE (NE, NE)	0.175	0.00	(0.00, NE)
Hepatotoxicity					
Placebo + letrozole 2.5mg	0/330 (0.0)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	2/334 (0.6)	NE (NE, NE)	0.164	2.87E7	(0.00, NE)
Hypertension					
Placebo + letrozole 2.5mg	1/330 (0.3)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	1/334 (0.3)	NE (NE, NE)	0.899	0.84	(0.05, 13.44)
Interstitial lung disease					
Placebo + letrozole 2.5mg	0/330 (0.0)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	1/334 (0.3)	NE (NE, NE)	0.325	2.87E7	(0.00, NE)
Joint stiffness					
Placebo + letrozole 2.5mg	0/330 (0.0)	NE (NE, NE)			

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t4_12.sas@@/main/6 29JAN20:07:45 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 4-12 (Page 6 of 10)
Time to first adverse event leading to discontinuation by PT and treatment
Safety Set

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	1/334 (0.3)	NE (NE, NE)	0.336	2.75E7	(0.00, NE)
Lacrimation increased					
Placebo + letrozole 2.5mg	0/330 (0.0)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	1/334 (0.3)	NE (NE, NE)	0.330	2.81E7	(0.00, NE)
Laryngeal squamous cell carcinoma					
Placebo + letrozole 2.5mg	0/330 (0.0)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	1/334 (0.3)	NE (NE, NE)	0.484	1.72E7	(0.00, NE)
Leukopenia					
Placebo + letrozole 2.5mg	0/330 (0.0)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	1/334 (0.3)	NE (NE, NE)	0.321	2.91E7	(0.00, NE)
Lung infiltration					
Placebo + letrozole 2.5mg	0/330 (0.0)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	1/334 (0.3)	NE (NE, NE)	0.336	2.75E7	(0.00, NE)
Musculoskeletal pain					
Placebo + letrozole 2.5mg	2/330 (0.6)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	0/334 (0.0)	NE (NE, NE)	0.065	0.00	(0.00, NE)
Myocardial infarction					
Placebo + letrozole 2.5mg	0/330 (0.0)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	1/334 (0.3)	NE (NE, NE)	0.475	1.76E7	(0.00, NE)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t4_12.sas@@/main/6 29JAN20:07:45 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 4-12 (Page 7 of 10)
Time to first adverse event leading to discontinuation by PT and treatment
Safety Set

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
Nausea					
Placebo + letrozole 2.5mg	0/330 (0.0)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	3/334 (0.9)	NE (NE, NE)	0.085	2.92E7	(0.00, NE)
Neutropenia					
Placebo + letrozole 2.5mg	0/330 (0.0)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	3/334 (0.9)	NE (NE, NE)	0.121	2.51E7	(0.00, NE)
Non-small cell lung cancer					
Placebo + letrozole 2.5mg	0/330 (0.0)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	1/334 (0.3)	NE (NE, NE)	0.432	1.98E7	(0.00, NE)
Pericardial effusion					
Placebo + letrozole 2.5mg	0/330 (0.0)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	1/334 (0.3)	NE (NE, NE)	0.319	2.94E7	(0.00, NE)
Periodontitis					
Placebo + letrozole 2.5mg	0/330 (0.0)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	1/334 (0.3)	NE (NE, NE)	0.378	2.35E7	(0.00, NE)
Pleural effusion					
Placebo + letrozole 2.5mg	1/330 (0.3)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	0/334 (0.0)	NE (NE, NE)	0.316	0.00	(0.00, NE)
Pneumonia					

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t4_12.sas@@/main/6 29JAN20:07:45 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 4-12 (Page 8 of 10)
Time to first adverse event leading to discontinuation by PT and treatment
Safety Set

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
Placebo + letrozole 2.5mg	0/330 (0.0)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	1/334 (0.3)	NE (NE, NE)	0.396	2.22E7	(0.00, NE)
Pruritus					
Placebo + letrozole 2.5mg	0/330 (0.0)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	1/334 (0.3)	NE (NE, NE)	0.323	2.89E7	(0.00, NE)
Pulmonary embolism					
Placebo + letrozole 2.5mg	0/330 (0.0)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	1/334 (0.3)	NE (NE, NE)	0.368	2.44E7	(0.00, NE)
Rash					
Placebo + letrozole 2.5mg	1/330 (0.3)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	1/334 (0.3)	NE (NE, NE)	0.985	0.97	(0.06, 15.57)
Renal failure					
Placebo + letrozole 2.5mg	1/330 (0.3)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	1/334 (0.3)	NE (NE, NE)	0.790	0.68	(0.04, 11.37)
Sepsis					
Placebo + letrozole 2.5mg	0/330 (0.0)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	1/334 (0.3)	NE (NE, NE)	0.319	2.94E7	(0.00, NE)
Sinus pain					
Placebo + letrozole 2.5mg	0/330 (0.0)	NE (NE, NE)			

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t4_12.sas@@/main/6 29JAN20:07:45 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 4-12 (Page 9 of 10)
Time to first adverse event leading to discontinuation by PT and treatment
Safety Set

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	1/334 (0.3)	NE (NE, NE)	0.333	2.78E7	(0.00, NE)
Skin toxicity					
Placebo + letrozole 2.5mg	0/330 (0.0)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	1/334 (0.3)	NE (NE, NE)	0.432	1.98E7	(0.00, NE)
Skin ulcer					
Placebo + letrozole 2.5mg	0/330 (0.0)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	1/334 (0.3)	NE (NE, NE)	0.383	2.31E7	(0.00, NE)
Subdural haematoma					
Placebo + letrozole 2.5mg	1/330 (0.3)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	0/334 (0.0)	NE (NE, NE)	0.203	0.00	(0.00, NE)
Sudden death					
Placebo + letrozole 2.5mg	0/330 (0.0)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	1/334 (0.3)	NE (NE, NE)	0.317	2.96E7	(0.00, NE)
Superior vena cava syndrome					
Placebo + letrozole 2.5mg	0/330 (0.0)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	1/334 (0.3)	NE (NE, NE)	0.388	2.27E7	(0.00, NE)
Vomiting					
Placebo + letrozole 2.5mg	0/330 (0.0)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	8/334 (2.4)	NE (NE, NE)	0.005	2.92E7	(0.00, NE)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t4_12.sas@@/main/6 29JAN20:07:45 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 4-12 (Page 10 of 10)
Time to first adverse event leading to discontinuation by PT and treatment
Safety Set

	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
Weight decreased					
Placebo + letrozole 2.5mg	0/330 (0.0)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	1/334 (0.3)	NE (NE, NE)	0.326	2.86E7	(0.00, NE)

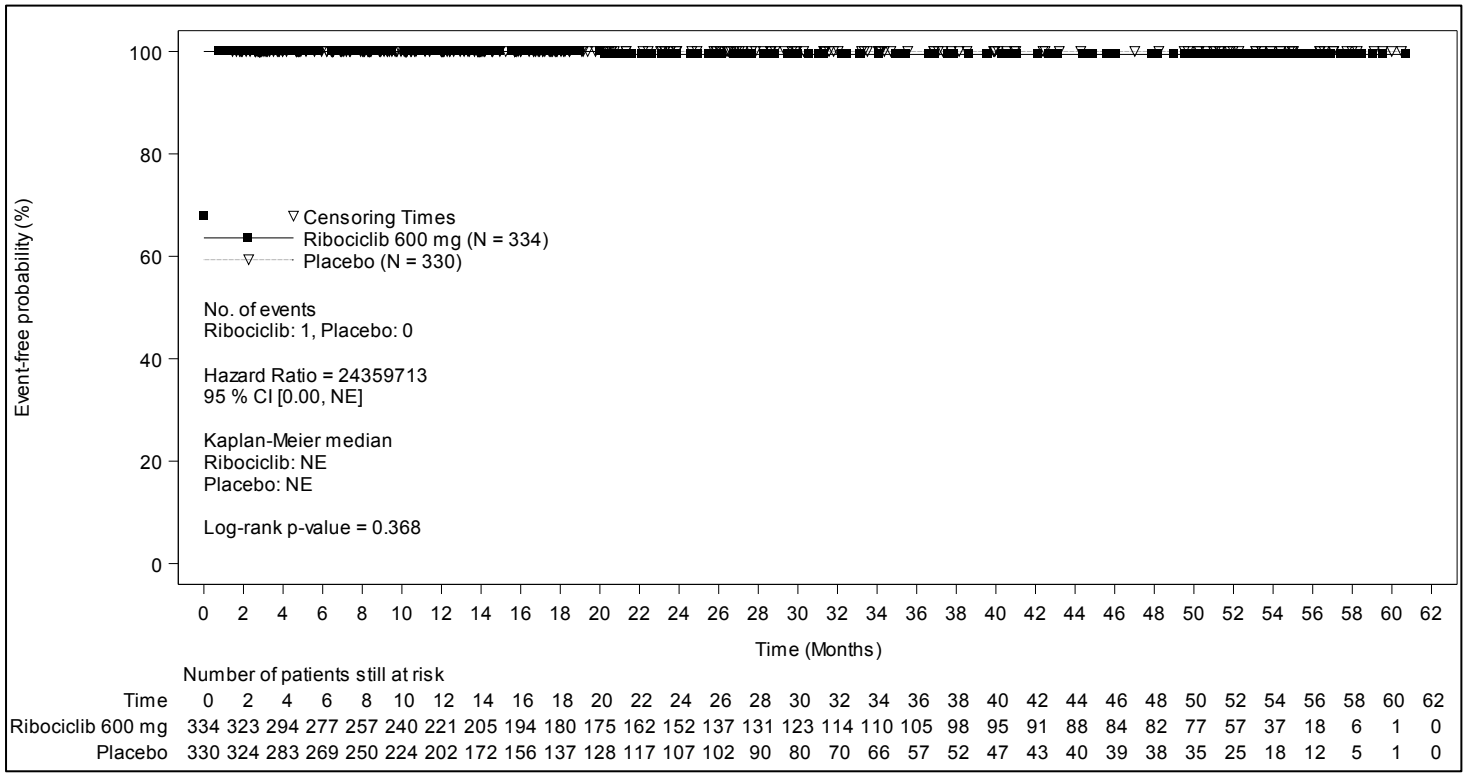
[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t4_12.sas@@/main/6 29JAN20:07:45 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-12
Kaplan-Meier plot of time to adverse event leading to discontinuation by PT and treatment
Safety Set

Acute respiratory failure



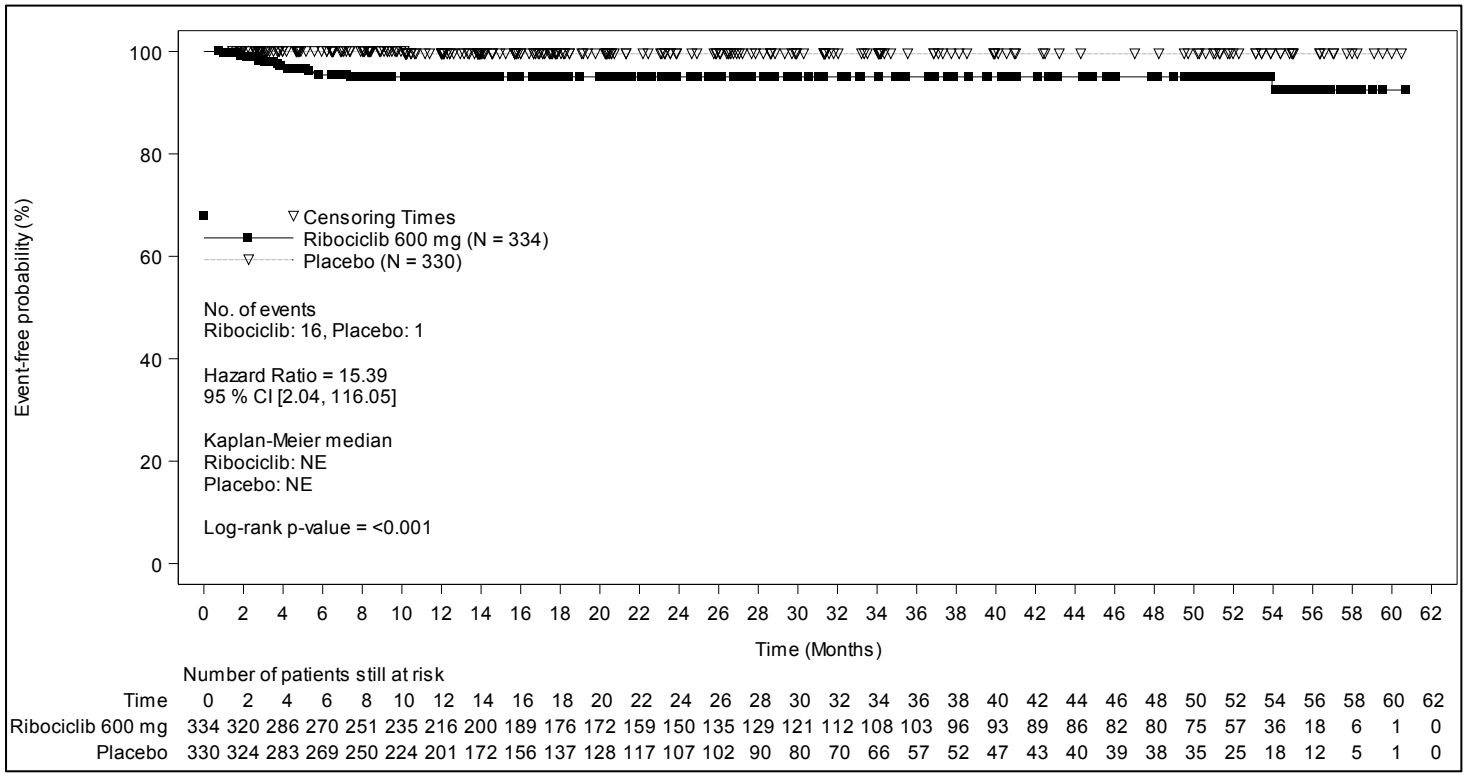
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_12.sas - 05SEP2019 03:15 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-12
Kaplan-Meier plot of time to adverse event leading to discontinuation by PT and treatment
Safety Set

Alanine aminotransferase increased



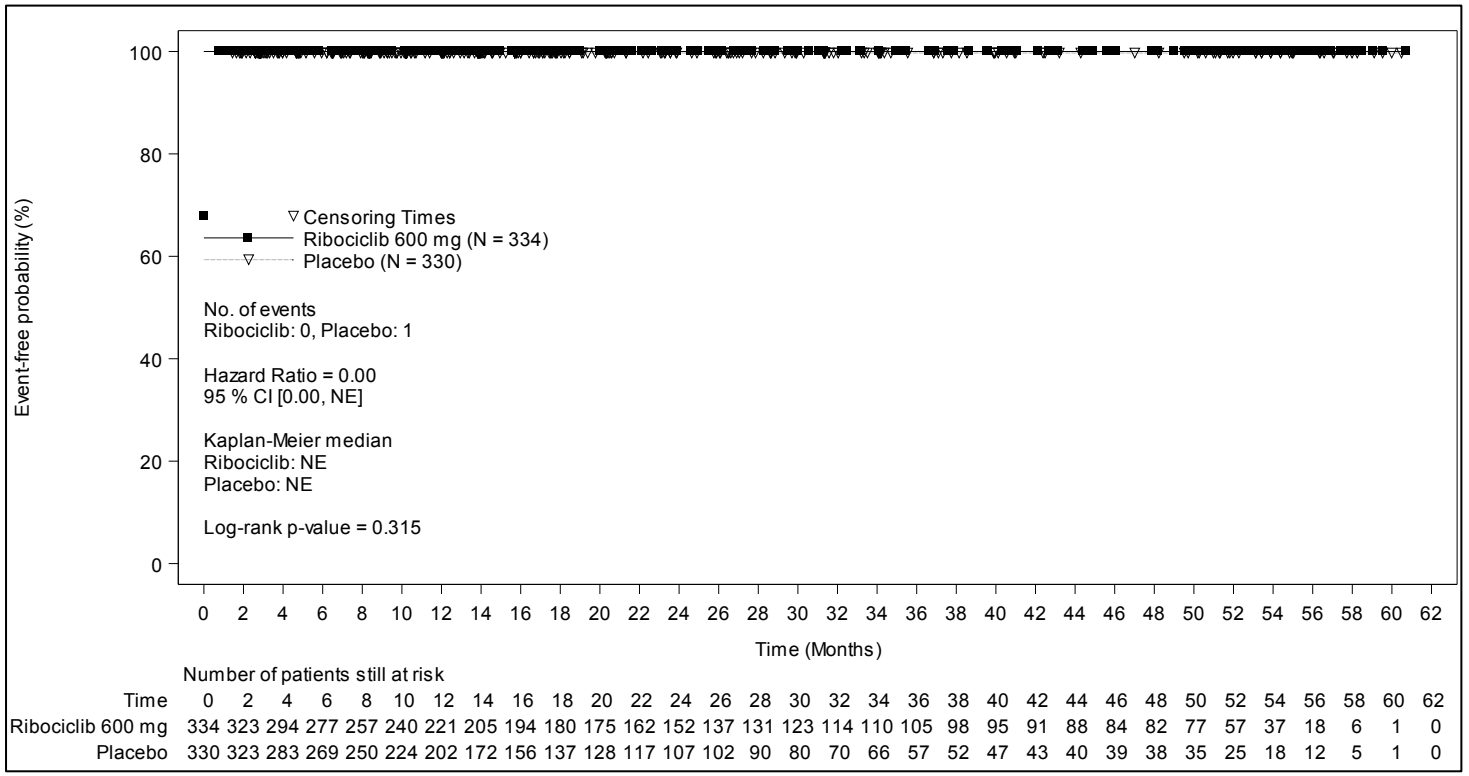
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_12.sas - 05SEP2019 03:15 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-12
Kaplan-Meier plot of time to adverse event leading to discontinuation by PT and treatment
Safety Set

Alcohol abuse

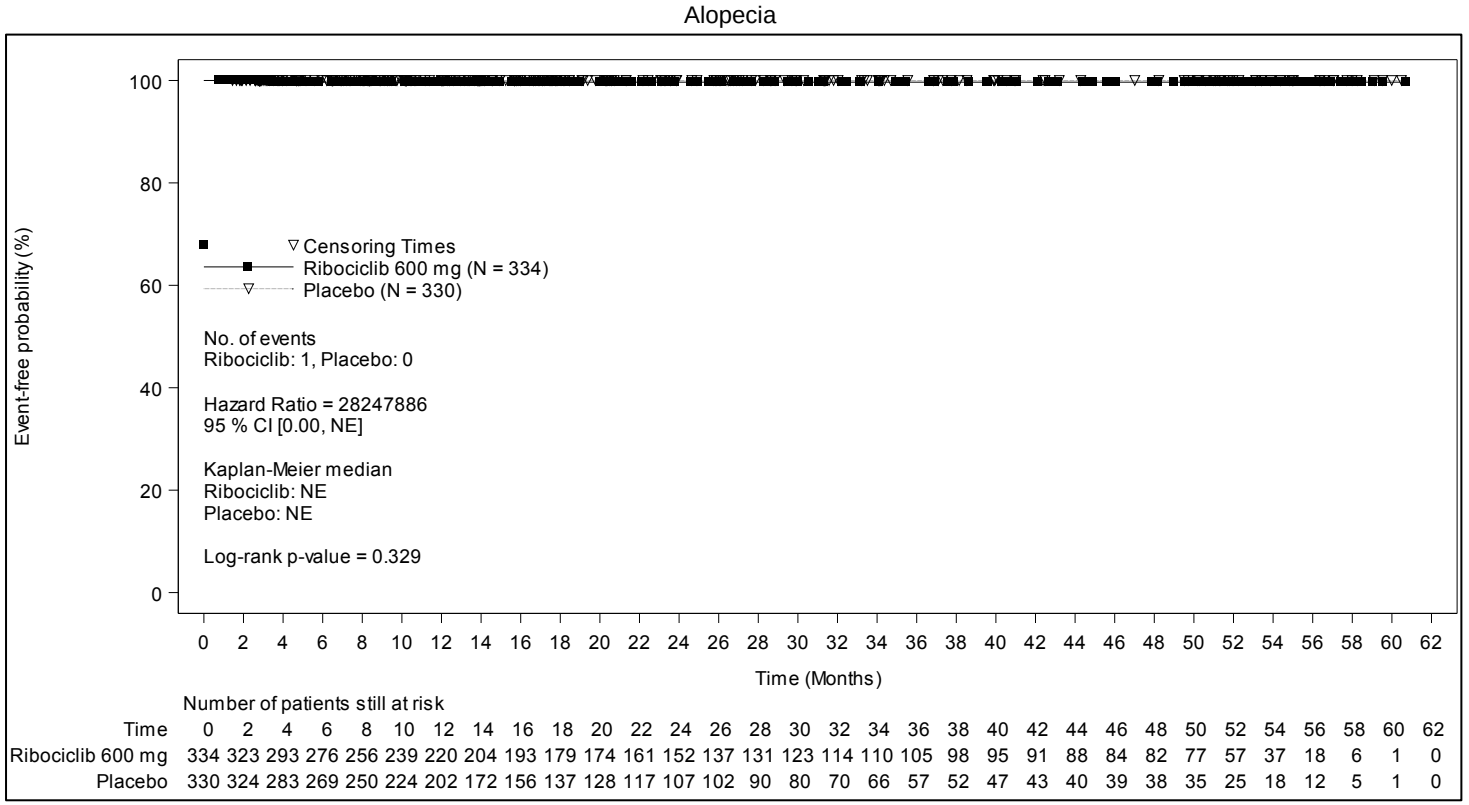


Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_12.sas - 05SEP2019 03:15 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-12
Kaplan-Meier plot of time to adverse event leading to discontinuation by PT and treatment
Safety Set



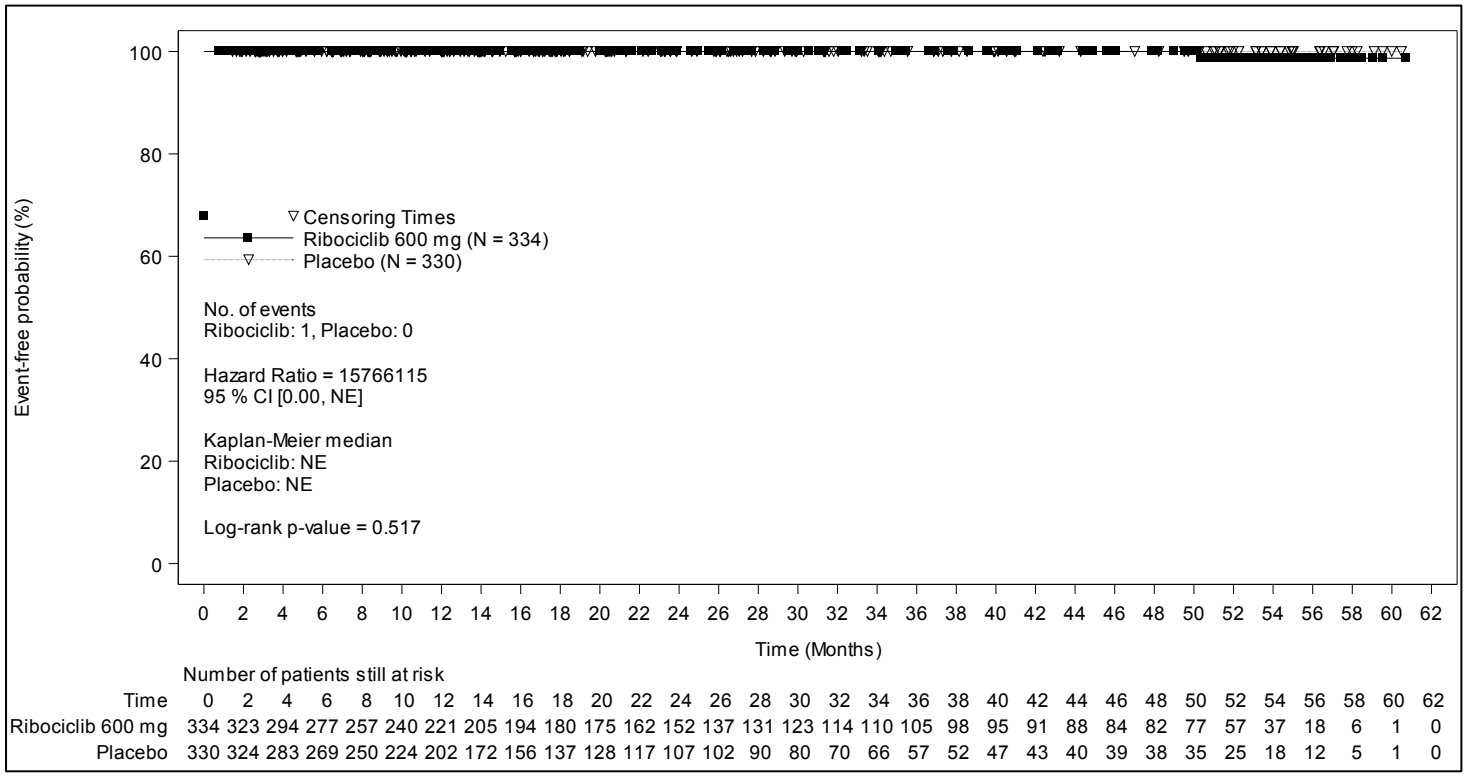
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_12.sas - 05SEP2019 03:15 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-12
Kaplan-Meier plot of time to adverse event leading to discontinuation by PT and treatment
Safety Set

Arthralgia



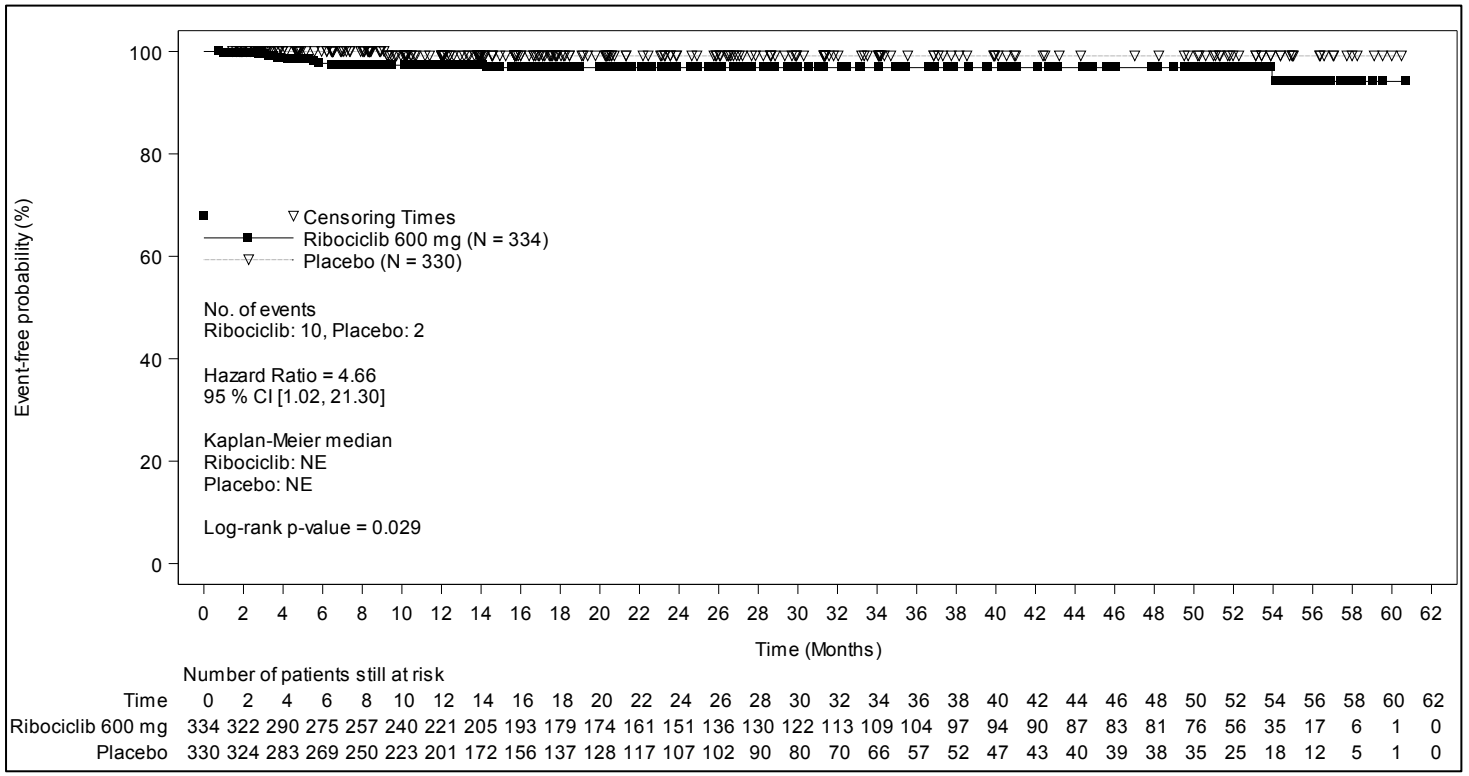
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_12.sas - 05SEP2019 03:15 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-12
Kaplan-Meier plot of time to adverse event leading to discontinuation by PT and treatment
Safety Set

Aspartate aminotransferase increased



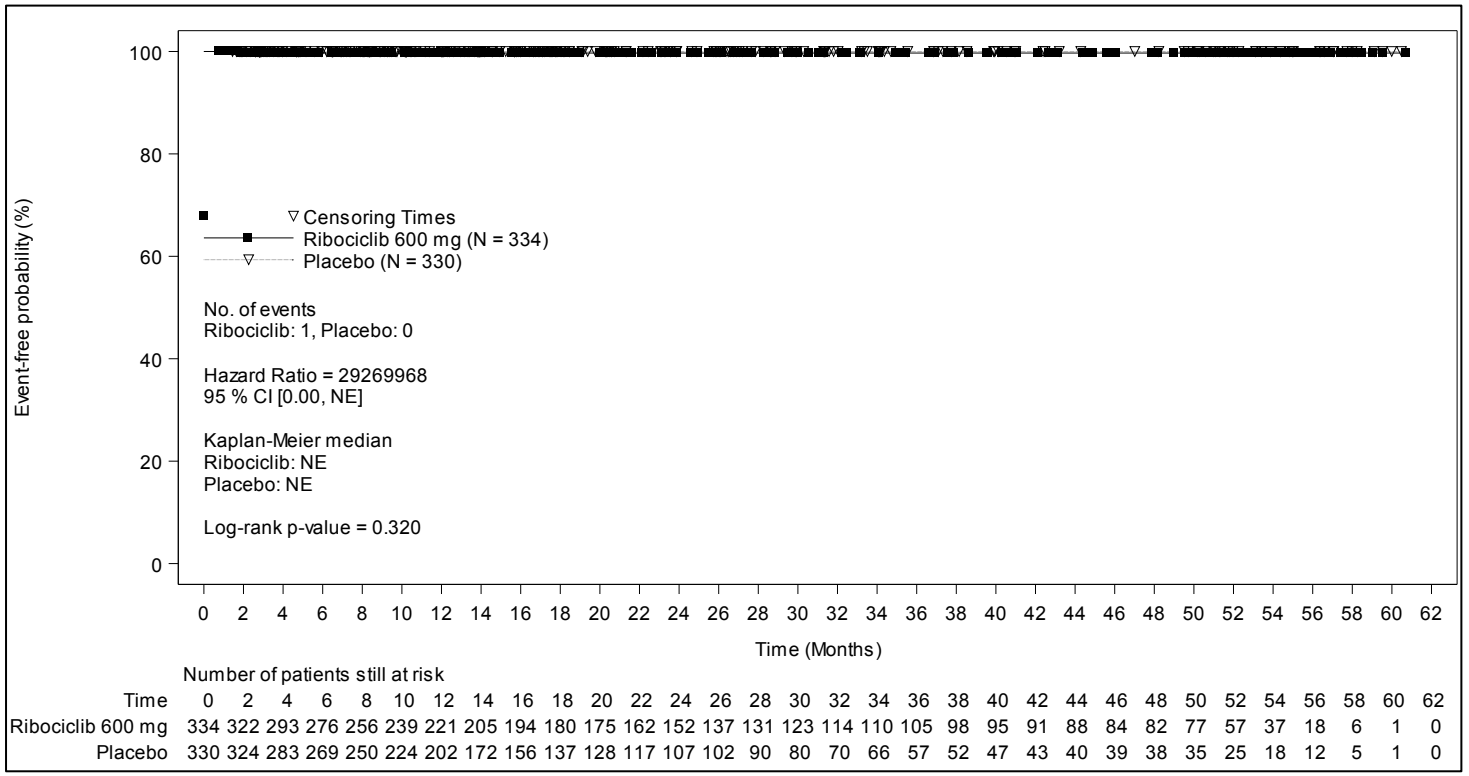
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_12.sas - 05SEP2019 03:15 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-12
Kaplan-Meier plot of time to adverse event leading to discontinuation by PT and treatment
Safety Set

Atrial fibrillation



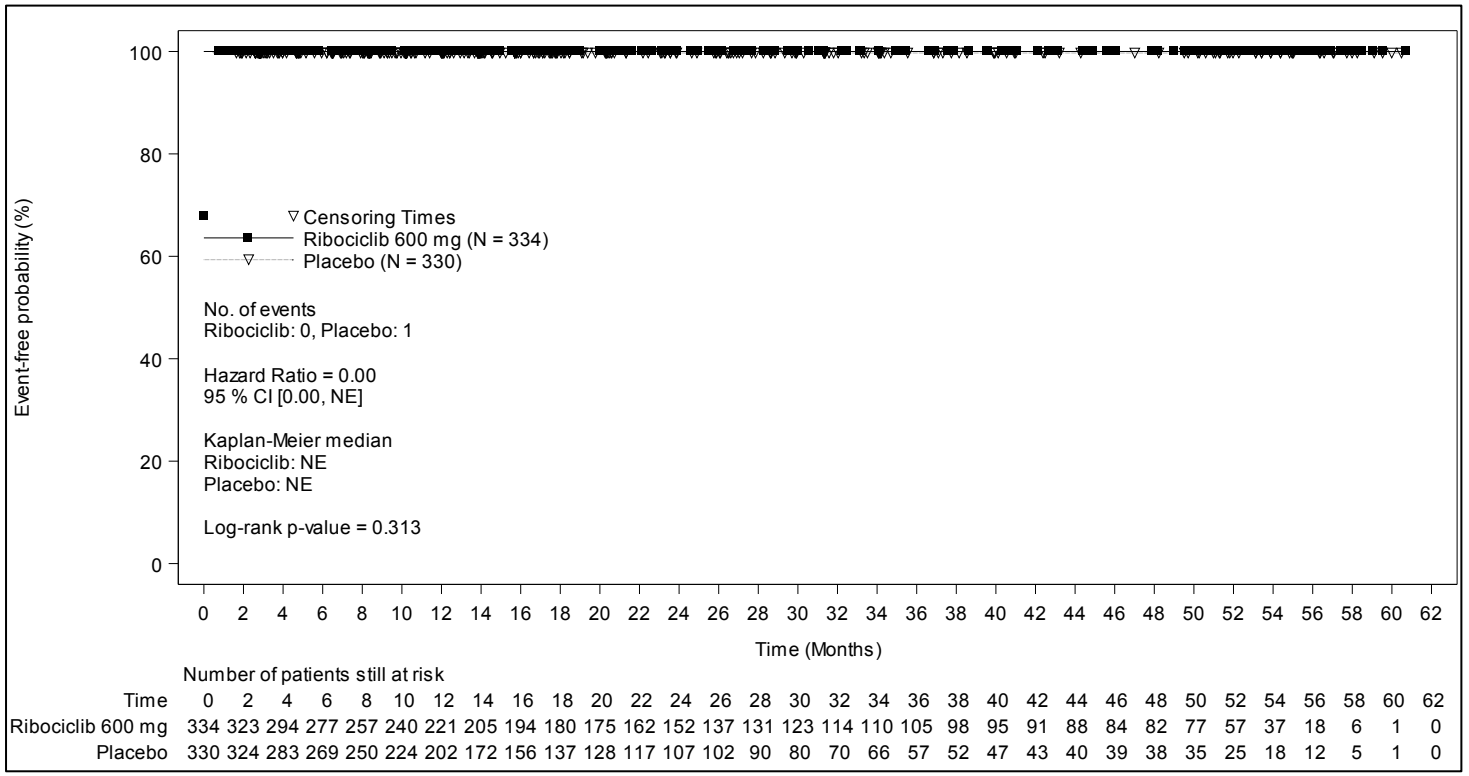
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_12.sas - 05SEP2019 03:15 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-12
Kaplan-Meier plot of time to adverse event leading to discontinuation by PT and treatment
Safety Set

Atrial flutter



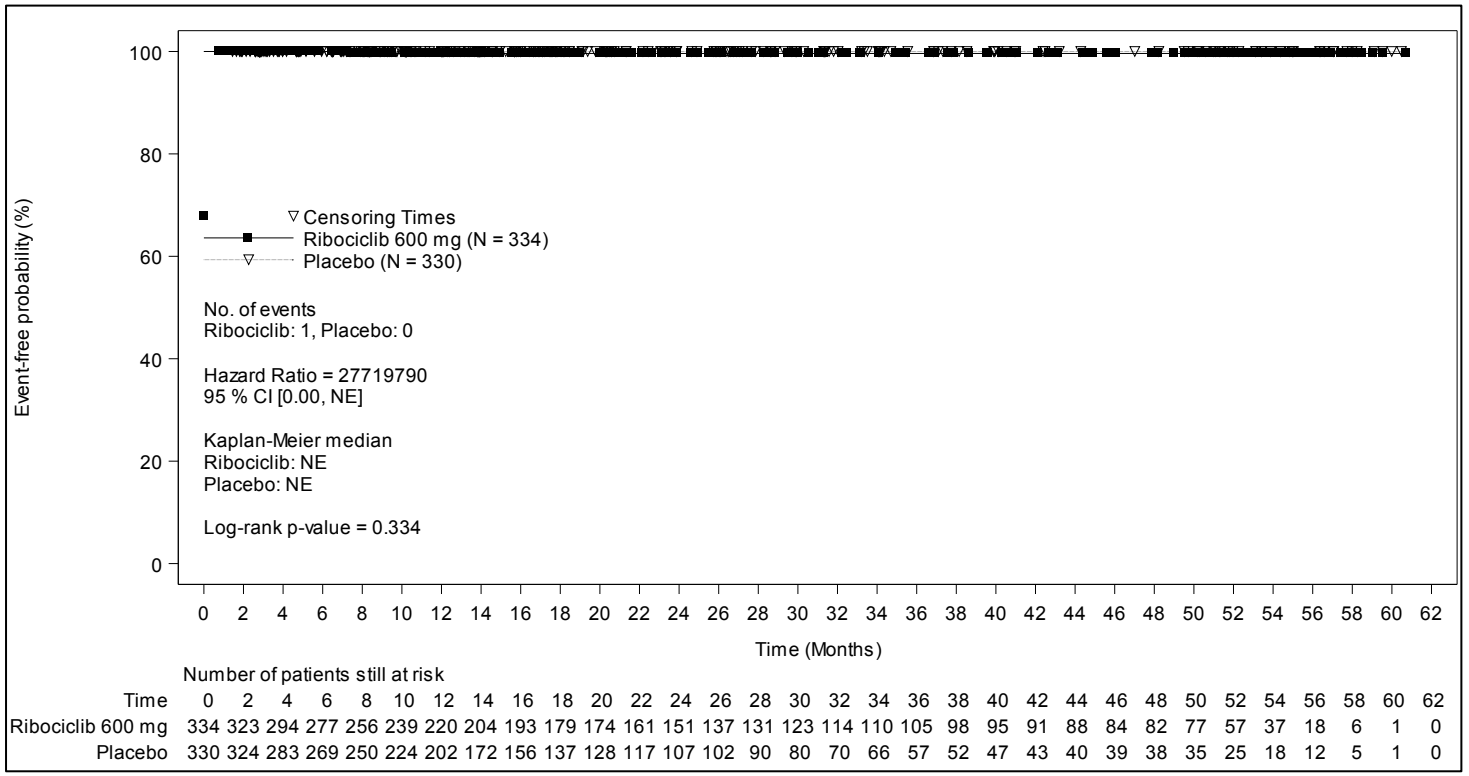
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_12.sas - 05SEP2019 03:15 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-12
Kaplan-Meier plot of time to adverse event leading to discontinuation by PT and treatment
Safety Set

Autoimmune hepatitis



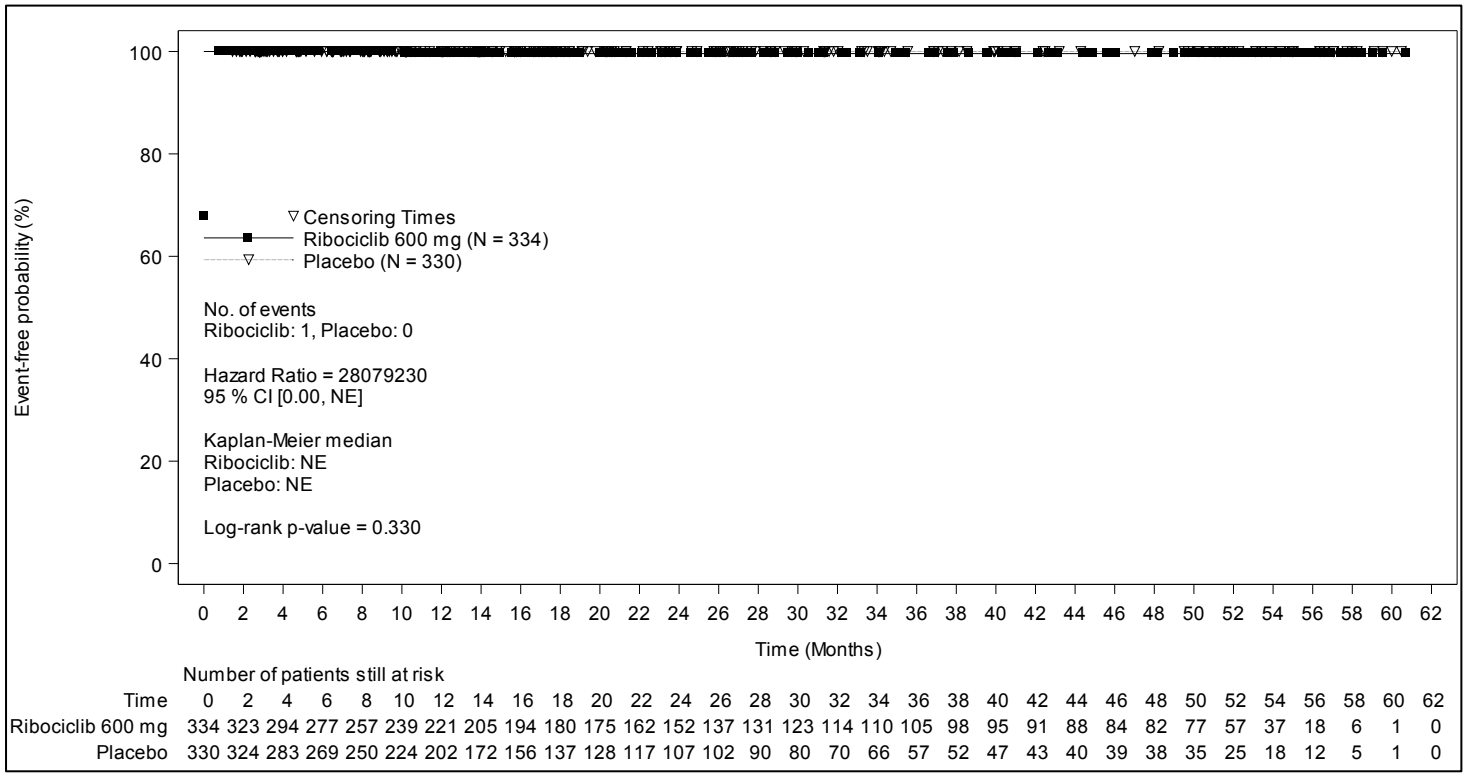
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_12.sas - 05SEP2019 03:15 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-12
Kaplan-Meier plot of time to adverse event leading to discontinuation by PT and treatment
Safety Set

Bladder cancer



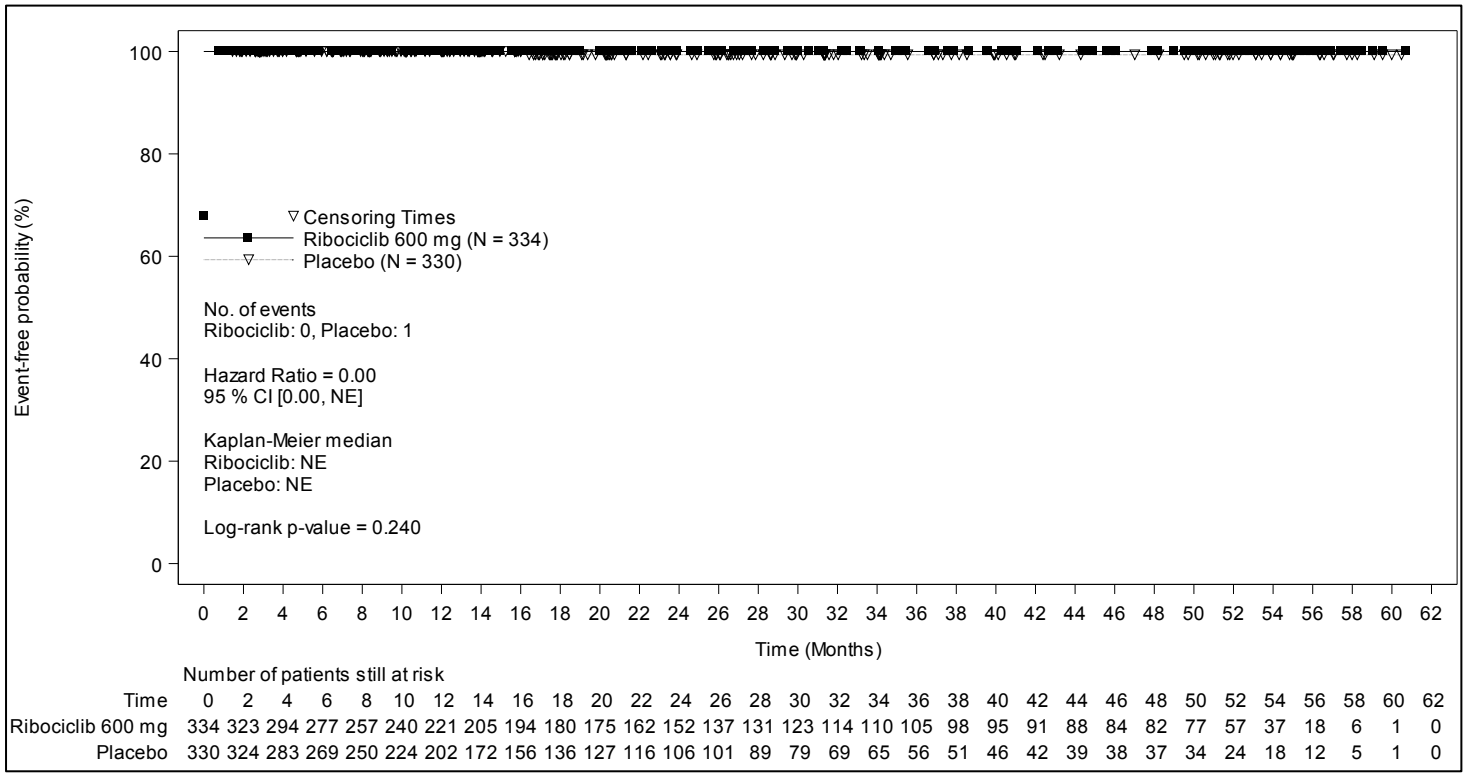
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_12.sas - 05SEP2019 03:15 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-12
Kaplan-Meier plot of time to adverse event leading to discontinuation by PT and treatment
Safety Set

Blood bilirubin increased



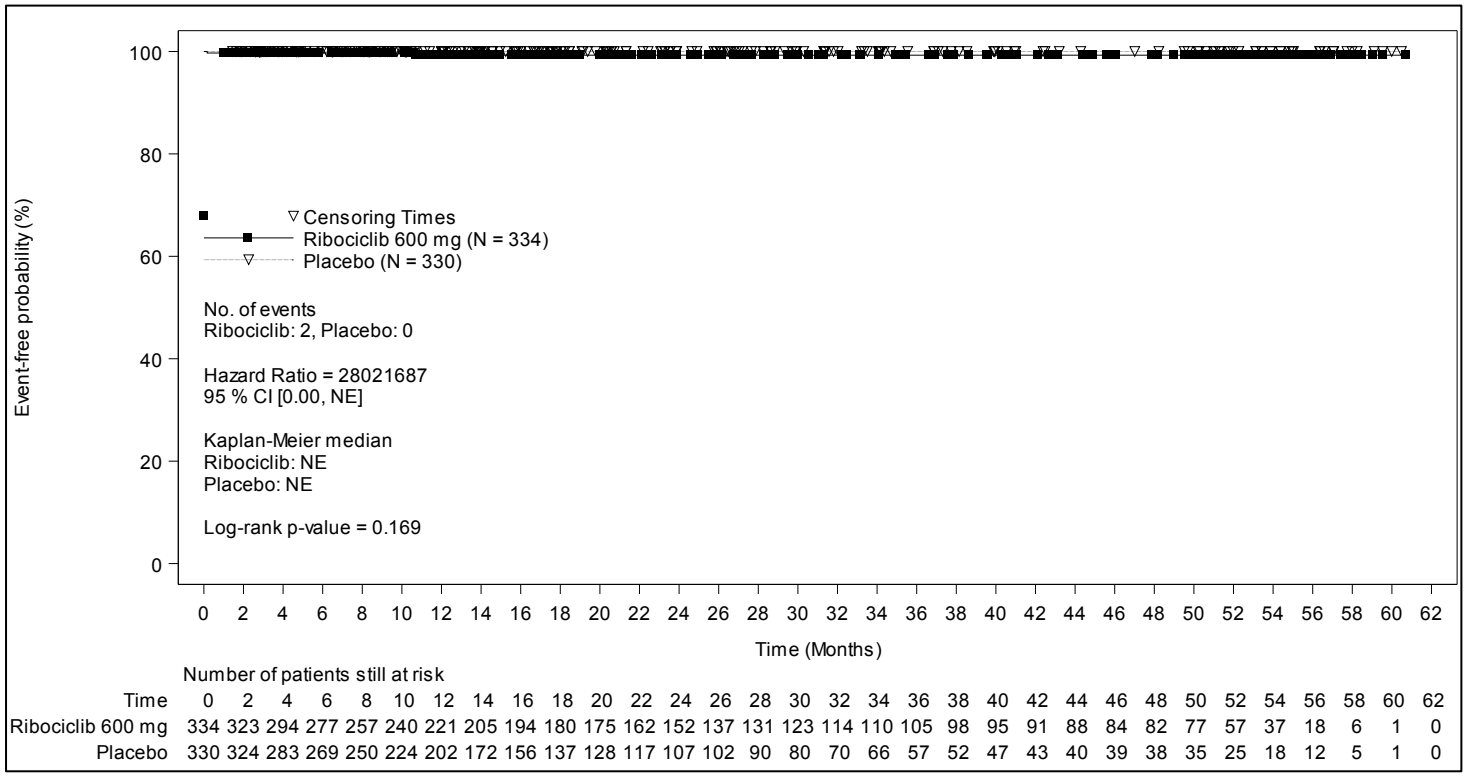
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_12.sas - 05SEP2019 03:15 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-12
Kaplan-Meier plot of time to adverse event leading to discontinuation by PT and treatment
Safety Set

Bone pain



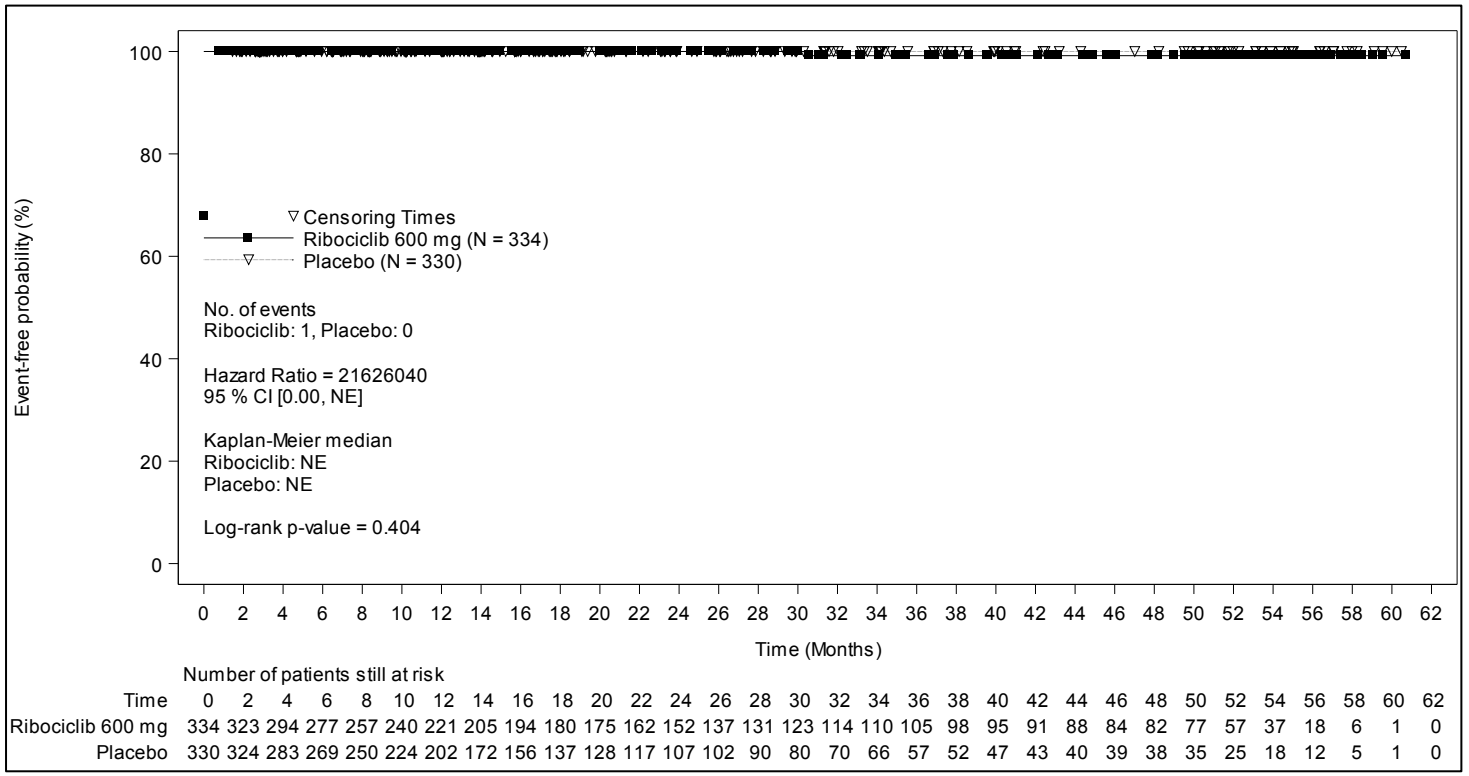
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_12.sas - 05SEP2019 03:15 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-12
Kaplan-Meier plot of time to adverse event leading to discontinuation by PT and treatment
Safety Set

Chronic kidney disease

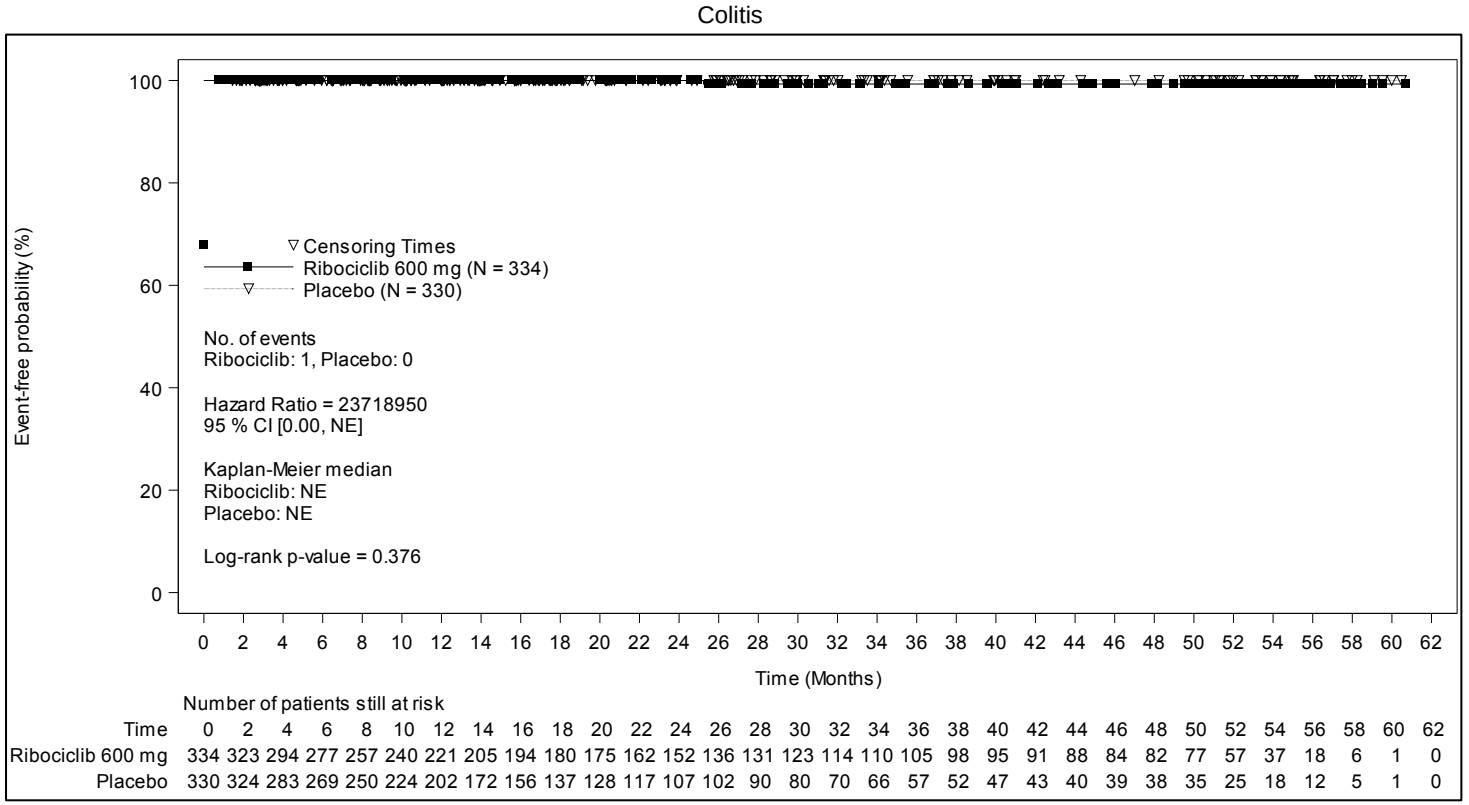


Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_12.sas - 05SEP2019 03:15 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-12
Kaplan-Meier plot of time to adverse event leading to discontinuation by PT and treatment
Safety Set

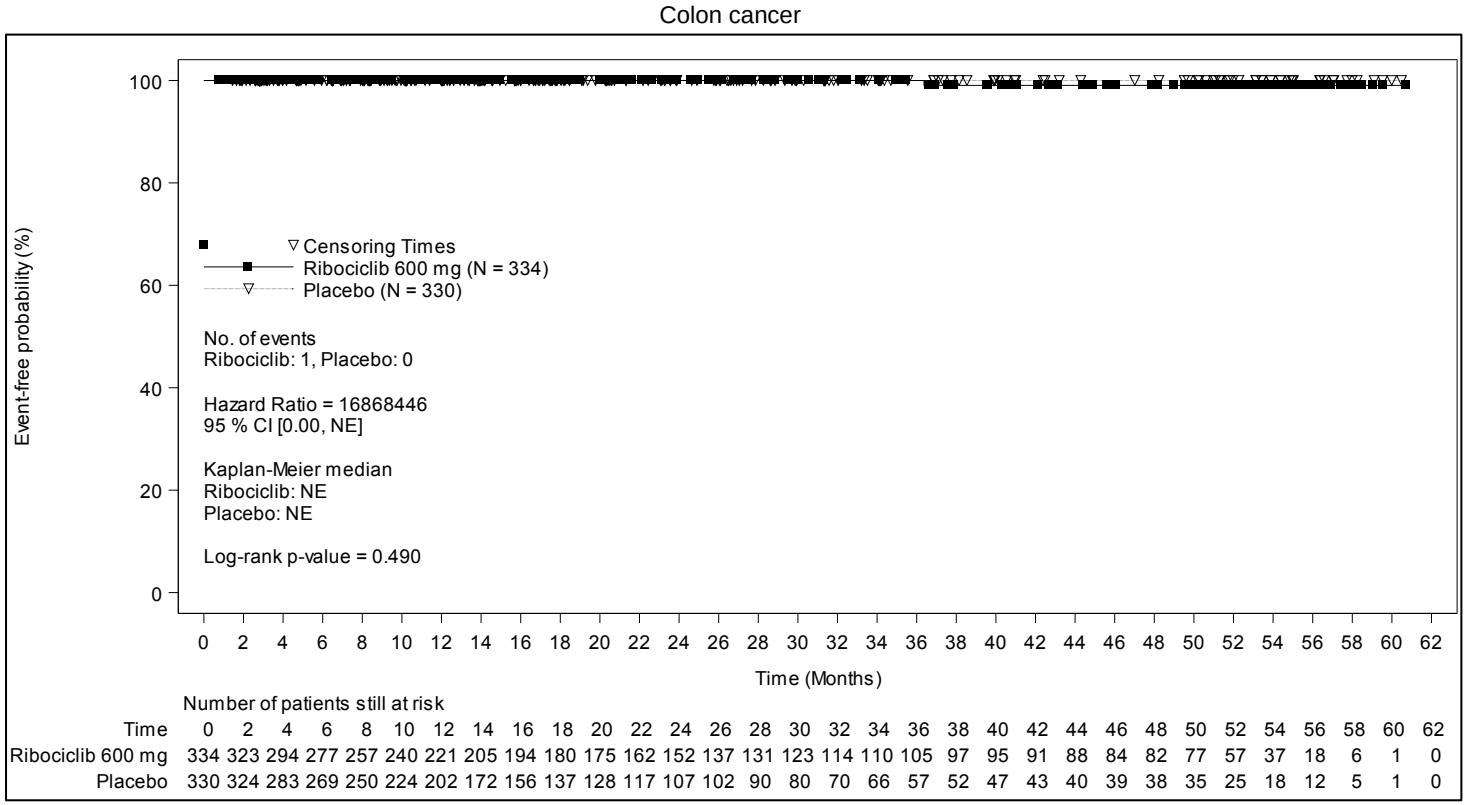


Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_12.sas - 05SEP2019 03:15 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-12
Kaplan-Meier plot of time to adverse event leading to discontinuation by PT and treatment
Safety Set

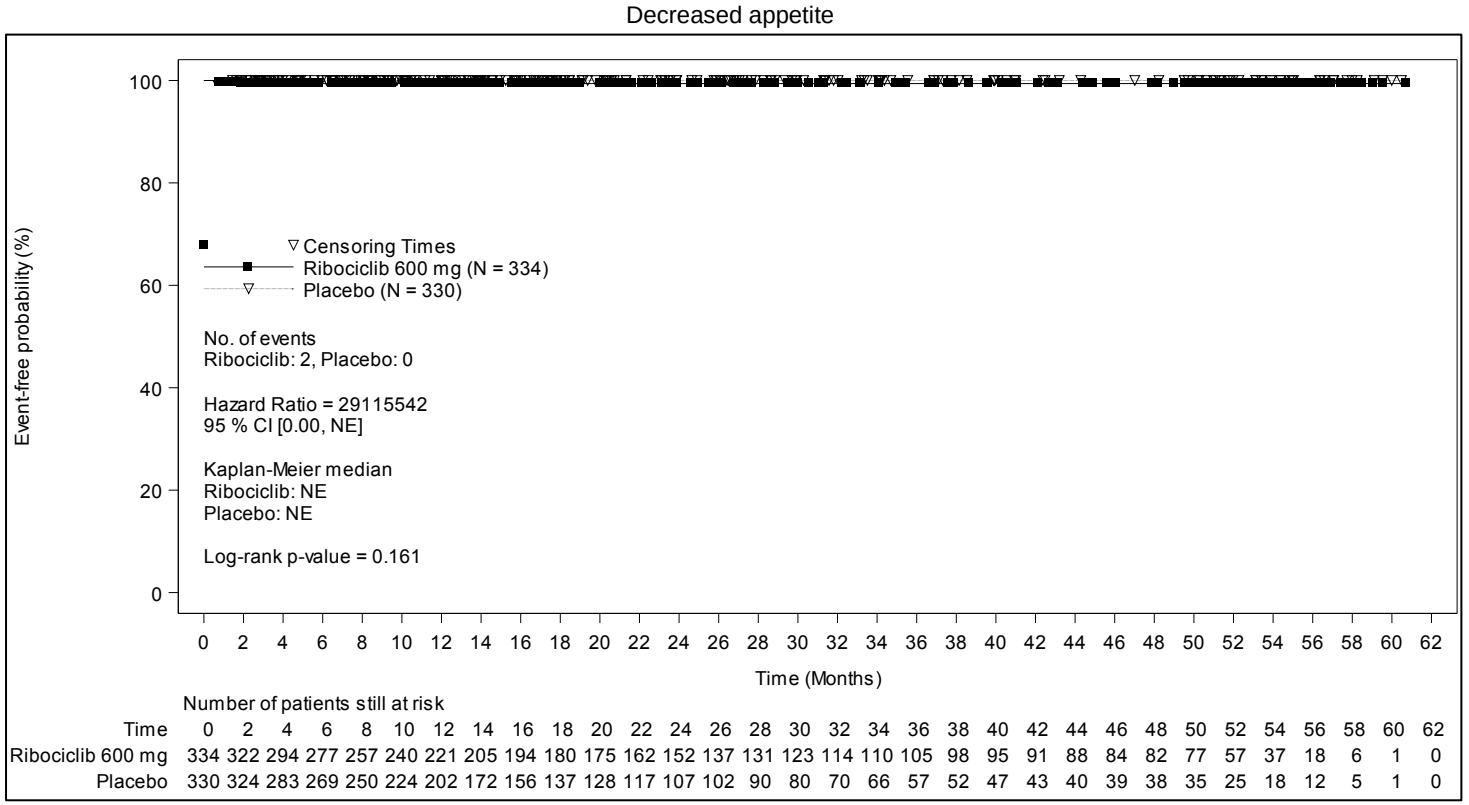


Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_12.sas - 05SEP2019 03:15 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-12
Kaplan-Meier plot of time to adverse event leading to discontinuation by PT and treatment
Safety Set



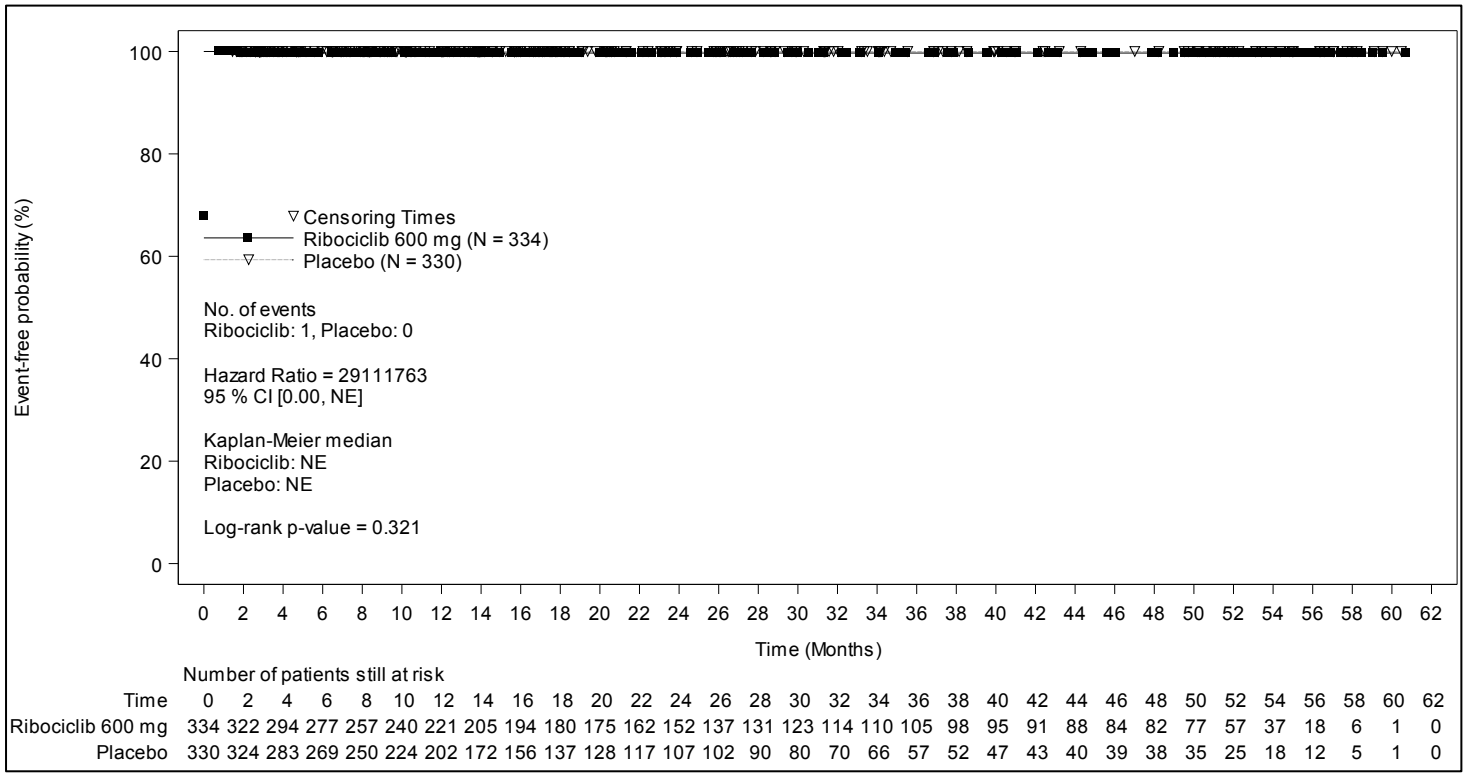
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_12.sas - 05SEP2019 03:15 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-12
Kaplan-Meier plot of time to adverse event leading to discontinuation by PT and treatment
Safety Set

Depression



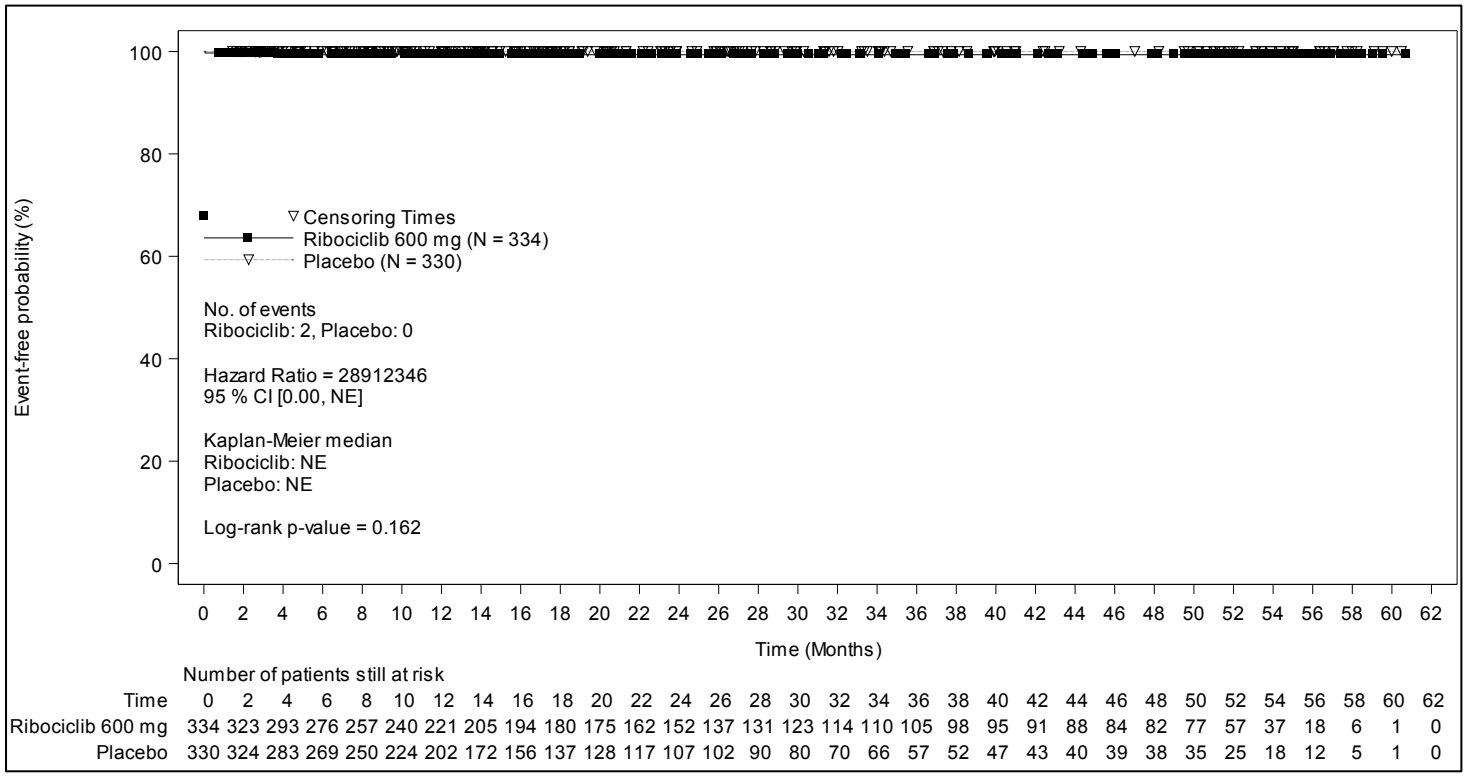
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_12.sas - 05SEP2019 03:15 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-12
Kaplan-Meier plot of time to adverse event leading to discontinuation by PT and treatment
Safety Set

Diarrhoea



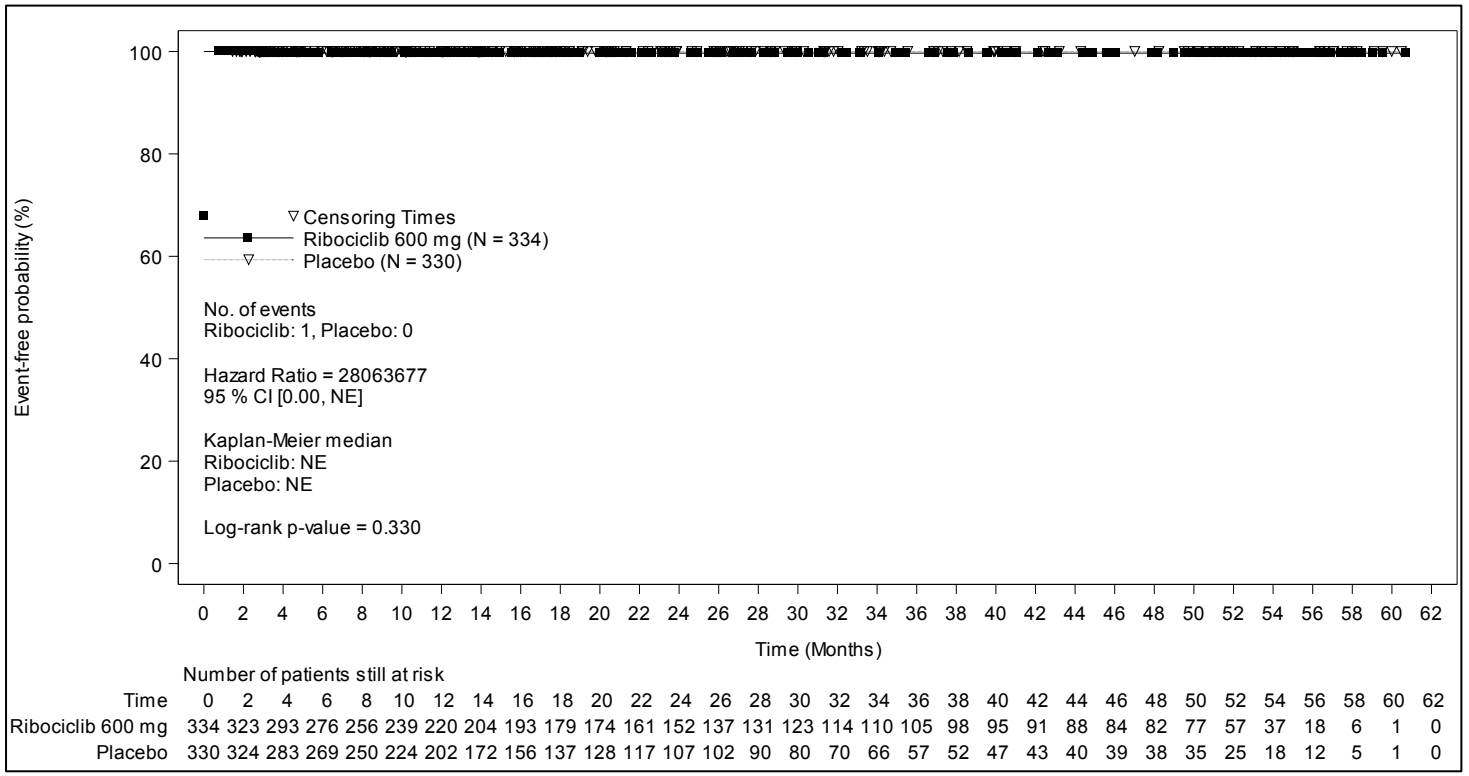
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_12.sas - 05SEP2019 03:15 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-12
Kaplan-Meier plot of time to adverse event leading to discontinuation by PT and treatment
Safety Set

Dry eye

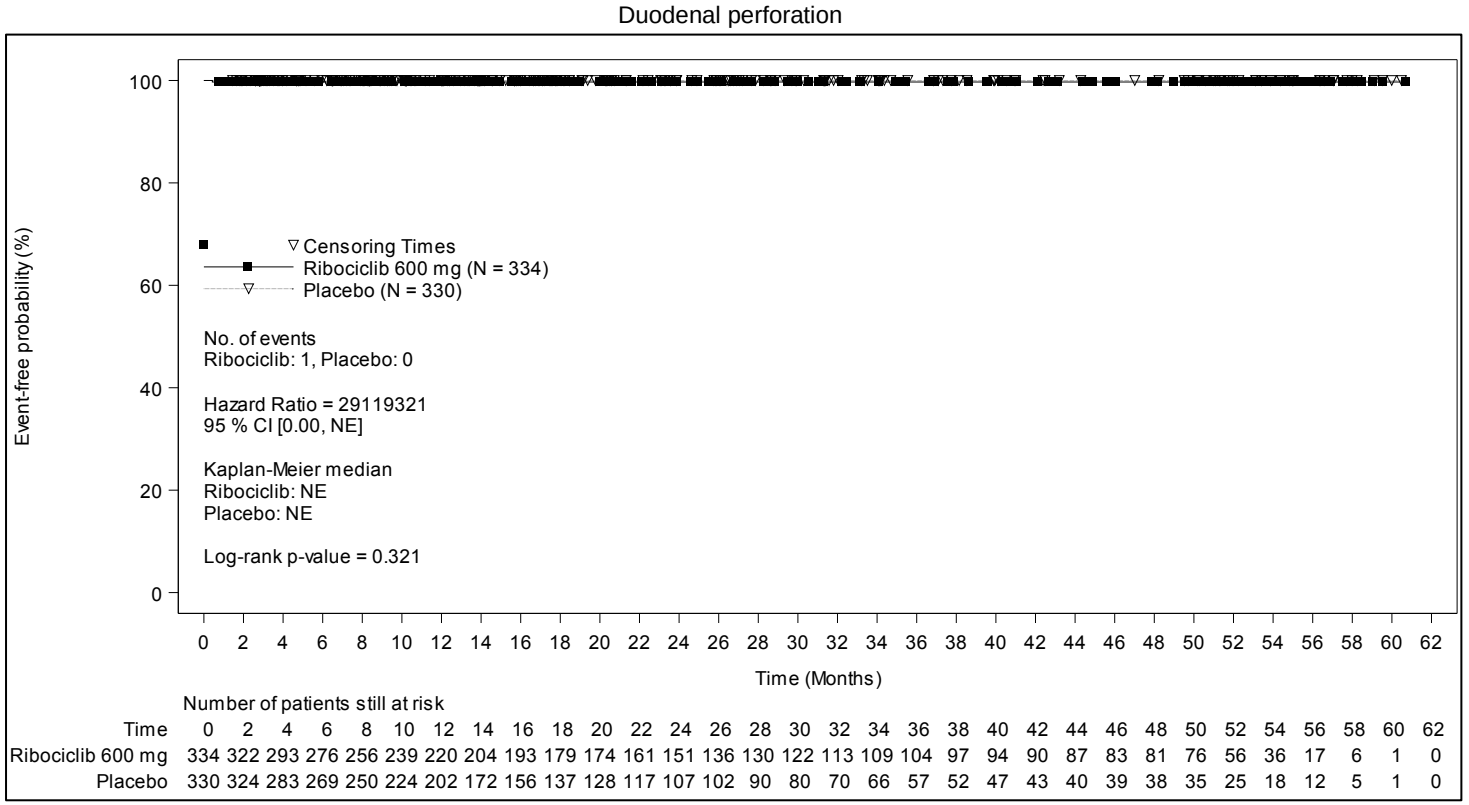


Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_12.sas - 05SEP2019 03:15 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-12
Kaplan-Meier plot of time to adverse event leading to discontinuation by PT and treatment
Safety Set



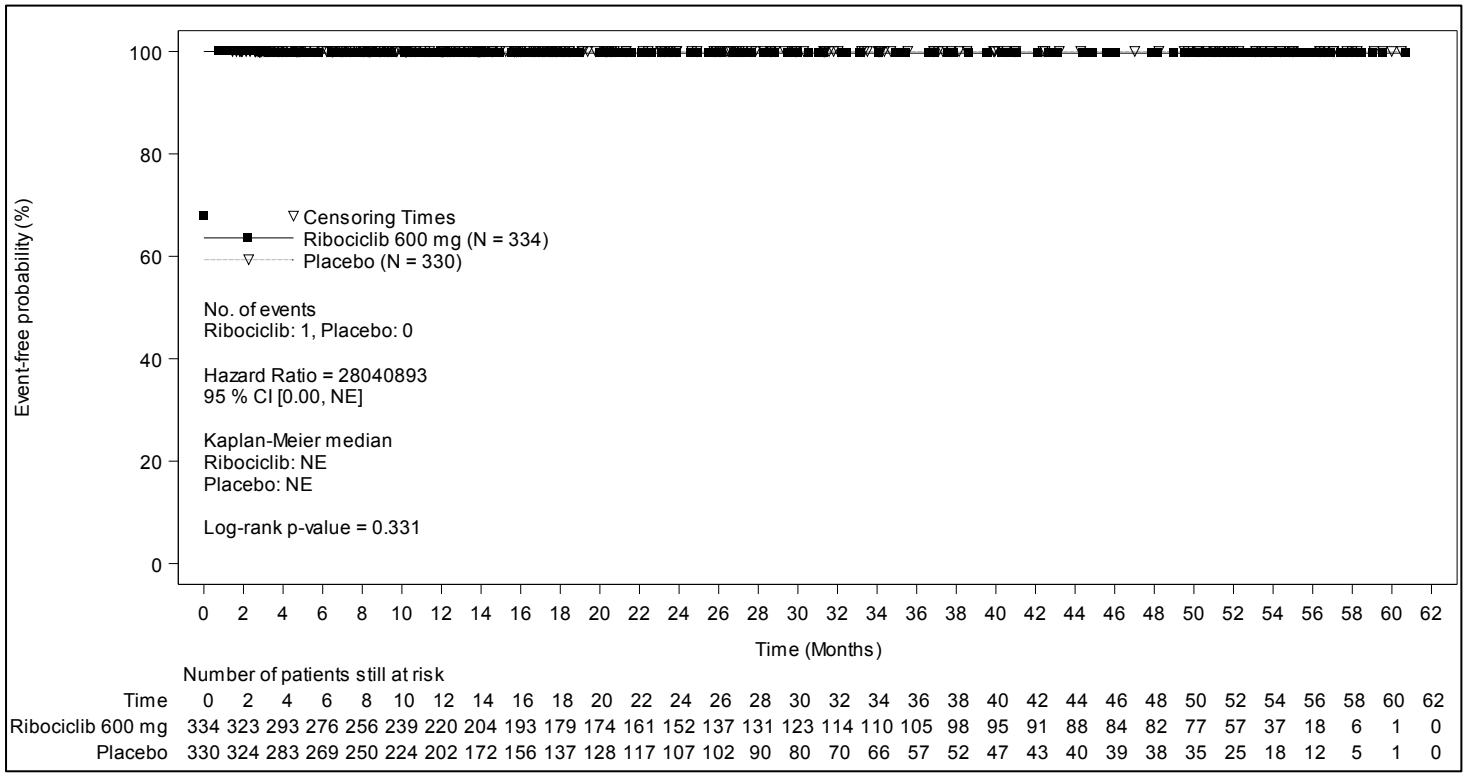
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_12.sas - 05SEP2019 03:15 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-12
Kaplan-Meier plot of time to adverse event leading to discontinuation by PT and treatment
Safety Set

Dyspnoea



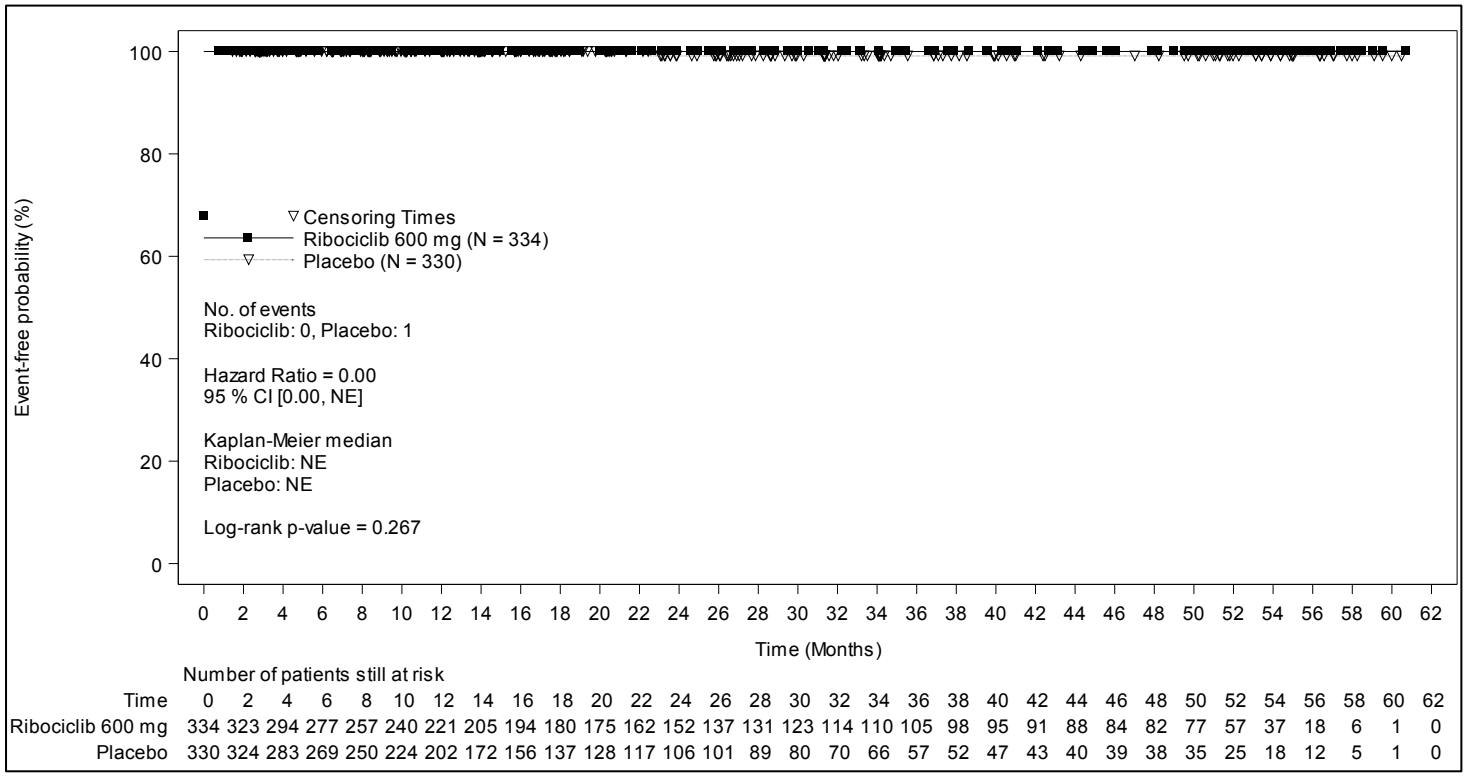
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_12.sas - 05SEP2019 03:15 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-12
Kaplan-Meier plot of time to adverse event leading to discontinuation by PT and treatment
Safety Set

Electrocardiogram QT prolonged



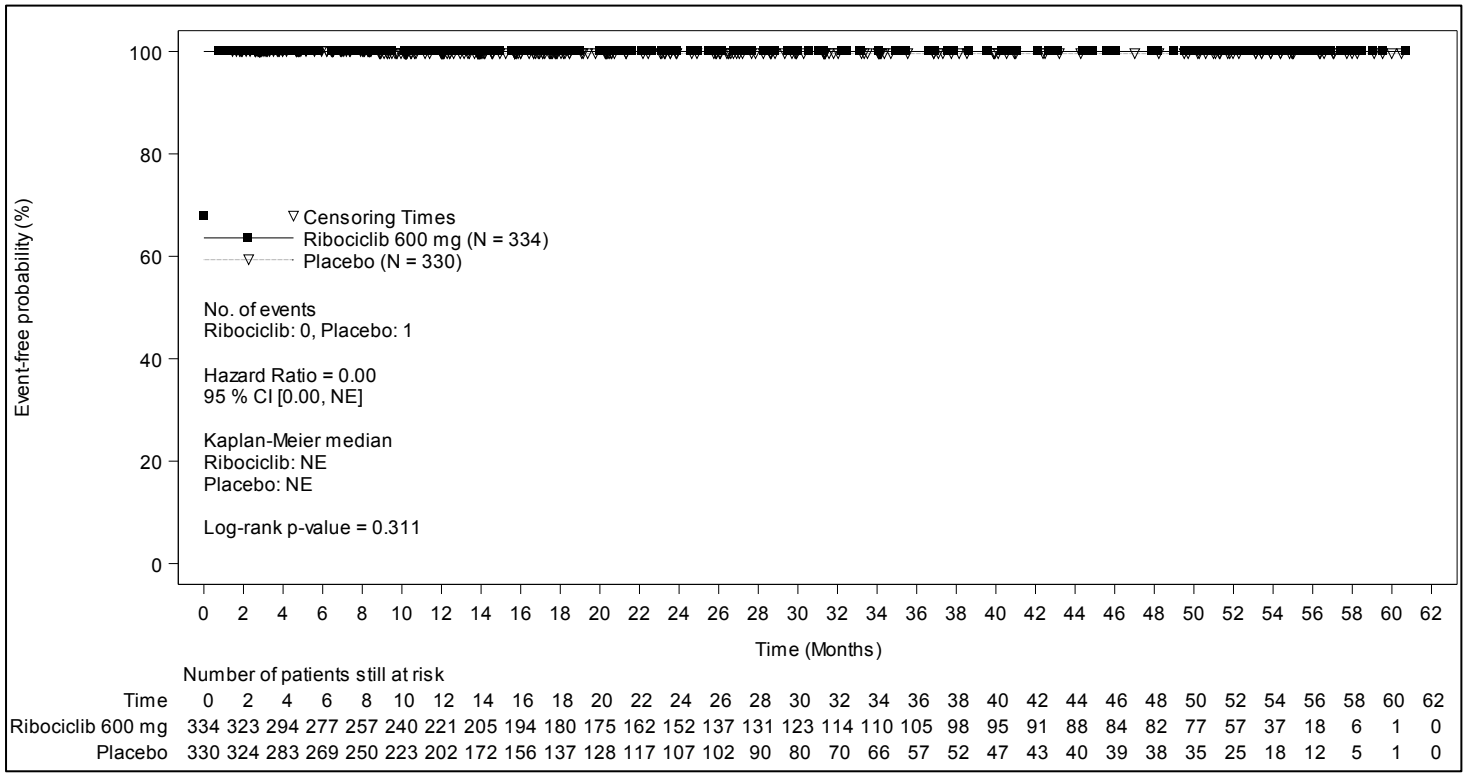
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_12.sas - 05SEP2019 03:15 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-12
Kaplan-Meier plot of time to adverse event leading to discontinuation by PT and treatment
Safety Set

Epilepsy



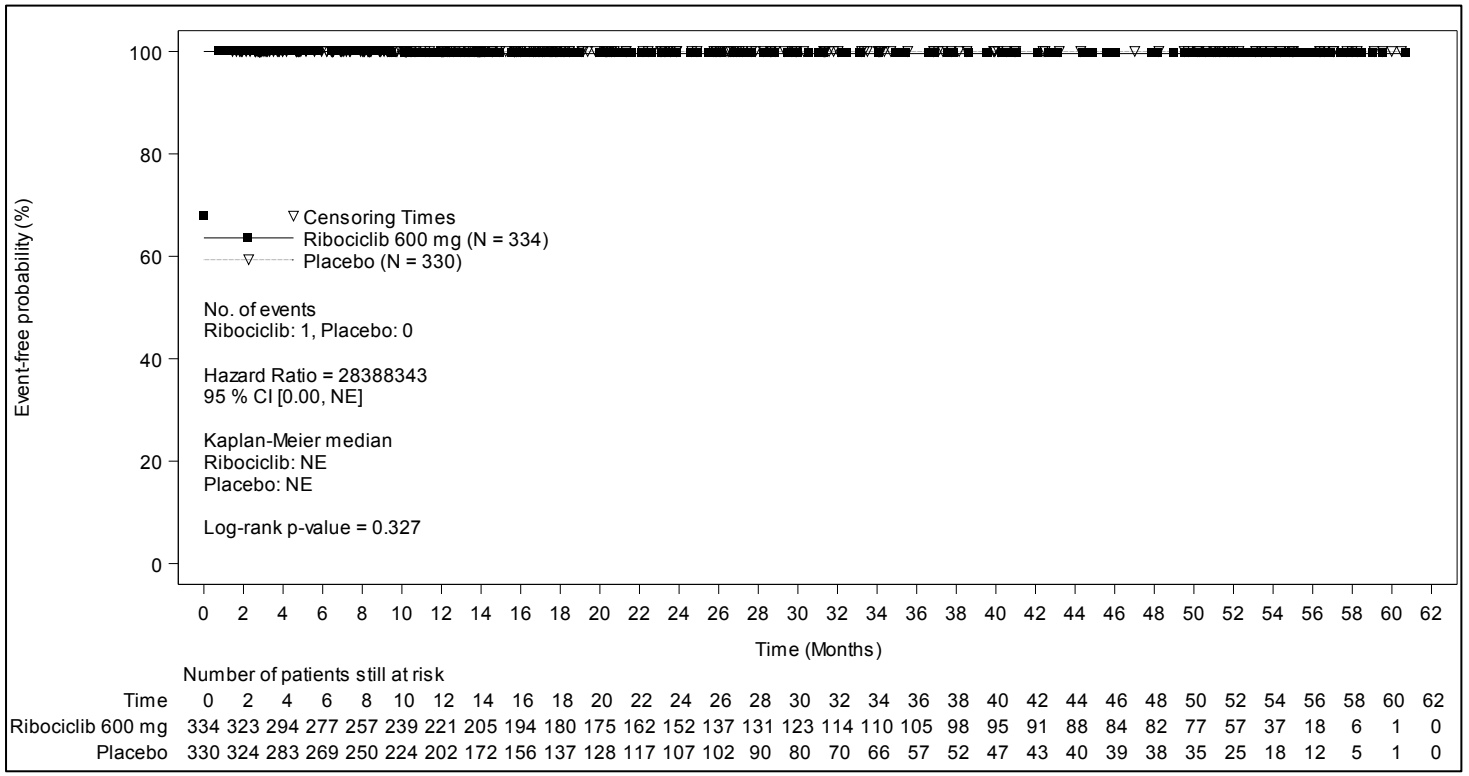
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_12.sas - 05SEP2019 03:15 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-12
Kaplan-Meier plot of time to adverse event leading to discontinuation by PT and treatment
Safety Set

Eye irritation

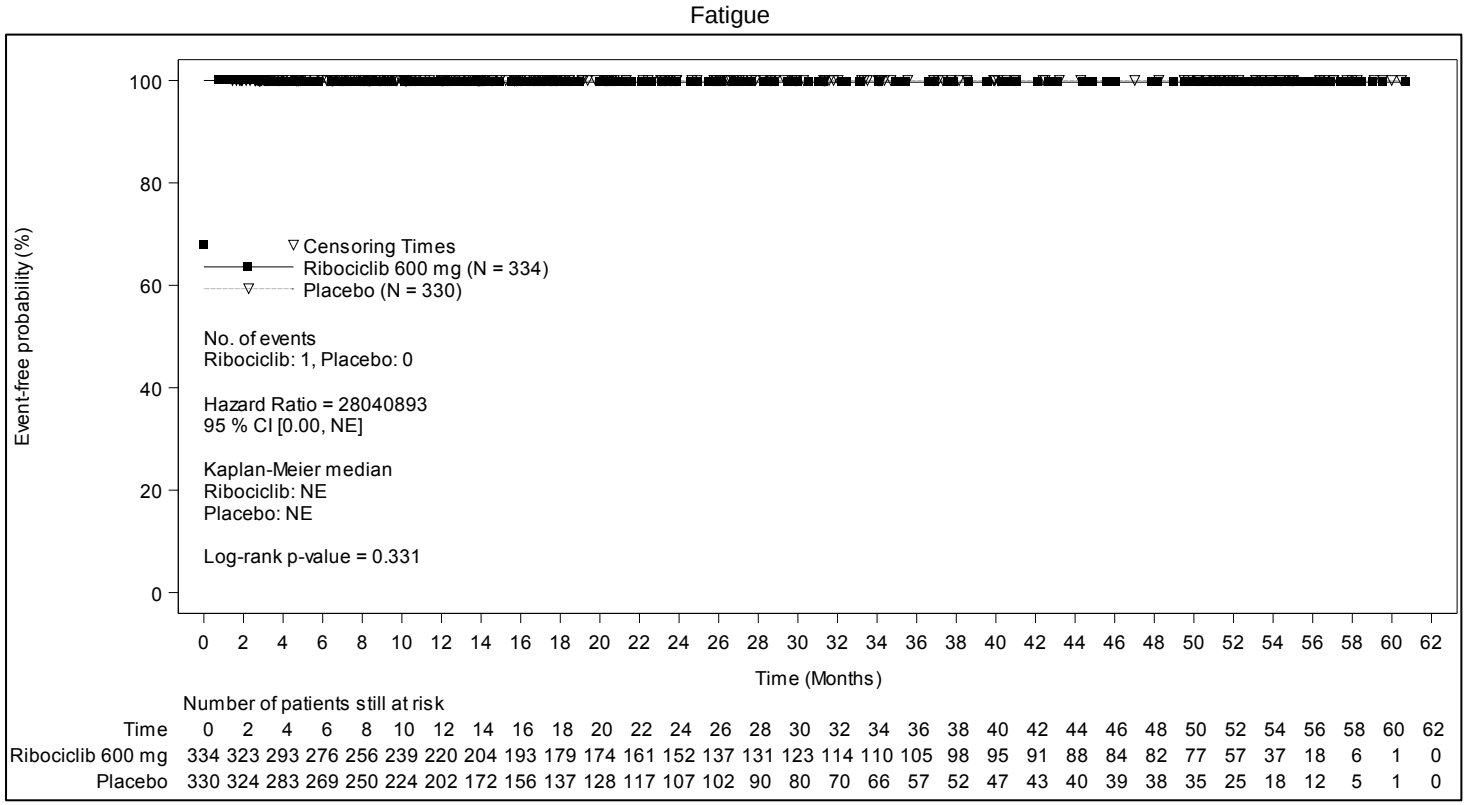


Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_12.sas - 05SEP2019 03:15 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-12
Kaplan-Meier plot of time to adverse event leading to discontinuation by PT and treatment
Safety Set



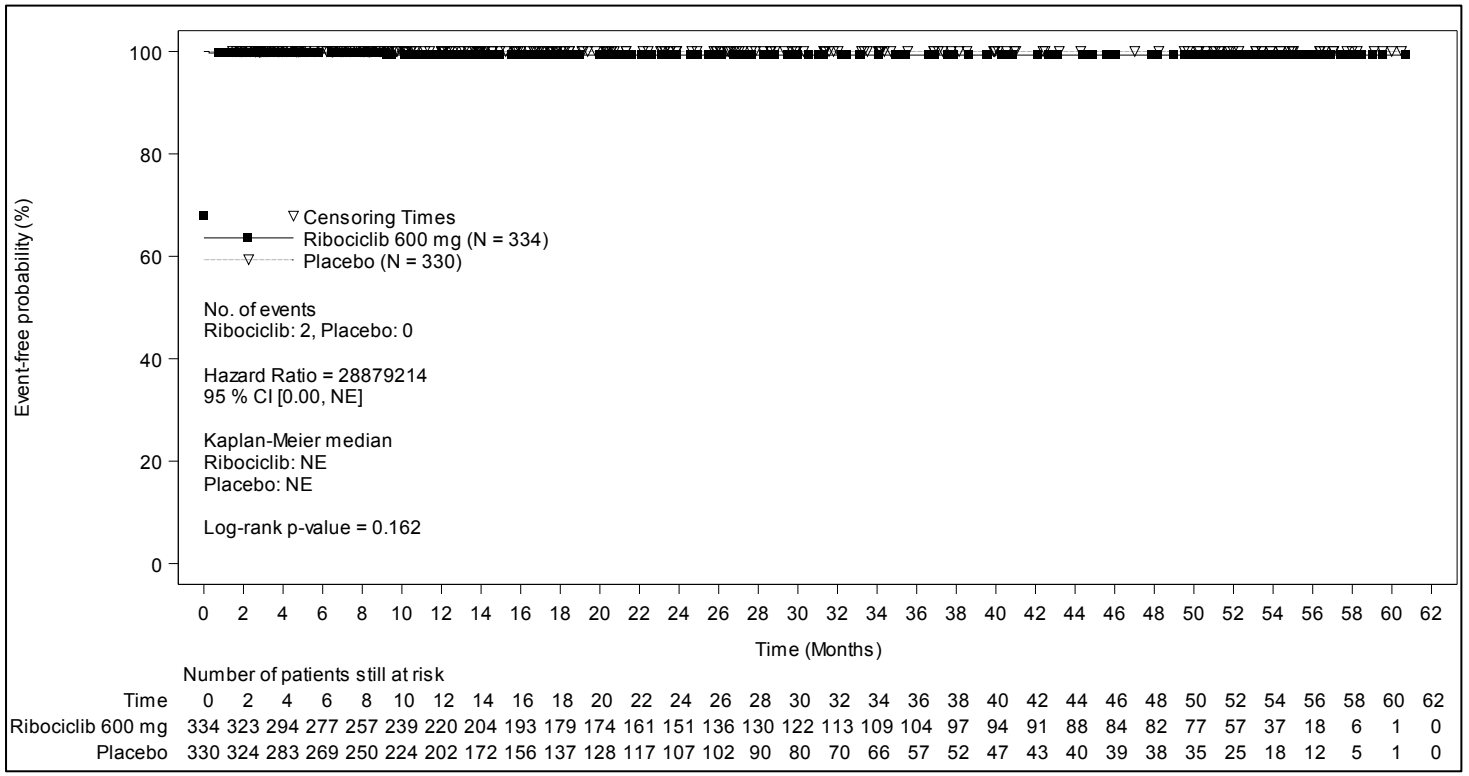
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_12.sas - 05SEP2019 03:15 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-12
Kaplan-Meier plot of time to adverse event leading to discontinuation by PT and treatment
Safety Set

Headache



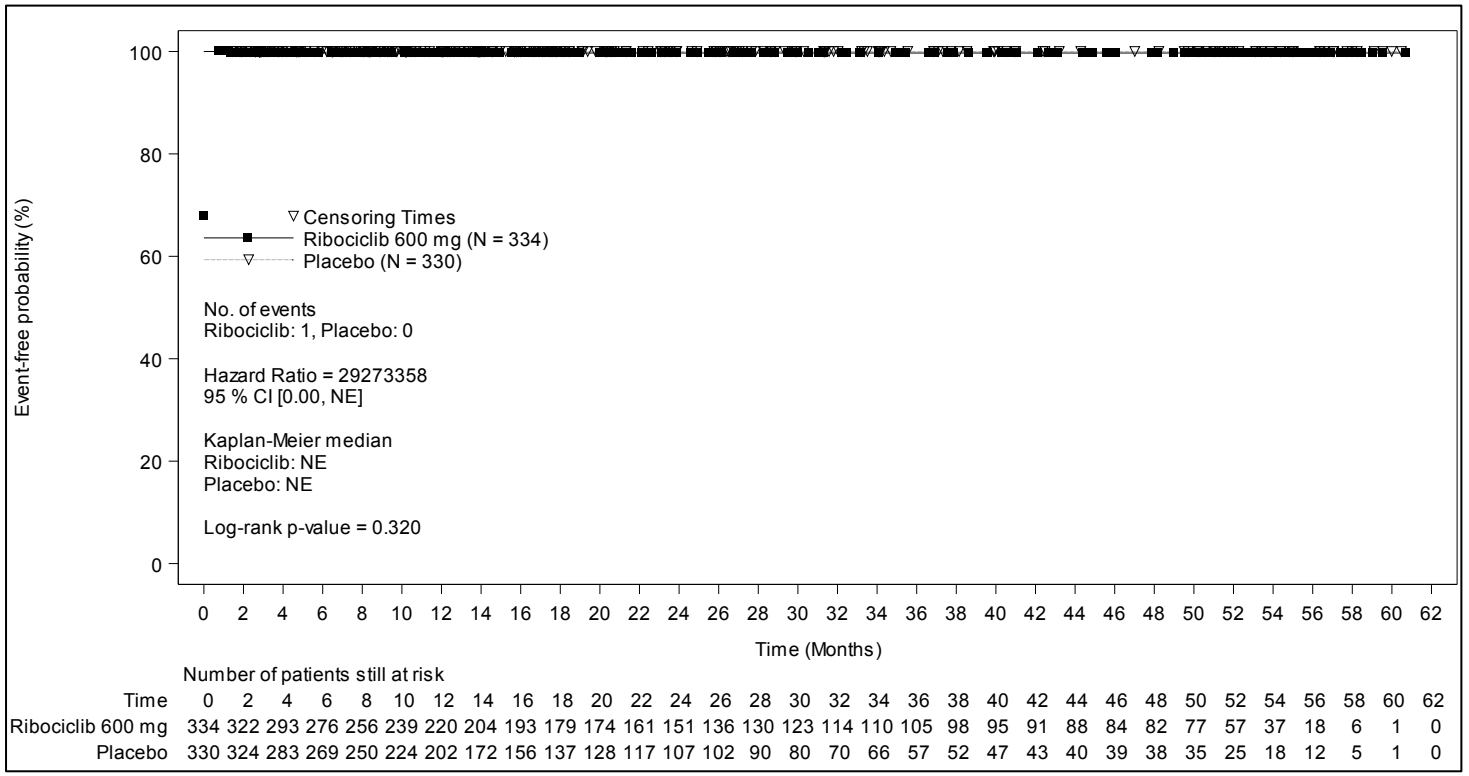
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_12.sas - 05SEP2019 03:15 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-12
Kaplan-Meier plot of time to adverse event leading to discontinuation by PT and treatment
Safety Set

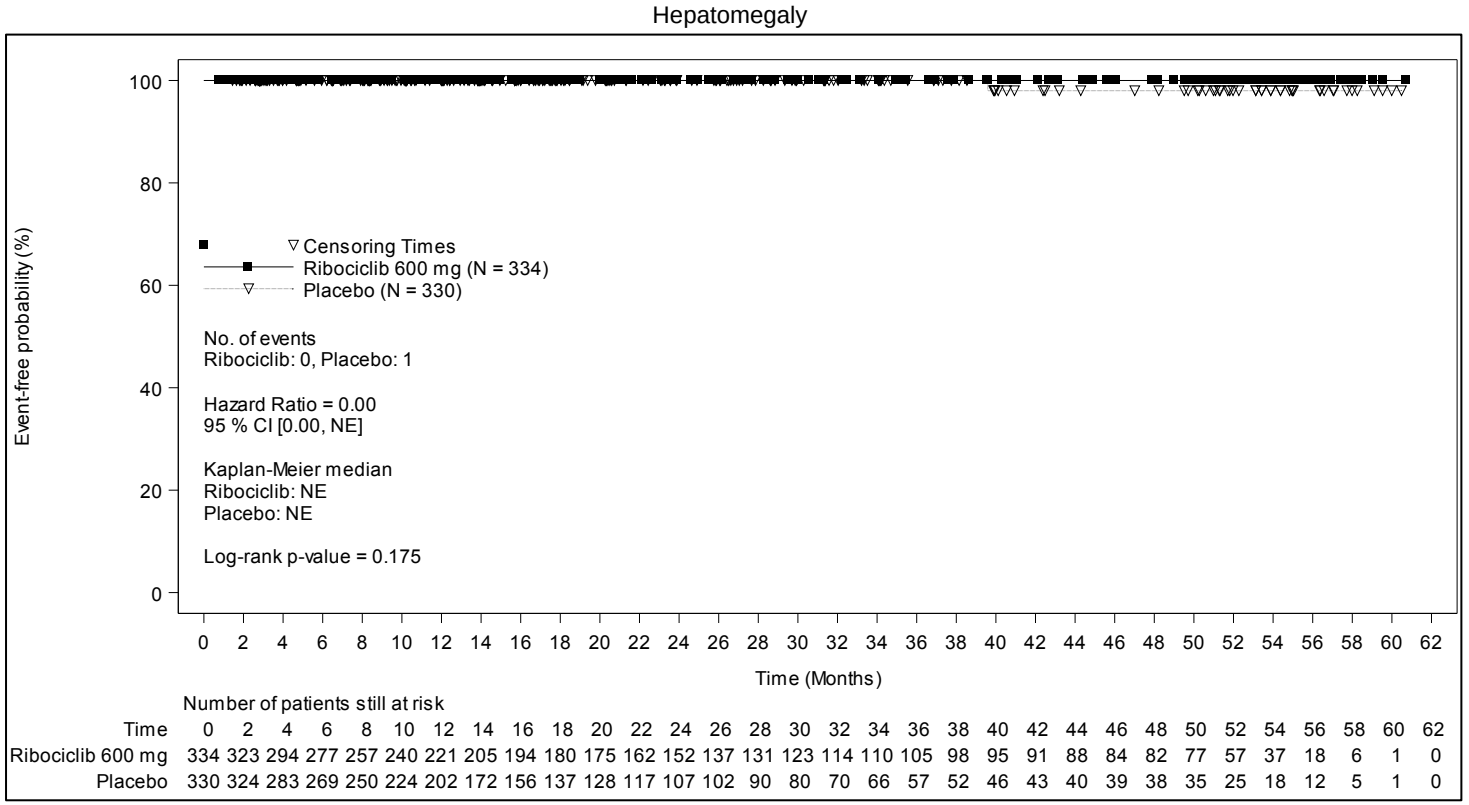
Hepatocellular injury



Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_12.sas - 05SEP2019 03:15 Final

Figure 4-12
Kaplan-Meier plot of time to adverse event leading to discontinuation by PT and treatment
Safety Set

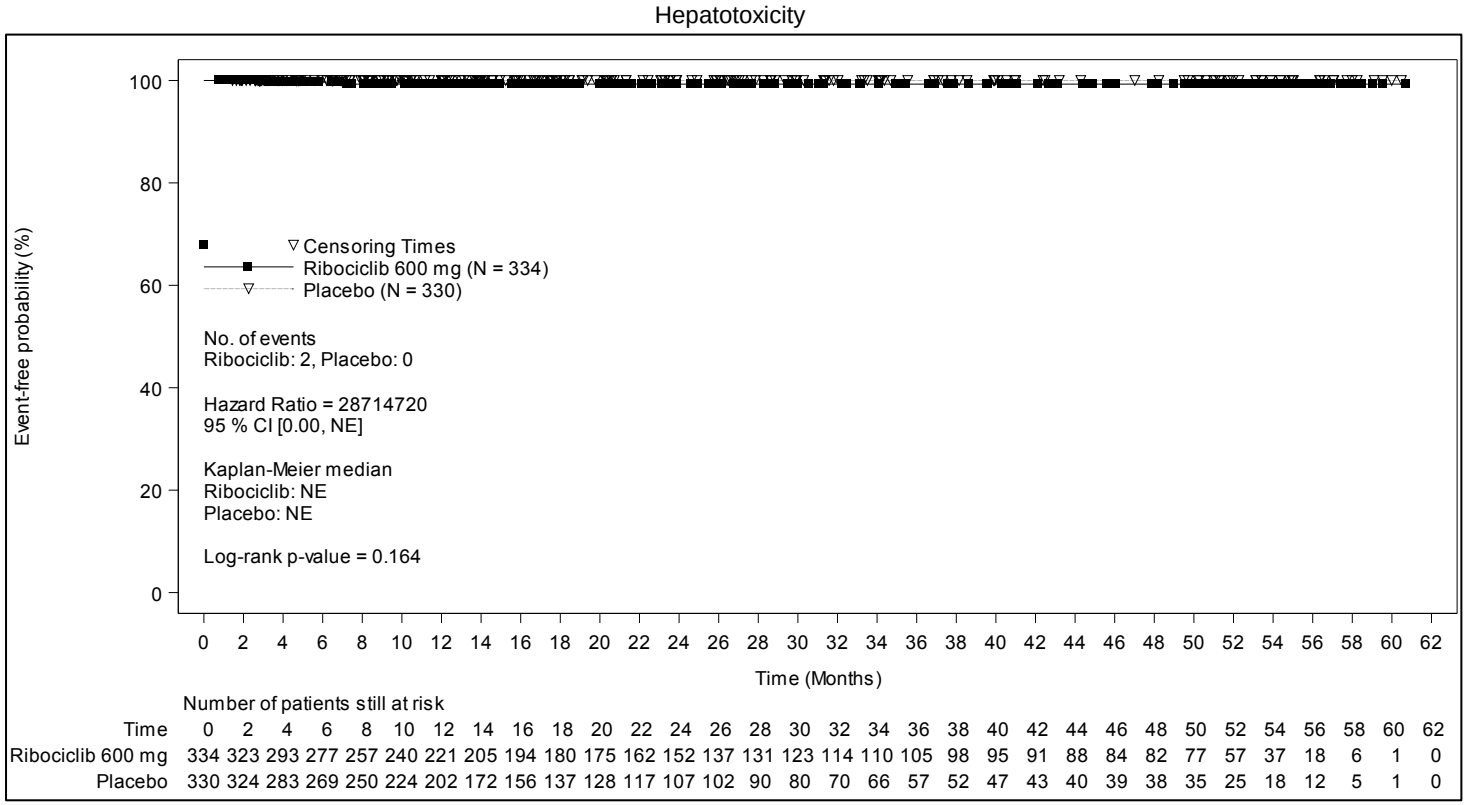


Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_12.sas - 05SEP2019 03:15 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-12
Kaplan-Meier plot of time to adverse event leading to discontinuation by PT and treatment
Safety Set

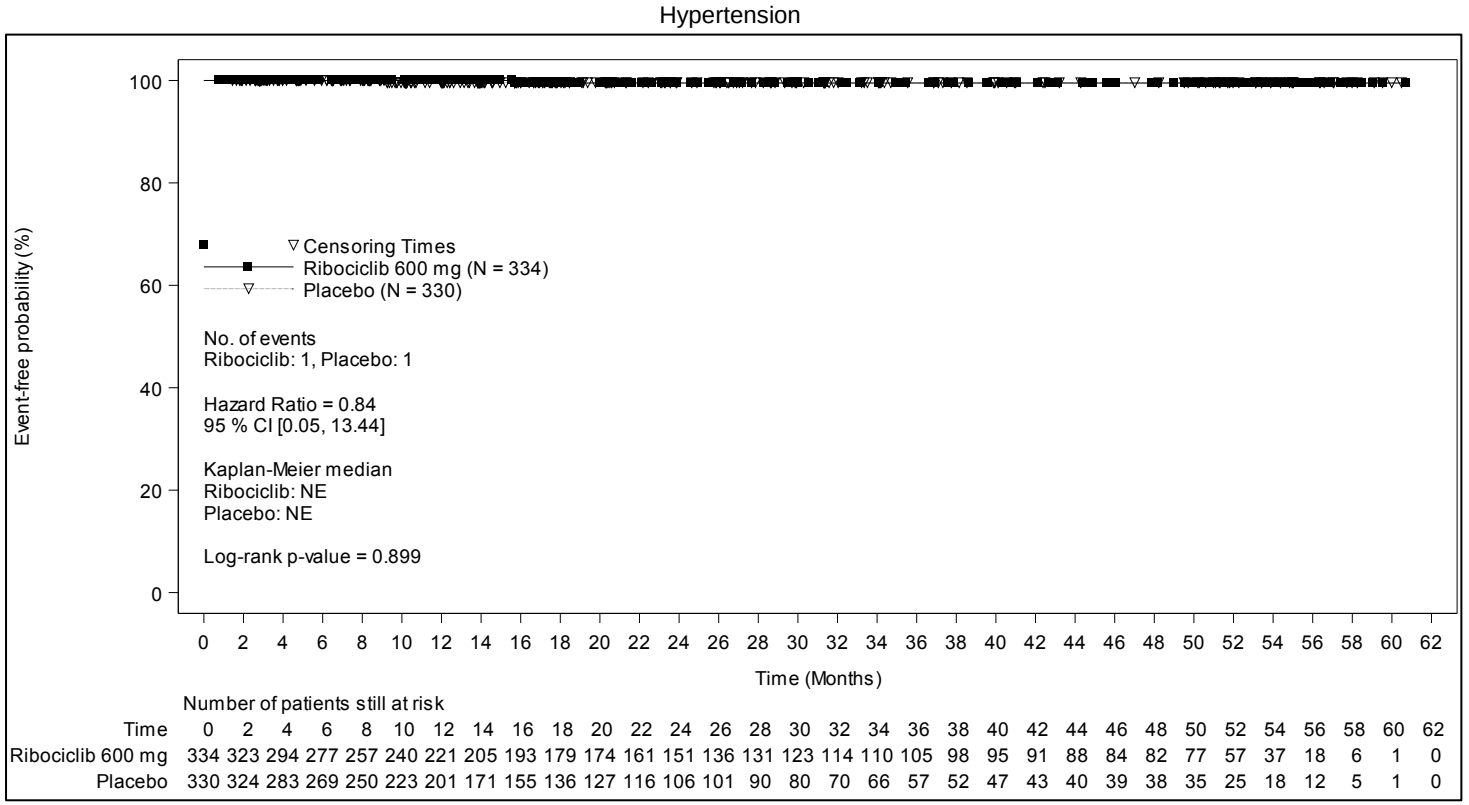


Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_12.sas - 05SEP2019 03:15 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-12
Kaplan-Meier plot of time to adverse event leading to discontinuation by PT and treatment
Safety Set

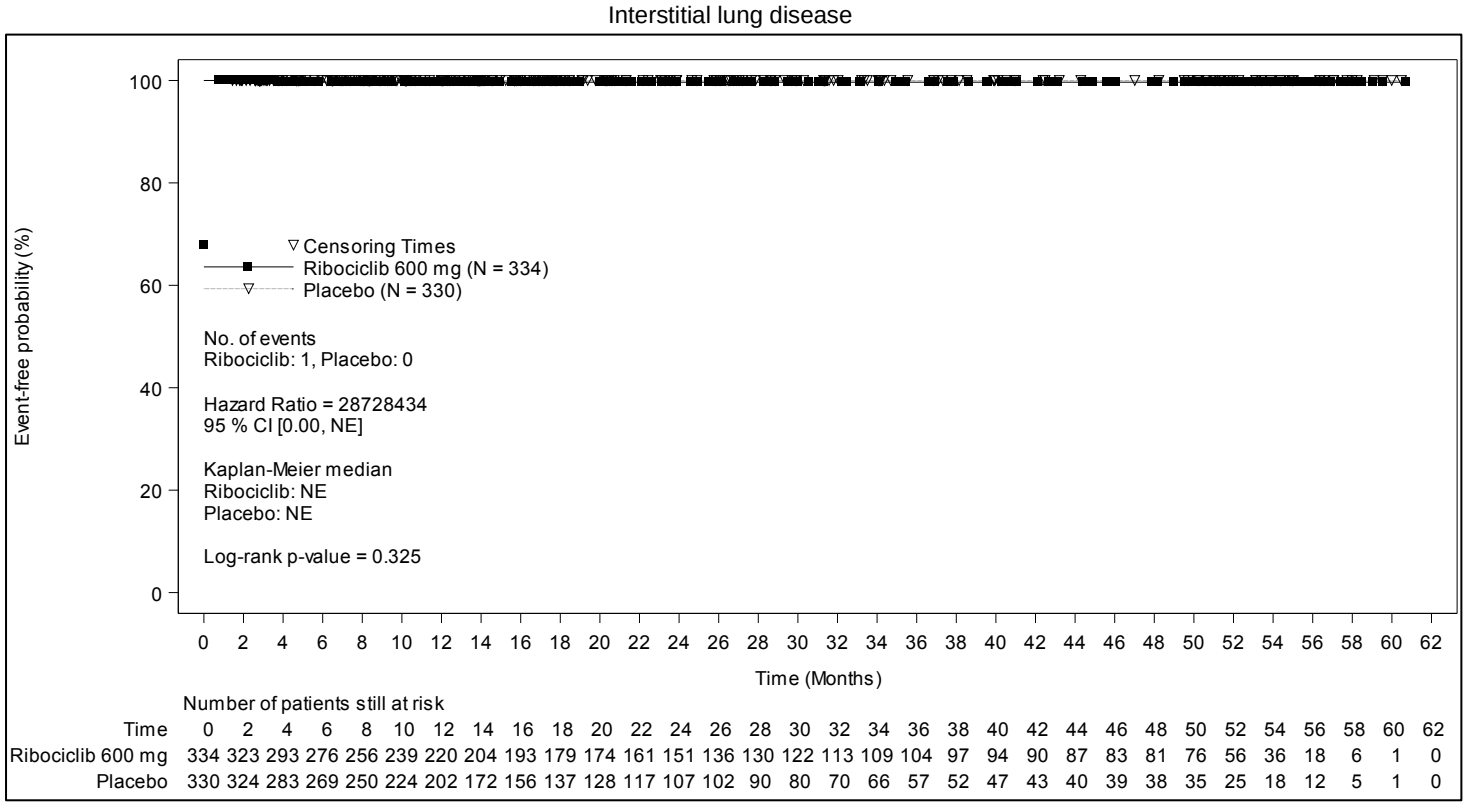


Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_12.sas - 05SEP2019 03:15 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-12
Kaplan-Meier plot of time to adverse event leading to discontinuation by PT and treatment
Safety Set



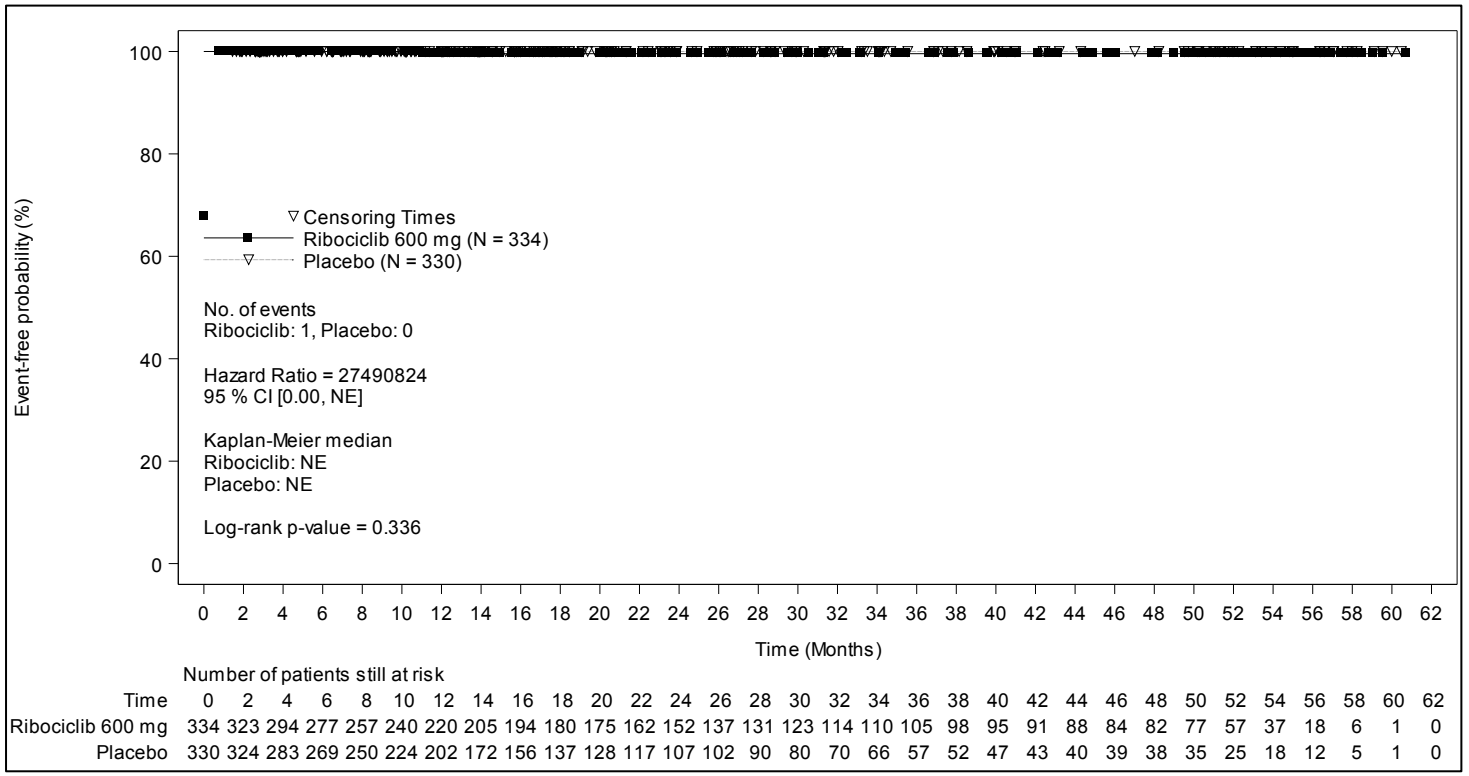
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_12.sas - 05SEP2019 03:15 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-12
Kaplan-Meier plot of time to adverse event leading to discontinuation by PT and treatment
Safety Set

Joint stiffness



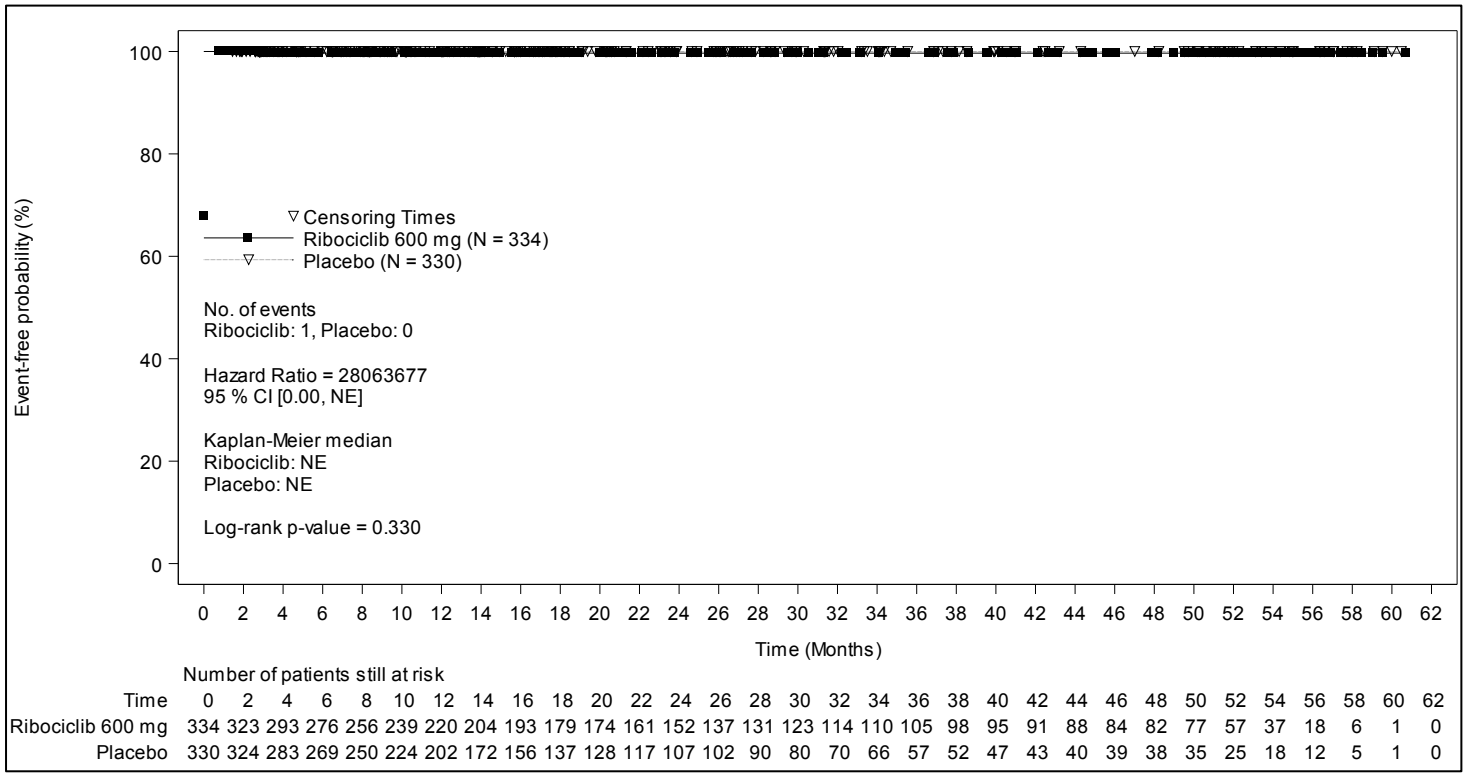
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_12.sas - 05SEP2019 03:15 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-12
Kaplan-Meier plot of time to adverse event leading to discontinuation by PT and treatment
Safety Set

Lacrimation increased



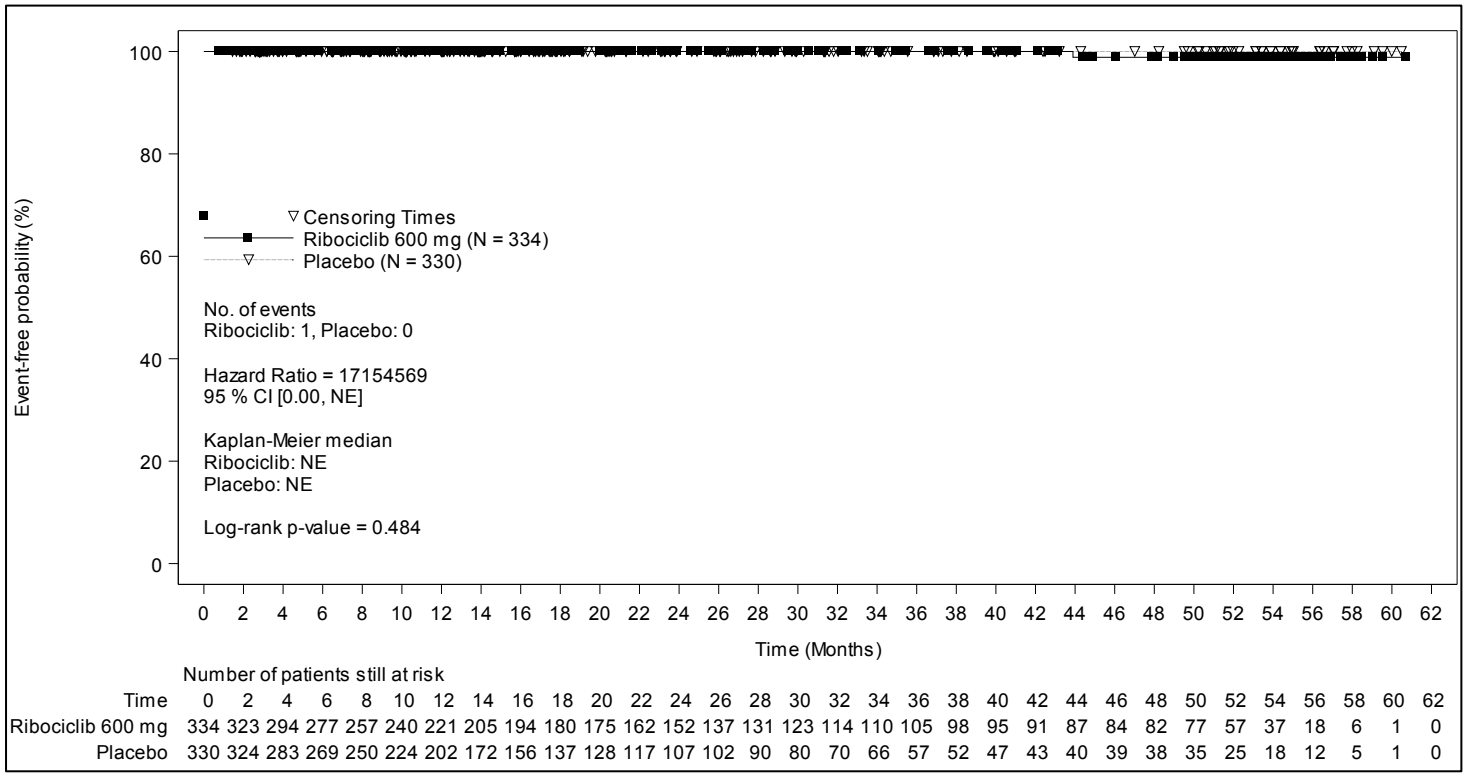
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_12.sas - 05SEP2019 03:15 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-12
Kaplan-Meier plot of time to adverse event leading to discontinuation by PT and treatment
Safety Set

Laryngeal squamous cell carcinoma



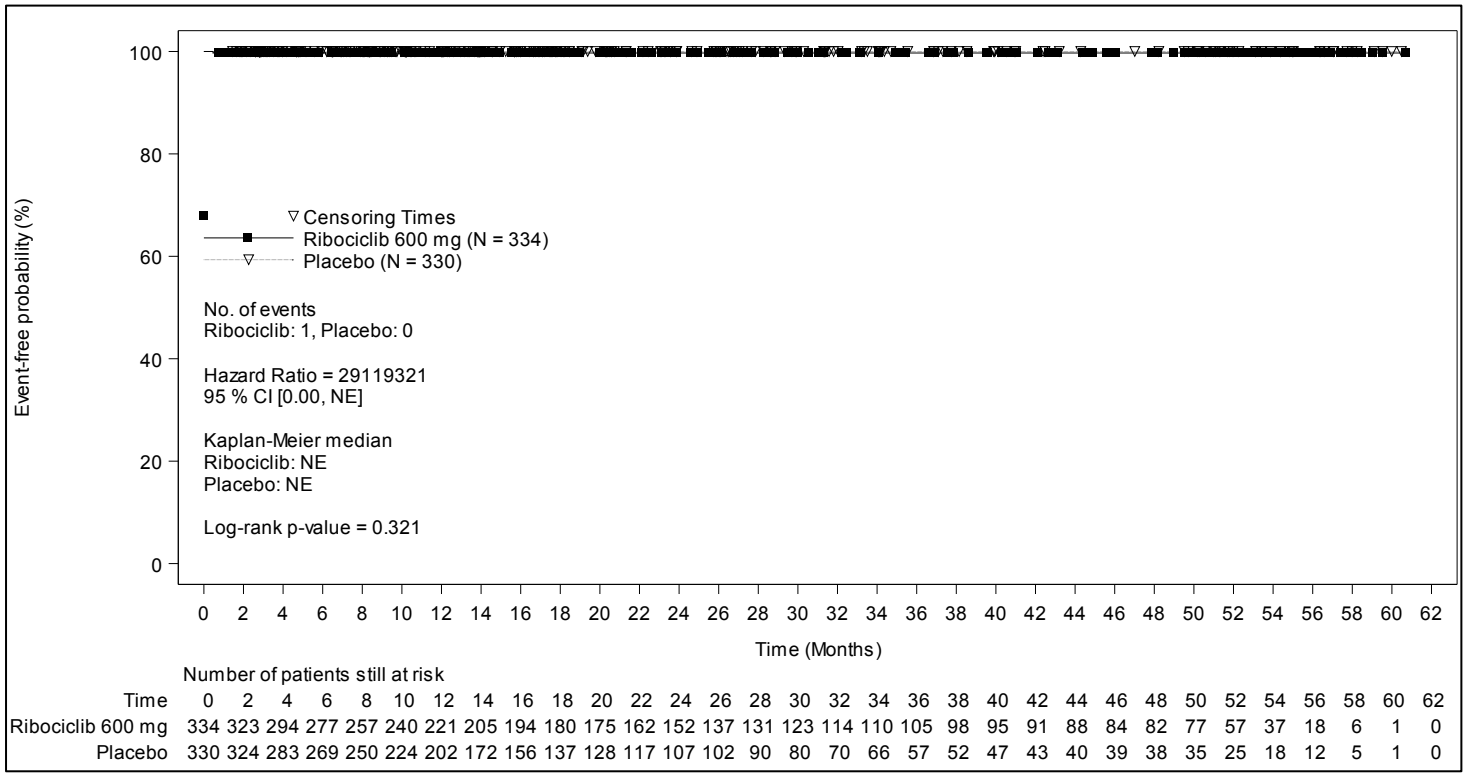
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_12.sas - 05SEP2019 03:15 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-12
Kaplan-Meier plot of time to adverse event leading to discontinuation by PT and treatment
Safety Set

Leukopenia



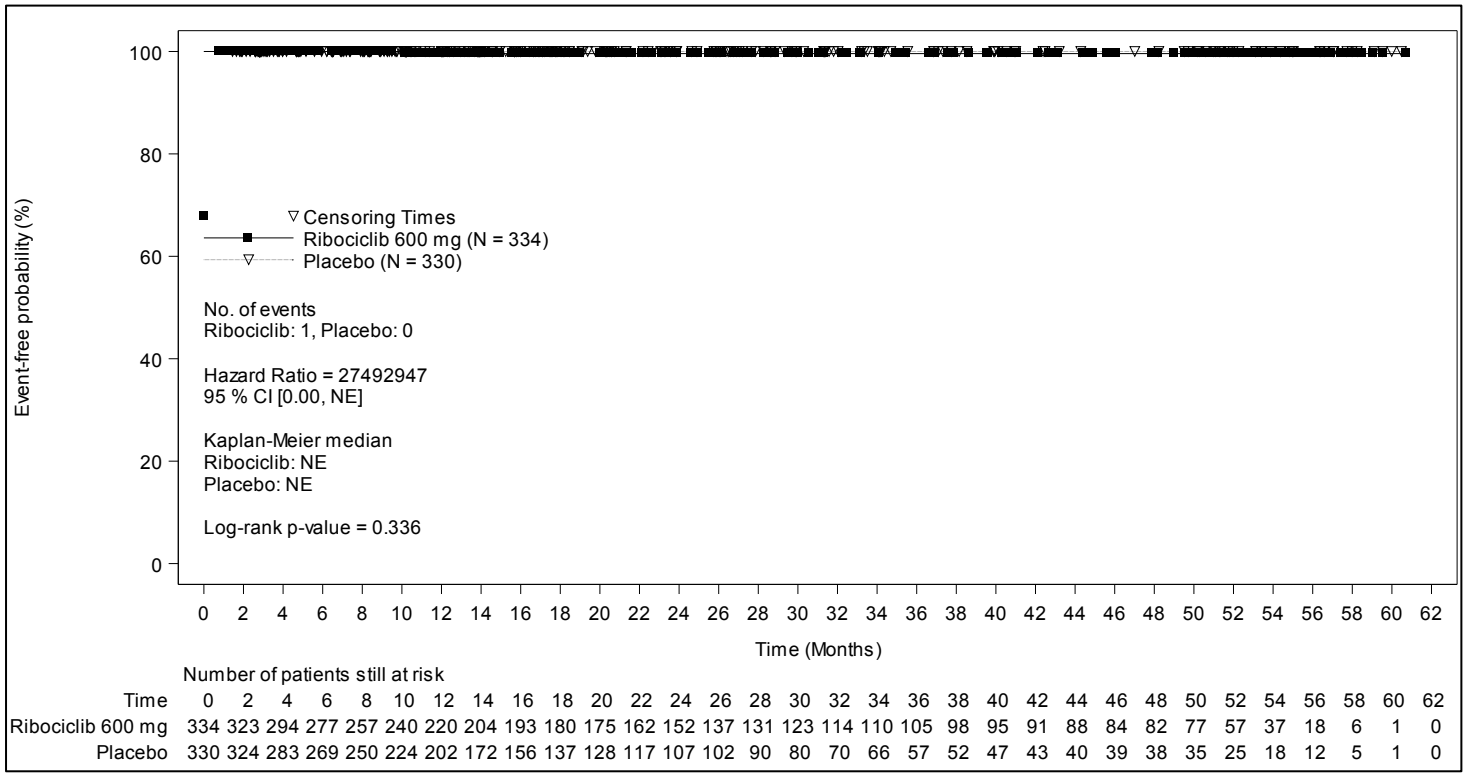
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_12.sas - 05SEP2019 03:15 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-12
Kaplan-Meier plot of time to adverse event leading to discontinuation by PT and treatment
Safety Set

Lung infiltration



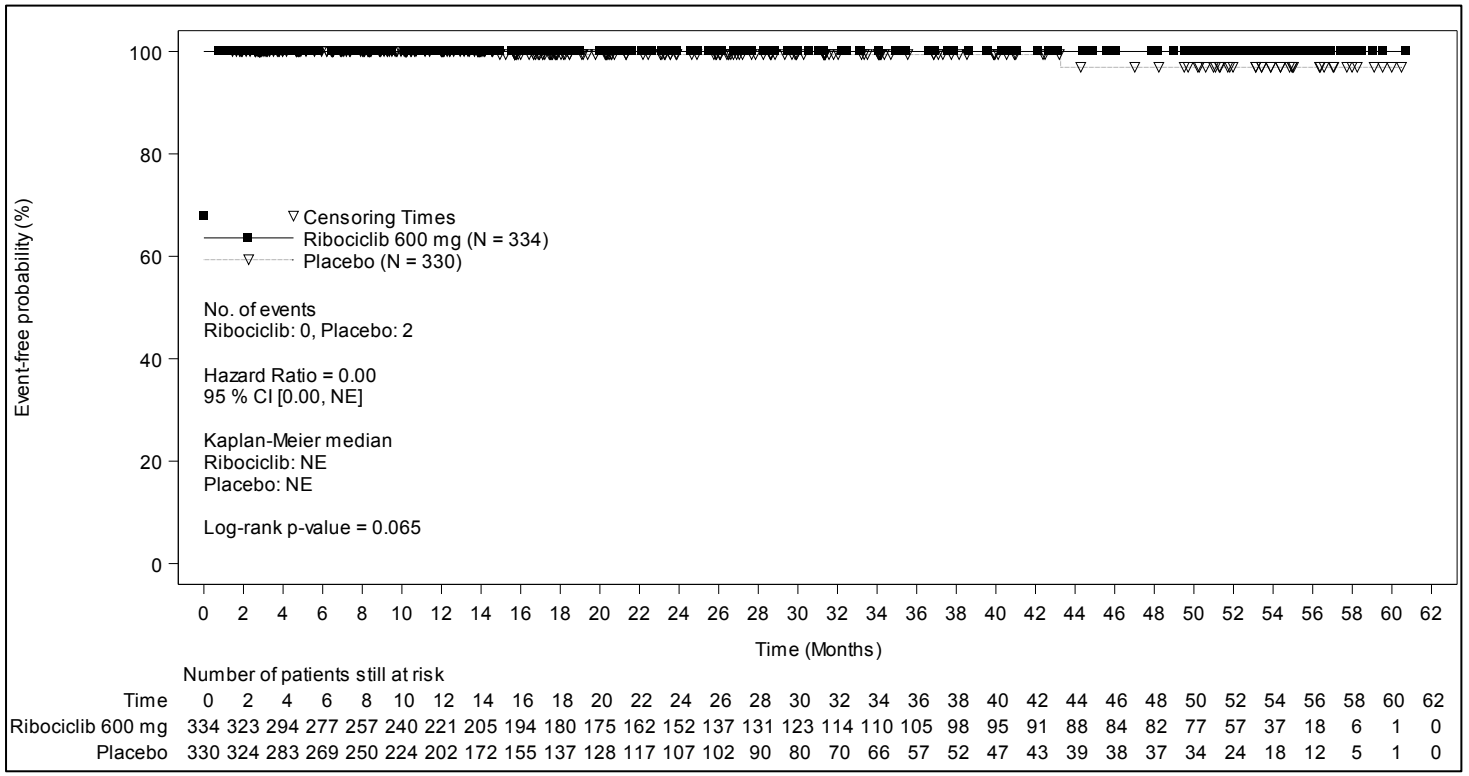
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_12.sas - 05SEP2019 03:15 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-12
Kaplan-Meier plot of time to adverse event leading to discontinuation by PT and treatment
Safety Set

Musculoskeletal pain



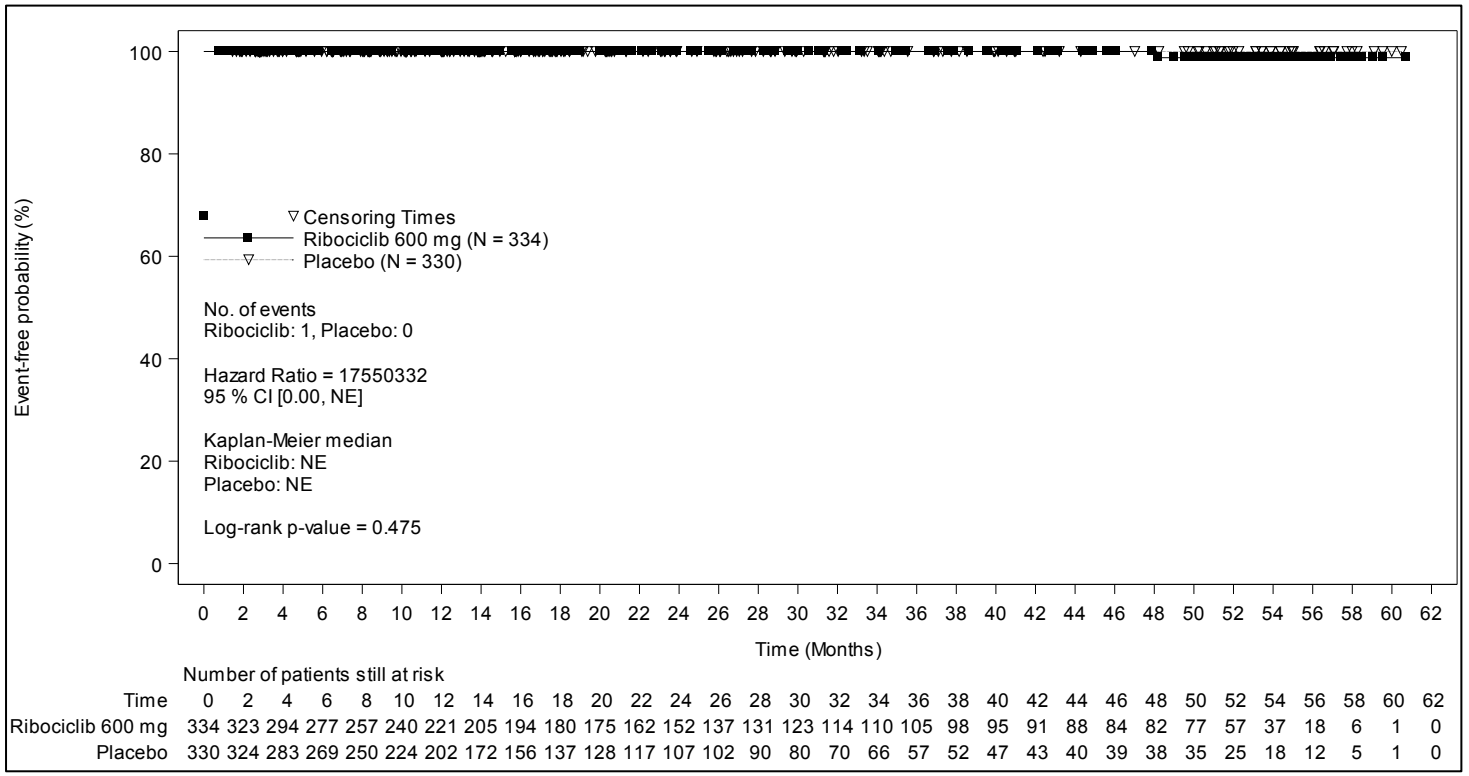
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_12.sas - 05SEP2019 03:15 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-12
Kaplan-Meier plot of time to adverse event leading to discontinuation by PT and treatment
Safety Set

Myocardial infarction



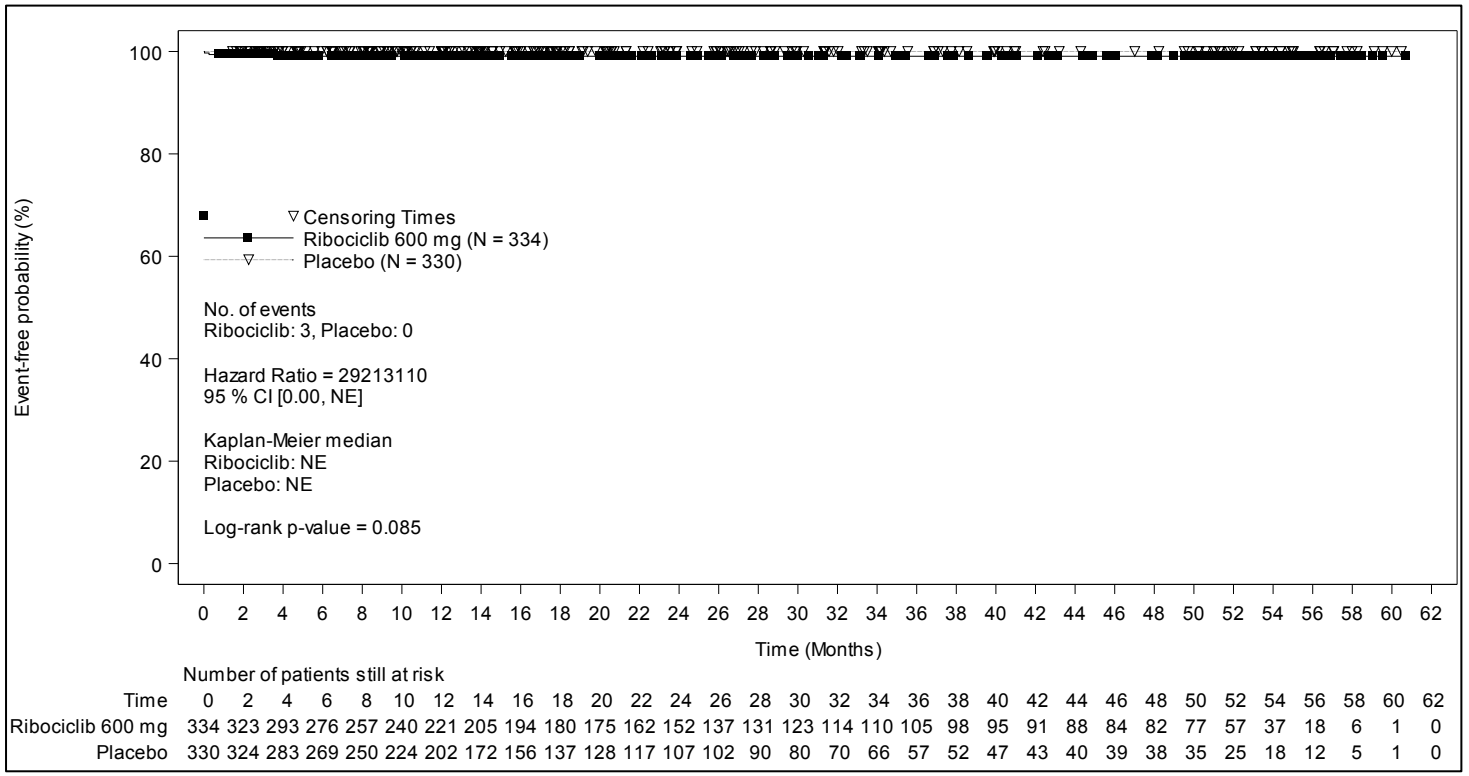
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_12.sas - 05SEP2019 03:15 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-12
Kaplan-Meier plot of time to adverse event leading to discontinuation by PT and treatment
Safety Set

Nausea

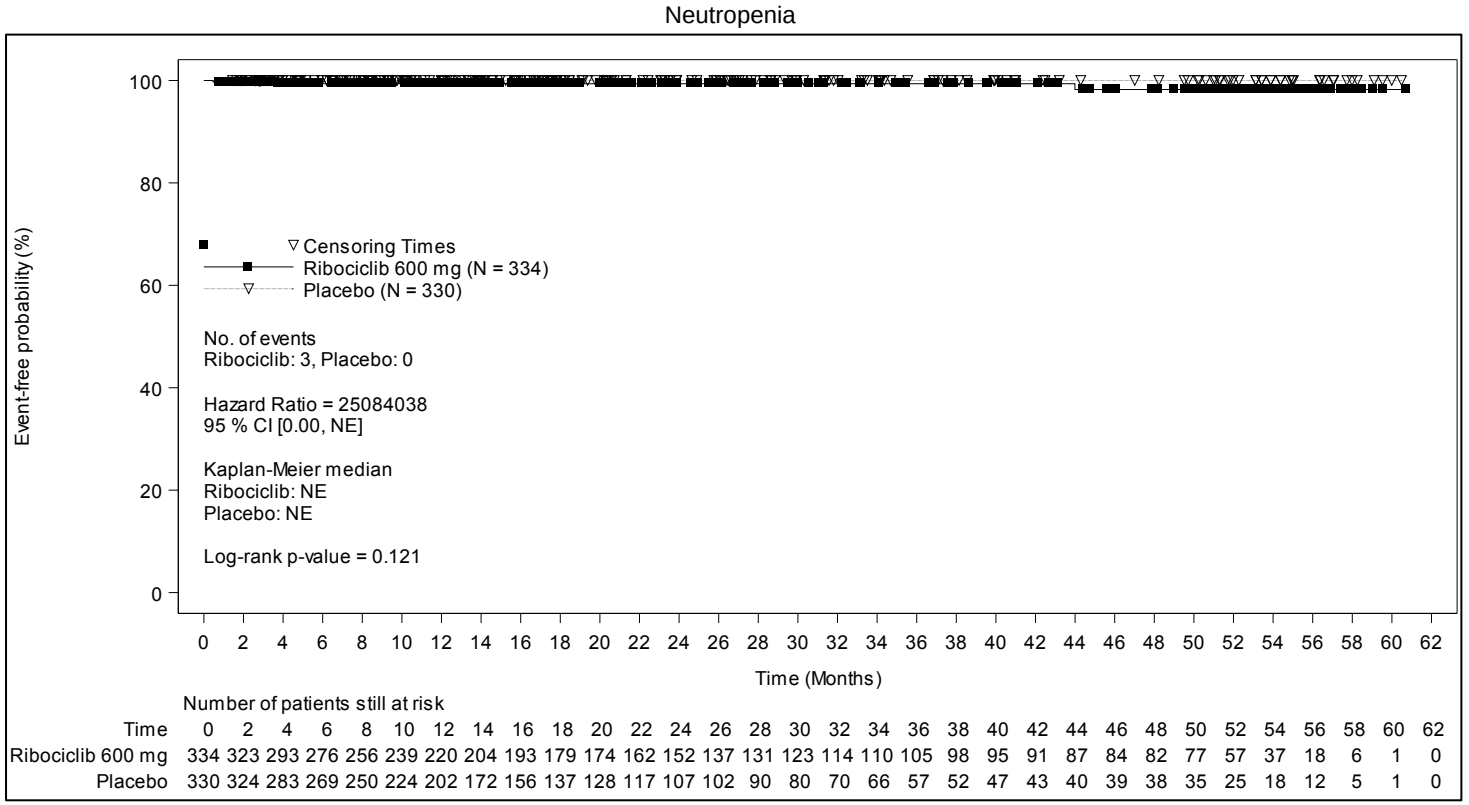


Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_12.sas - 05SEP2019 03:15 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-12
Kaplan-Meier plot of time to adverse event leading to discontinuation by PT and treatment
Safety Set



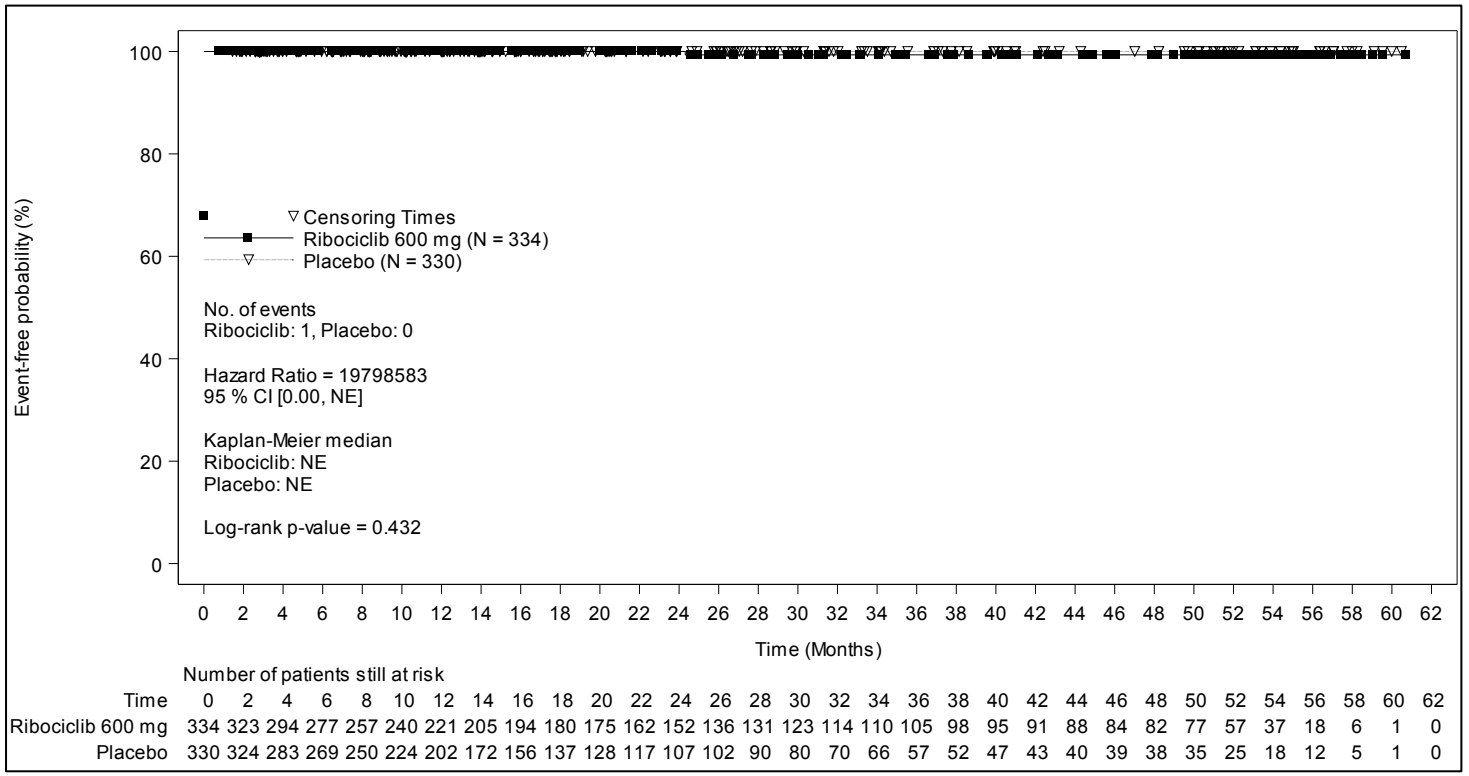
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_12.sas - 05SEP2019 03:15 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-12
Kaplan-Meier plot of time to adverse event leading to discontinuation by PT and treatment
Safety Set

Non-small cell lung cancer



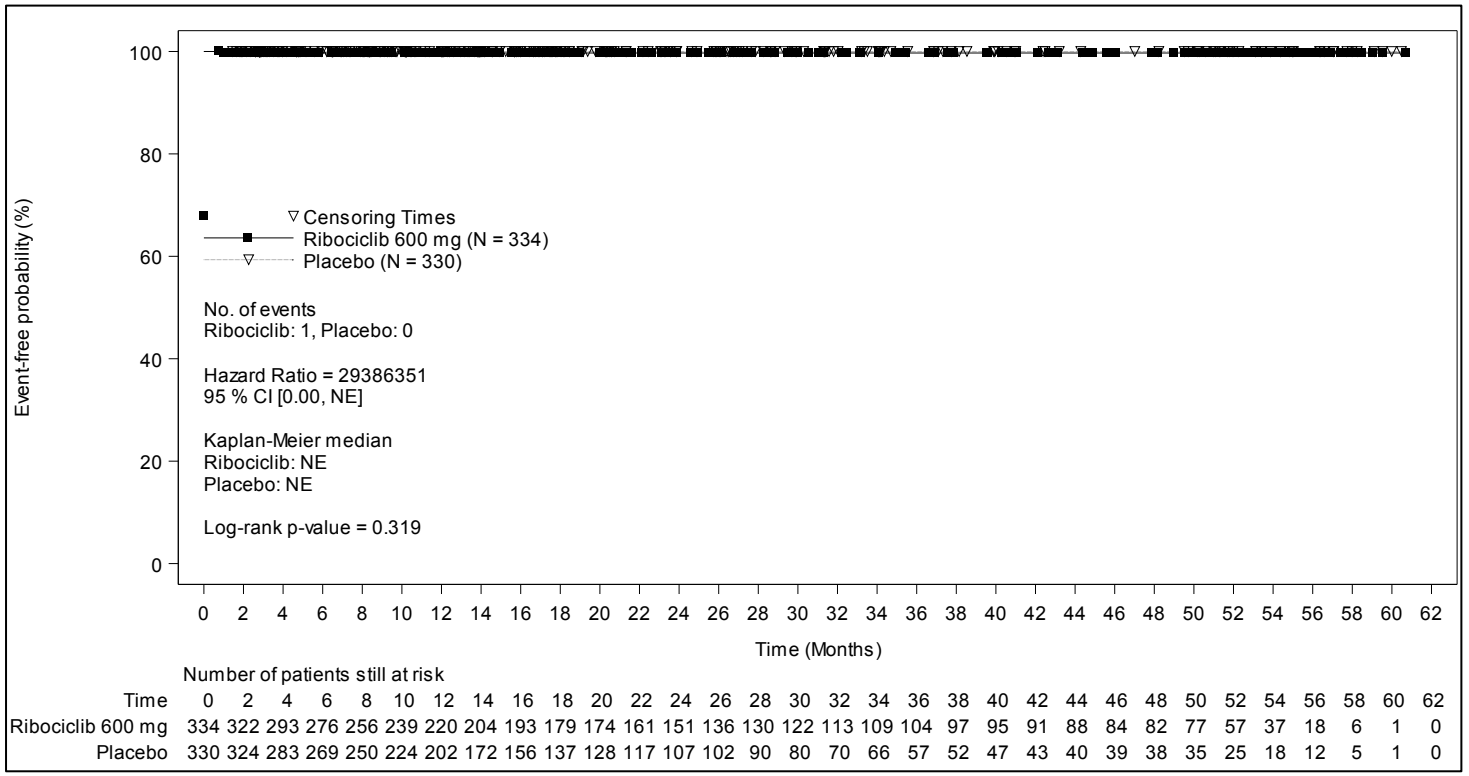
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_12.sas - 05SEP2019 03:15 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-12
Kaplan-Meier plot of time to adverse event leading to discontinuation by PT and treatment
Safety Set

Pericardial effusion

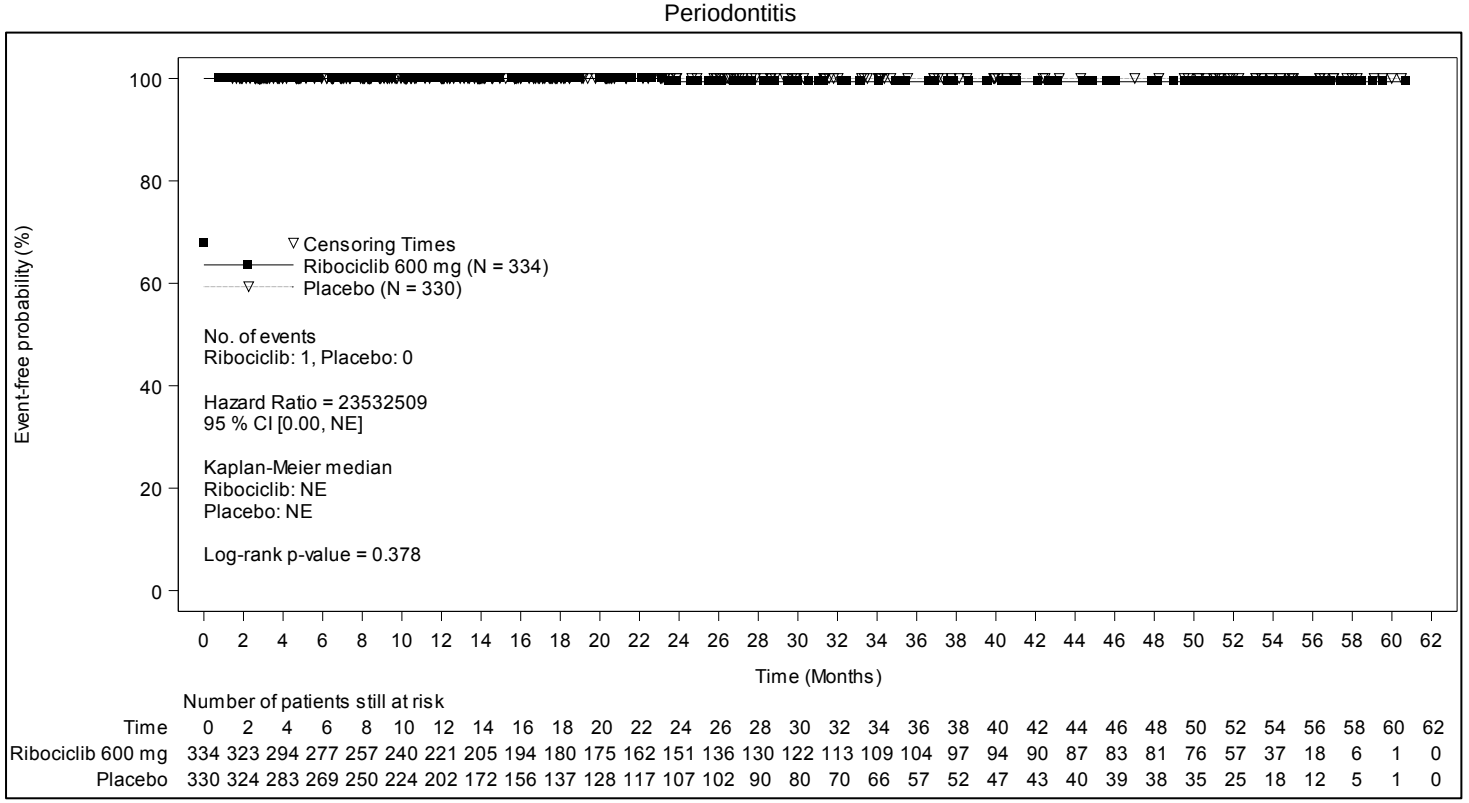


Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_12.sas - 05SEP2019 03:15 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-12
Kaplan-Meier plot of time to adverse event leading to discontinuation by PT and treatment
Safety Set



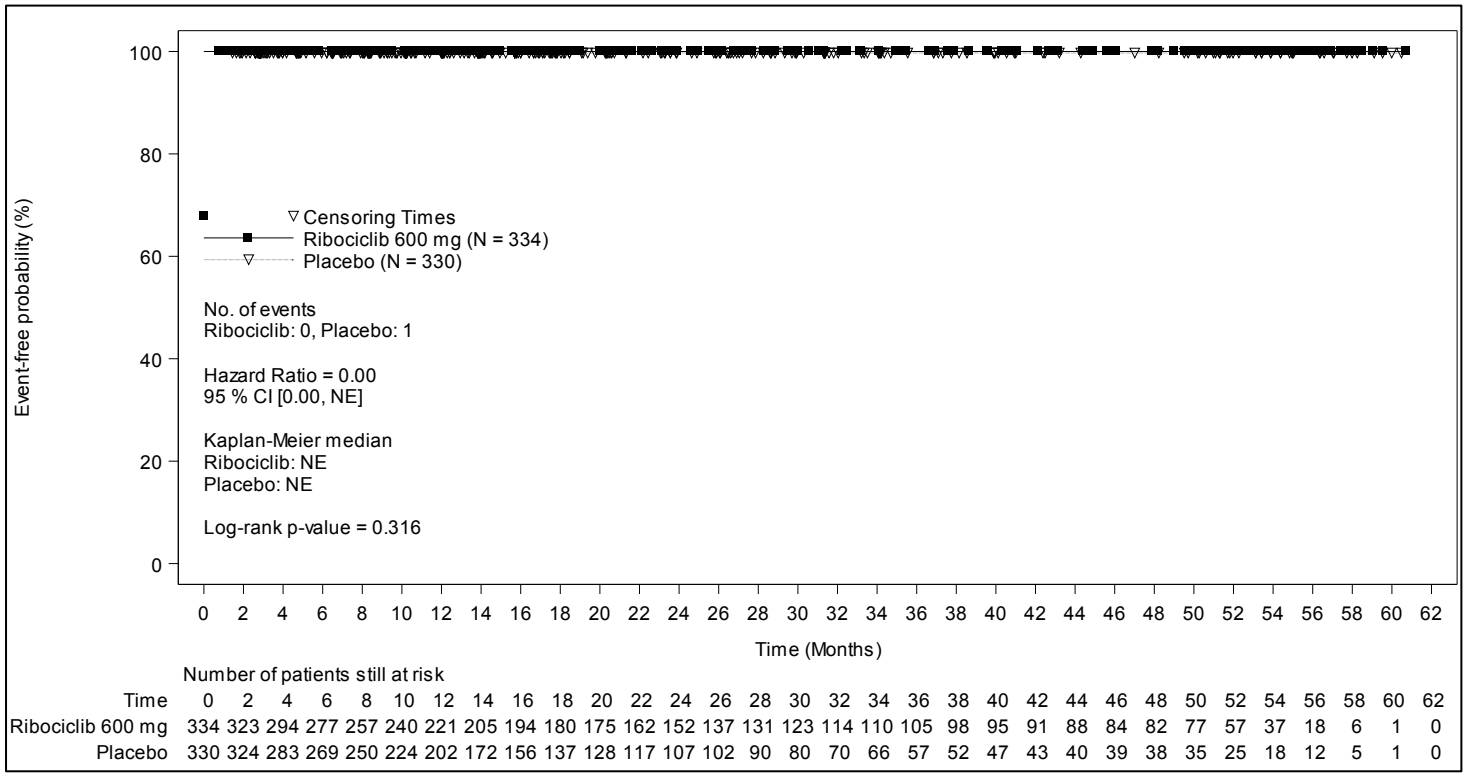
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_12.sas - 05SEP2019 03:15 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-12
Kaplan-Meier plot of time to adverse event leading to discontinuation by PT and treatment
Safety Set

Pleural effusion



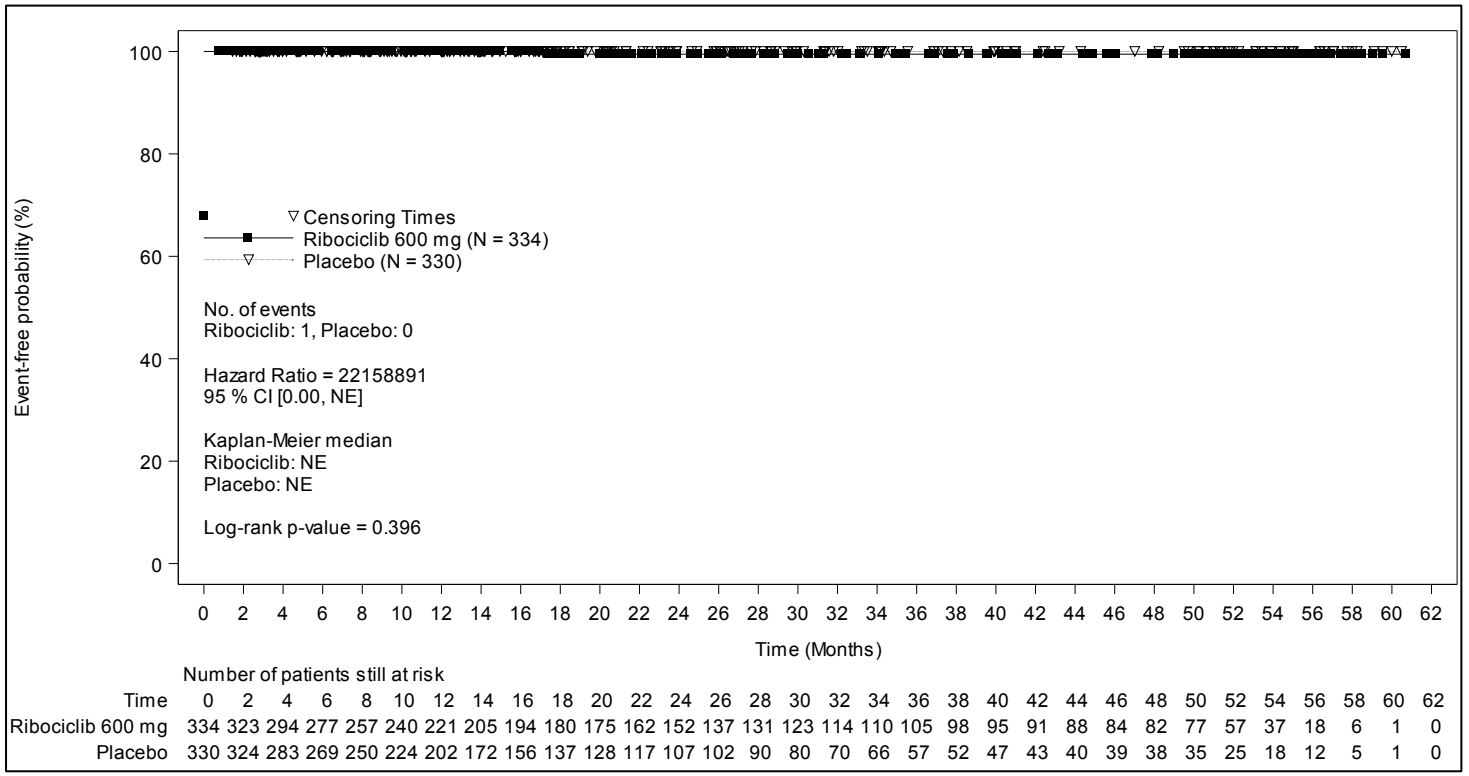
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_12.sas - 05SEP2019 03:15 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-12
Kaplan-Meier plot of time to adverse event leading to discontinuation by PT and treatment
Safety Set

Pneumonia

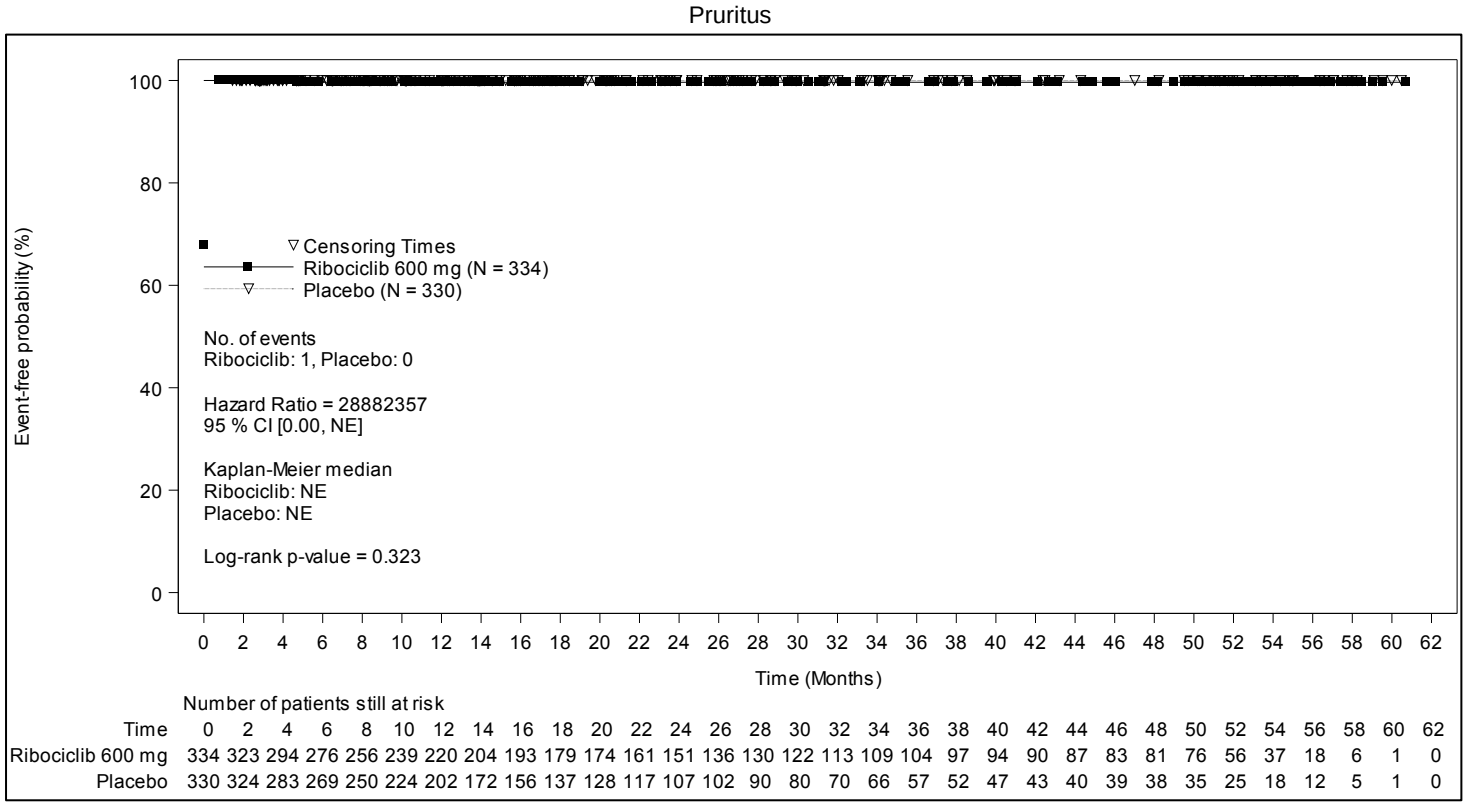


Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_12.sas - 05SEP2019 03:15 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-12
Kaplan-Meier plot of time to adverse event leading to discontinuation by PT and treatment
Safety Set



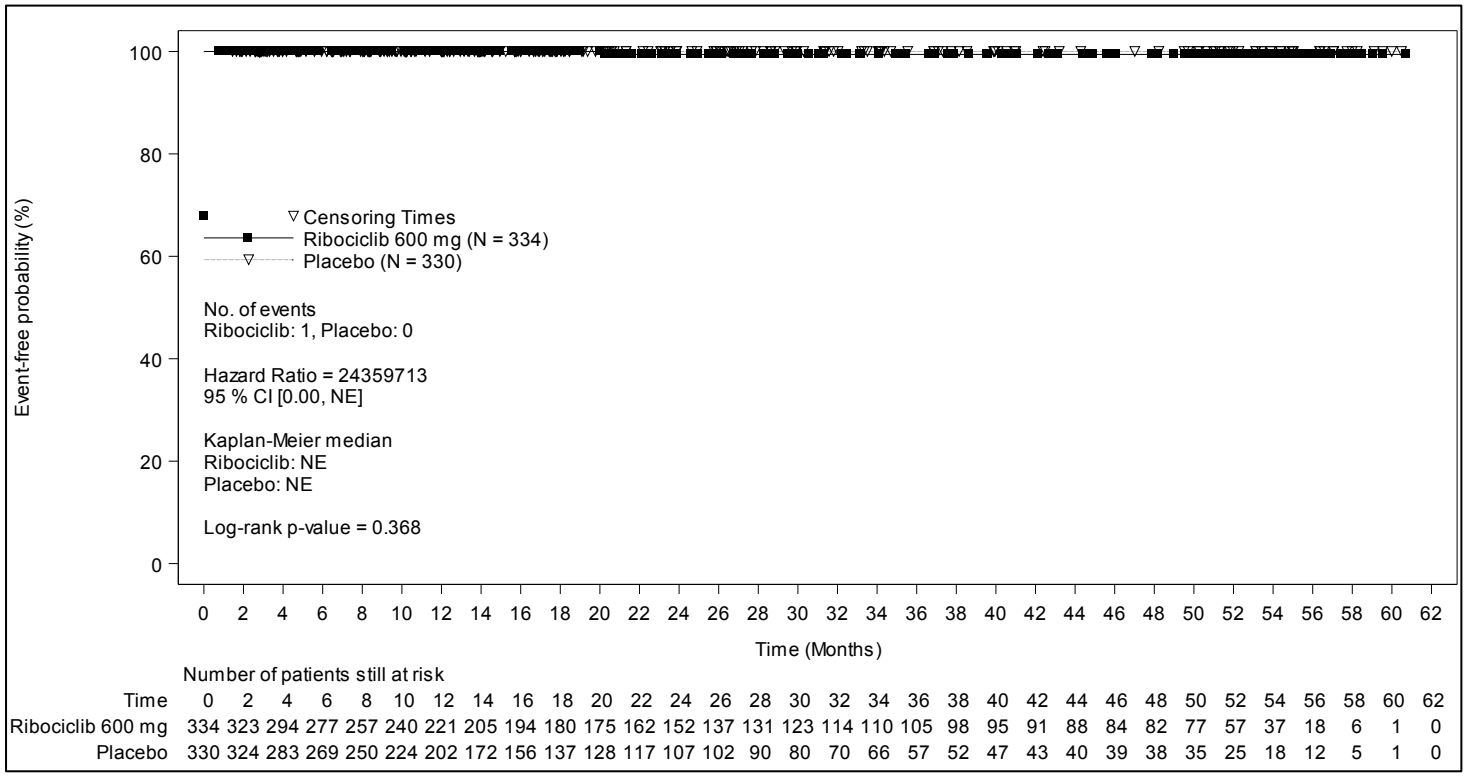
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_12.sas - 05SEP2019 03:15 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-12
Kaplan-Meier plot of time to adverse event leading to discontinuation by PT and treatment
Safety Set

Pulmonary embolism

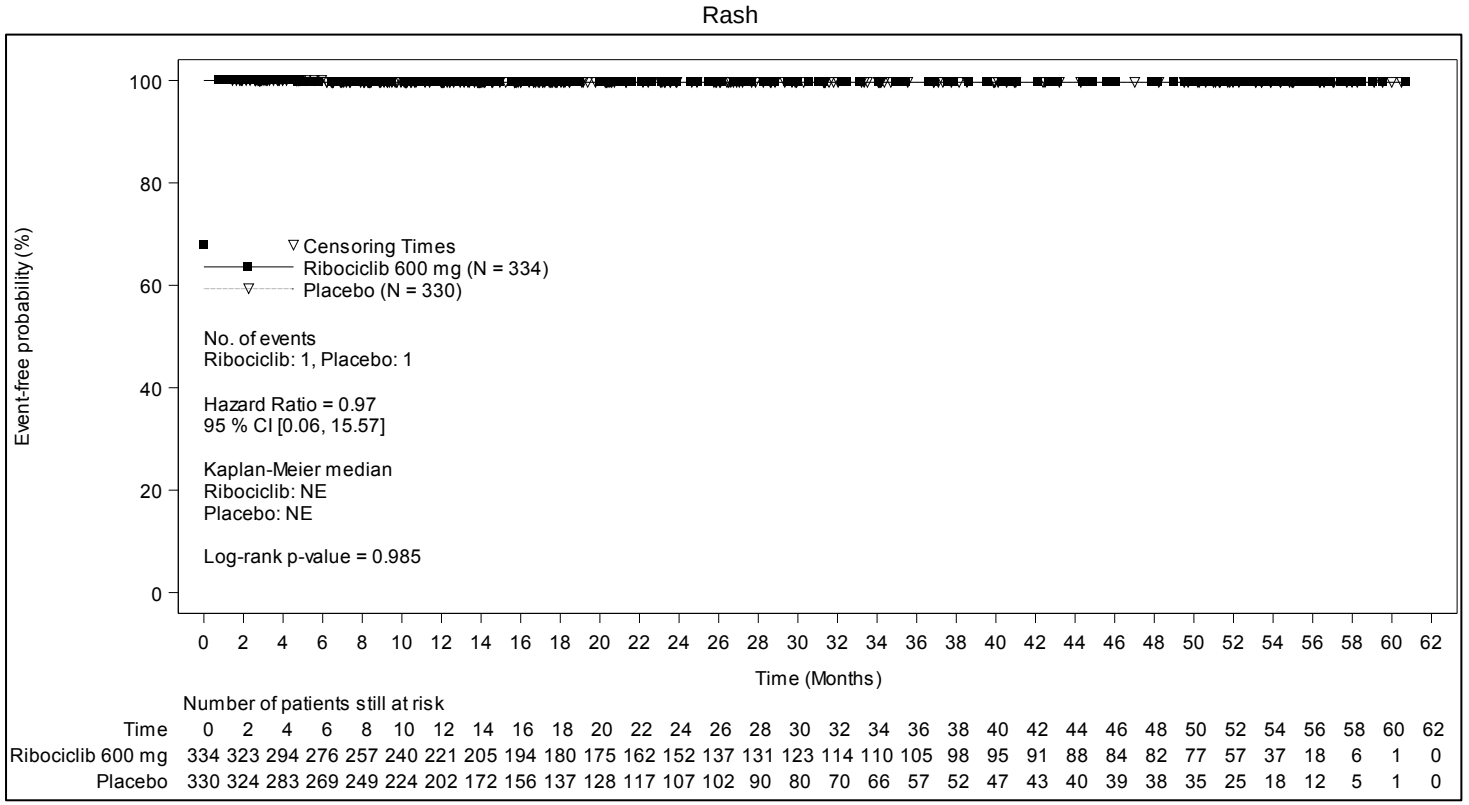


Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_12.sas - 05SEP2019 03:15 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-12
Kaplan-Meier plot of time to adverse event leading to discontinuation by PT and treatment
Safety Set



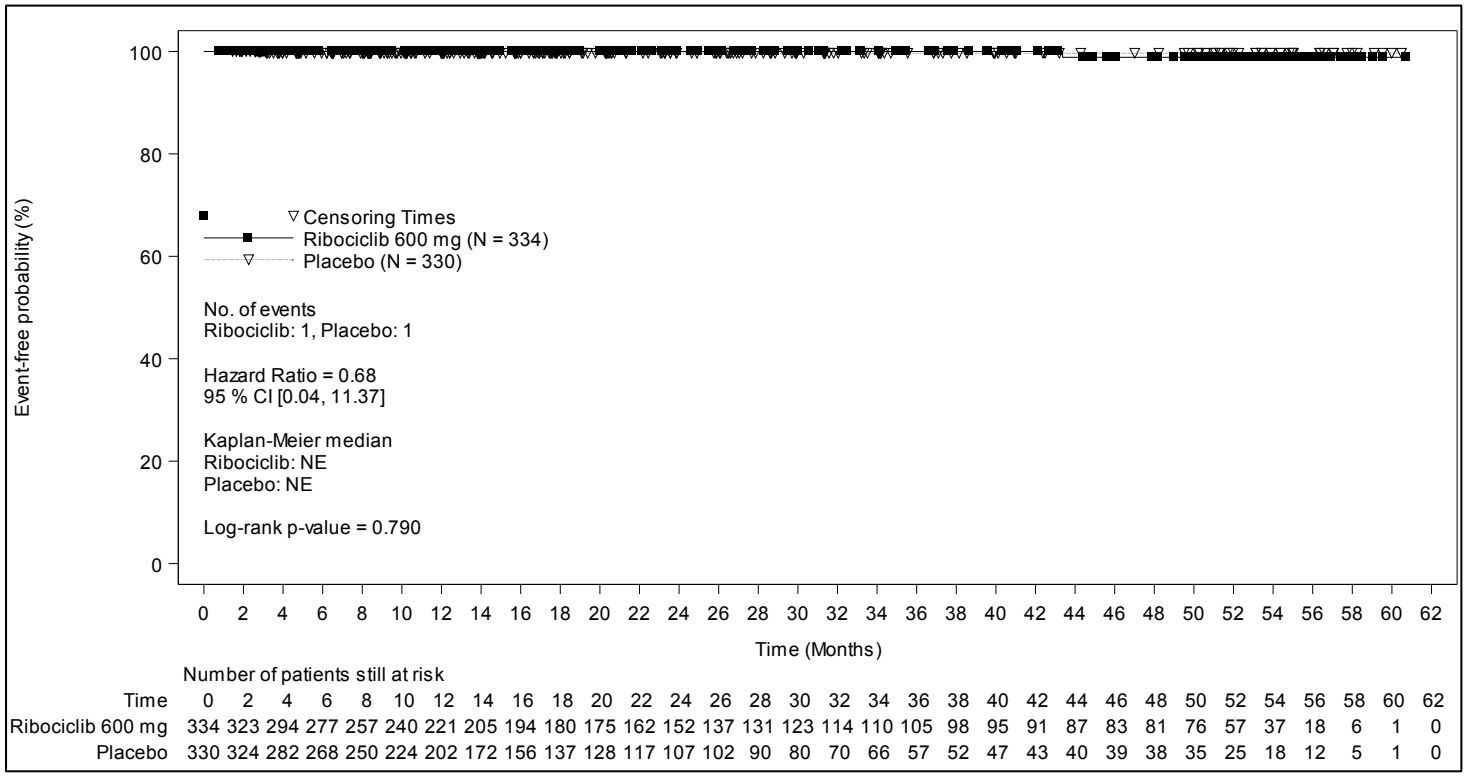
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_12.sas - 05SEP2019 03:15 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-12
Kaplan-Meier plot of time to adverse event leading to discontinuation by PT and treatment
Safety Set

Renal failure



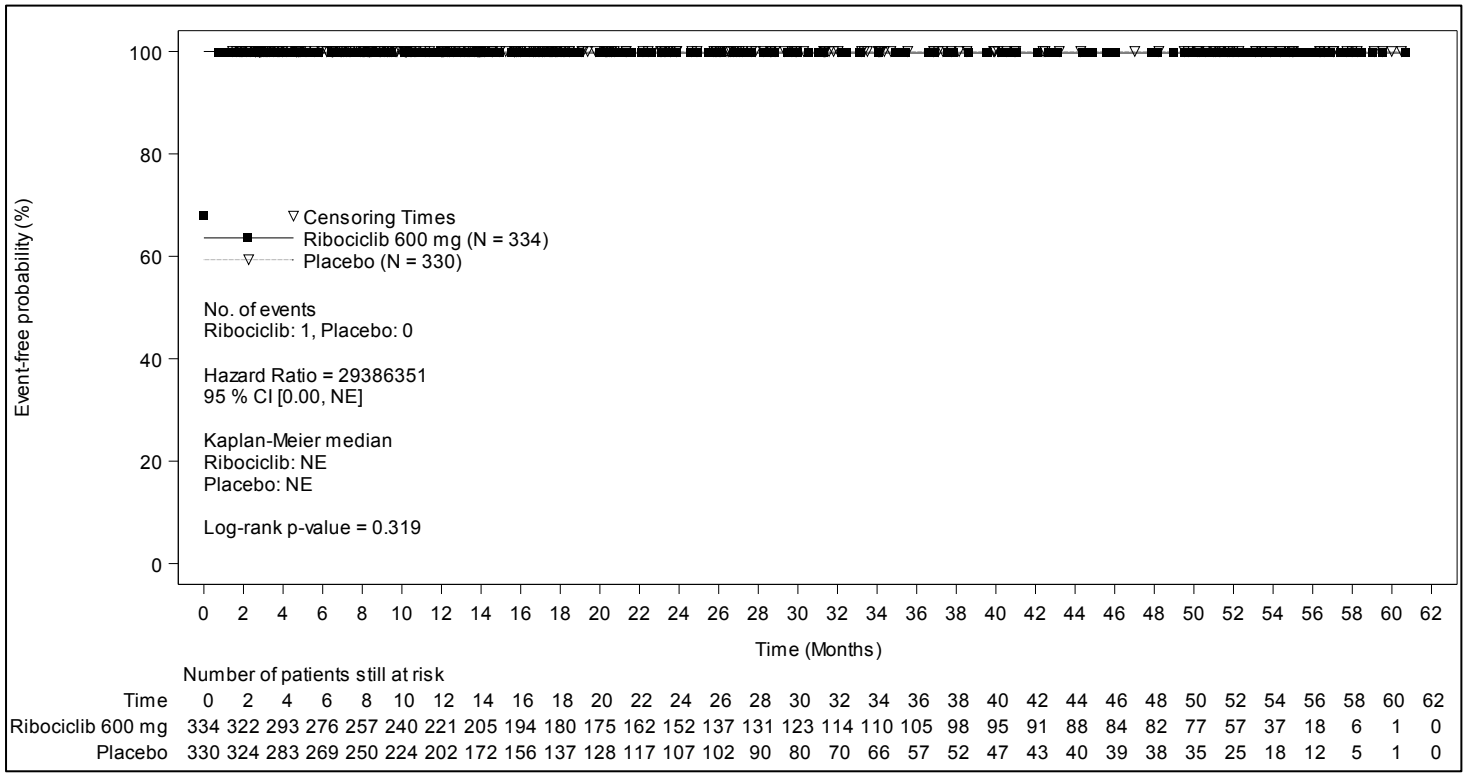
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_12.sas - 05SEP2019 03:15 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-12
Kaplan-Meier plot of time to adverse event leading to discontinuation by PT and treatment
Safety Set

Sepsis



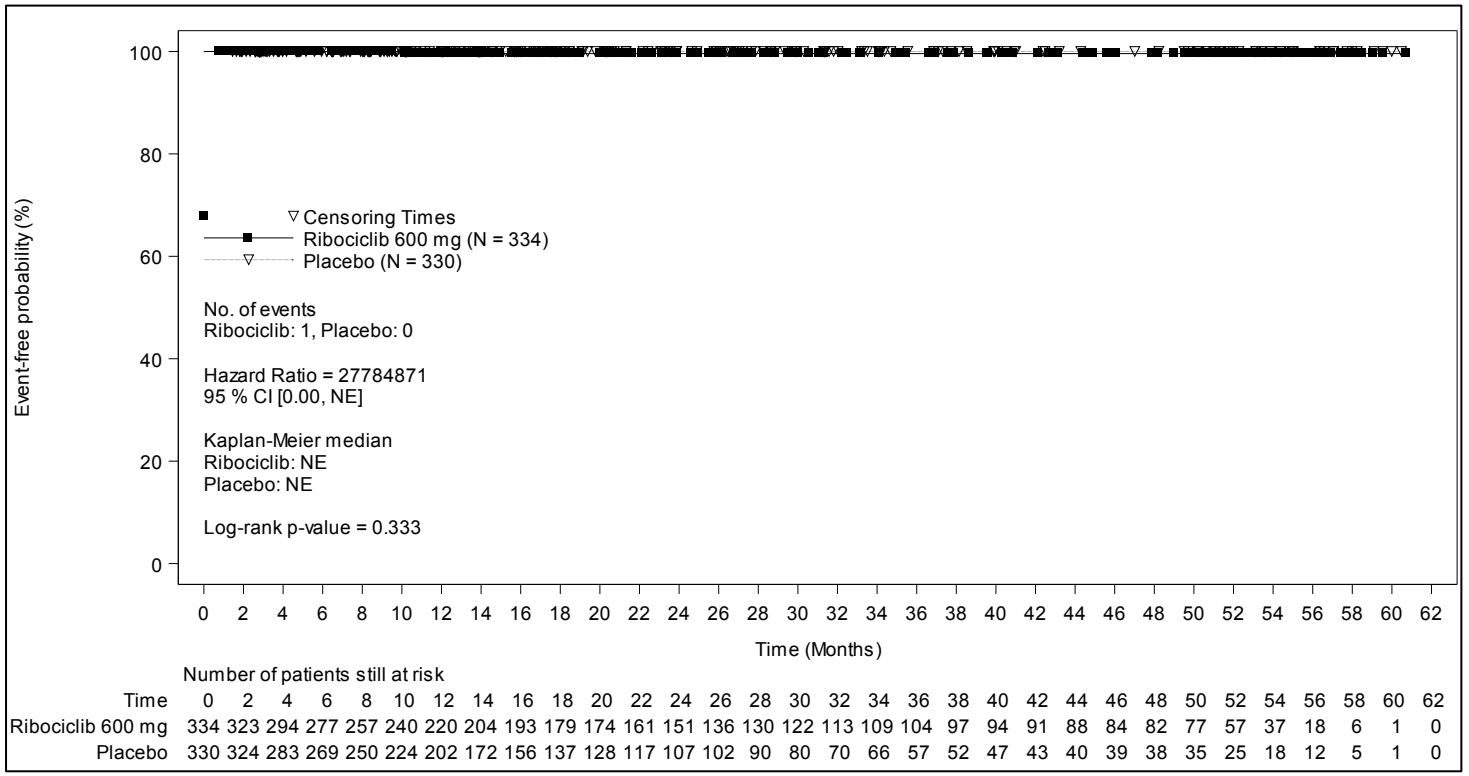
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_12.sas - 05SEP2019 03:15 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-12
Kaplan-Meier plot of time to adverse event leading to discontinuation by PT and treatment
Safety Set

Sinus pain



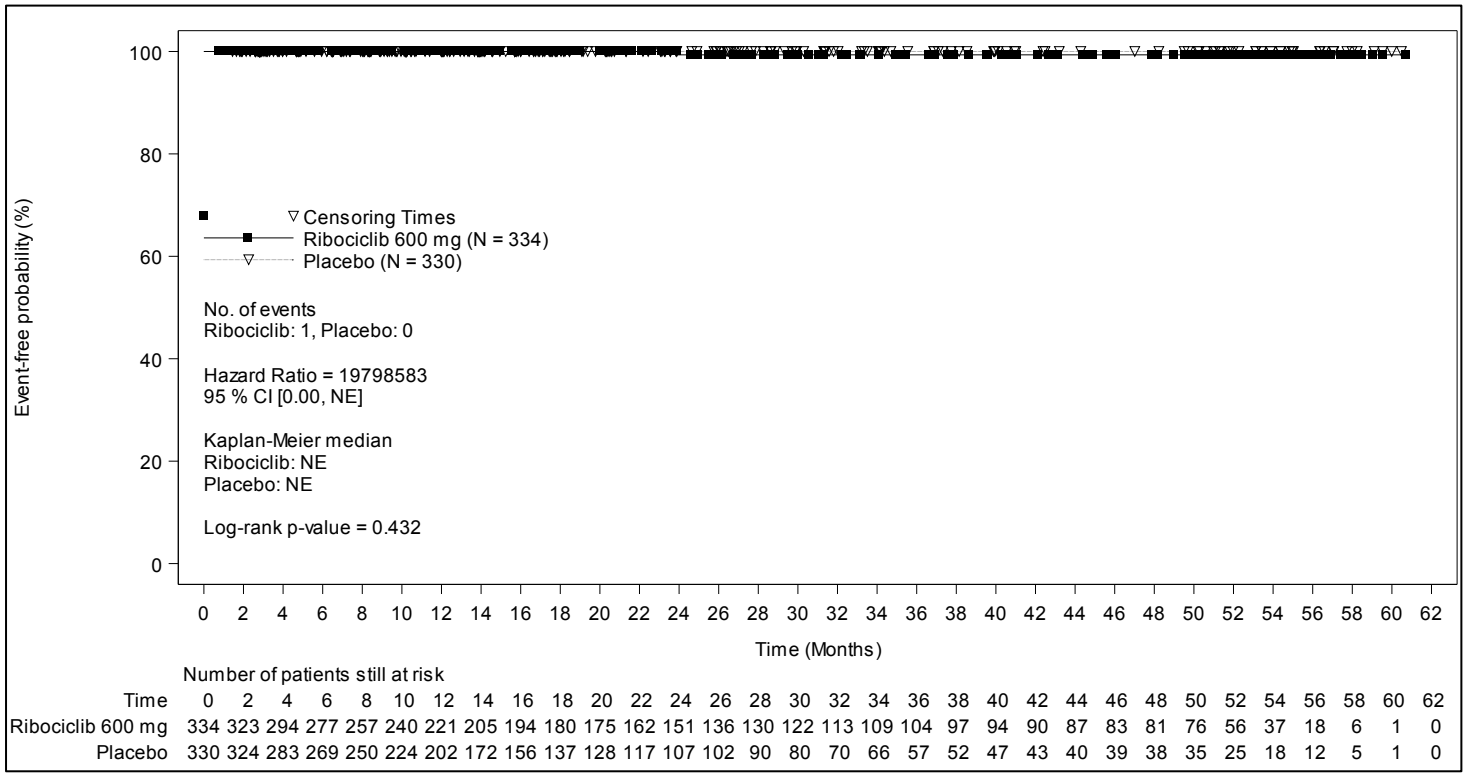
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_12.sas - 05SEP2019 03:15 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-12
Kaplan-Meier plot of time to adverse event leading to discontinuation by PT and treatment
Safety Set

Skin toxicity



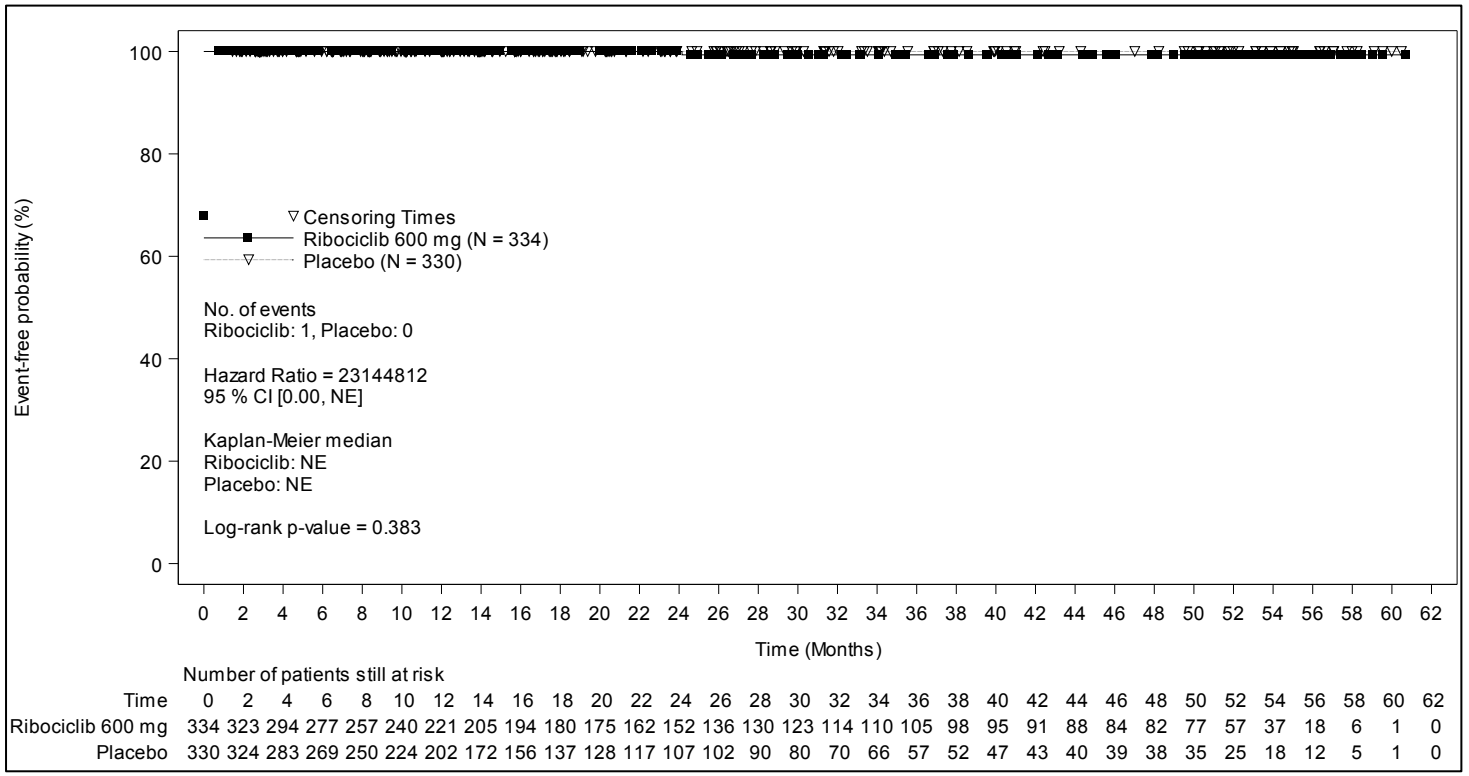
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_12.sas - 05SEP2019 03:15 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-12
Kaplan-Meier plot of time to adverse event leading to discontinuation by PT and treatment
Safety Set

Skin ulcer



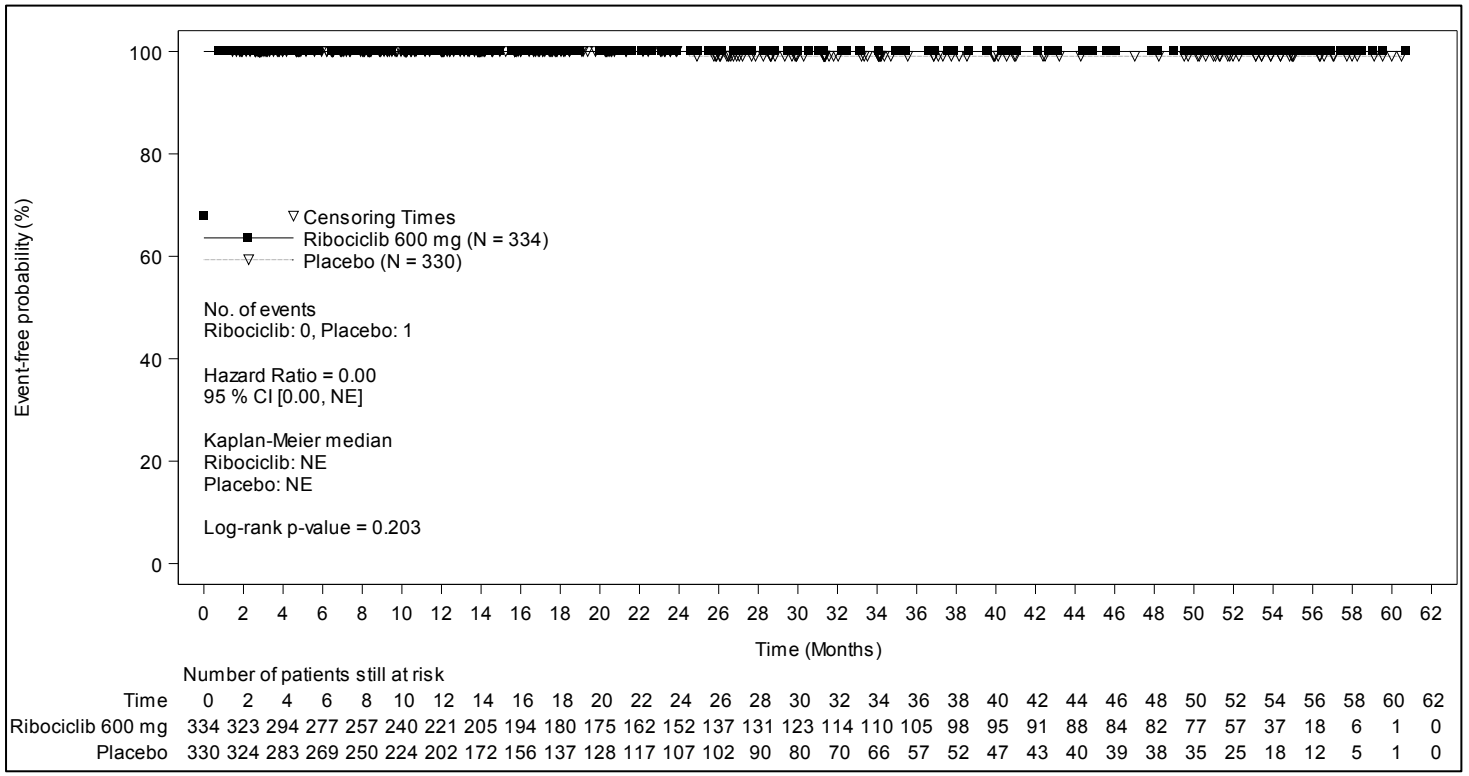
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_12.sas - 05SEP2019 03:15 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-12
Kaplan-Meier plot of time to adverse event leading to discontinuation by PT and treatment
Safety Set

Subdural haematoma



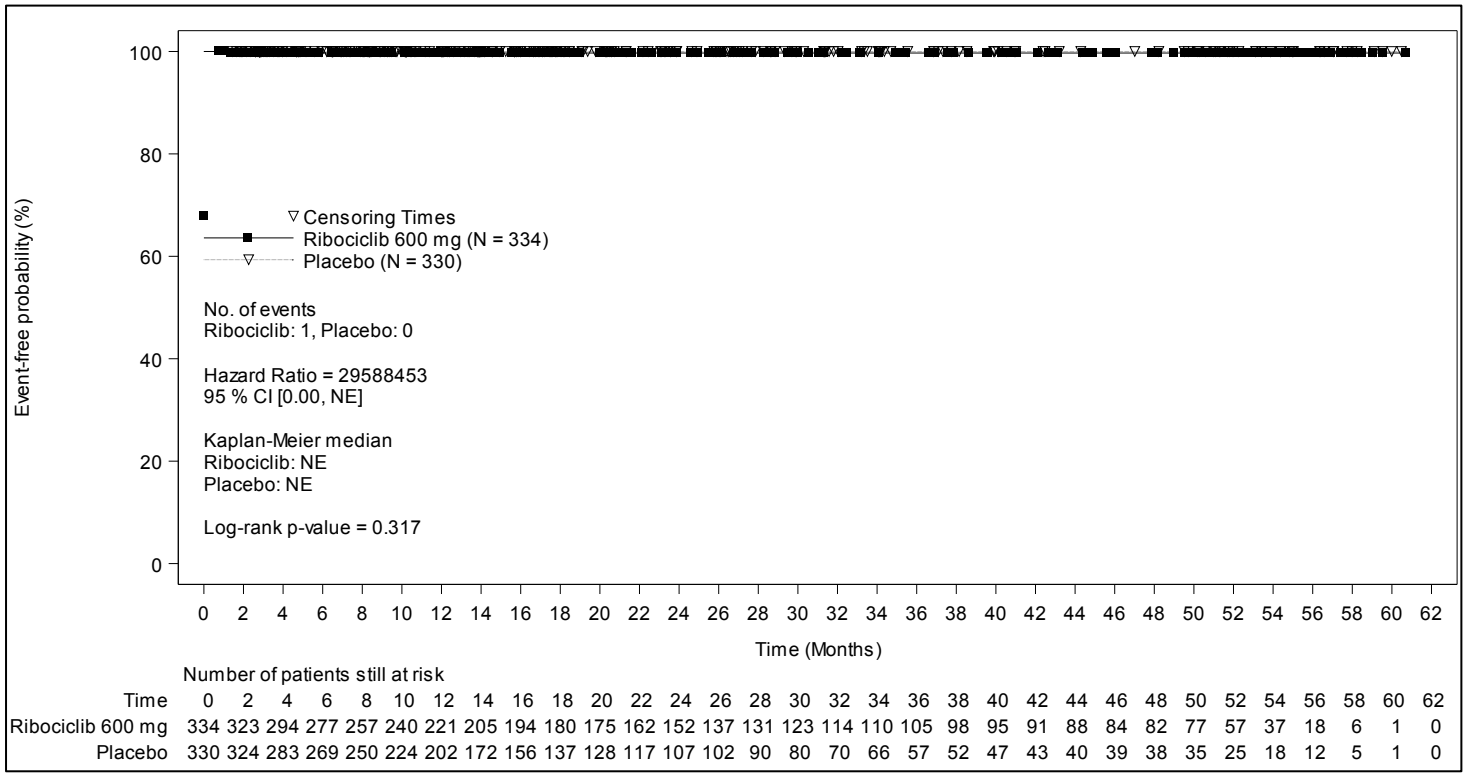
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_12.sas - 05SEP2019 03:15 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-12
Kaplan-Meier plot of time to adverse event leading to discontinuation by PT and treatment
Safety Set

Sudden death

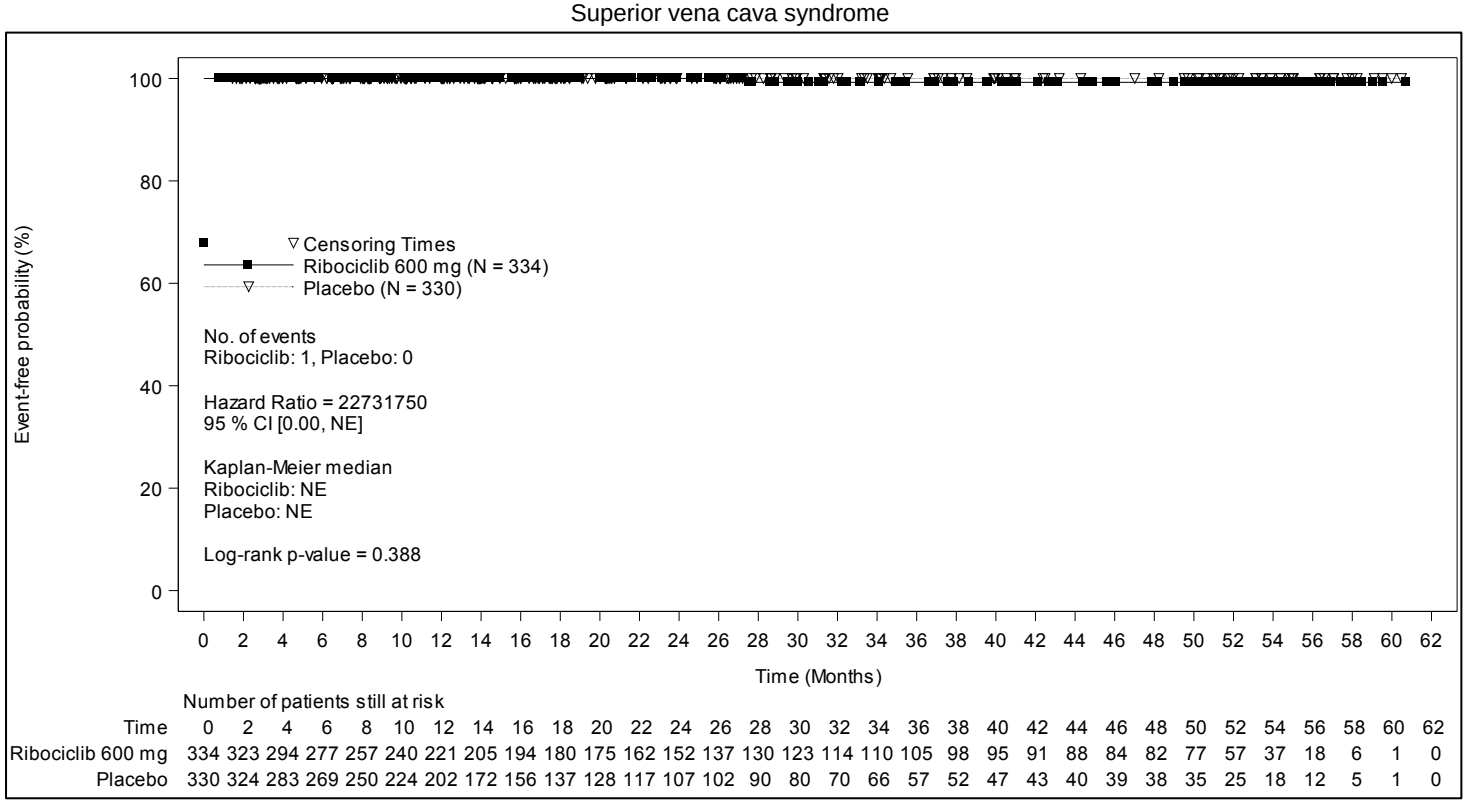


Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_12.sas - 05SEP2019 03:15 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-12
Kaplan-Meier plot of time to adverse event leading to discontinuation by PT and treatment
Safety Set



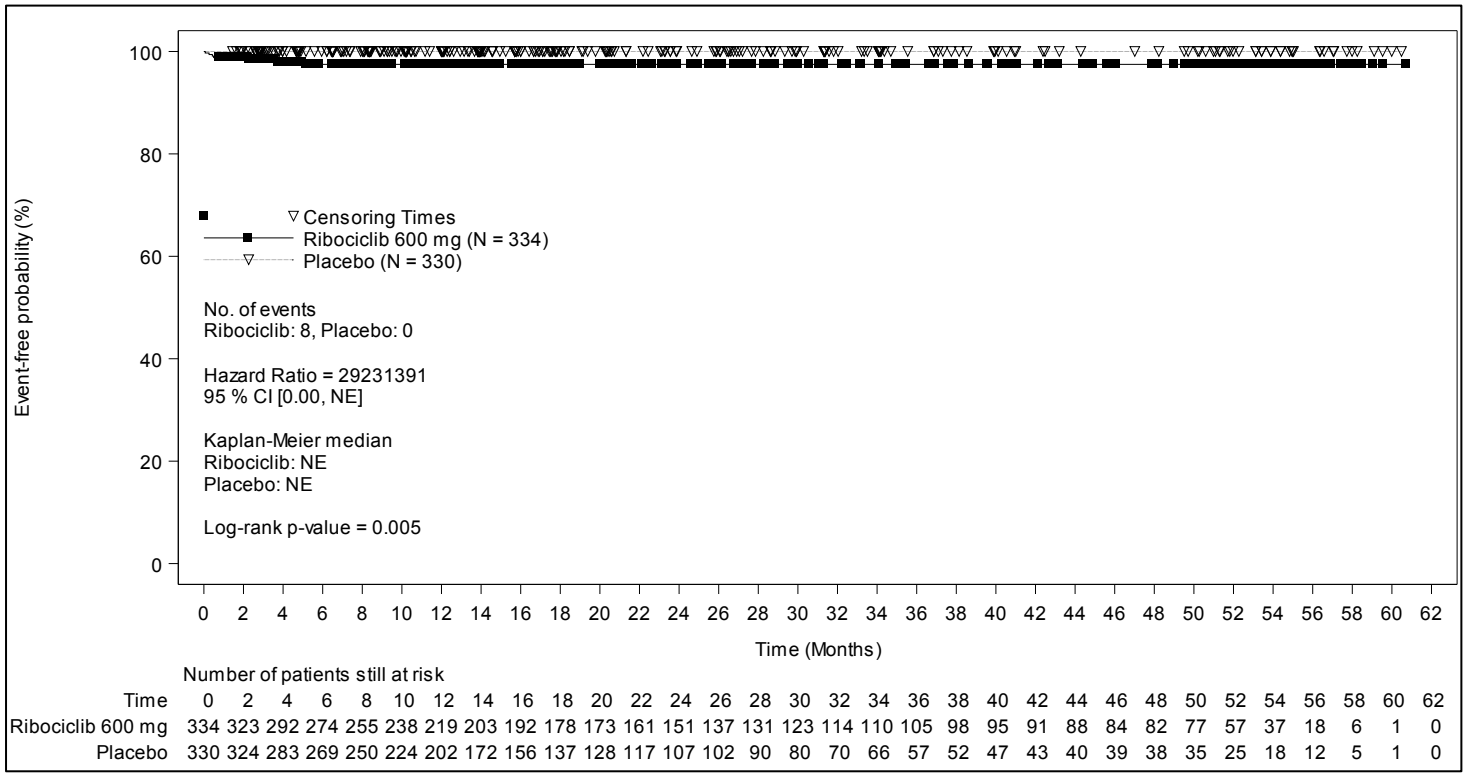
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_12.sas - 05SEP2019 03:15 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-12
Kaplan-Meier plot of time to adverse event leading to discontinuation by PT and treatment
Safety Set

Vomiting

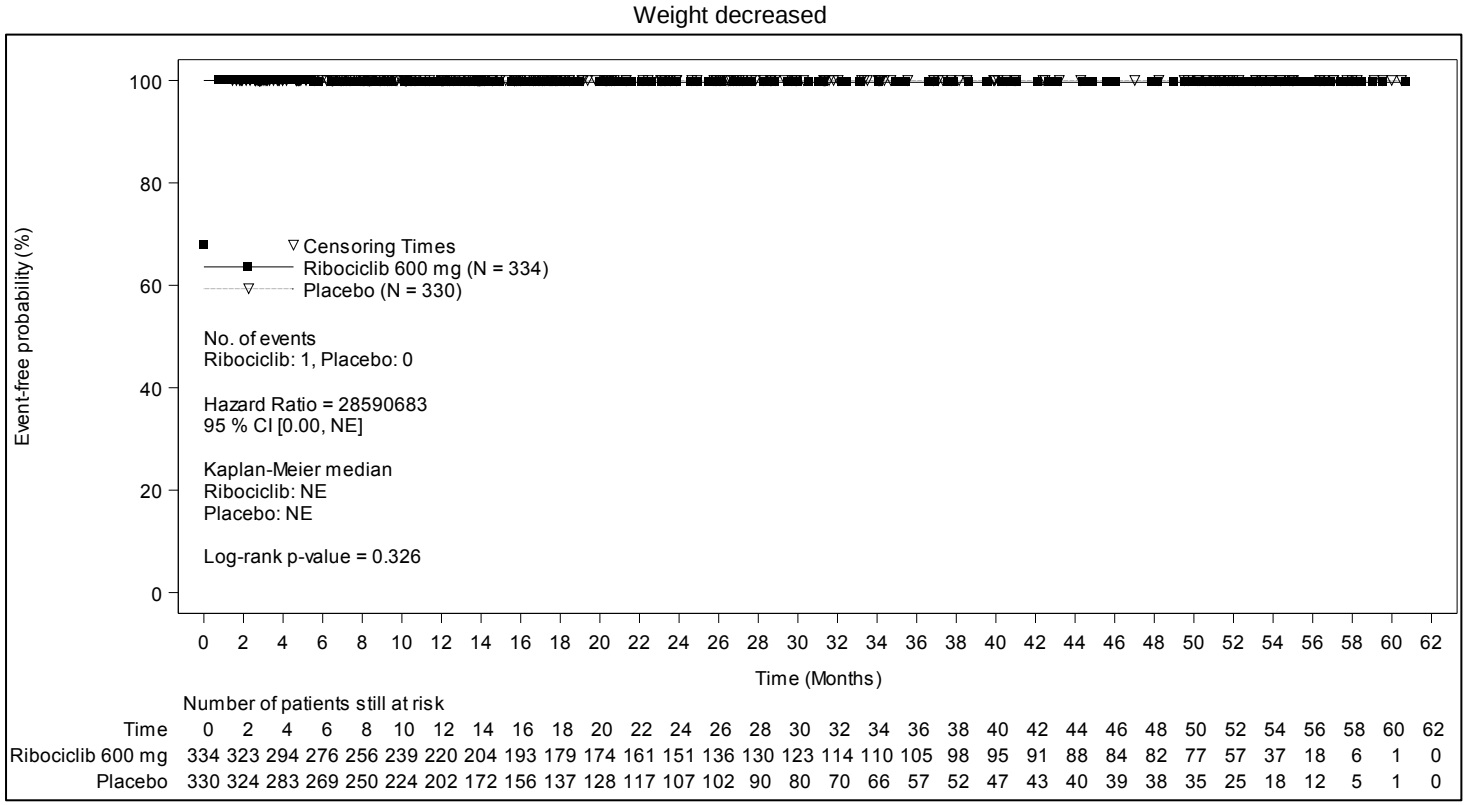


Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_12.sas - 05SEP2019 03:15 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 4-12
Kaplan-Meier plot of time to adverse event leading to discontinuation by PT and treatment
Safety Set



Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f4_12.sas - 05SEP2019 03:15 Final

Anhang 4-G.8.2: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten nach MedDRA PT - Subgruppenanalysen

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.3-12 (Page 1 of 3)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first adverse event leading to discontinuation by with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

Preferred Term : Alanine aminotransferase increased

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value(1)
Treatment Vs Age (< 65 years and >= 65 years)	0.989
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement(Yes vs. No)	0.991
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.990
Treatment Vs Baseline ECOG performance status(0 vs 1)	0.988
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.991
Treatment Vs Region (Europe,North America,Asia,Latin America and other)	1.000

(1) Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_3_12.sas@@/main/3 17FEB20:12:07 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.3-12 (Page 2 of 3)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first adverse event leading to discontinuation by with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

Preferred Term : Aspartate aminotransferase increased

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value(1)
Treatment Vs Age (< 65 years and >= 65 years)	0.993
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement(Yes vs. No)	0.991
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.964
Treatment Vs Baseline ECOG performance status(0 vs 1)	0.993
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.995
Treatment Vs Region (Europe,North America,Asia,Latin America and other)	0.991

(1) Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_3_12.sas@@/main/3 17FEB20:12:07 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.3-12 (Page 3 of 3)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first adverse event leading to discontinuation by with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

Preferred Term : Vomiting

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value(1)
Treatment Vs Age (< 65 years and >= 65 years)	1.000
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement(Yes vs. No)	1.000
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	1.000
Treatment Vs Baseline ECOG performance status(0 vs 1)	1.000
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.999
Treatment Vs Region (Europe,North America,Asia,Latin America and other)	1.000

(1) Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_3_12.sas@@/main/3 17FEB20:12:07 Final

Anhang 4-H: Ergänzende Ergebnisse zum Endpunkt „Verträglichkeit“: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESIs)

Anhang 4-H.1: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESIs) - Ergebnisse nach Schweregrad

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 9.5-1 (Page 1 of 1)
Time to first AESI Hepatobiliary toxicity by treatment
Safety Set

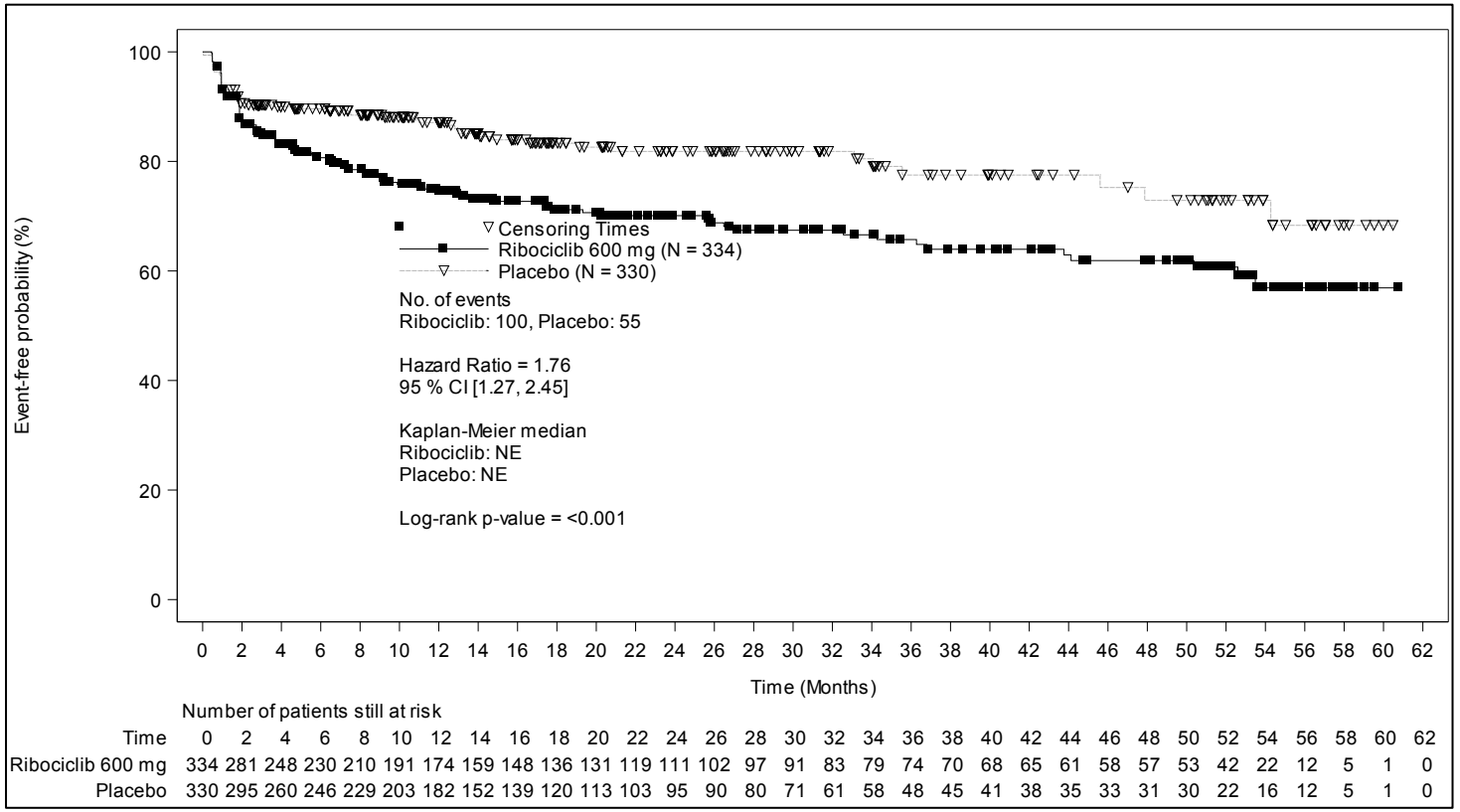
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
All patients					
Placebo + letrozole 2.5mg	55/330 (16.7)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	100/334 (29.9)	NE (53.49, NE)	< 0.001	1.76	(1.27, 2.45)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t9_5_01.sas@@/main/2 29JAN20:06:39 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 9.5-1
Kaplan-Meier plot of time to first AESI Hepatobiliary toxicity by treatment
Safety Set



Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f9_5_01.sas - 21JAN2020 11:26 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 9.5-2 (Page 1 of 1)
Time to first grade 1/2 AESI Hepatobiliary toxicity by treatment
Safety Set

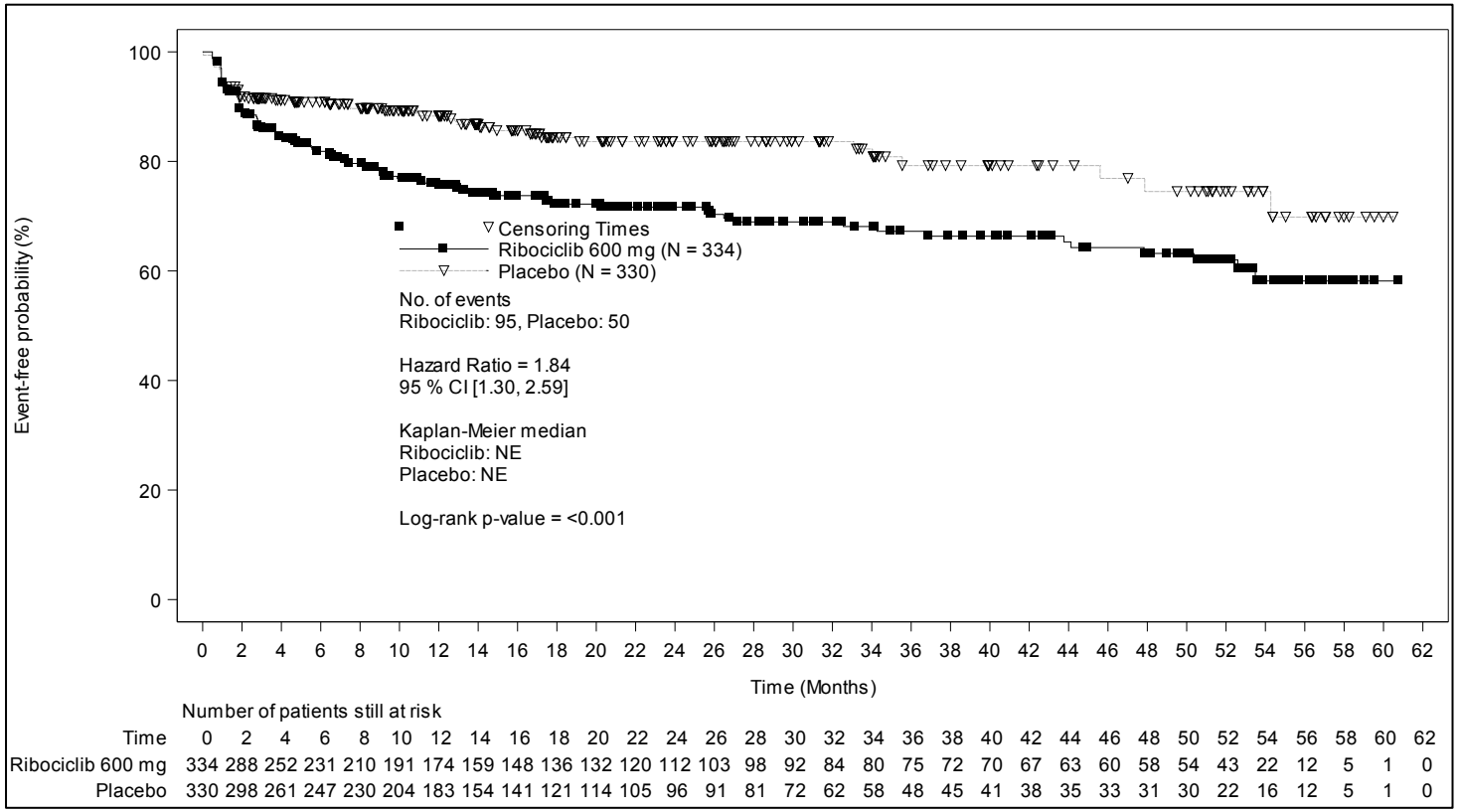
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Stratified Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
All patients					
Placebo + letrozole 2.5mg	50/330 (15.2)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	95/334 (28.4)	NE (53.49, NE)	< 0.001	1.84	(1.30, 2.59)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t9_5_02.sas@@/main/1 29JAN20:06:28 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 9.5-2
Kaplan-Meier plot of time to first grade 1/2 AESI Hepatobiliary toxicity by treatment
Safety Set



Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f9_5_02.sas - 21JAN2020 11:20 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 9.5-3 (Page 1 of 1)
Time to first grade 3/4 AESI Hepatobiliary toxicity by treatment
Safety Set

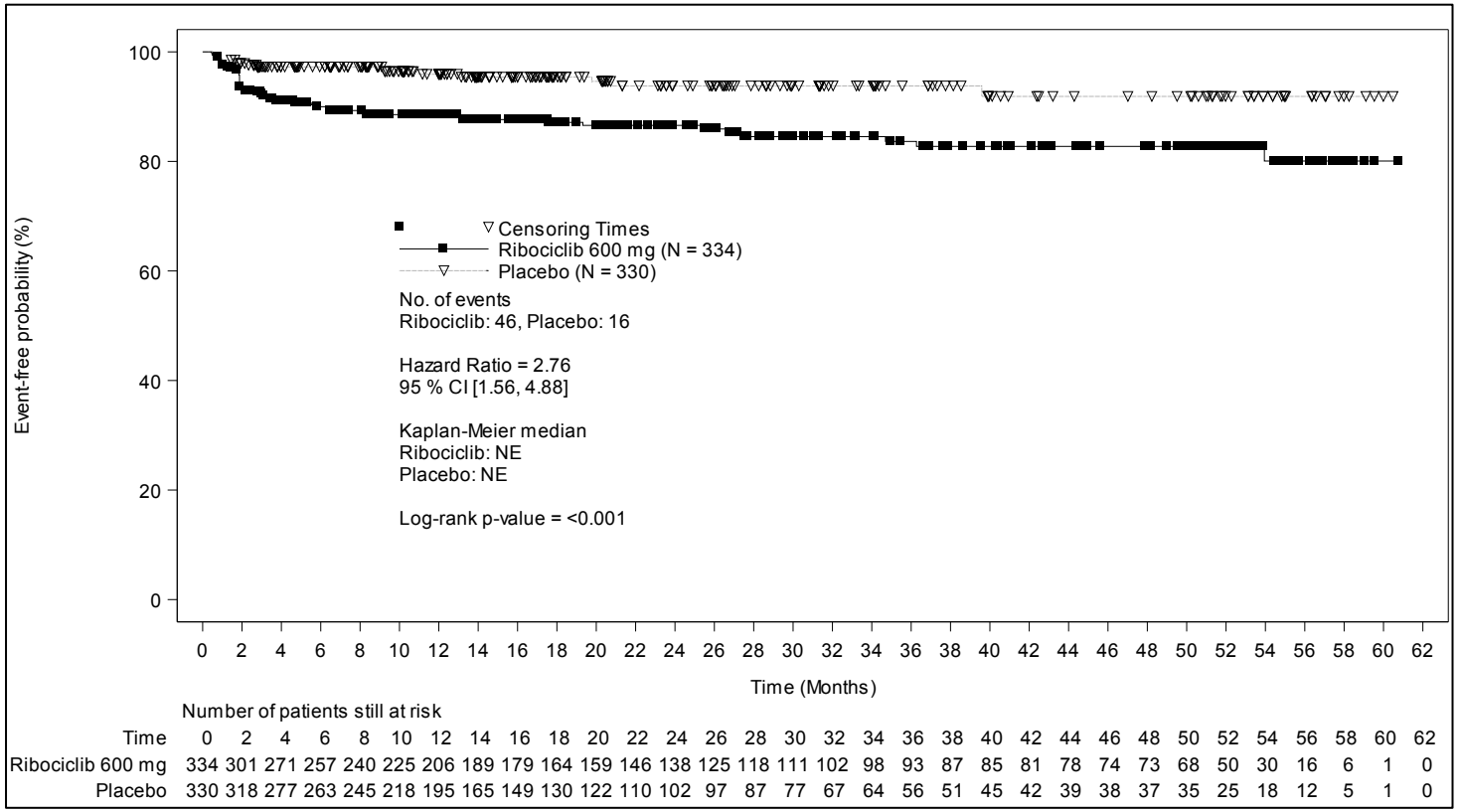
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Stratified Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
All patients					
Placebo + letrozole 2.5mg	16/330 (4.8)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	46/334 (13.8)	NE (NE, NE)	< 0.001	2.76	(1.56, 4.88)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t9_5_03.sas@@/main/1 29JAN20:06:28 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 9.5-3
Kaplan-Meier plot of time to first grade 3/4 AESI Hepatobiliary toxicity by treatment
Safety Set



Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f9_5_03.sas - 21JAN2020 11:19 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 9.5-4 (Page 1 of 1)
Time to first serious AESI Hepatobiliary toxicity by treatment
Safety Set

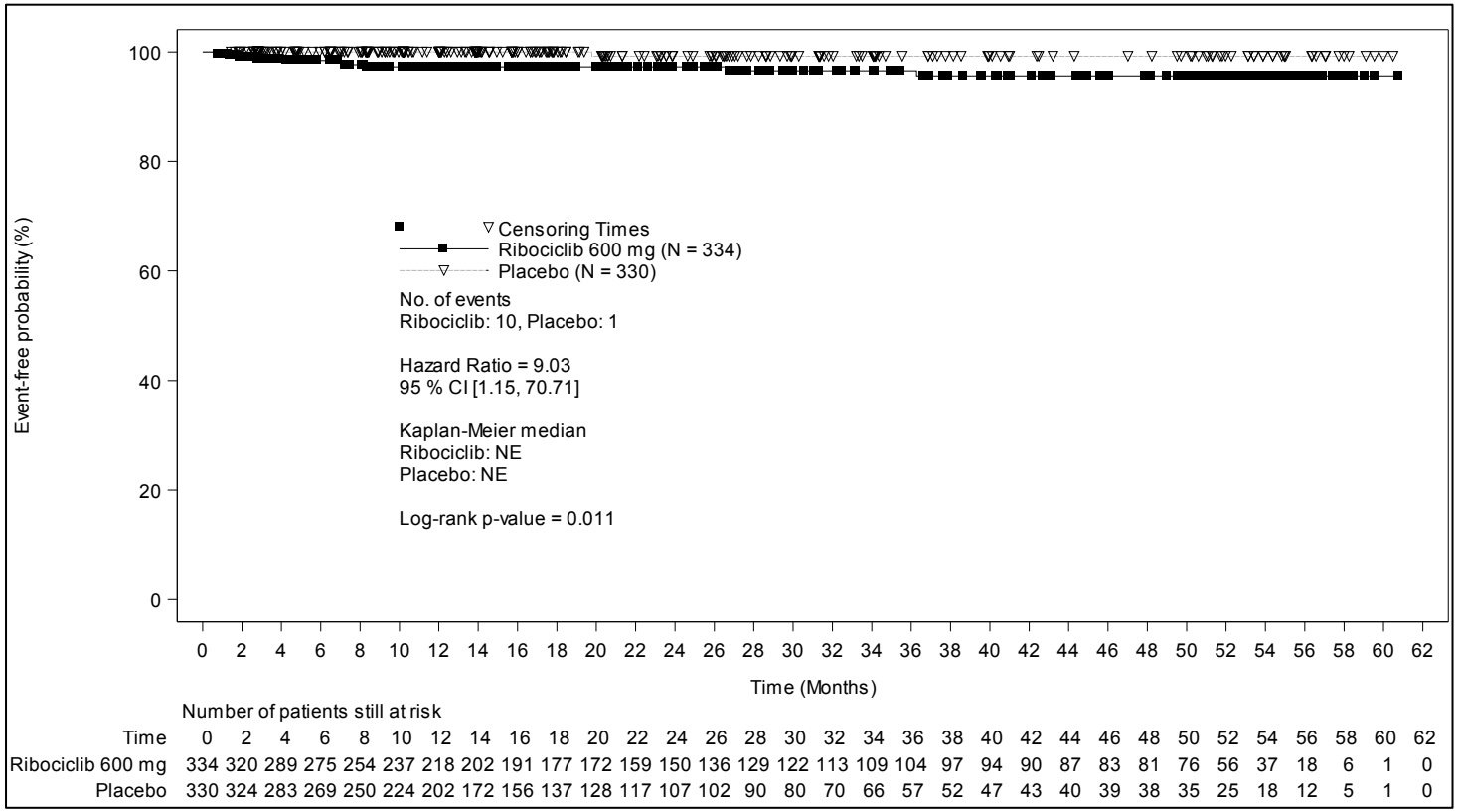
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Stratified Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
All patients					
Placebo + letrozole 2.5mg	1/330 (0.3)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	10/334 (3.0)	NE (NE, NE)	0.011	9.03	(1.15, 70.71)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t9_5_04.sas@@/main/1 29JAN20:06:29 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 9.5-4
Kaplan-Meier plot of time to first serious AESI Hepatobiliary toxicity by treatment
Safety Set



Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f9_5_04.sas - 21JAN2020 11:18 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 9.5-5 (Page 1 of 1)
Time to first AESI Infections by treatment
Safety Set

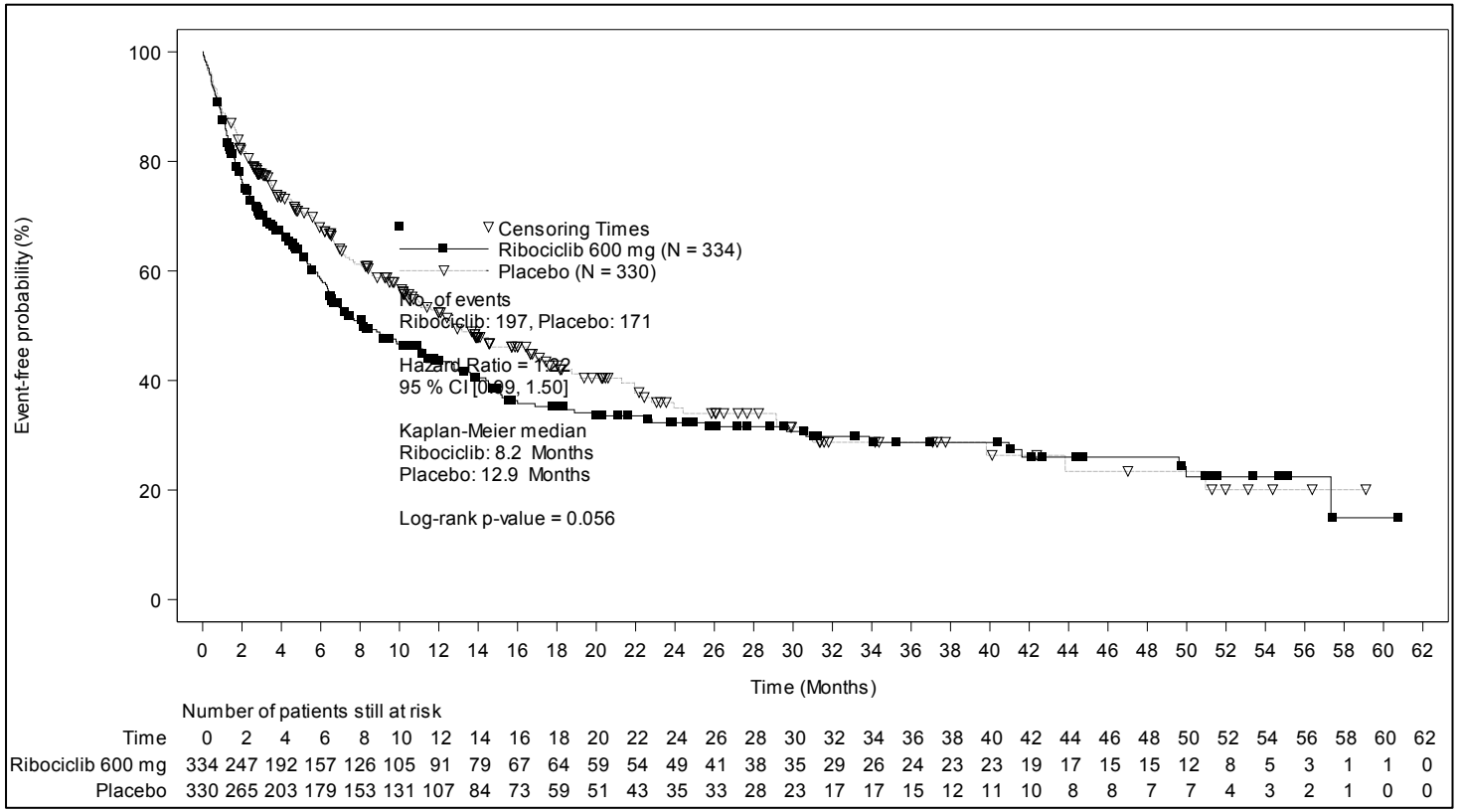
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
All patients					
Placebo + letrozole 2.5mg	171/330 (51.8)	12.91 (10.22, 17.25)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	197/334 (59.0)	8.18 (6.44, 11.47)	0.056	1.22	(0.99, 1.50)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t9_5_05.sas@@/main/2 29JAN20:06:45 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 9.5-5
Kaplan-Meier plot of time to first AESI Infections by treatment
Safety Set



Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f9_5_05.sas - 21JAN2020 11:17 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 9.5-6 (Page 1 of 1)
Time to first grade 1/2 AESI Infections by treatment
Safety Set

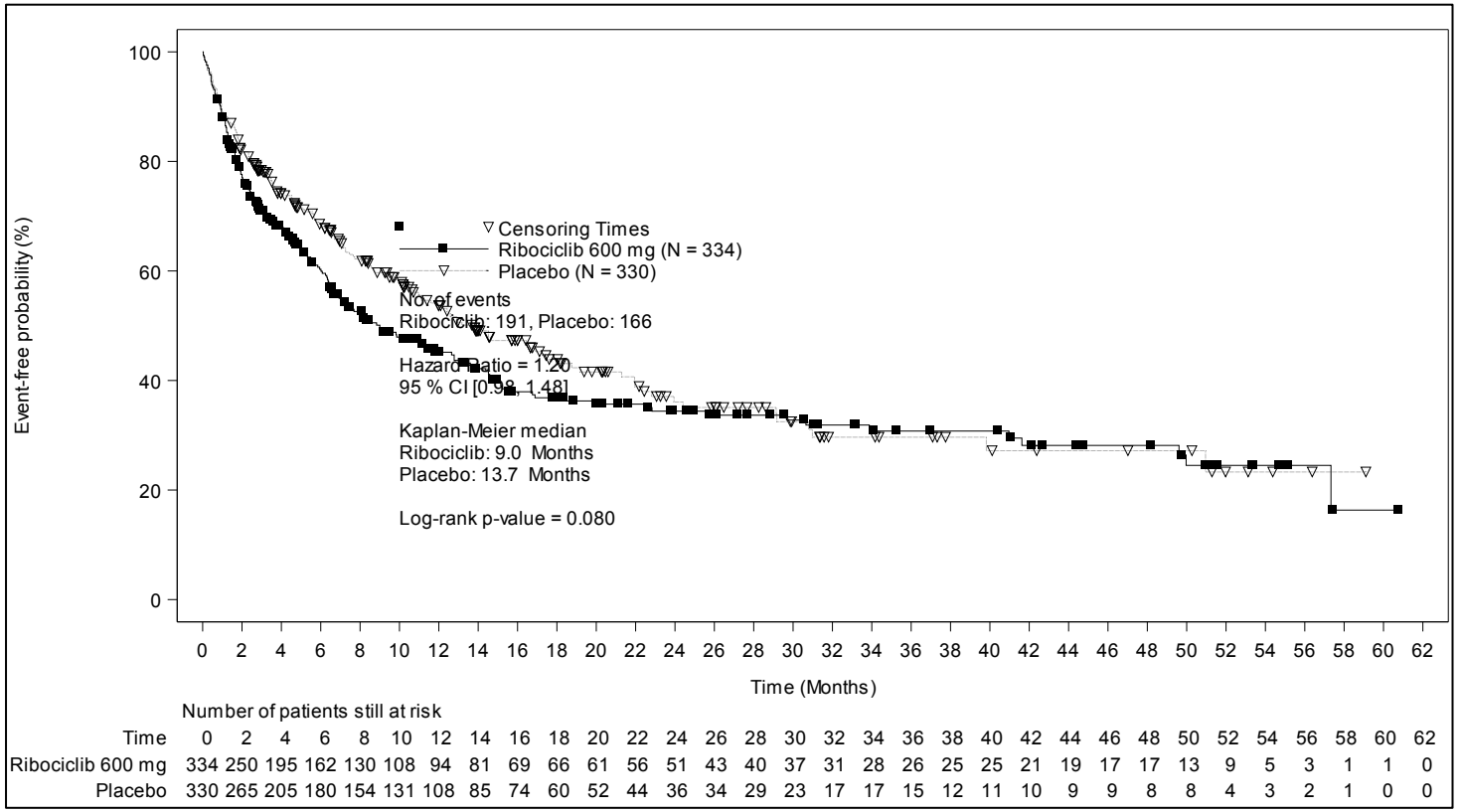
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Stratified Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
All patients					
Placebo + letrozole 2.5mg	166/330 (50.3)	13.70 (10.68, 18.07)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	191/334 (57.2)	9.00 (6.70, 12.78)	0.080	1.20	(0.98, 1.48)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t9_5_06.sas@@/main/1 29JAN20:06:29 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 9.5-6
Kaplan-Meier plot of time to first grade 1/2 AESI Infections by treatment
Safety Set



Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f9_5_06.sas - 21JAN2020 11:21 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 9.5-7 (Page 1 of 1)
Time to first grade 3/4 AESI Infections by treatment
Safety Set

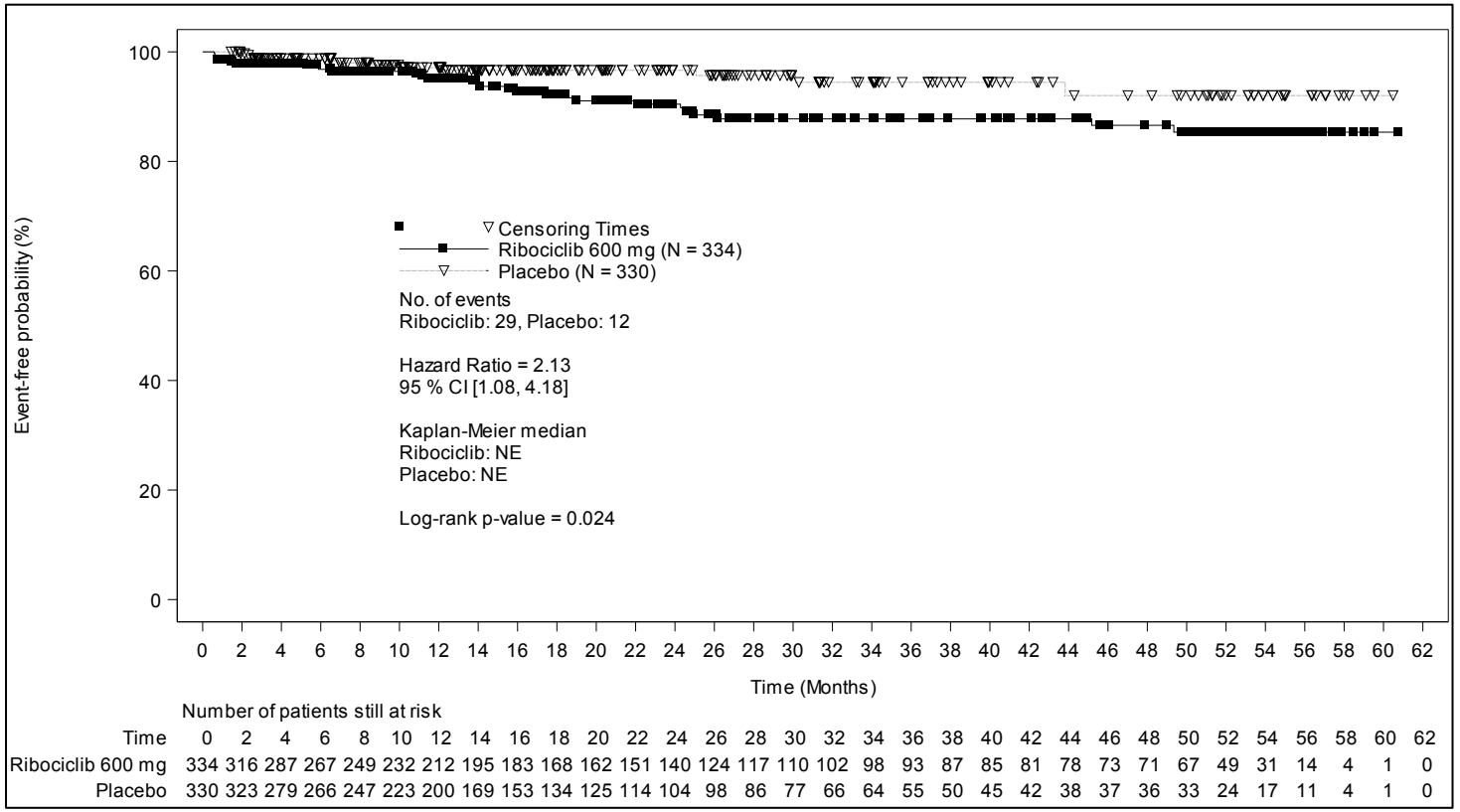
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Stratified Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
All patients					
Placebo + letrozole 2.5mg	12/330 (3.6)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	29/334 (8.7)	NE (NE, NE)	0.024	2.13	(1.08, 4.18)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t9_5_07.sas@@/main/1 29JAN20:06:30 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 9.5-7
Kaplan-Meier plot of time to first grade 3/4 AESI Infections by treatment
Safety Set



Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f9_5_07.sas - 21JAN2020 11:22 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 9.5-8 (Page 1 of 1)
Time to first serious AESI Infections by treatment
Safety Set

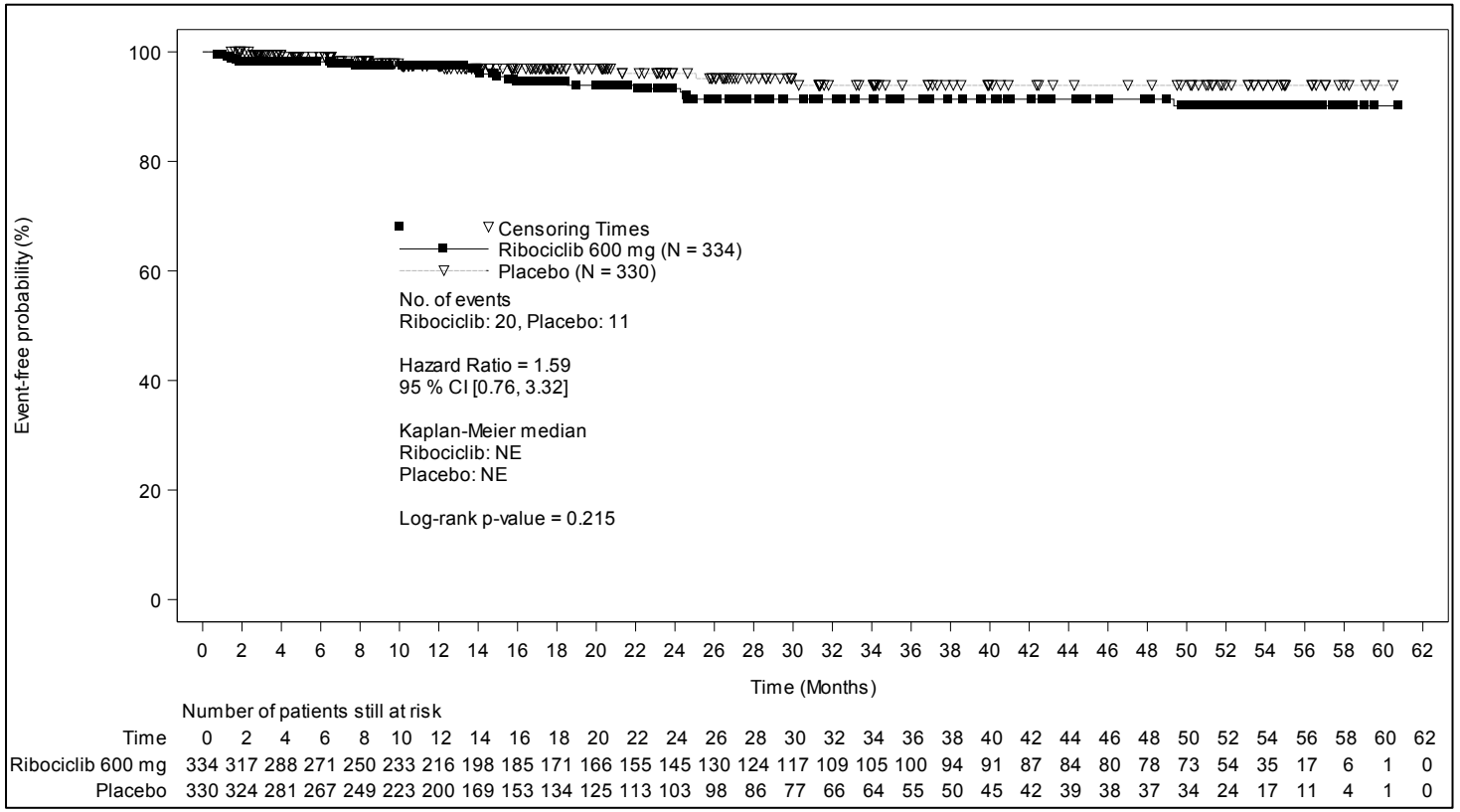
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Stratified Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
All patients					
Placebo + letrozole 2.5mg	11/330 (3.3)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	20/334 (6.0)	NE (NE, NE)	0.215	1.59	(0.76, 3.32)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t9_5_08.sas@@/main/1 29JAN20:06:30 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 9.5-8
Kaplan-Meier plot of time to first serious AESI Infections by treatment
Safety Set



Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f9_5_08.sas - 21JAN2020 11:23 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 9.5-9 (Page 1 of 1)
Time to first AESI Myelosuppression - Anaemia by treatment
Safety Set

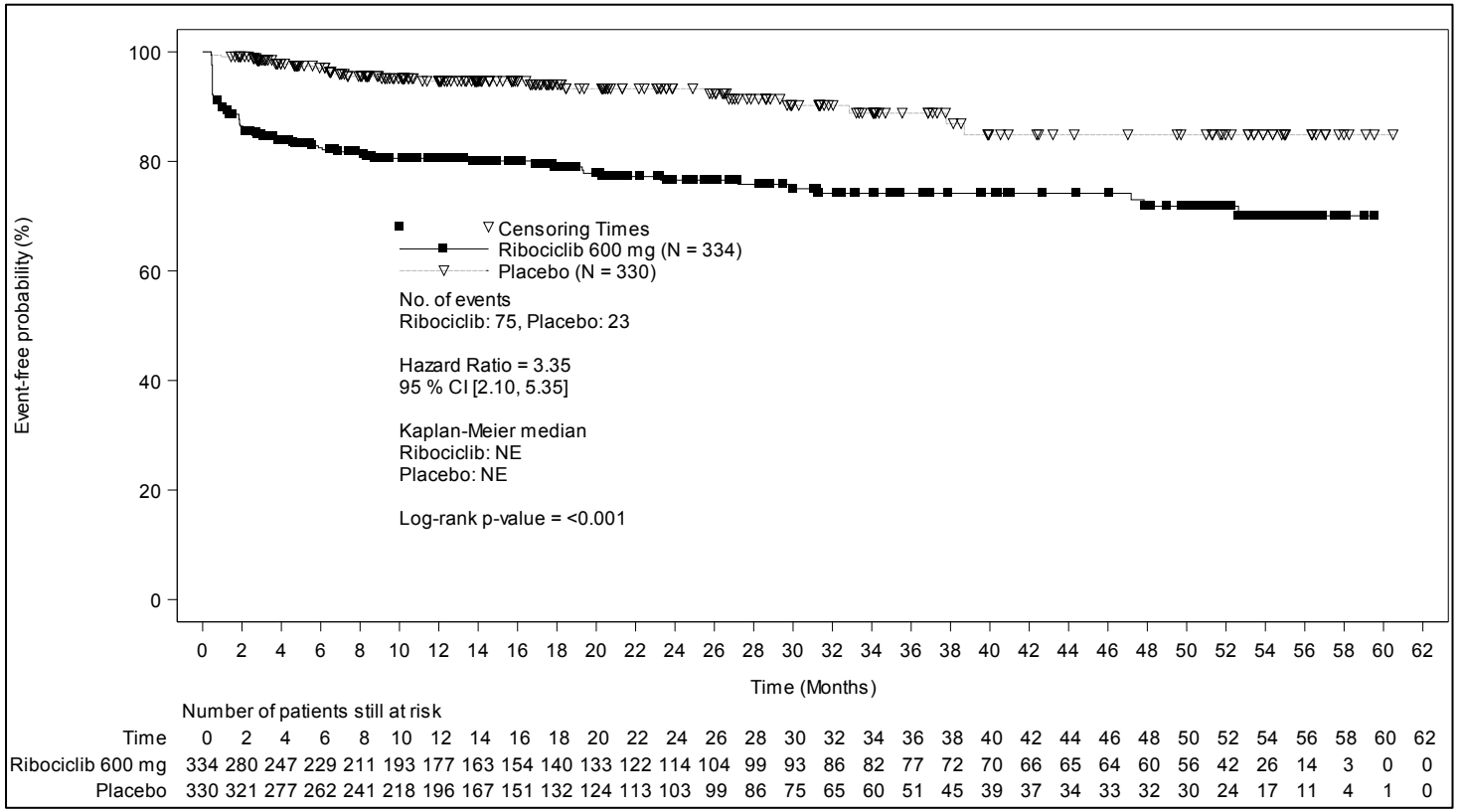
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
All patients					
Placebo + letrozole 2.5mg	23/330 (7.0)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	75/334 (22.5)	NE (NE, NE)	< 0.001	3.35	(2.10, 5.35)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t9_5_09.sas@@/main/2 29JAN20:06:45 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 9.5-9
Kaplan-Meier plot of time to first AESI Myelosuppression - Anaemia by treatment
Safety Set



Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f9_5_09.sas - 21JAN2020 11:24 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 9.5-10 (Page 1 of 1)
Time to first grade 1/2 AESI Myelosuppression - Anaemia by treatment
Safety Set

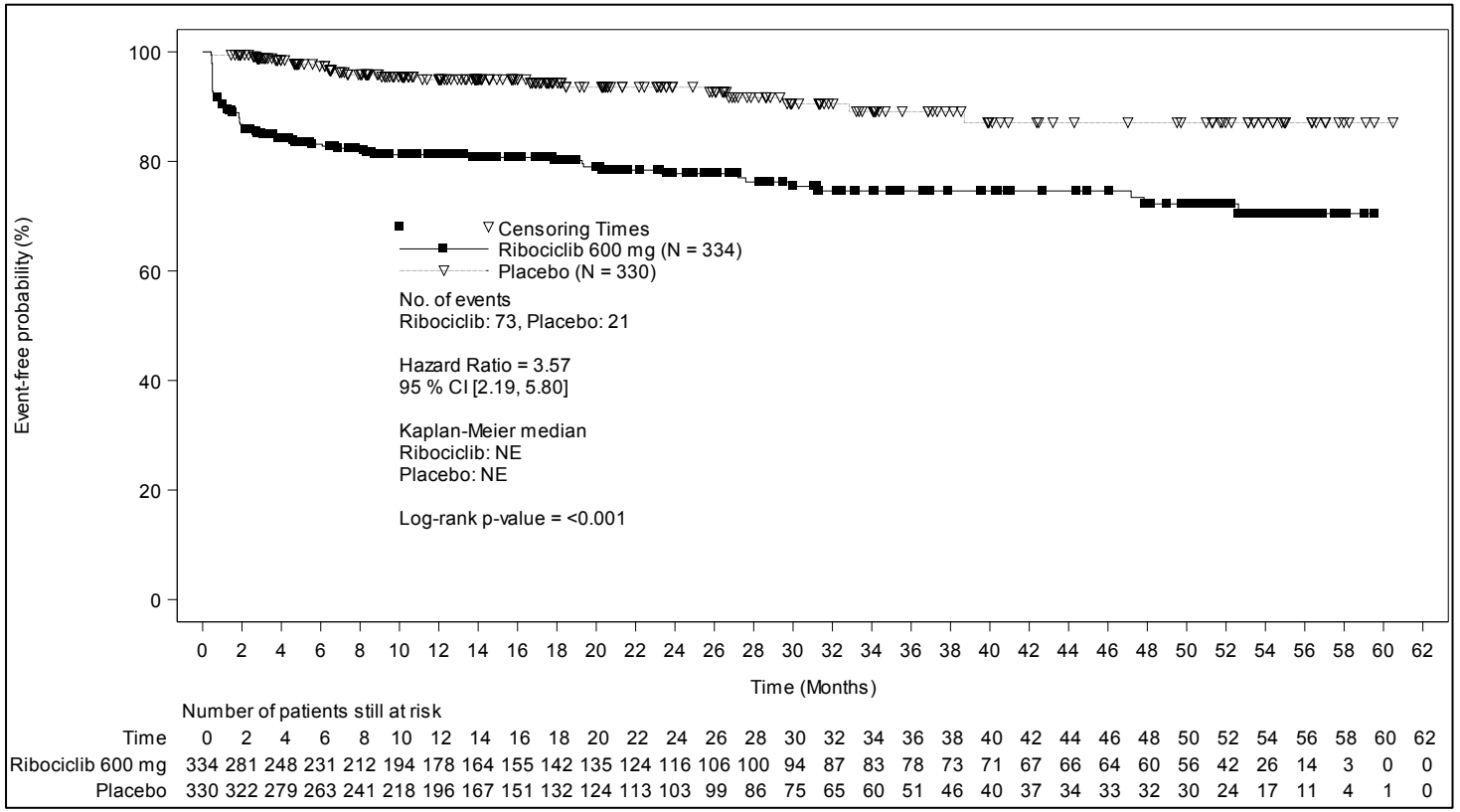
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Stratified Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
All patients					
Placebo + letrozole 2.5mg	21/330 (6.4)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	73/334 (21.9)	NE (NE, NE)	< 0.001	3.57	(2.19, 5.80)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t9_5_10.sas@@/main/1 29JAN20:06:31 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 9.5-10
Kaplan-Meier plot of time to first grade 1/2 AESI Myelosuppression - Anaemia by treatment
Safety Set



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	281	248	231	212	194	178	164	155	142	135	124	116	106	100	94	87	83	78	73	71	67	66	64	60	56	42	26	14	3	0	0
Placebo	330	322	279	263	241	218	196	167	151	132	124	113	103	99	86	75	65	60	51	46	40	37	34	33	32	30	24	17	11	4	1	0

Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f9_5_10.sas - 21JAN2020 11:25 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 9.5-11 (Page 1 of 1)
Time to first grade 3/4 AESI Myelosuppression - Anaemia by treatment
Safety Set

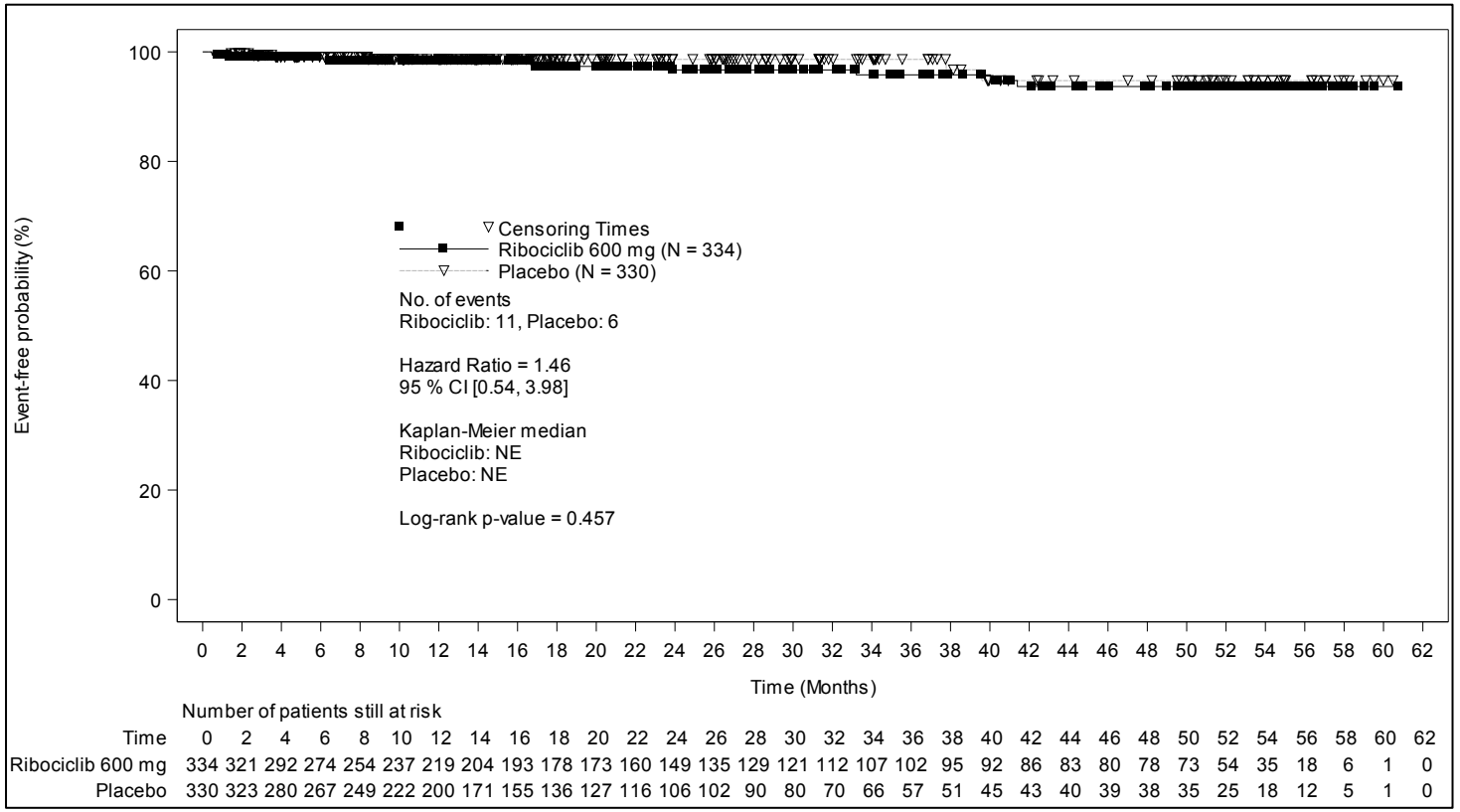
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Stratified Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
All patients					
Placebo + letrozole 2.5mg	6/330 (1.8)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	11/334 (3.3)	NE (NE, NE)	0.457	1.46	(0.54, 3.98)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t9_5_11.sas@@/main/1 29JAN20:06:31 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 9.5-11
Kaplan-Meier plot of time to first grade 3/4 AESI Myelosuppression - Anaemia by treatment
Safety Set



Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f9_5_11.sas - 21JAN2020 11:17 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 9.5-12 (Page 1 of 1)
Time to first serious AESI Myelosuppression - Anaemia by treatment
Safety Set

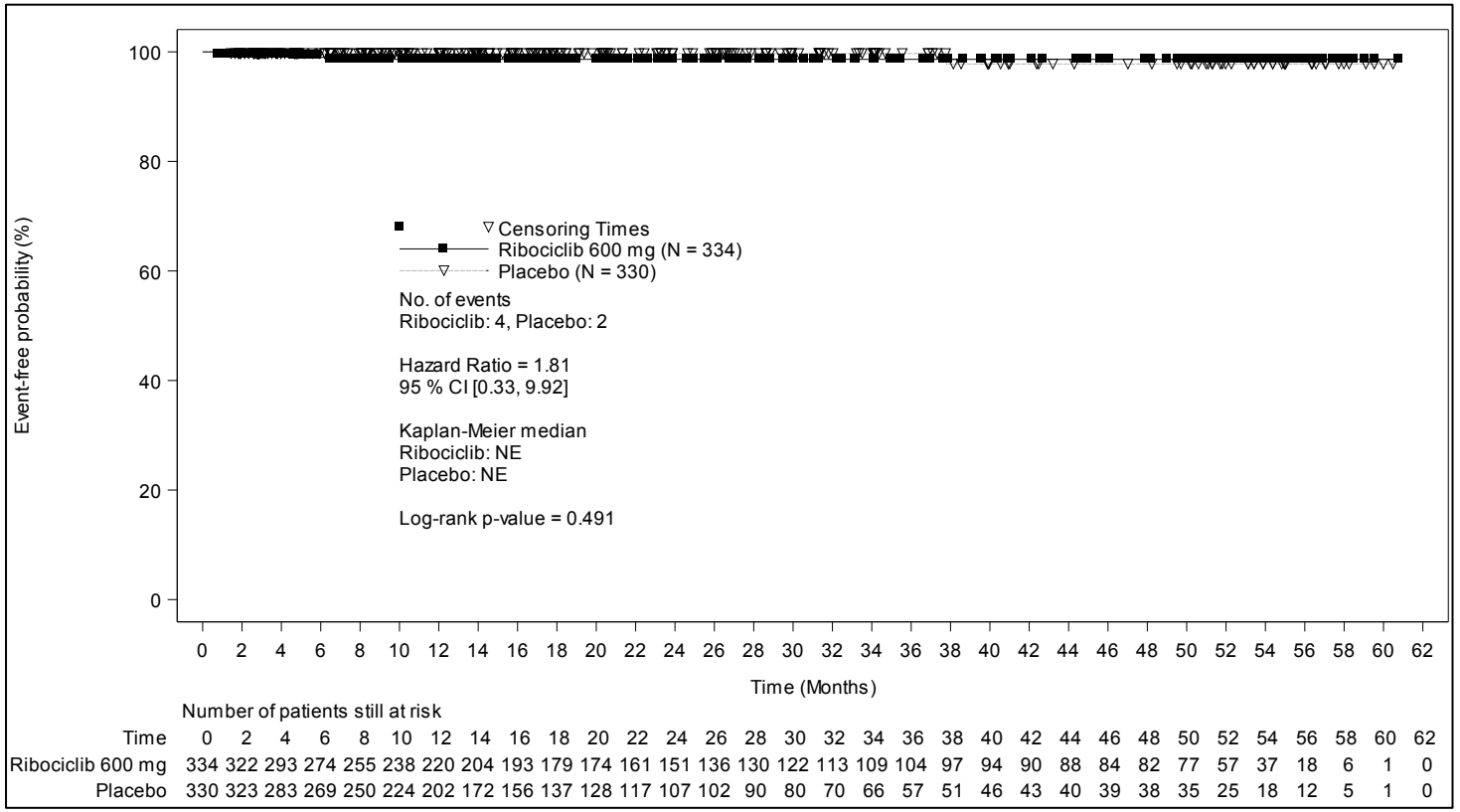
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Stratified Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
All patients					
Placebo + letrozole 2.5mg	2/330 (0.6)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	4/334 (1.2)	NE (NE, NE)	0.491	1.81	(0.33, 9.92)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t9_5_12.sas@@/main/1 29JAN20:06:31 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 9.5-12
Kaplan-Meier plot of time to first serious AESI Myelosuppression - Anaemia by treatment
Safety Set



Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f9_5_12.sas - 21JAN2020 11:16 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 9.5-13 (Page 1 of 1)
Time to first AESI Myelosuppression - Leukopenia by treatment
Safety Set

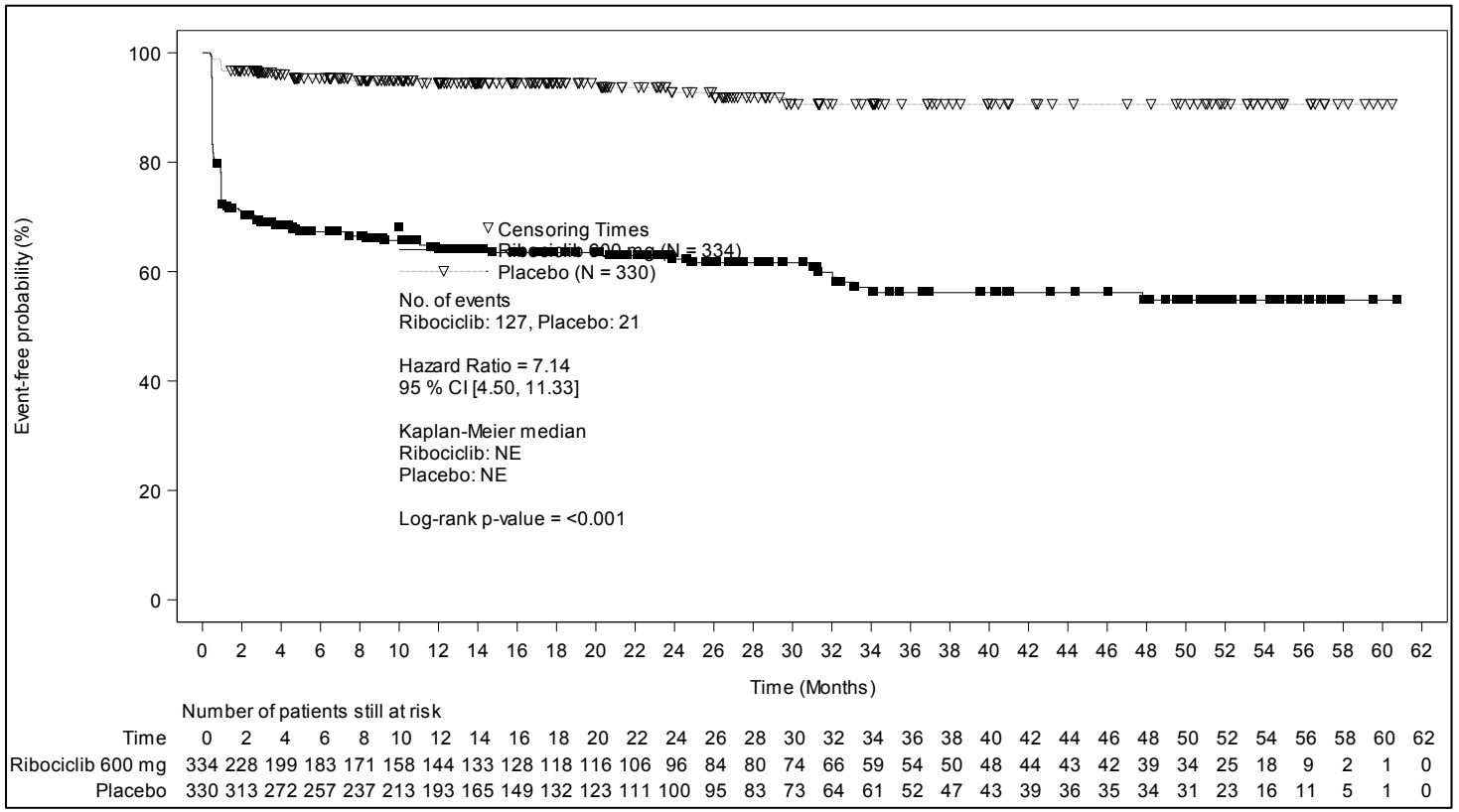
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
All patients					
Placebo + letrozole 2.5mg	21/330 (6.4)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	127/334 (38.0)	NE (34.07, NE)	< 0.001	7.14	(4.50, 11.33)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t9_5_13.sas@@/main/2 29JAN20:06:49 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 9.5-13
Kaplan-Meier plot of time to first AESI Myelosuppression - Leukopenia by treatment
Safety Set



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	228	199	183	171	158	144	133	128	118	116	106	96	84	80	74	66	59	54	50	48	44	43	42	39	34	25	18	9	2	1	0
Placebo	330	313	272	257	237	213	193	165	149	132	123	111	100	95	83	73	64	61	52	47	43	39	36	35	34	31	23	16	11	5	1	0

Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f9_5_13.sas - 21JAN2020 11:15 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 9.5-14 (Page 1 of 1)
Time to first grade 1/2 AESI Myelosuppression - Leukopenia by treatment
Safety Set

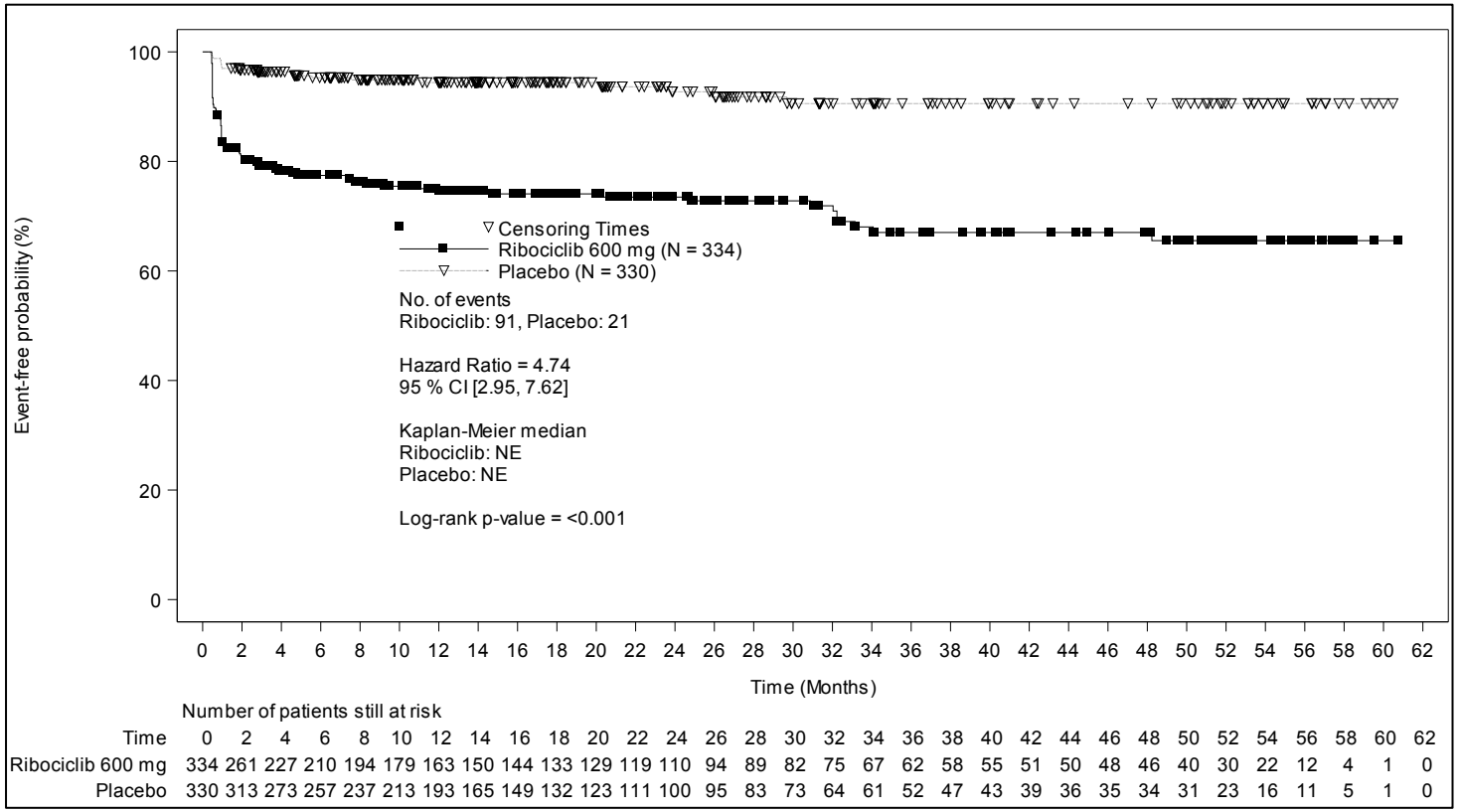
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Stratified Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
All patients					
Placebo + letrozole 2.5mg	21/330 (6.4)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	91/334 (27.2)	NE (NE, NE)	< 0.001	4.74	(2.95, 7.62)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t9_5_14.sas@@/main/1 29JAN20:06:32 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 9.5-14
Kaplan-Meier plot of time to first grade 1/2 AESI Myelosuppression - Leukopenia by treatment
Safety Set



Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f9_5_14.sas - 21JAN2020 11:14 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 9.5-15 (Page 1 of 1)
Time to first grade 3/4 AESI Myelosuppression - Leukopenia by treatment
Safety Set

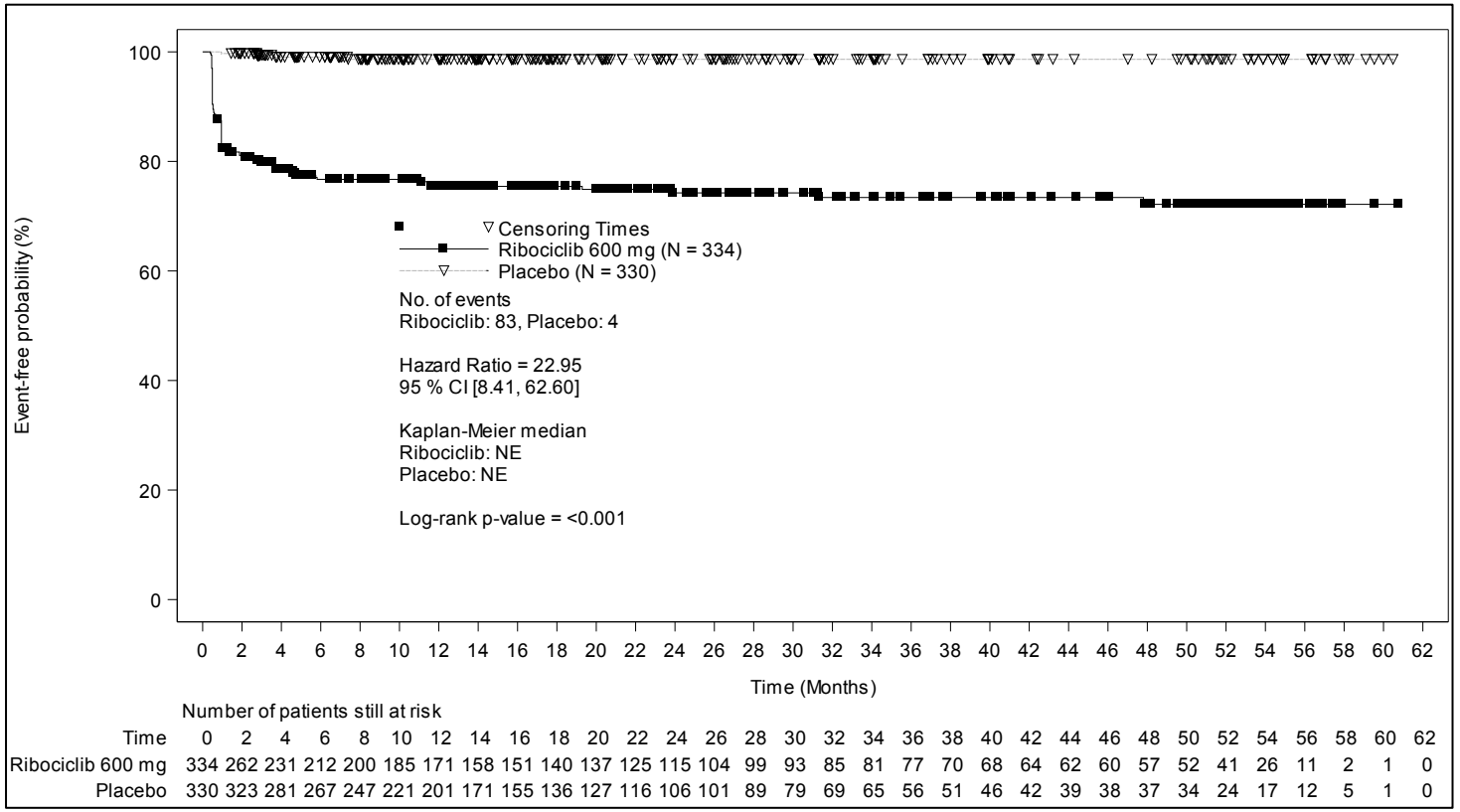
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Stratified Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
All patients					
Placebo + letrozole 2.5mg	4/330 (1.2)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	83/334 (24.9)	NE (NE, NE)	< 0.001	22.95	(8.41, 62.60)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t9_5_15.sas@@/main/1 29JAN20:06:32 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 9.5-15
Kaplan-Meier plot of time to first grade 3/4 AESI Myelosuppression - Leukopenia by treatment
Safety Set



Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f9_5_15.sas - 21JAN2020 11:13 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 9.5-16 (Page 1 of 1)
Time to first serious AESI Myelosuppression - Leukopenia by treatment
Safety Set

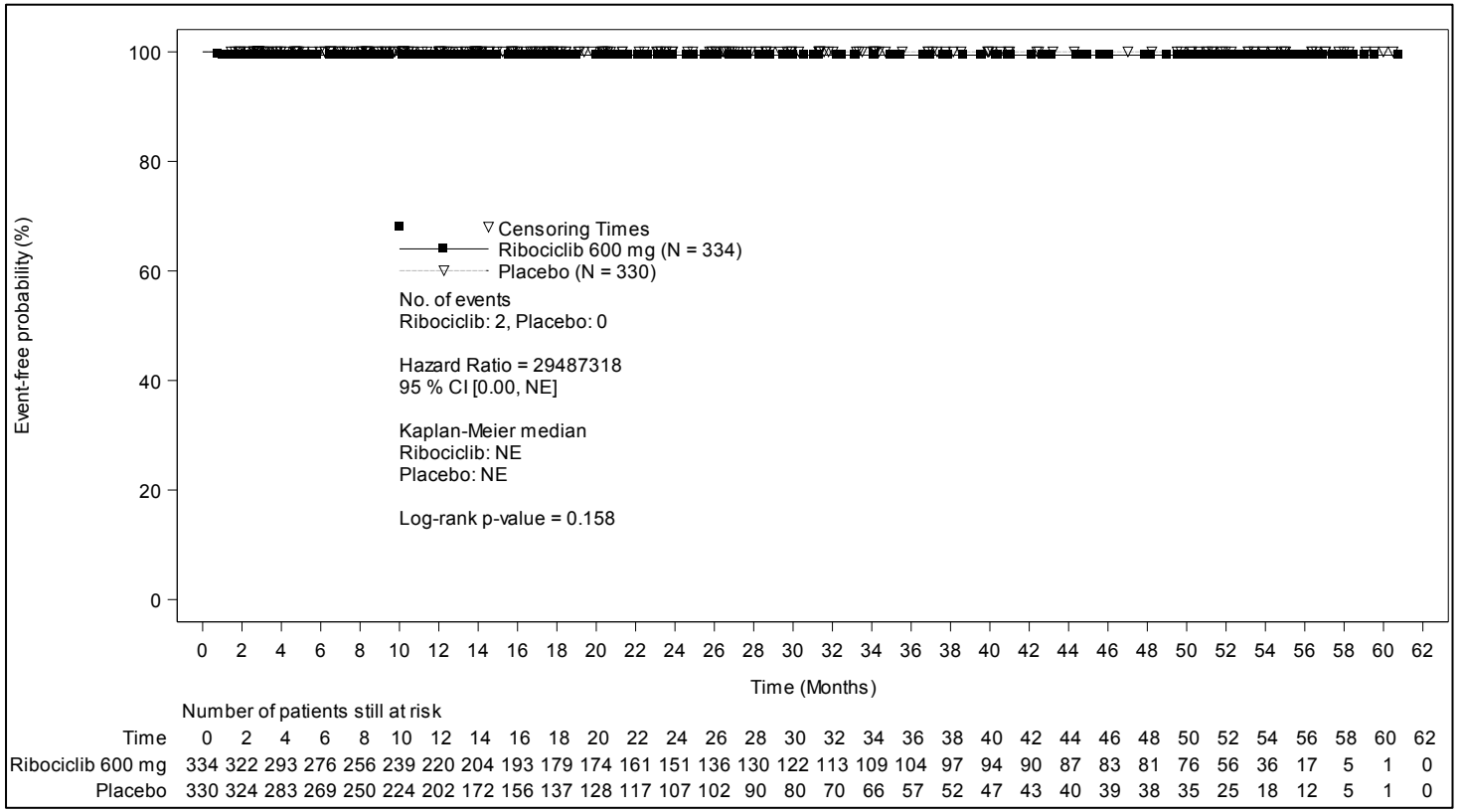
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Stratified Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
All patients					
Placebo + letrozole 2.5mg	0/330 (0.0)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	2/334 (0.6)	NE (NE, NE)	0.158	2.95E7	(0.00, NE)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t9_5_16.sas@@/main/1 29JAN20:06:33 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 9.5-16
Kaplan-Meier plot of time to first serious AESI Myelosuppression - Leukopenia by treatment
Safety Set



Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f9_5_16.sas - 21JAN2020 11:12 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 9.5-17 (Page 1 of 1)
Time to first AESI Myelosuppression - Neutropenia by treatment
Safety Set

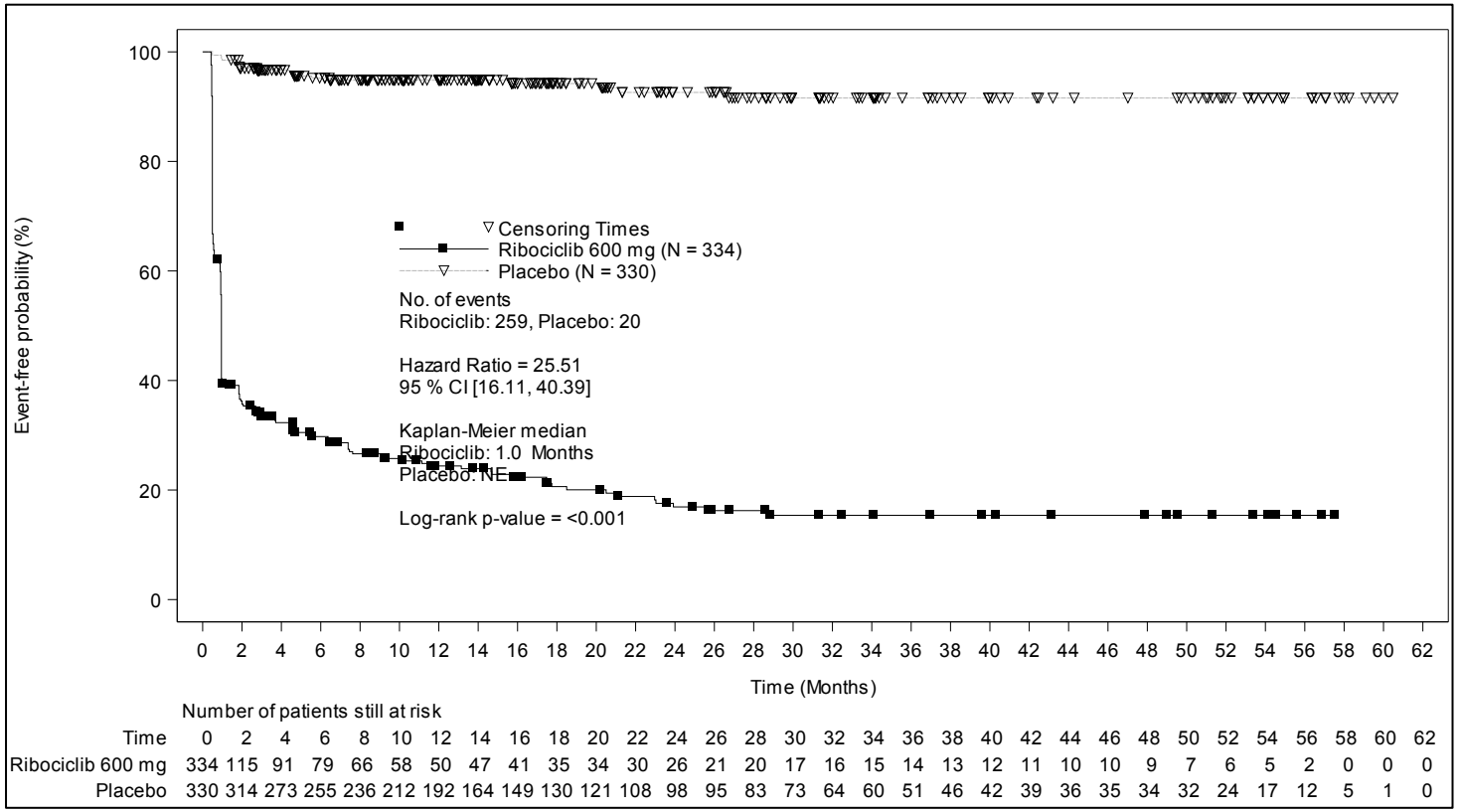
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
All patients					
Placebo + letrozole 2.5mg	20/330 (6.1)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	259/334 (77.5)	0.95 (NE, NE)	< 0.001	25.51	(16.11, 40.39)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t9_5_17.sas@@/main/2 29JAN20:06:50 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 9.5-17
Kaplan-Meier plot of time to first AESI Myelosuppression - Neutropenia by treatment
Safety Set



Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f9_5_17.sas - 21JAN2020 11:10 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 9.5-18 (Page 1 of 1)
Time to first grade 1/2 AESI Myelosuppression - Neutropenia by treatment
Safety Set

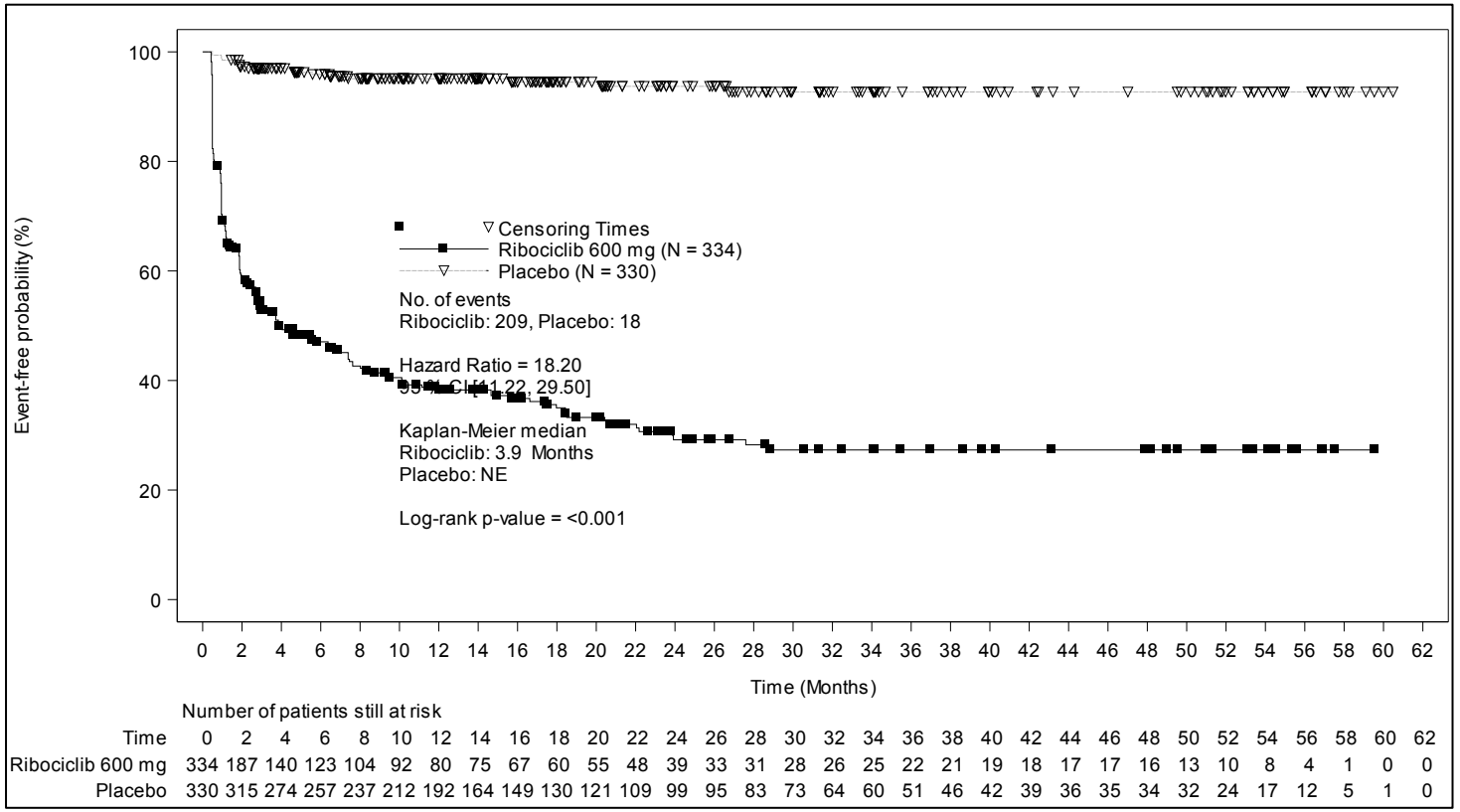
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Stratified Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
All patients					
Placebo + letrozole 2.5mg	18/330 (5.5)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	209/334 (62.6)	3.91 (2.79, 7.39)	< 0.001	18.20	(11.22, 29.50)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t9_5_18.sas@@/main/1 29JAN20:06:33 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 9.5-18
Kaplan-Meier plot of time to first grade 1/2 AESI Myelosuppression - Neutropenia by treatment
Safety Set



Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f9_5_18.sas - 21JAN2020 11:10 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 9.5-19 (Page 1 of 1)
Time to first grade 3/4 AESI Myelosuppression - Neutropenia by treatment
Safety Set

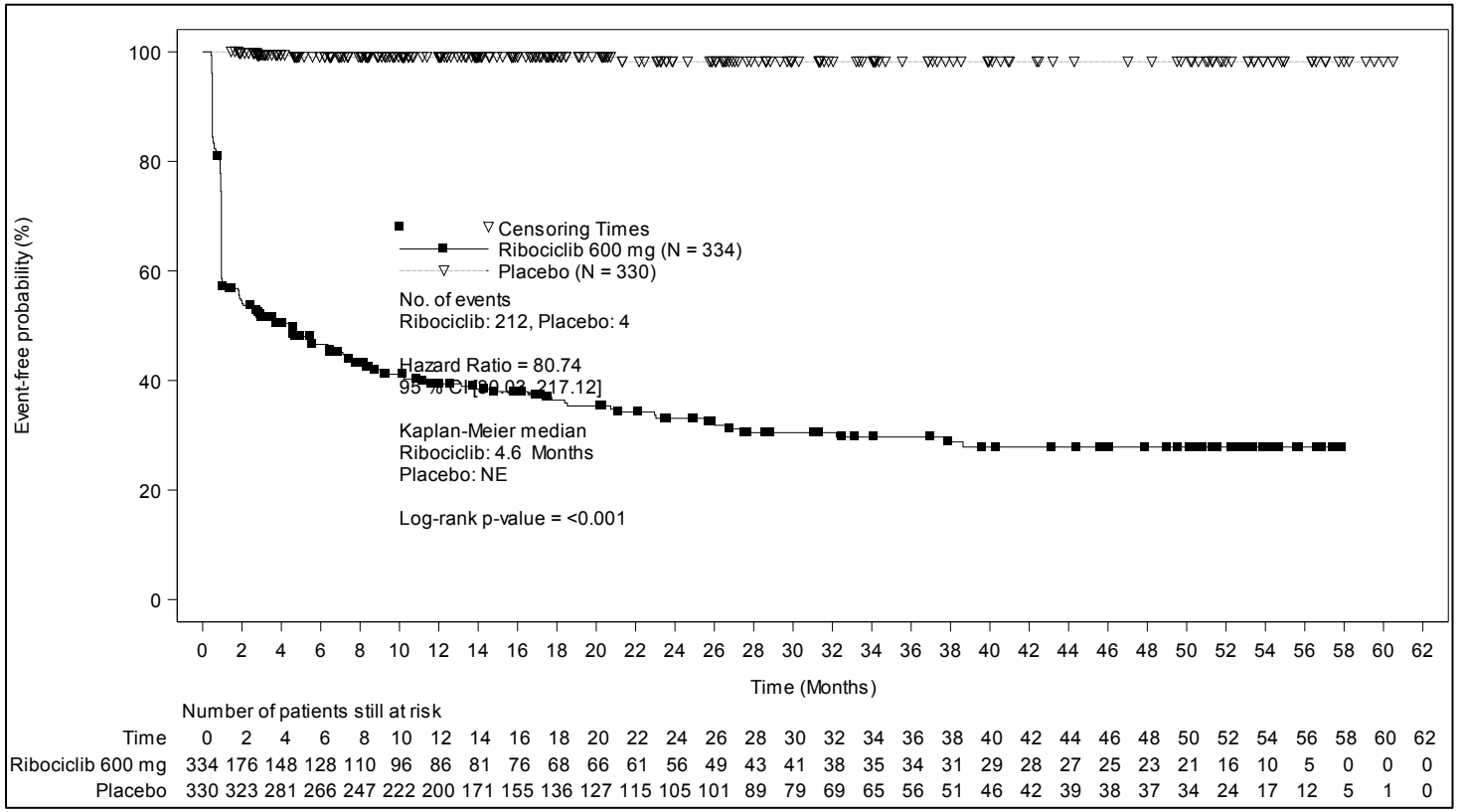
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Stratified Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
All patients					
Placebo + letrozole 2.5mg	4/330 (1.2)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	212/334 (63.5)	4.60 (1.87, 7.39)	< 0.001	80.74	(30.03, 217.12)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t9_5_19.sas@@/main/1 29JAN20:06:34 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 9.5-19
Kaplan-Meier plot of time to first grade 3/4 AESI Myelosuppression - Neutropenia by treatment
Safety Set



Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f9_5_19.sas - 21JAN2020 11:09 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 9.5-20 (Page 1 of 1)
Time to first serious AESI Myelosuppression - Neutropenia by treatment
Safety Set

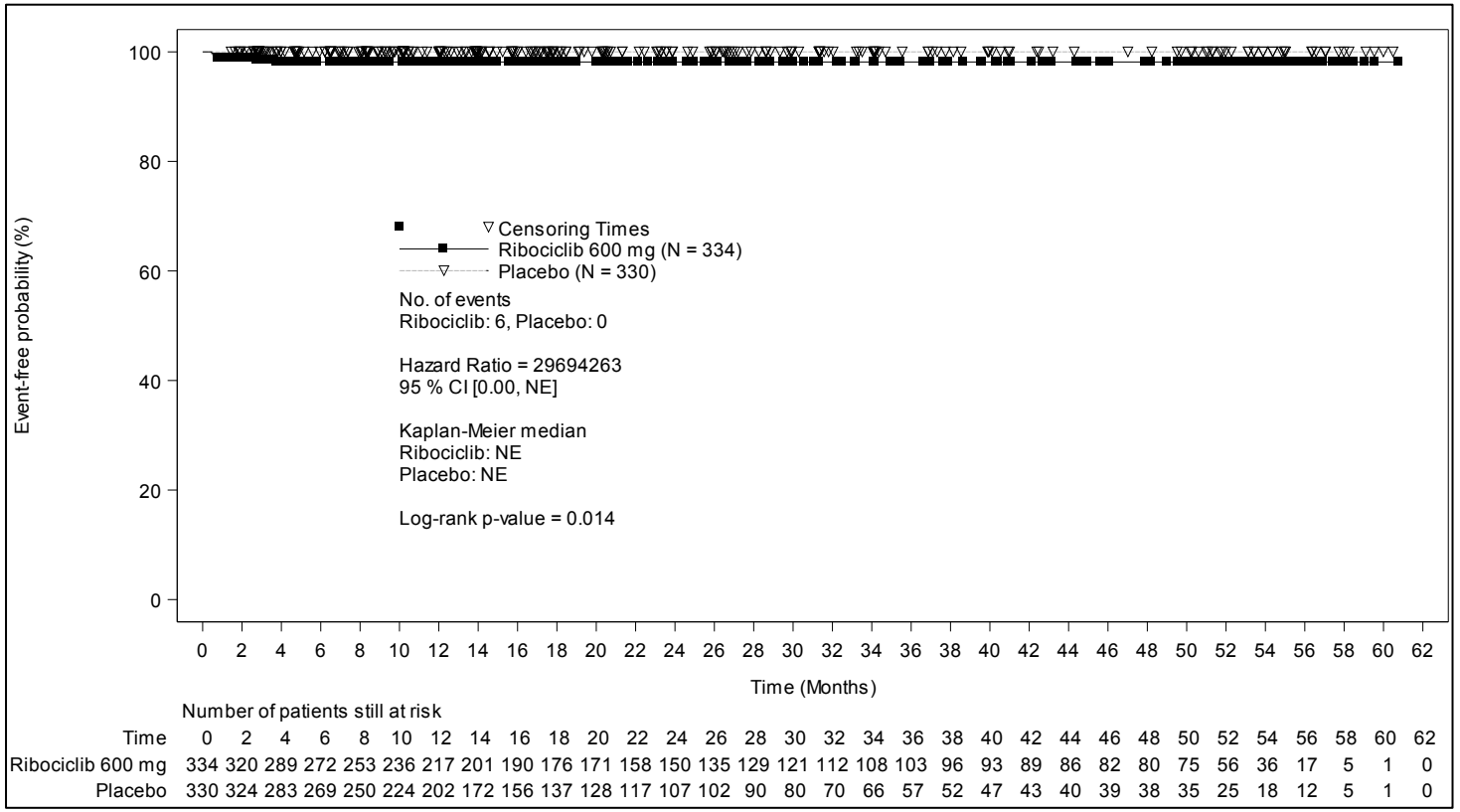
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Stratified Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
All patients					
Placebo + letrozole 2.5mg	0/330 (0.0)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	6/334 (1.8)	NE (NE, NE)	0.014	2.97E7	(0.00, NE)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t9_5_20.sas@@/main/1 29JAN20:06:34 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 9.5-20
Kaplan-Meier plot of time to first serious AESI Myelosuppression - Neutropenia by treatment
Safety Set



Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f9_5_20.sas - 21JAN2020 11:07 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 9.5-21 (Page 1 of 1)
Time to first AESI Myelosuppression - other by treatment
Safety Set

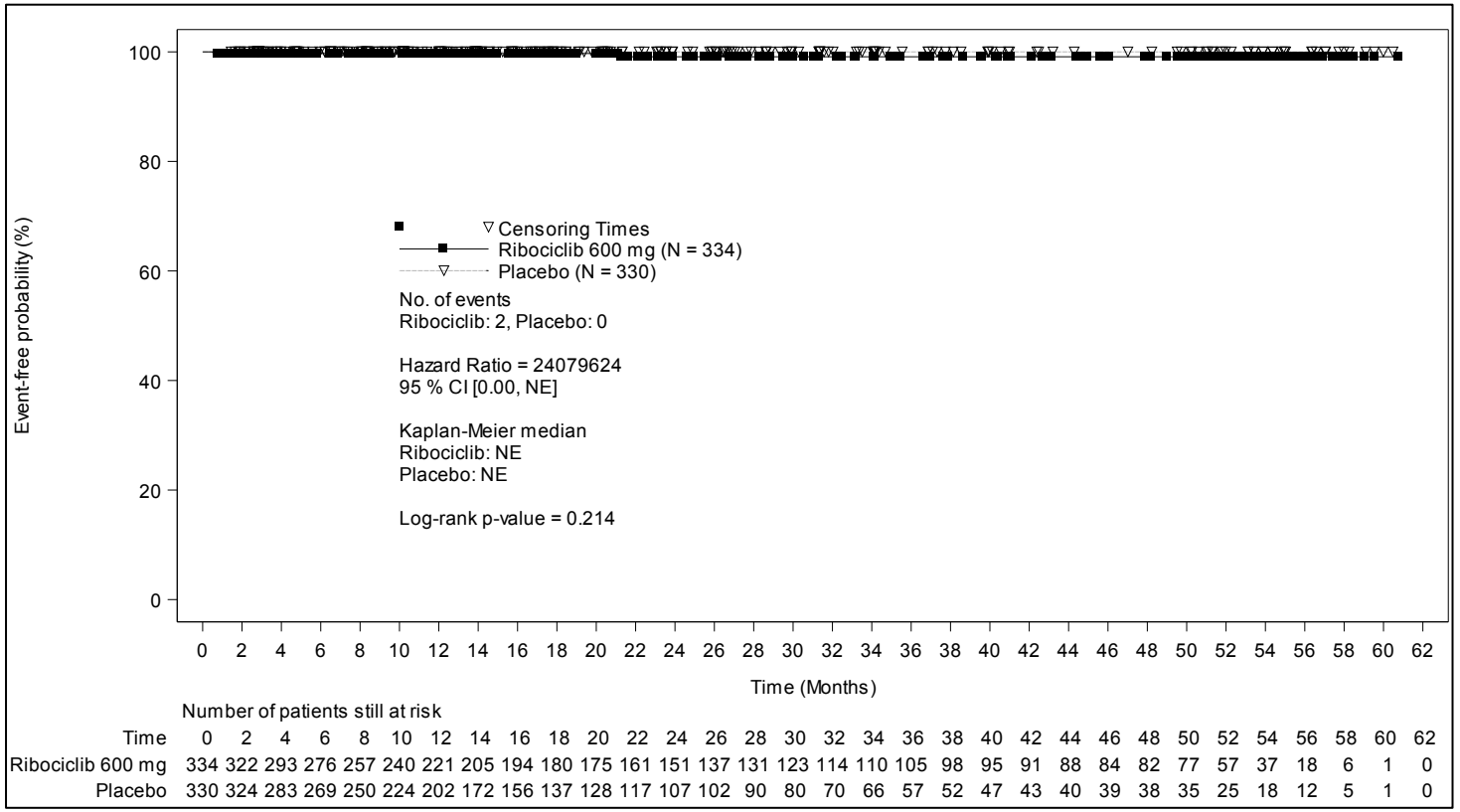
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
All patients					
Placebo + letrozole 2.5mg	0/330 (0.0)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	2/334 (0.6)	NE (NE, NE)	0.214	2.41E7	(0.00, NE)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t9_5_21.sas@@/main/2 29JAN20:06:51 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 9.5-21
Kaplan-Meier plot of time to first AESI Myelosuppression - other by treatment
Safety Set



Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f9_5_21.sas - 21JAN2020 11:06 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 9.5-22 (Page 1 of 1)
Time to first grade 1/2 AESI Myelosuppression - other by treatment
Safety Set

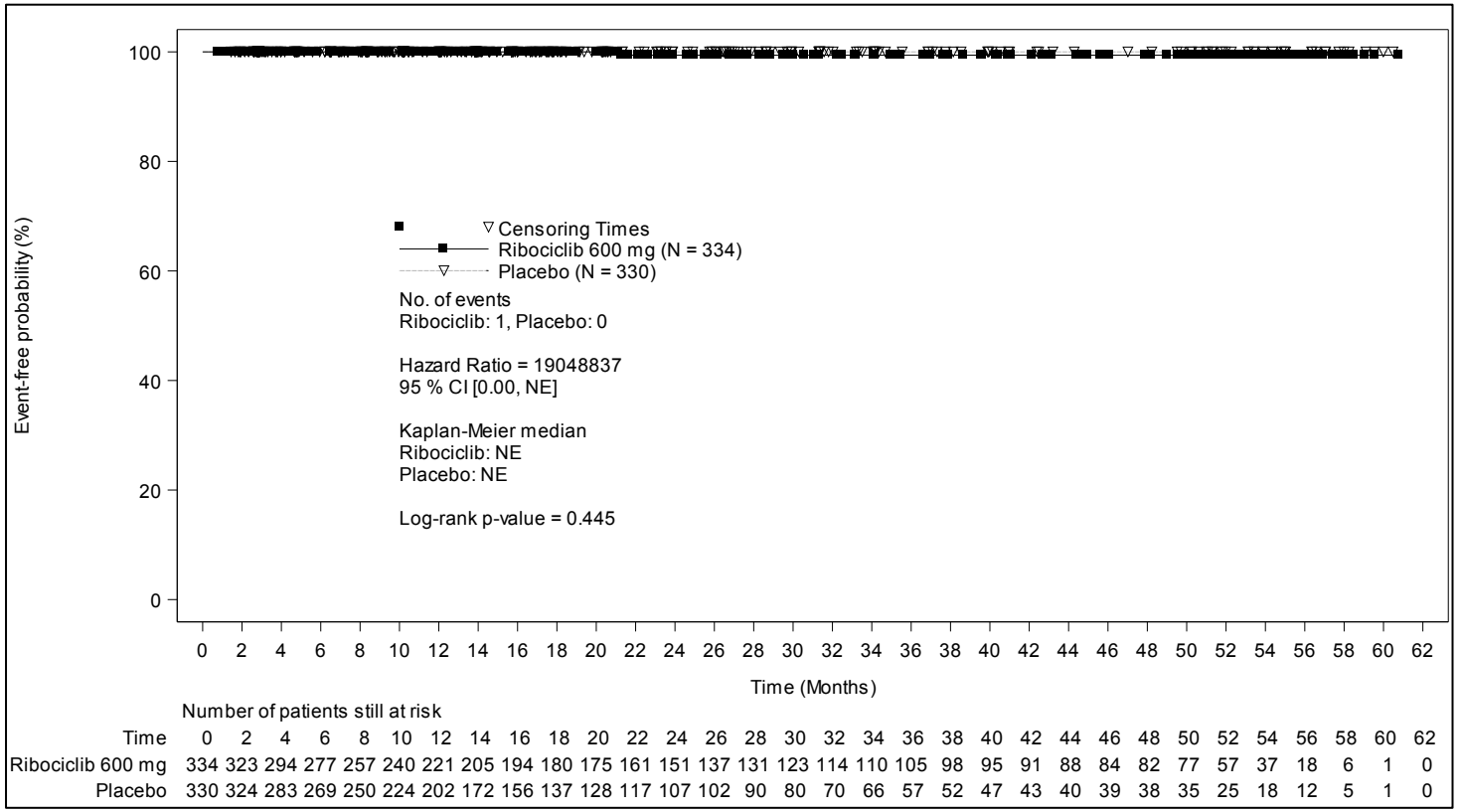
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Stratified Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
All patients					
Placebo + letrozole 2.5mg	0/330 (0.0)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	1/334 (0.3)	NE (NE, NE)	0.445	1.9E7	(0.00, NE)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t9_5_22.sas@@/main/1 29JAN20:06:34 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 9.5-22
Kaplan-Meier plot of time to first grade 1/2 AESI Myelosuppression - other by treatment
Safety Set



Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f9_5_22.sas - 21JAN2020 11:04 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 9.5-23 (Page 1 of 1)
Time to first grade 3/4 AESI Myelosuppression - other by treatment
Safety Set

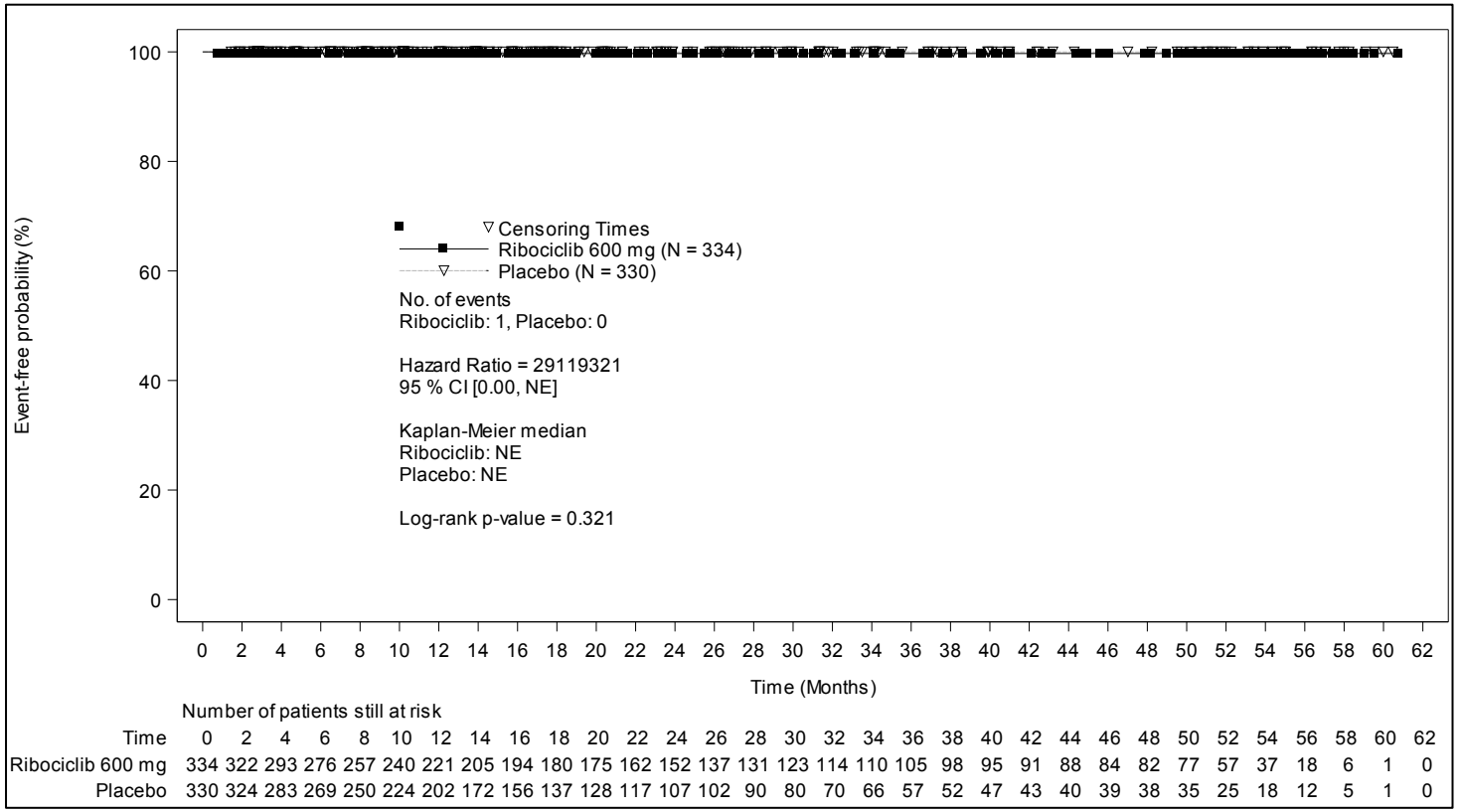
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Stratified Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
All patients					
Placebo + letrozole 2.5mg	0/330 (0.0)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	1/334 (0.3)	NE (NE, NE)	0.321	2.91E7	(0.00, NE)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t9_5_23.sas@@/main/1 29JAN20:06:35 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 9.5-23
Kaplan-Meier plot of time to first grade 3/4 AESI Myelosuppression - other by treatment
Safety Set



Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f9_5_23.sas - 21JAN2020 11:02 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 9.5-24 (Page 1 of 1)
Time to first serious AESI Myelosuppression - other by treatment
Safety Set

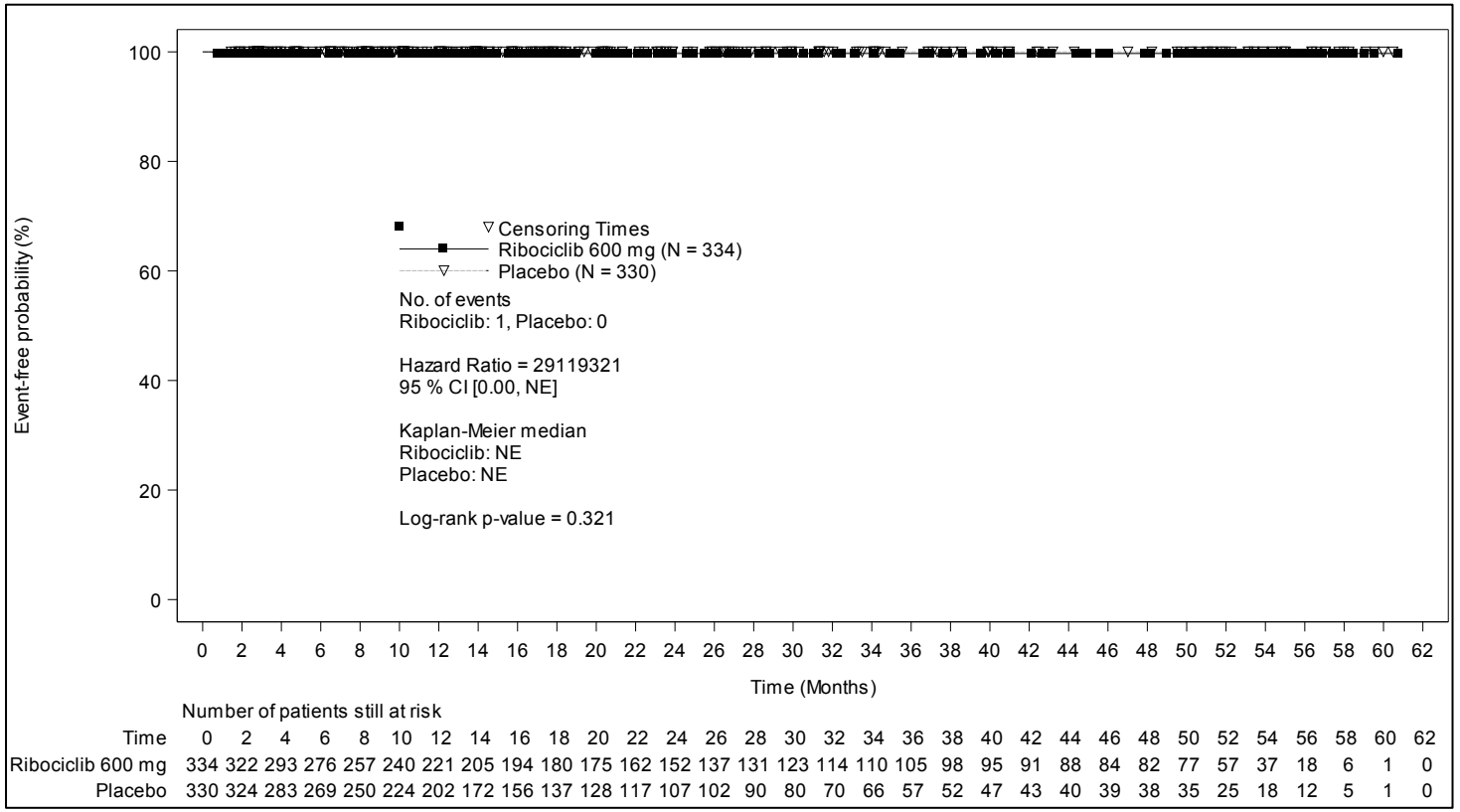
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Stratified Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
All patients					
Placebo + letrozole 2.5mg	0/330 (0.0)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	1/334 (0.3)	NE (NE, NE)	0.321	2.91E7	(0.00, NE)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t9_5_24.sas@@/main/1 29JAN20:06:35 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 9.5-24
Kaplan-Meier plot of time to first serious AESI Myelosuppression - other by treatment
Safety Set



Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f9_5_24.sas - 21JAN2020 11:01 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 9.5-25 (Page 1 of 1)
Time to first AESI Myelosuppression - Thrombocytopenia by treatment
Safety Set

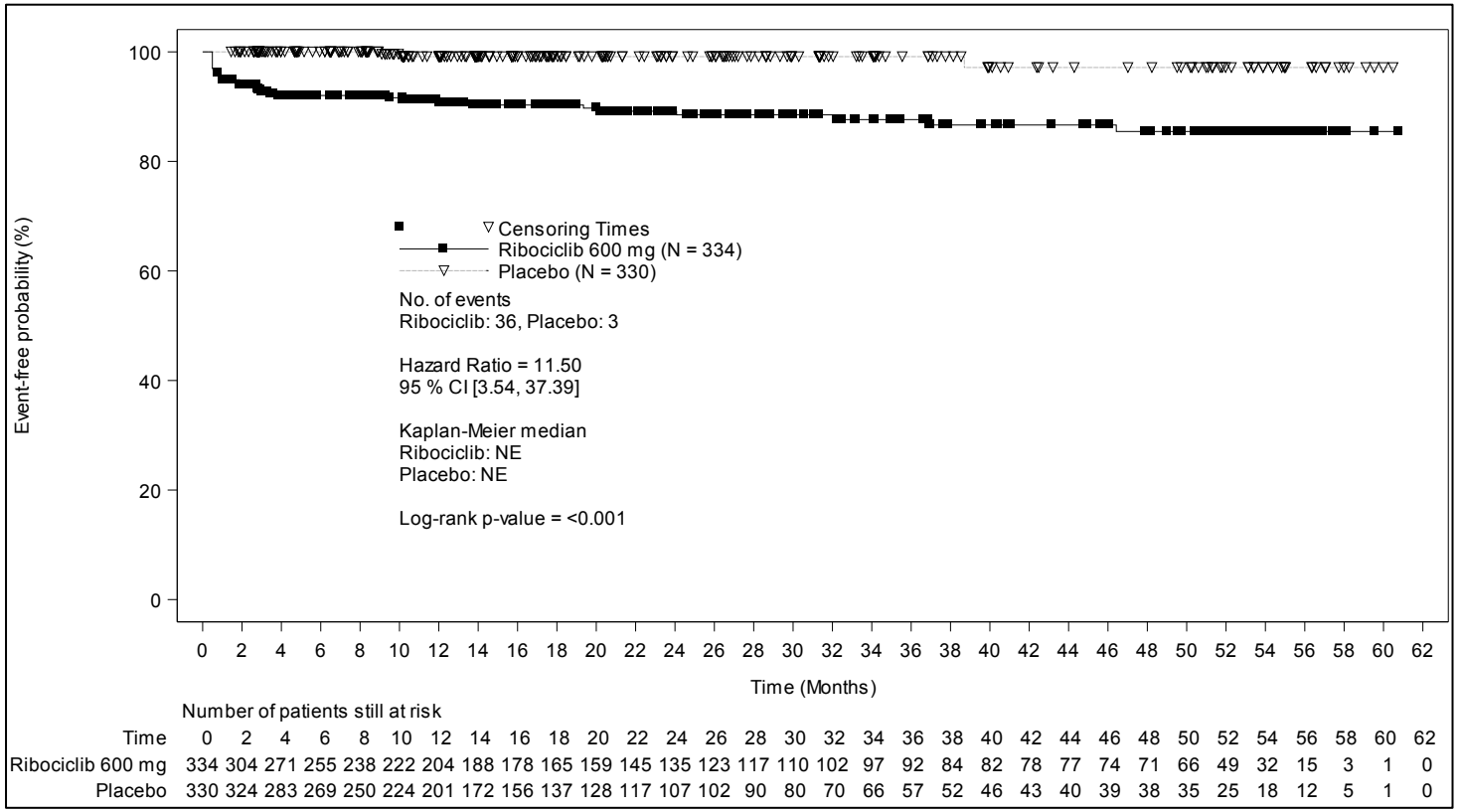
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
All patients					
Placebo + letrozole 2.5mg	3/330 (0.9)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	36/334 (10.8)	NE (NE, NE)	< 0.001	11.50	(3.54, 37.39)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t9_5_25.sas@@/main/2 29JAN20:06:51 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 9.5-25
Kaplan-Meier plot of time to first AESI Myelosuppression - Thrombocytopenia by treatment
Safety Set



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib 600 mg	334	304	271	255	238	222	204	188	178	165	159	145	135	123	117	110	102	97	92	84	82	78	77	74	71	66	49	32	15	3	1	0
Placebo	330	324	283	269	250	224	201	172	156	137	128	117	107	102	90	80	70	66	57	52	46	43	40	39	38	35	25	18	12	5	1	0

Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f9_5_25.sas - 21JAN2020 11:00 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 9.5-26 (Page 1 of 1)
Time to first grade 1/2 AESI Myelosuppression - Thrombocytopenia by treatment
Safety Set

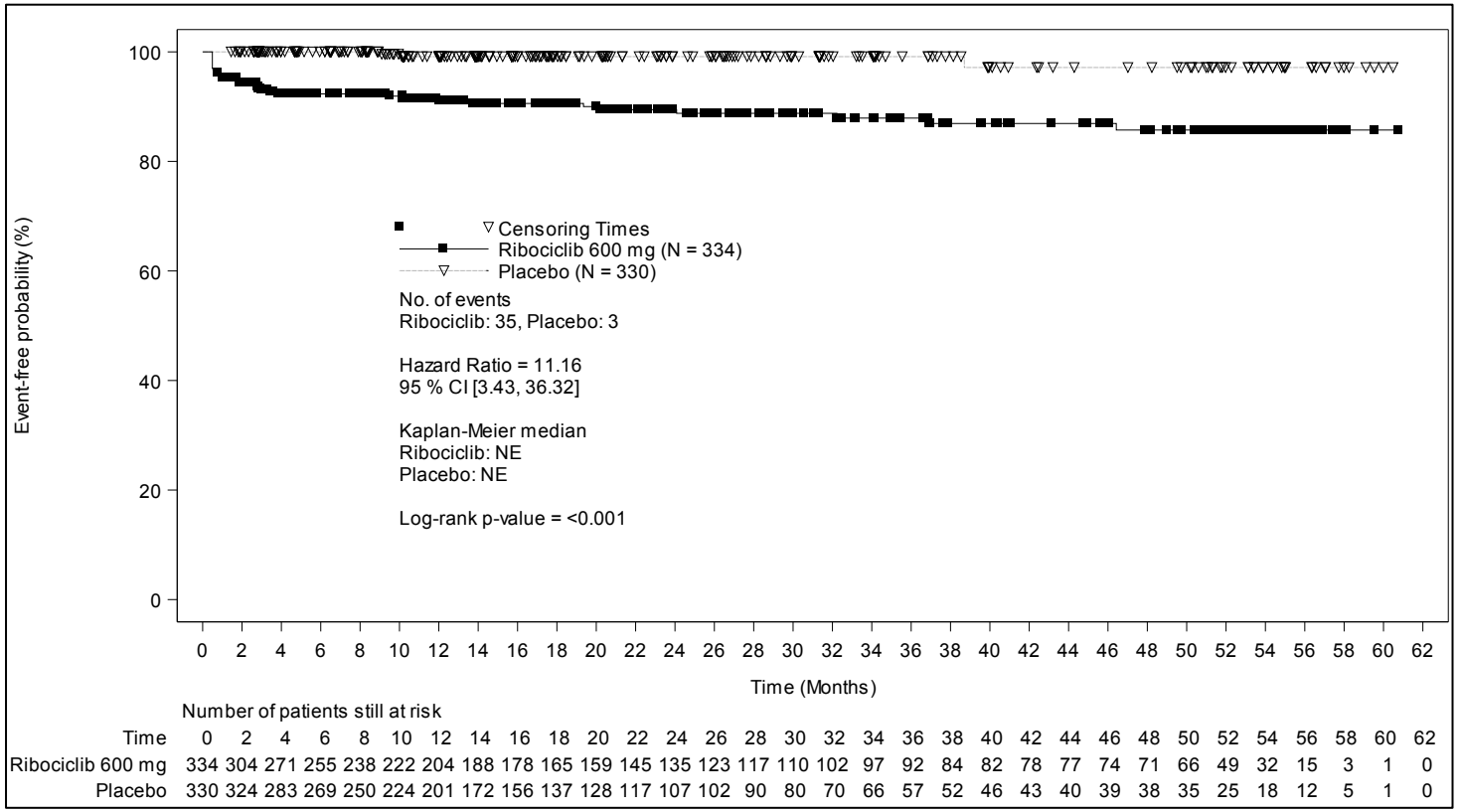
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Stratified Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
All patients					
Placebo + letrozole 2.5mg	3/330 (0.9)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	35/334 (10.5)	NE (NE, NE)	< 0.001	11.16	(3.43, 36.32)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t9_5_26.sas@@/main/1 29JAN20:06:36 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 9.5-26
Kaplan-Meier plot of time to first grade 1/2 AESI Myelosuppression - Thrombocytopenia by treatment
Safety Set



Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f9_5_26.sas - 21JAN2020 11:00 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 9.5-27 (Page 1 of 1)
Time to first grade 3/4 AESI Myelosuppression - Thrombocytopenia by treatment
Safety Set

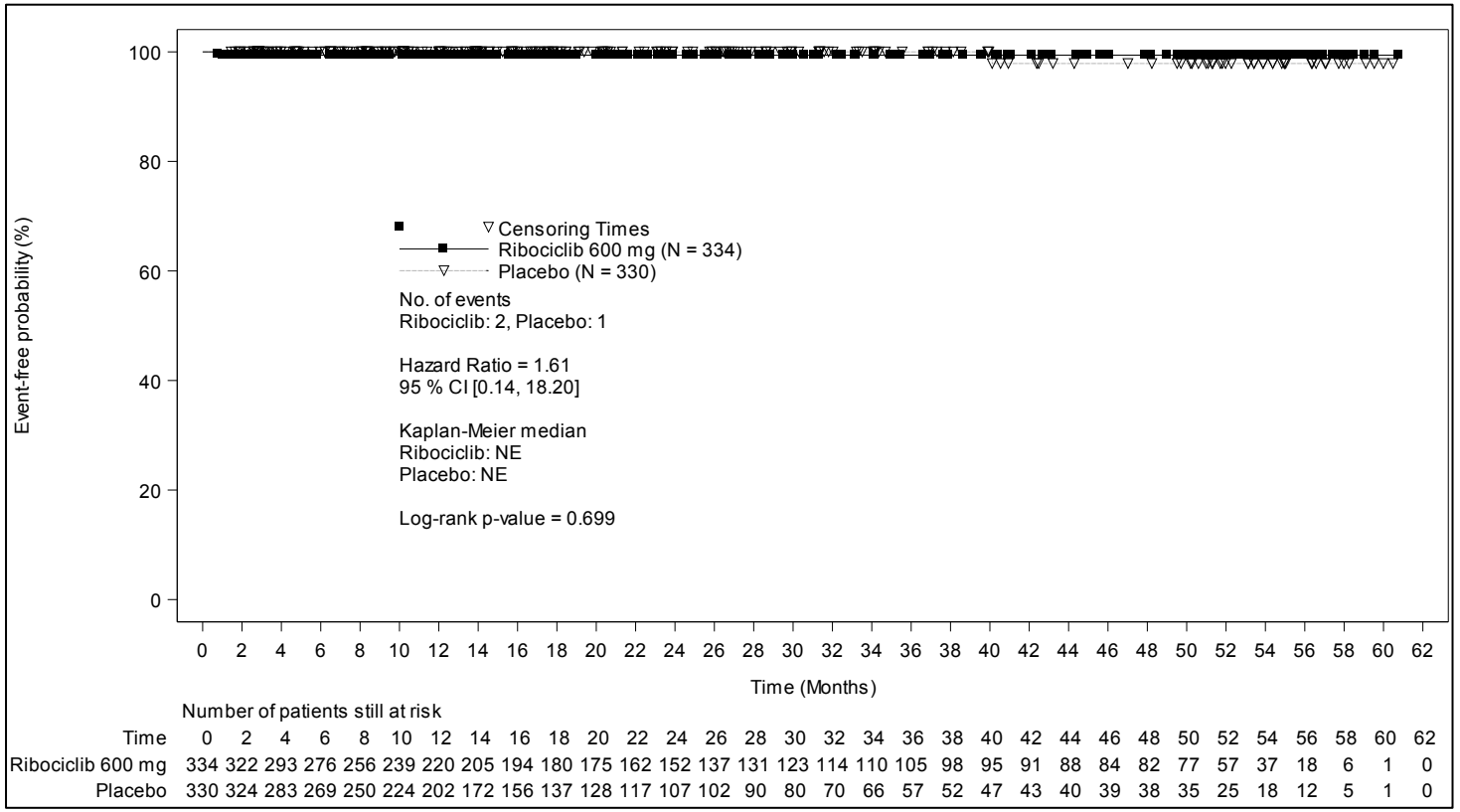
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Stratified Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
All patients					
Placebo + letrozole 2.5mg	1/330 (0.3)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	2/334 (0.6)	NE (NE, NE)	0.699	1.61	(0.14, 18.20)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t9_5_27.sas@@/main/1 29JAN20:06:36 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 9.5-27
Kaplan-Meier plot of time to first grade 3/4 AESI Myelosuppression - Thrombocytopenia by treatment
Safety Set



Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f9_5_27.sas - 21JAN2020 10:58 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 9.5-28 (Page 1 of 1)
Time to first serious AESI Myelosuppression - Thrombocytopenia by treatment
Safety Set

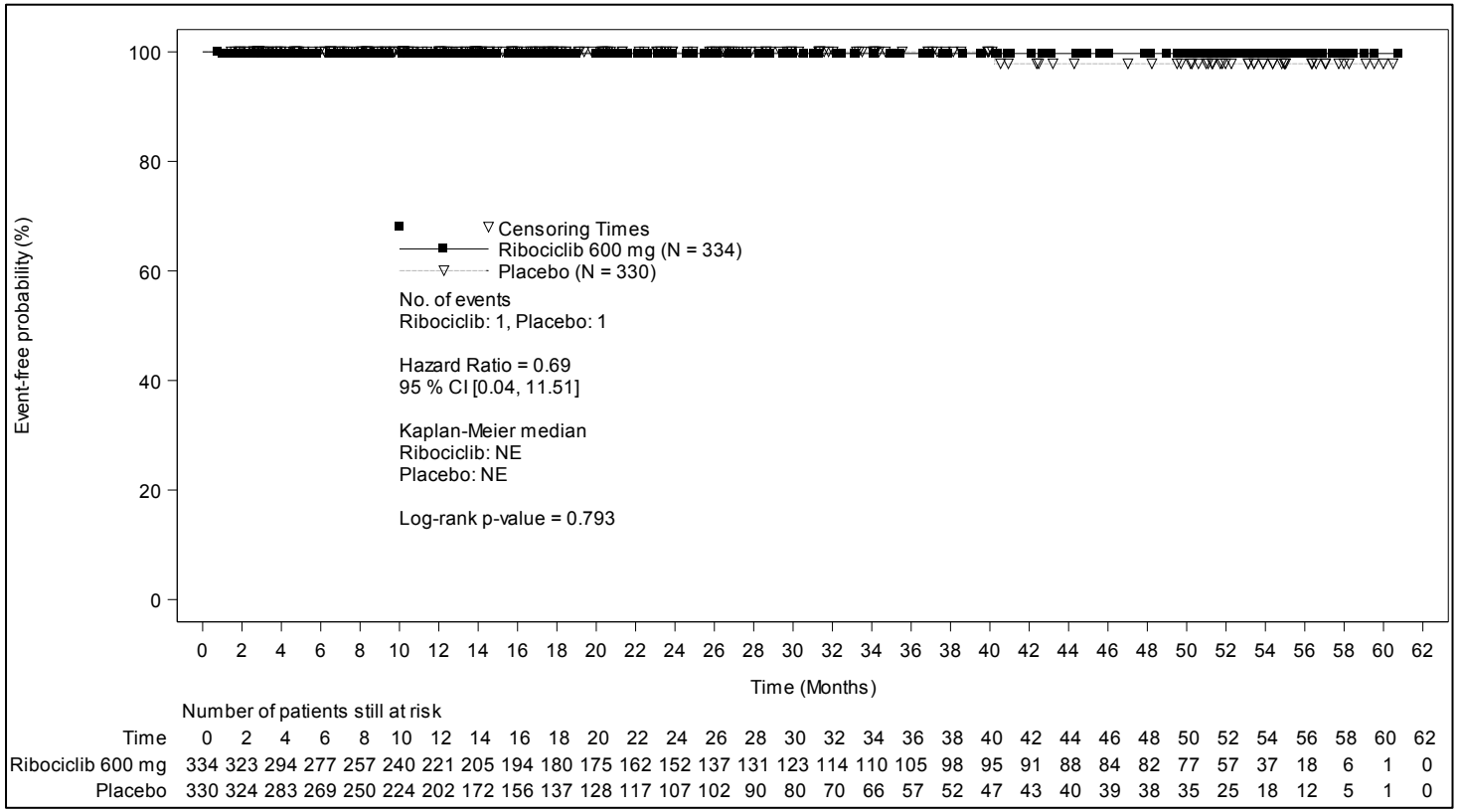
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Stratified Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
All patients					
Placebo + letrozole 2.5mg	1/330 (0.3)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	1/334 (0.3)	NE (NE, NE)	0.793	0.69	(0.04, 11.51)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t9_5_28.sas@@/main/1 29JAN20:06:36 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 9.5-28
Kaplan-Meier plot of time to first serious AESI Myelosuppression - Thrombocytopenia by treatment
Safety Set



Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f9_5_28.sas - 21JAN2020 10:57 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 9.5-29 (Page 1 of 1)
Time to first AESI Pulmonary Embolism by treatment
Safety Set

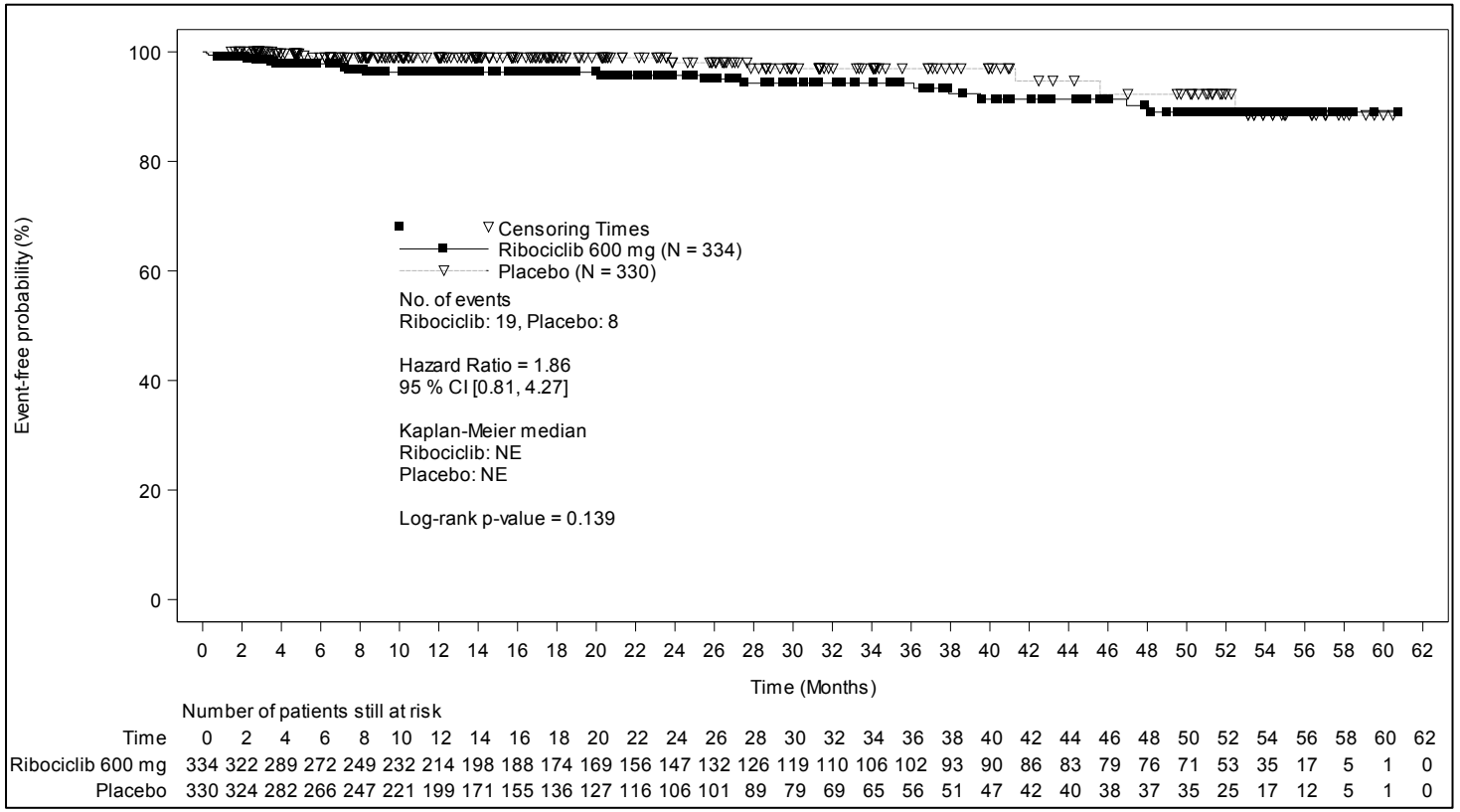
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
All patients					
Placebo + letrozole 2.5mg	8/330 (2.4)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	19/334 (5.7)	NE (NE, NE)	0.139	1.86	(0.81, 4.27)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t9_5_29.sas@@/main/2 29JAN20:07:04 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 9.5-29
Kaplan-Meier plot of time to first AESI Pulmonary Embolism by treatment
Safety Set



Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f9_5_29.sas - 21JAN2020 10:56 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 9.5-30 (Page 1 of 1)
Time to first grade 1/2 AESI Pulmonary Embolism by treatment
Safety Set

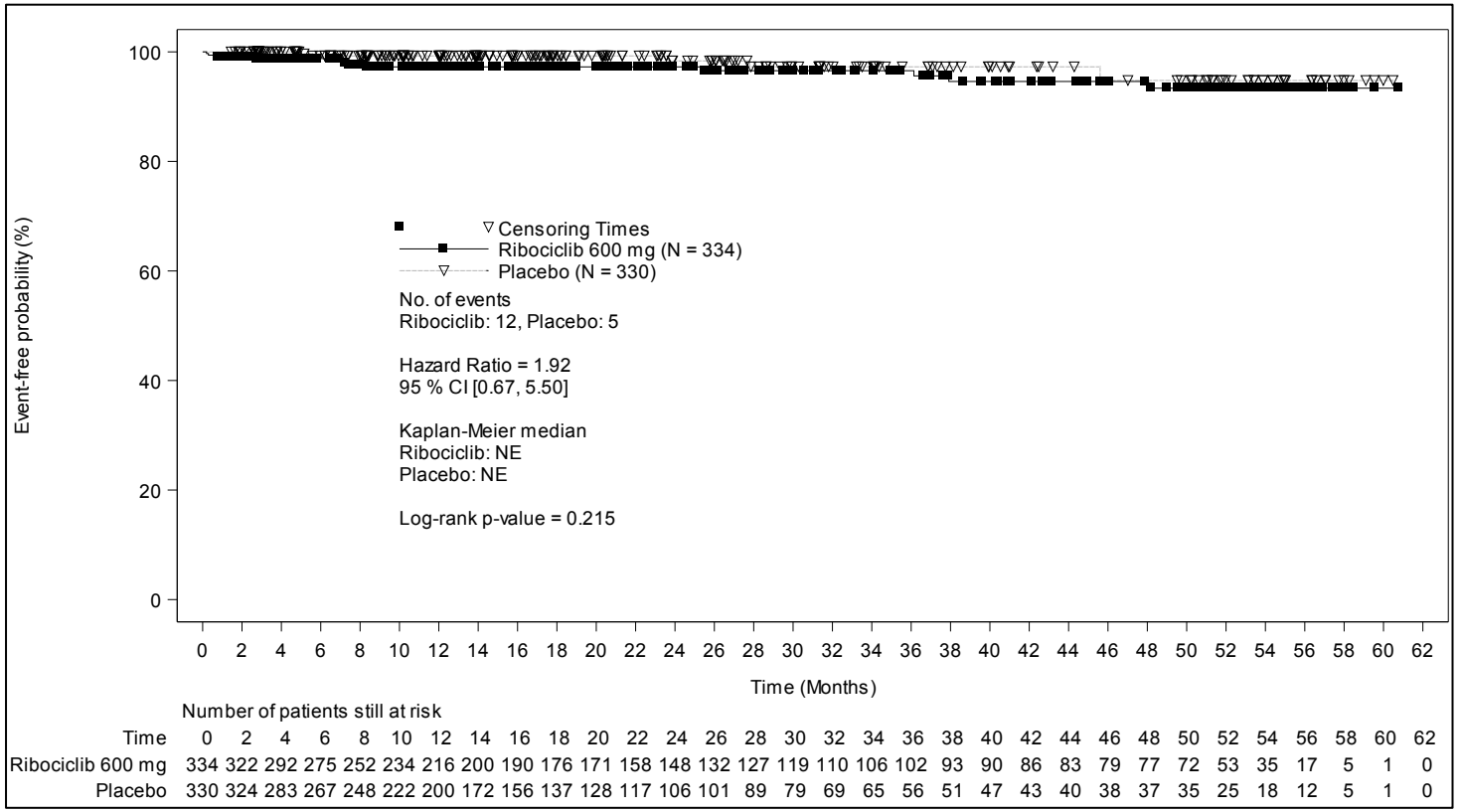
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Stratified Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
All patients					
Placebo + letrozole 2.5mg	5/330 (1.5)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	12/334 (3.6)	NE (NE, NE)	0.215	1.92	(0.67, 5.50)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t9_5_30.sas@@/main/1 29JAN20:06:37 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 9.5-30
Kaplan-Meier plot of time to first grade 1/2 AESI Pulmonary Embolism by treatment
Safety Set



Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f9_5_30.sas - 21JAN2020 10:55 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 9.5-31 (Page 1 of 1)
Time to first grade 3/4 AESI Pulmonary Embolism by treatment
Safety Set

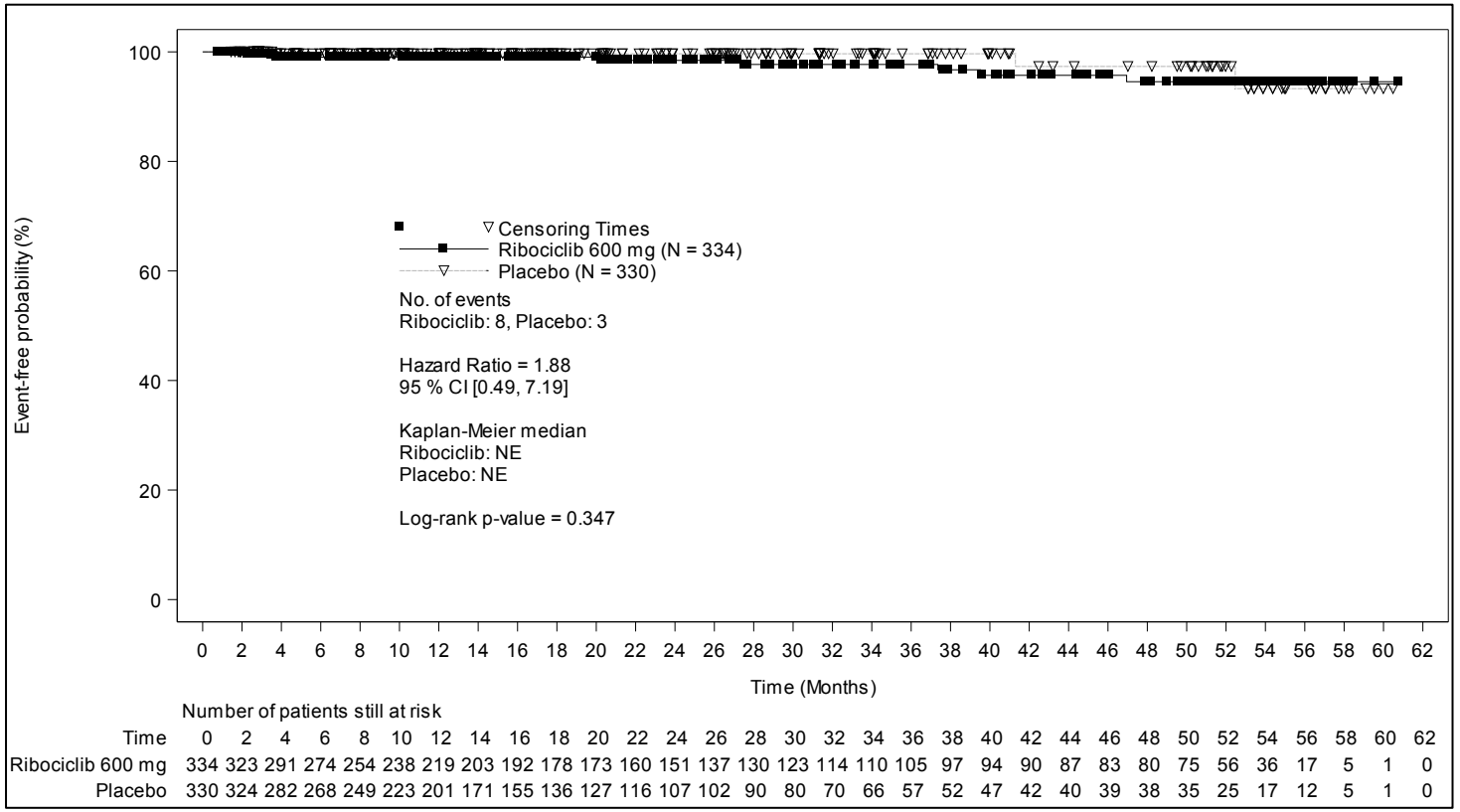
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Stratified Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
All patients					
Placebo + letrozole 2.5mg	3/330 (0.9)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	8/334 (2.4)	NE (NE, NE)	0.347	1.88	(0.49, 7.19)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t9_5_31.sas@@/main/1 29JAN20:06:37 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 9.5-31
Kaplan-Meier plot of time to first grade 3/4 AESI Pulmonary Embolism by treatment
Safety Set



Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f9_5_31.sas - 21JAN2020 10:55 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 9.5-32 (Page 1 of 1)
Time to first serious AESI Pulmonary Embolism by treatment
Safety Set

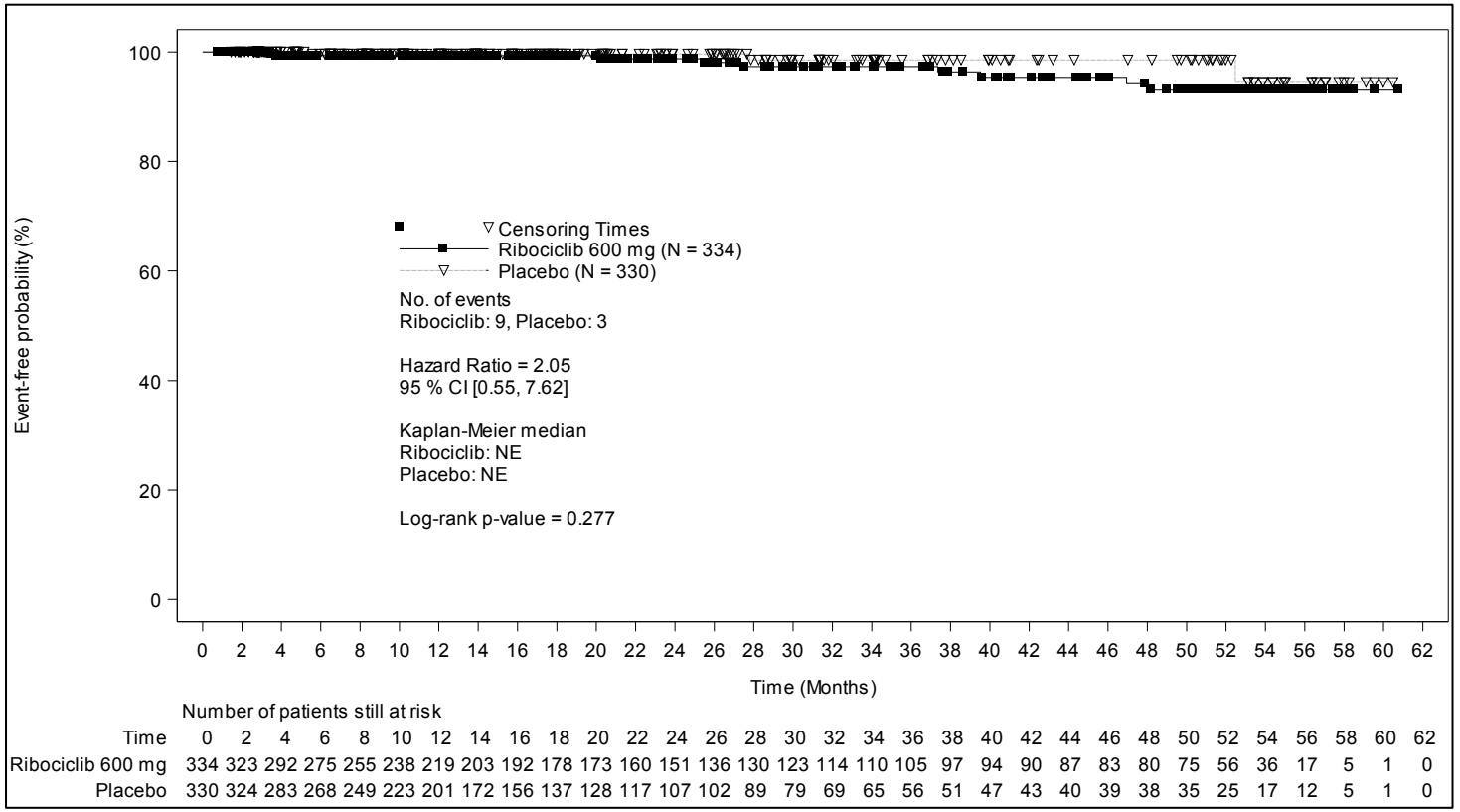
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Stratified Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
All patients					
Placebo + letrozole 2.5mg	3/330 (0.9)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	9/334 (2.7)	NE (NE, NE)	0.277	2.05	(0.55, 7.62)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t9_5_32.sas@@/main/1 29JAN20:06:38 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 9.5-32
Kaplan-Meier plot of time to first serious AESI Pulmonary Embolism by treatment
Safety Set



Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f9_5_32.sas - 21JAN2020 10:54 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 9.5-33 (Page 1 of 1)
Time to first AESI Pulmonary toxicity (ILD) by treatment
Safety Set

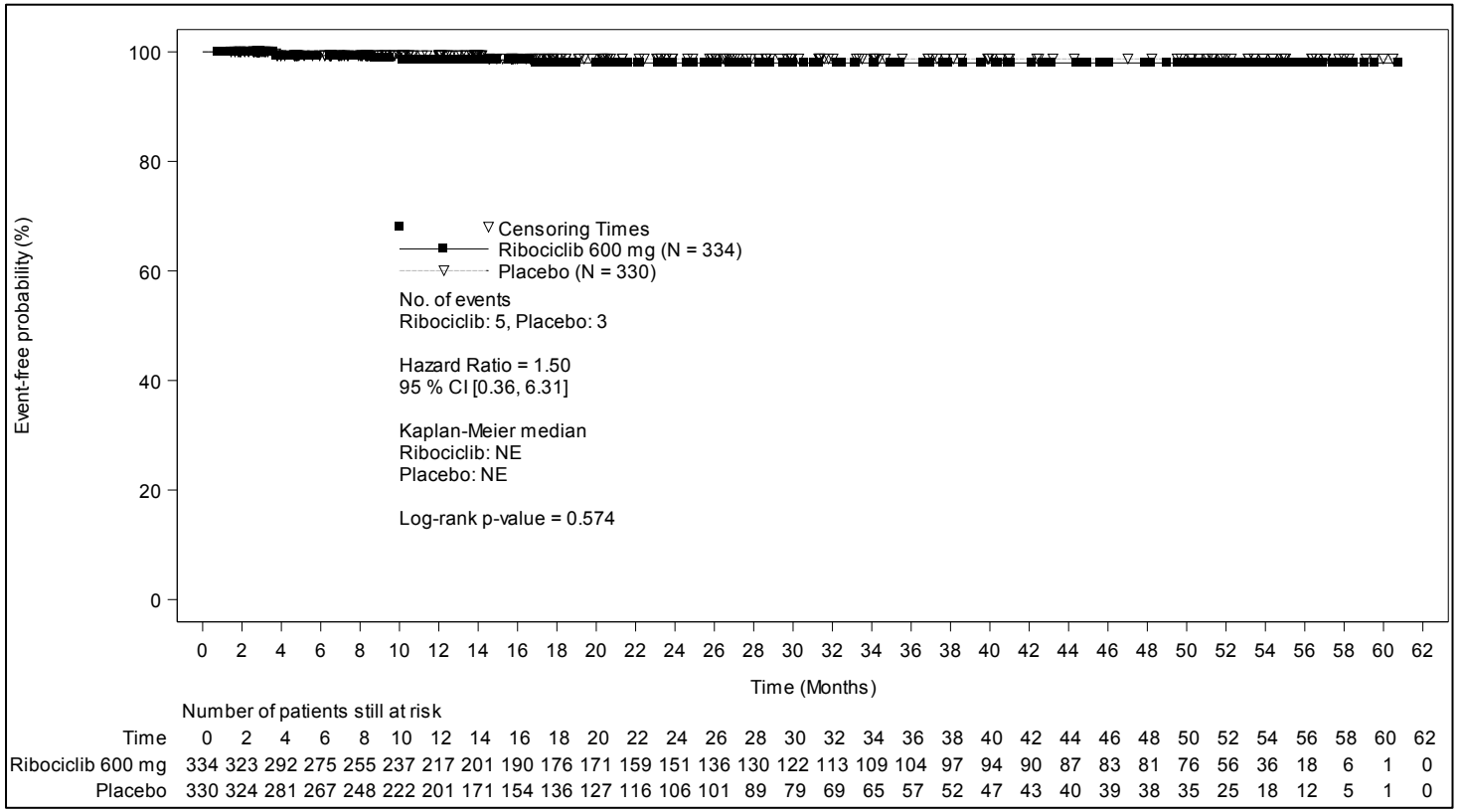
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
All patients					
Placebo + letrozole 2.5mg	3/330 (0.9)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	5/334 (1.5)	NE (NE, NE)	0.574	1.50	(0.36, 6.31)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t9_5_33.sas@@/main/2 29JAN20:07:03 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 9.5-33
Kaplan-Meier plot of time to first AESI Pulmonary toxicity (ILD) by treatment
Safety Set



Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f9_5_33.sas - 21JAN2020 10:54 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 9.5-34 (Page 1 of 1)
Time to first grade 1/2 AESI Pulmonary toxicity (ILD) by treatment
Safety Set

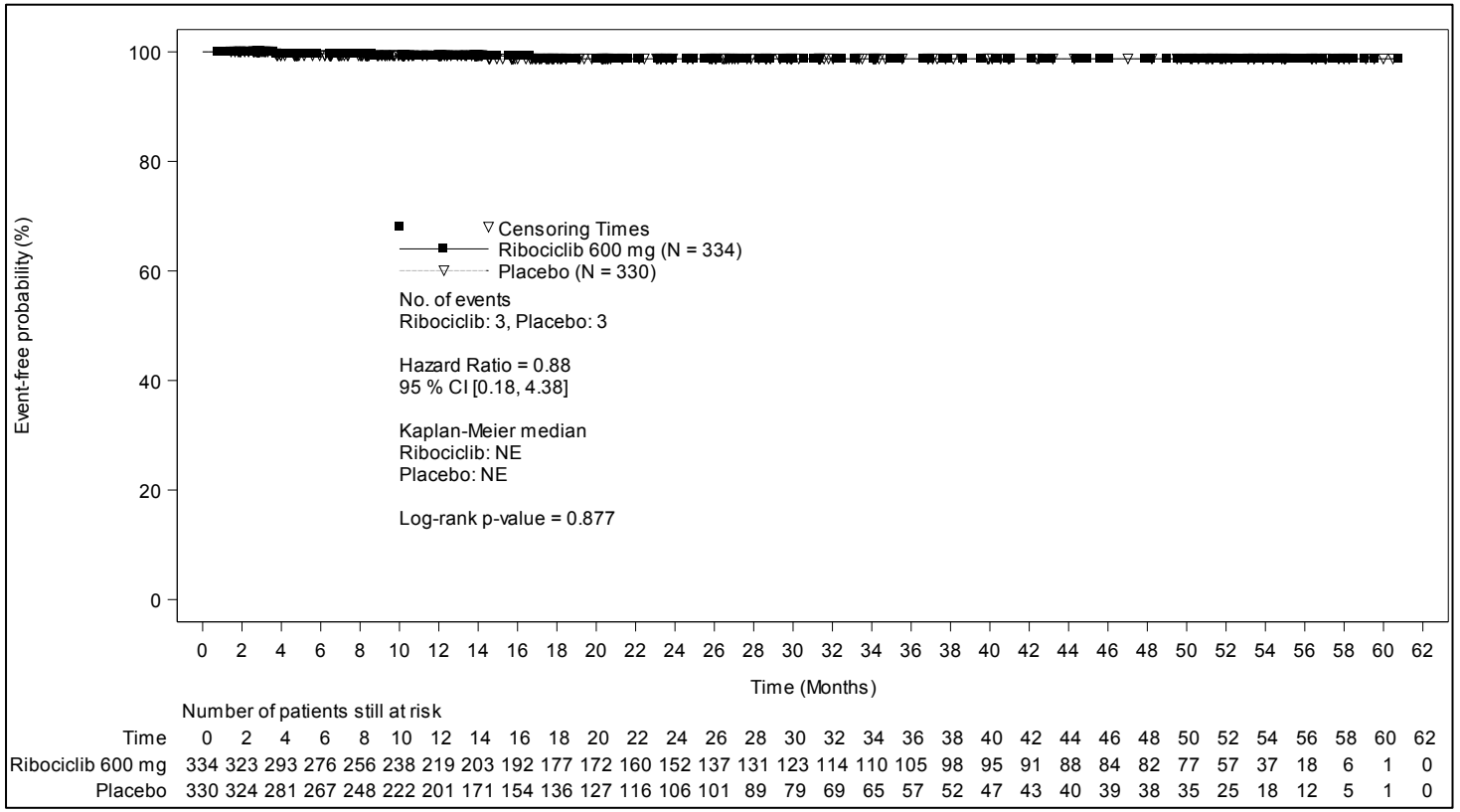
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Stratified Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
All patients					
Placebo + letrozole 2.5mg	3/330 (0.9)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	3/334 (0.9)	NE (NE, NE)	0.877	0.88	(0.18, 4.38)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t9_5_34.sas@@/main/1 29JAN20:06:39 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 9.5-34
Kaplan-Meier plot of time to first grade 1/2 AESI Pulmonary toxicity (ILD) by treatment
Safety Set



Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f9_5_34.sas - 21JAN2020 10:53 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 9.5-35 (Page 1 of 1)
Time to first grade 3/4 AESI Pulmonary toxicity (ILD) by treatment
Safety Set

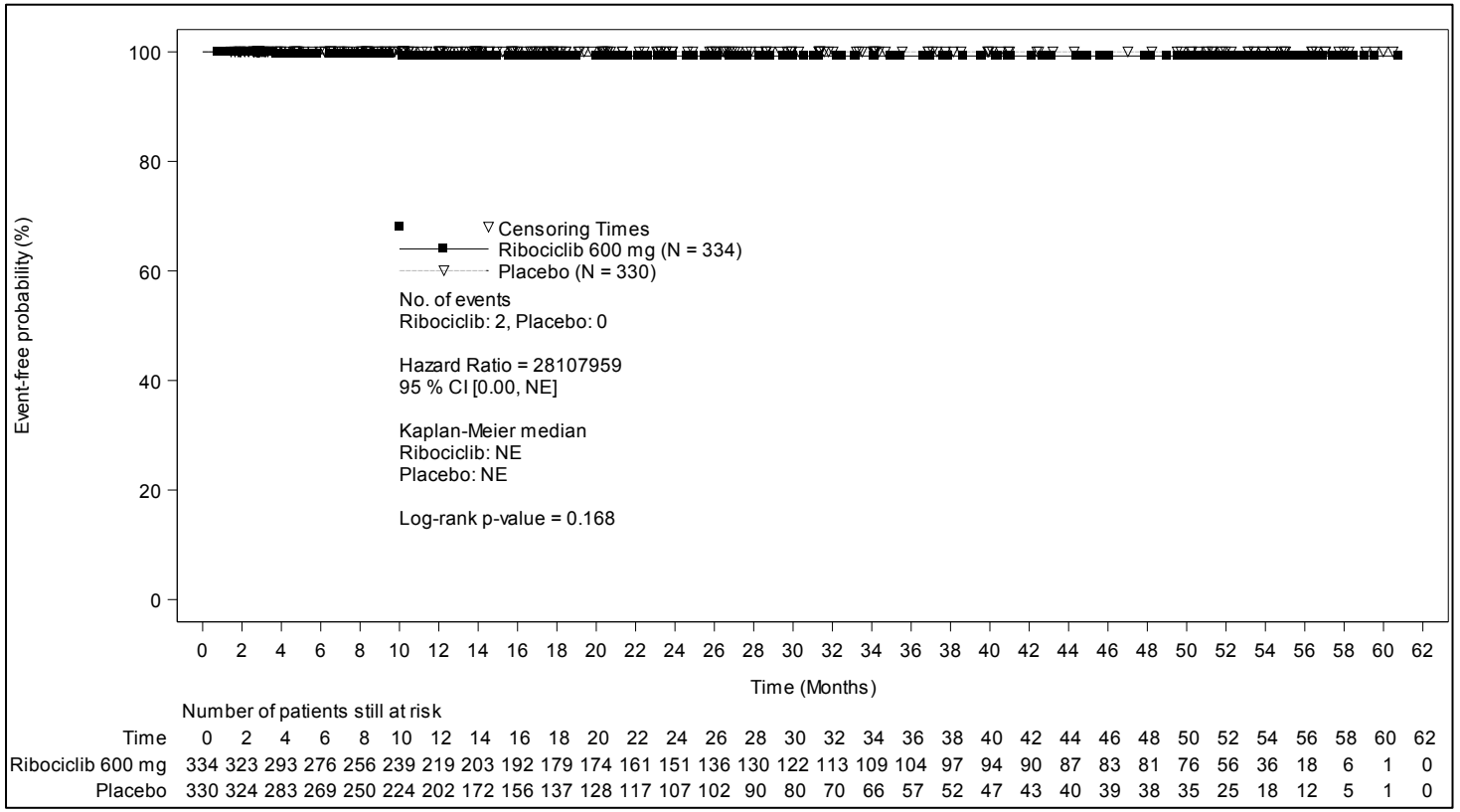
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Stratified Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
All patients					
Placebo + letrozole 2.5mg	0/330 (0.0)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	2/334 (0.6)	NE (NE, NE)	0.168	2.81E7	(0.00, NE)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t9_5_35.sas@@/main/1 29JAN20:06:39 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 9.5-35
Kaplan-Meier plot of time to first grade 3/4 AESI Pulmonary toxicity (ILD) by treatment
Safety Set



Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f9_5_35.sas - 21JAN2020 10:52 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 9.5-36 (Page 1 of 1)
Time to first serious AESI Pulmonary toxicity (ILD) by treatment
Safety Set

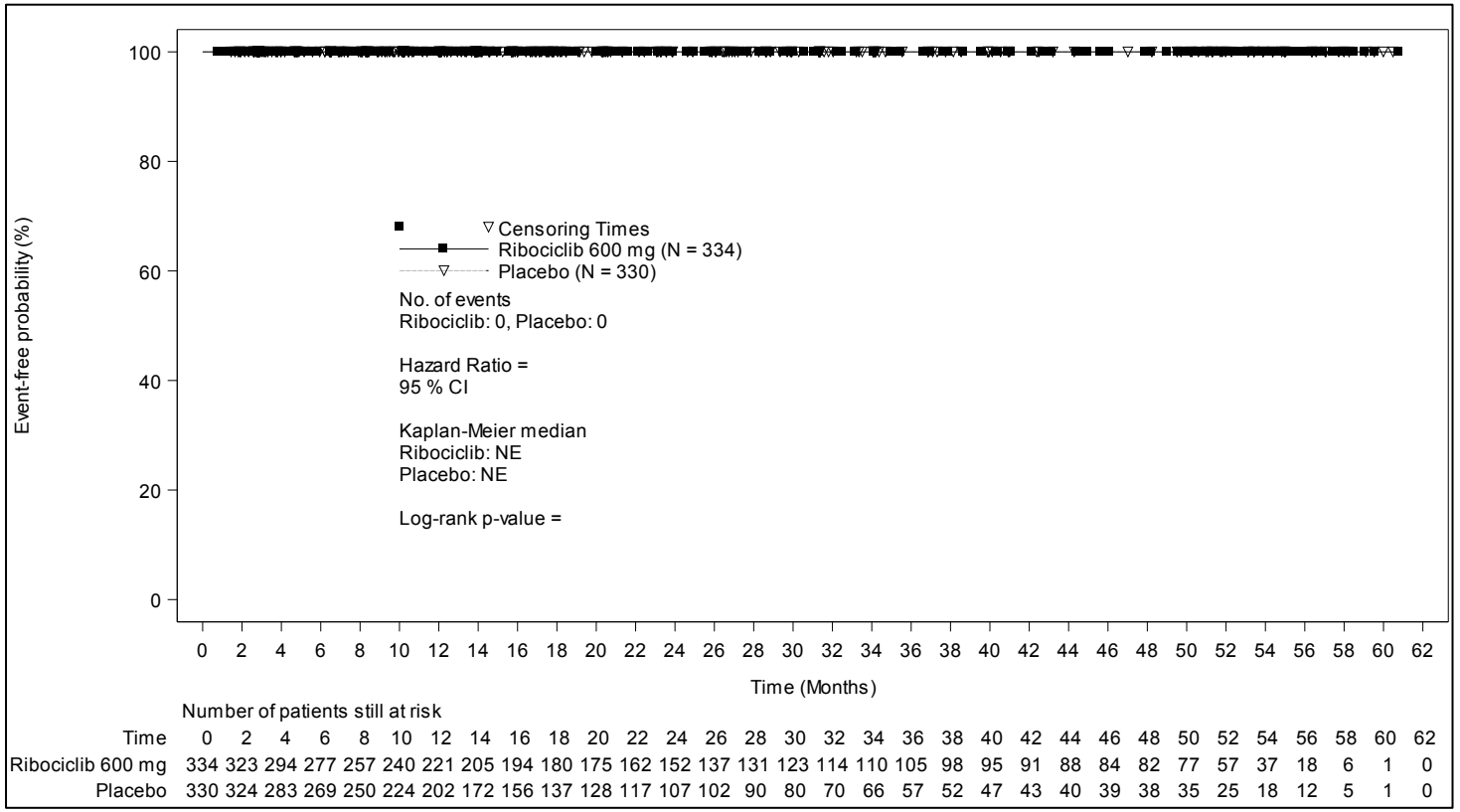
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Stratified Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
All patients					
Placebo + letrozole 2.5mg	0/330 (0.0)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	0/334 (0.0)	NE (NE, NE)			

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t9_5_36.sas@@/main/1 29JAN20:06:39 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 9.5-36
Kaplan-Meier plot of time to first serious AESI Pulmonary toxicity (ILD) by treatment
Safety Set



Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f9_5_36.sas - 21JAN2020 10:51 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 9.5-37 (Page 1 of 1)
Time to first AESI Pulmonary toxicity (Respiratory disorders) by treatment
Safety Set

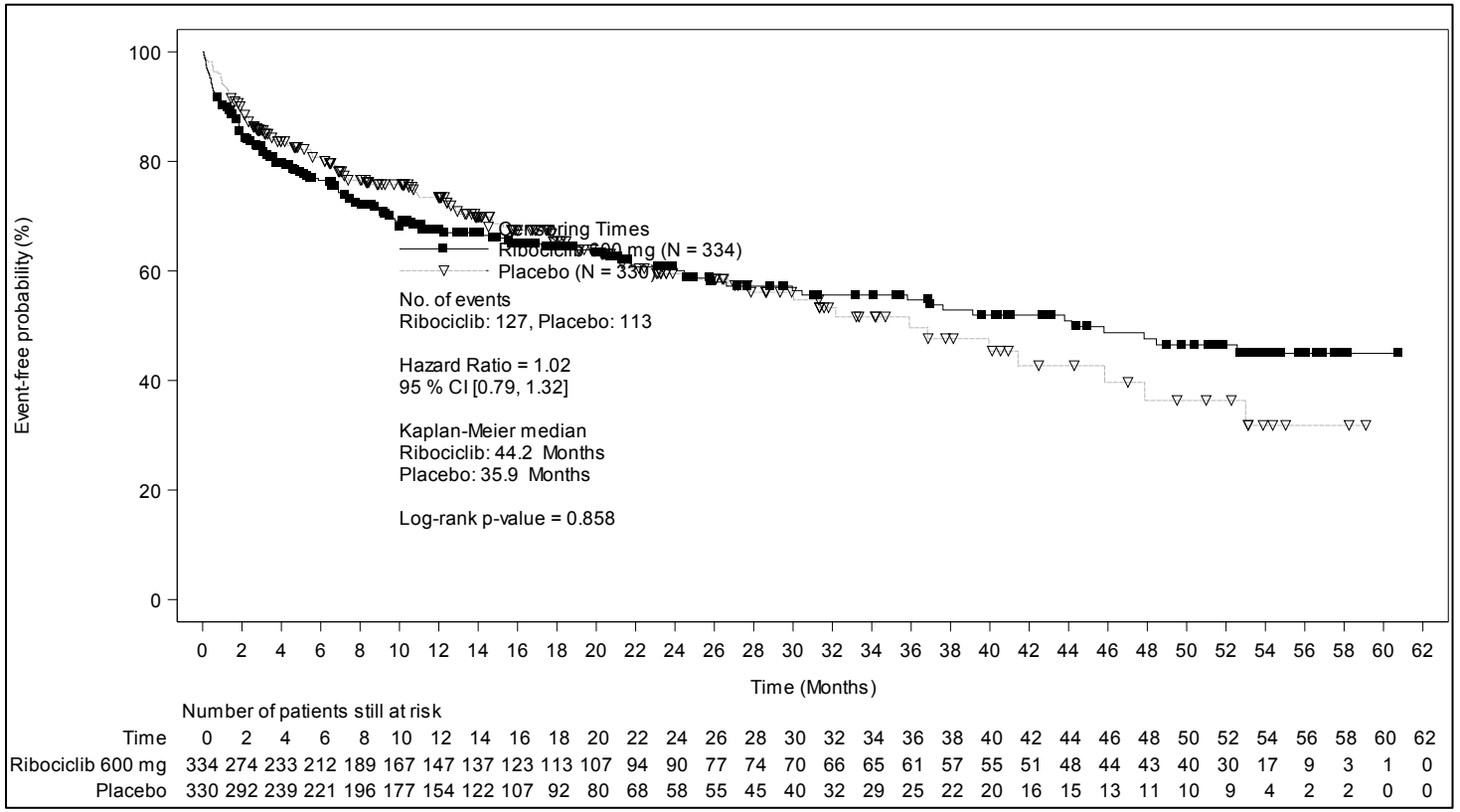
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
All patients					
Placebo + letrozole 2.5mg	113/330 (34.2)	35.91 (26.71, 47.87)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	127/334 (38.0)	44.16 (29.96, NE)	0.858	1.02	(0.79, 1.32)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t9_5_37.sas@@/main/2 29JAN20:07:03 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 9.5-37
Kaplan-Meier plot of time to first AESI Pulmonary toxicity (Respiratory disorders) by treatment
Safety Set



Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f9_5_37.sas - 21JAN2020 10:49 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 9.5-38 (Page 1 of 1)
Time to first grade 1/2 AESI Pulmonary toxicity (Respiratory disorders) by treatment
Safety Set

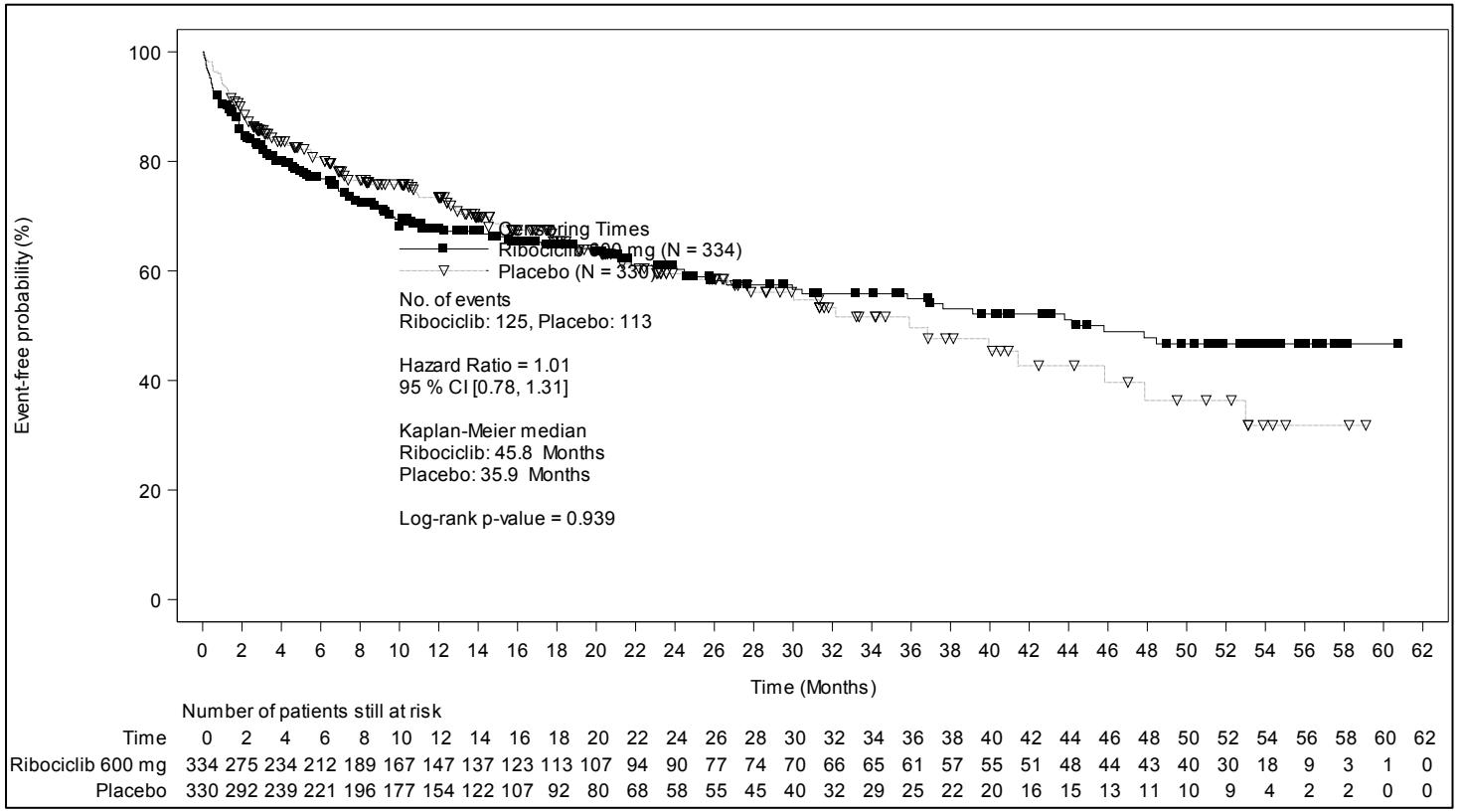
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Stratified Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
All patients					
Placebo + letrozole 2.5mg	113/330 (34.2)	35.91 (26.71, 47.87)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	125/334 (37.4)	45.80 (29.96, NE)	0.939	1.01	(0.78, 1.31)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t9_5_38.sas@@/main/1 29JAN20:06:40 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 9.5-38
Kaplan-Meier plot of time to first grade 1/2 AESI Pulmonary toxicity (Respiratory disorders) by treatment
Safety Set



Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f9_5_38.sas - 21JAN2020 10:48 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 9.5-39 (Page 1 of 1)
Time to first grade 3/4 AESI Pulmonary toxicity (Respiratory disorders) by treatment
Safety Set

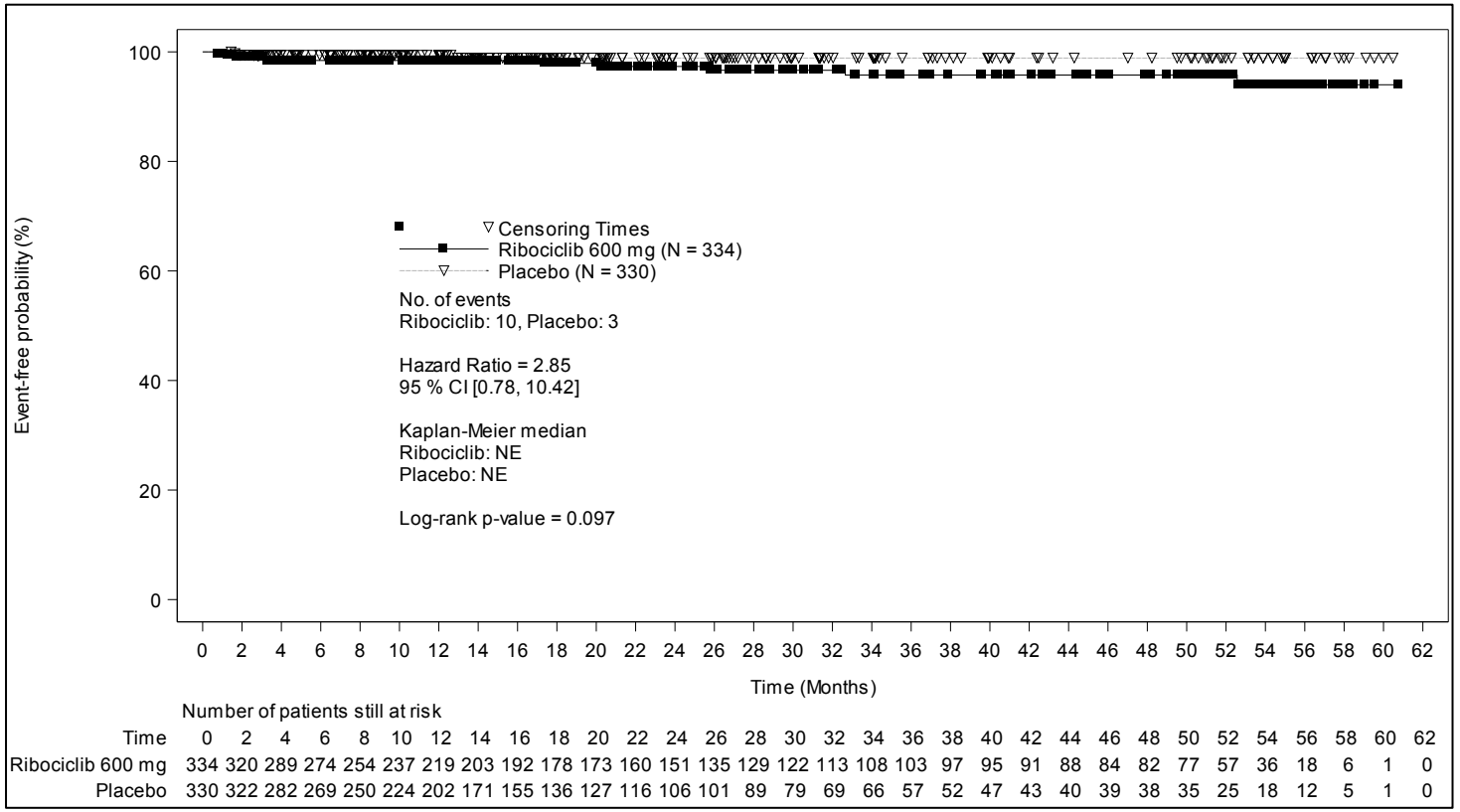
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Stratified Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
All patients					
Placebo + letrozole 2.5mg	3/330 (0.9)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	10/334 (3.0)	NE (NE, NE)	0.097	2.85	(0.78, 10.42)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t9_5_39.sas@@/main/1 29JAN20:06:40 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 9.5-39
Kaplan-Meier plot of time to first grade 3/4 AESI Pulmonary toxicity (Respiratory disorders) by treatment
Safety Set



Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f9_5_39.sas - 21JAN2020 10:47 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 9.5-40 (Page 1 of 1)
Time to first serious AESI Pulmonary toxicity (Respiratory disorders) by treatment
Safety Set

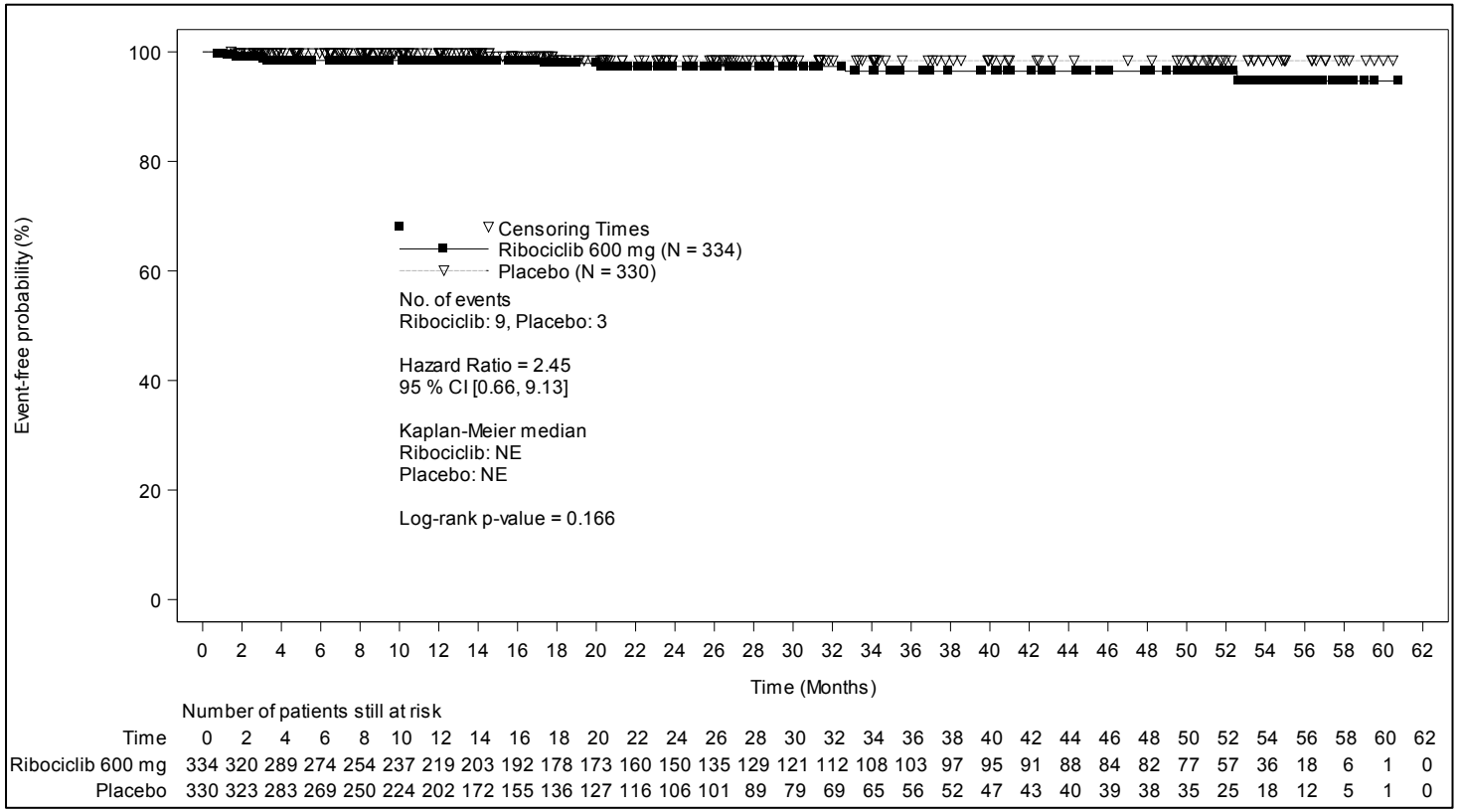
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Stratified Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
All patients					
Placebo + letrozole 2.5mg	3/330 (0.9)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	9/334 (2.7)	NE (NE, NE)	0.166	2.45	(0.66, 9.13)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t9_5_40.sas@@/main/1 29JAN20:07:12 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 9.5-40
Kaplan-Meier plot of time to first serious AESI Pulmonary toxicity (Respiratory disorders) by treatment
Safety Set



Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f9_5_40.sas - 21JAN2020 10:47 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 9.5-41 (Page 1 of 1)
Time to first AESI QT interval prolongation by treatment
Safety Set

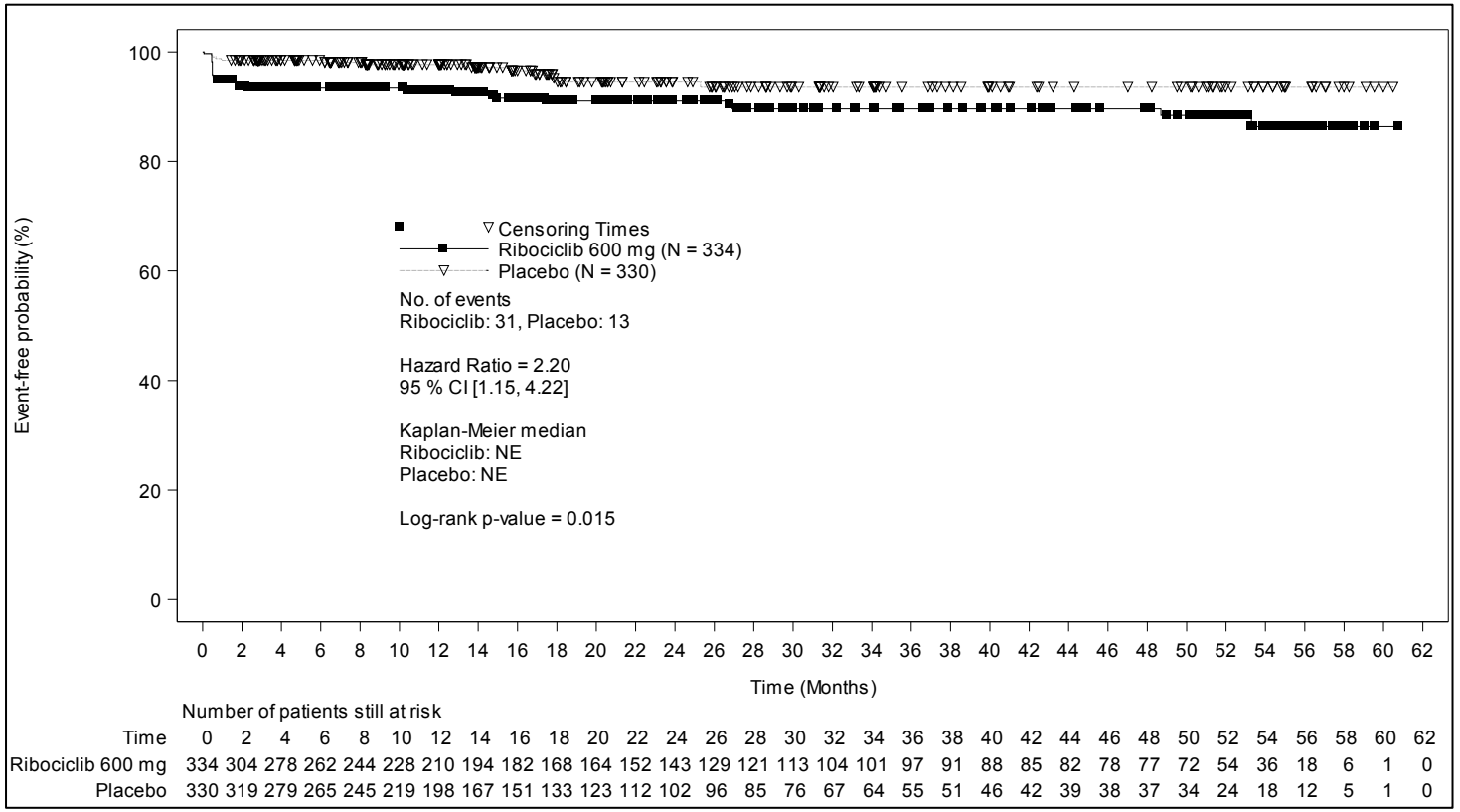
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
All patients					
Placebo + letrozole 2.5mg	13/330 (3.9)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	31/334 (9.3)	NE (NE, NE)	0.015	2.20	(1.15, 4.22)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t9_5_41.sas@@/main/3 29JAN20:07:12 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 9.5-41
Kaplan-Meier plot of time to first AESI QT interval prolongation by treatment
Safety Set



Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f9_5_41.sas - 21JAN2020 10:46 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 9.5-42 (Page 1 of 1)
Time to first grade 1/2 AESI QT interval prolongation by treatment
Safety Set

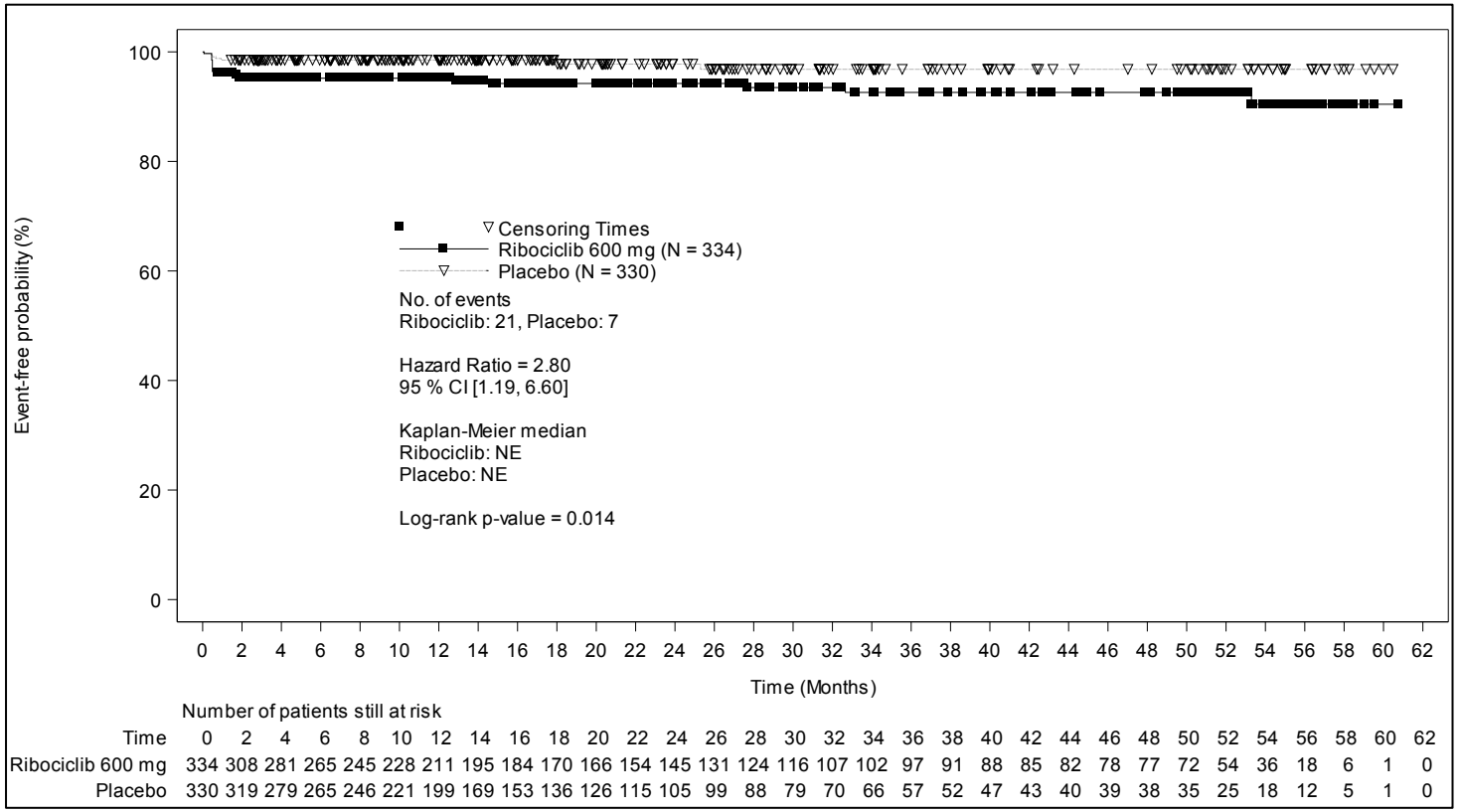
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Stratified Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
All patients					
Placebo + letrozole 2.5mg	7/330 (2.1)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	21/334 (6.3)	NE (NE, NE)	0.014	2.80	(1.19, 6.60)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t9_5_42.sas@@/main/2 29JAN20:07:13 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 9.5-42
Kaplan-Meier plot of time to first grade 1/2 AESI QT interval prolongation by treatment
Safety Set



Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f9_5_42.sas - 21JAN2020 10:45 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 9.5-43 (Page 1 of 1)
Time to first grade 3/4 AESI QT interval prolongation by treatment
Safety Set

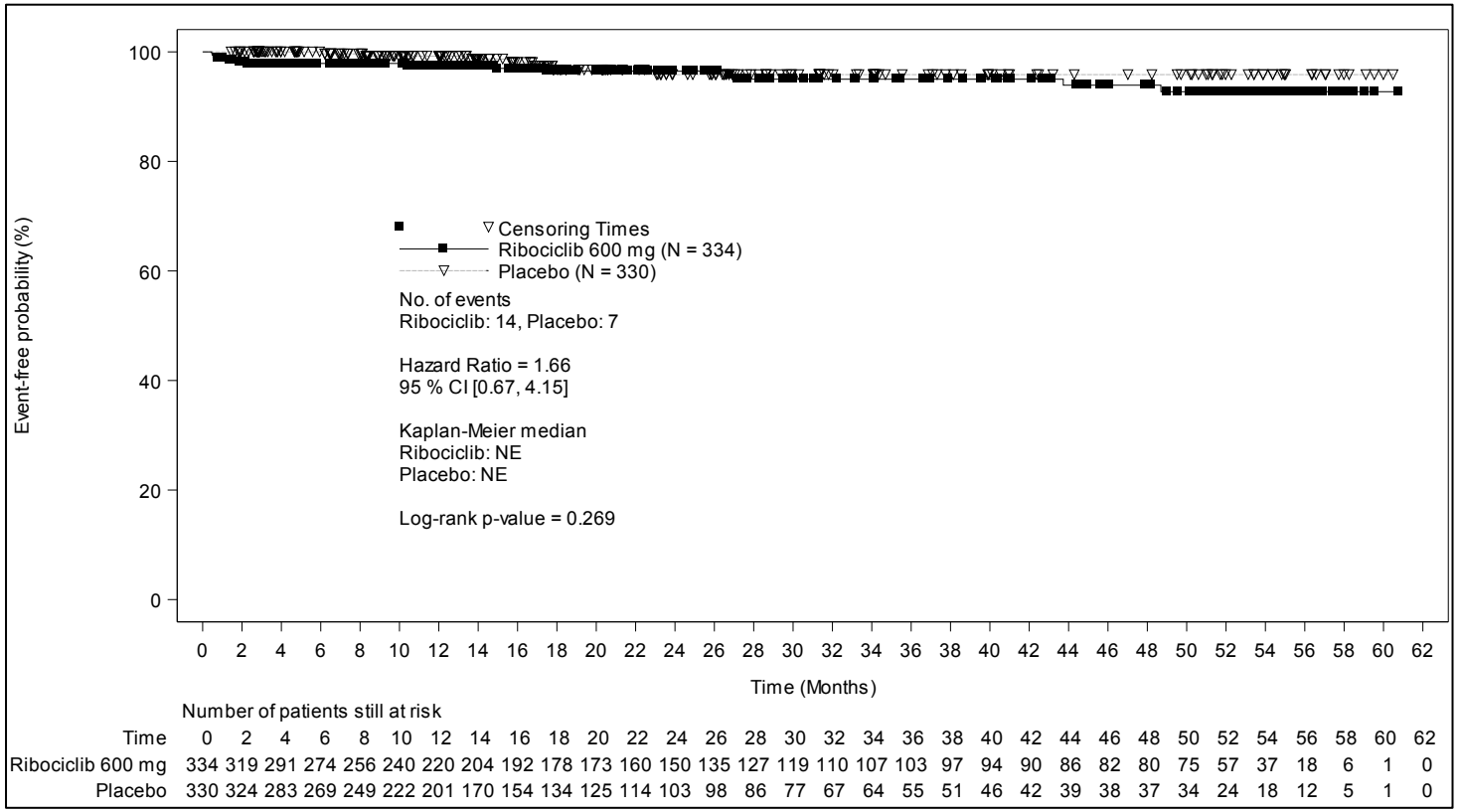
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Stratified Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
All patients					
Placebo + letrozole 2.5mg	7/330 (2.1)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	14/334 (4.2)	NE (NE, NE)	0.269	1.66	(0.67, 4.15)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t9_5_43.sas@@/main/2 29JAN20:07:13 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 9.5-43
Kaplan-Meier plot of time to first grade 3/4 AESI QT interval prolongation by treatment
Safety Set



Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f9_5_43.sas - 21JAN2020 10:41 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 9.5-44 (Page 1 of 1)
Time to first serious AESI QT interval prolongation by treatment
Safety Set

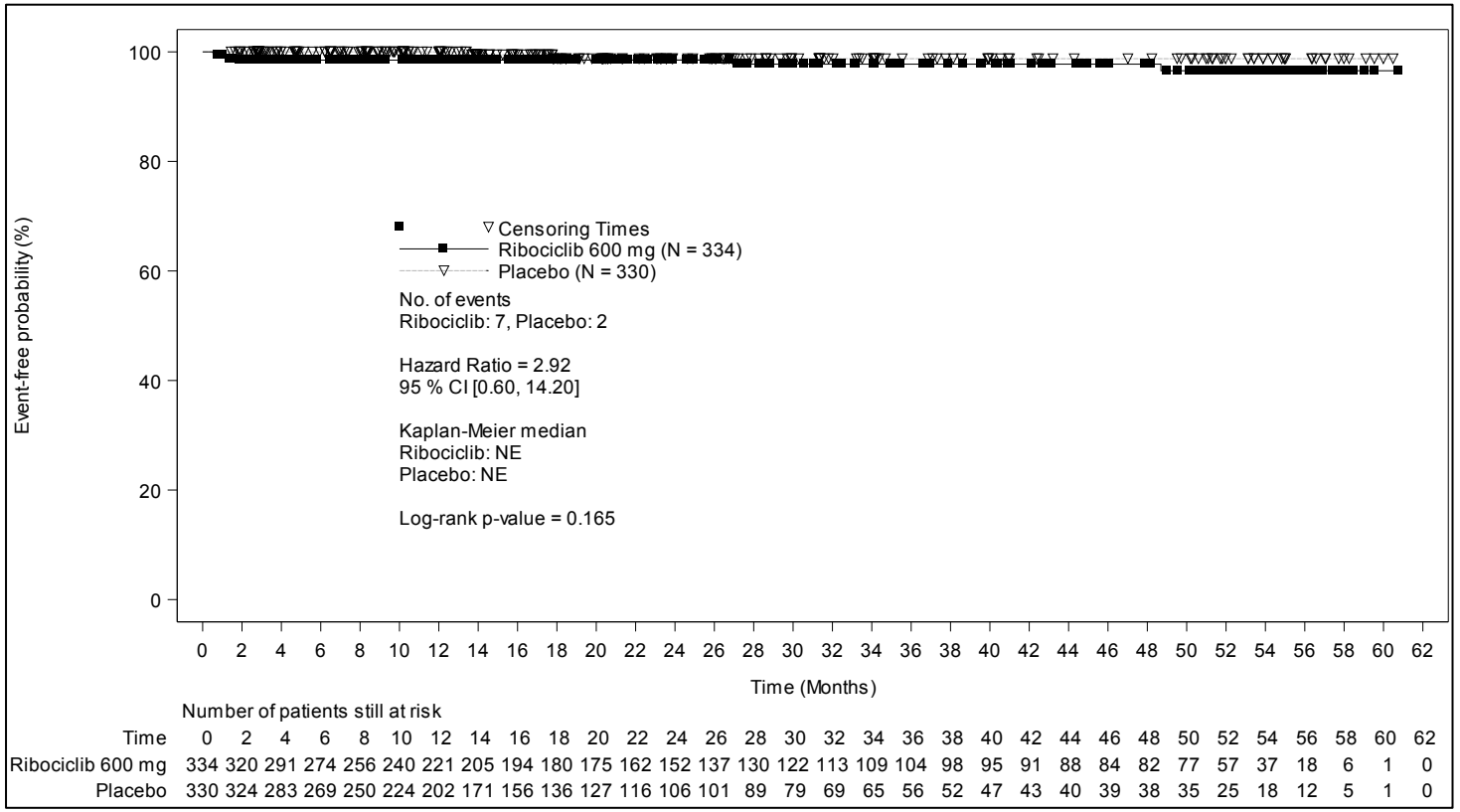
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Stratified Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
All patients					
Placebo + letrozole 2.5mg	2/330 (0.6)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	7/334 (2.1)	NE (NE, NE)	0.165	2.92	(0.60, 14.20)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t9_5_44.sas@@/main/2 29JAN20:07:13 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 9.5-44
Kaplan-Meier plot of time to first serious AESI QT interval prolongation by treatment
Safety Set



Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f9_5_44.sas - 21JAN2020 10:44 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 9.5-45 (Page 1 of 1)
Time to first AESI Renal toxicity by treatment
Safety Set

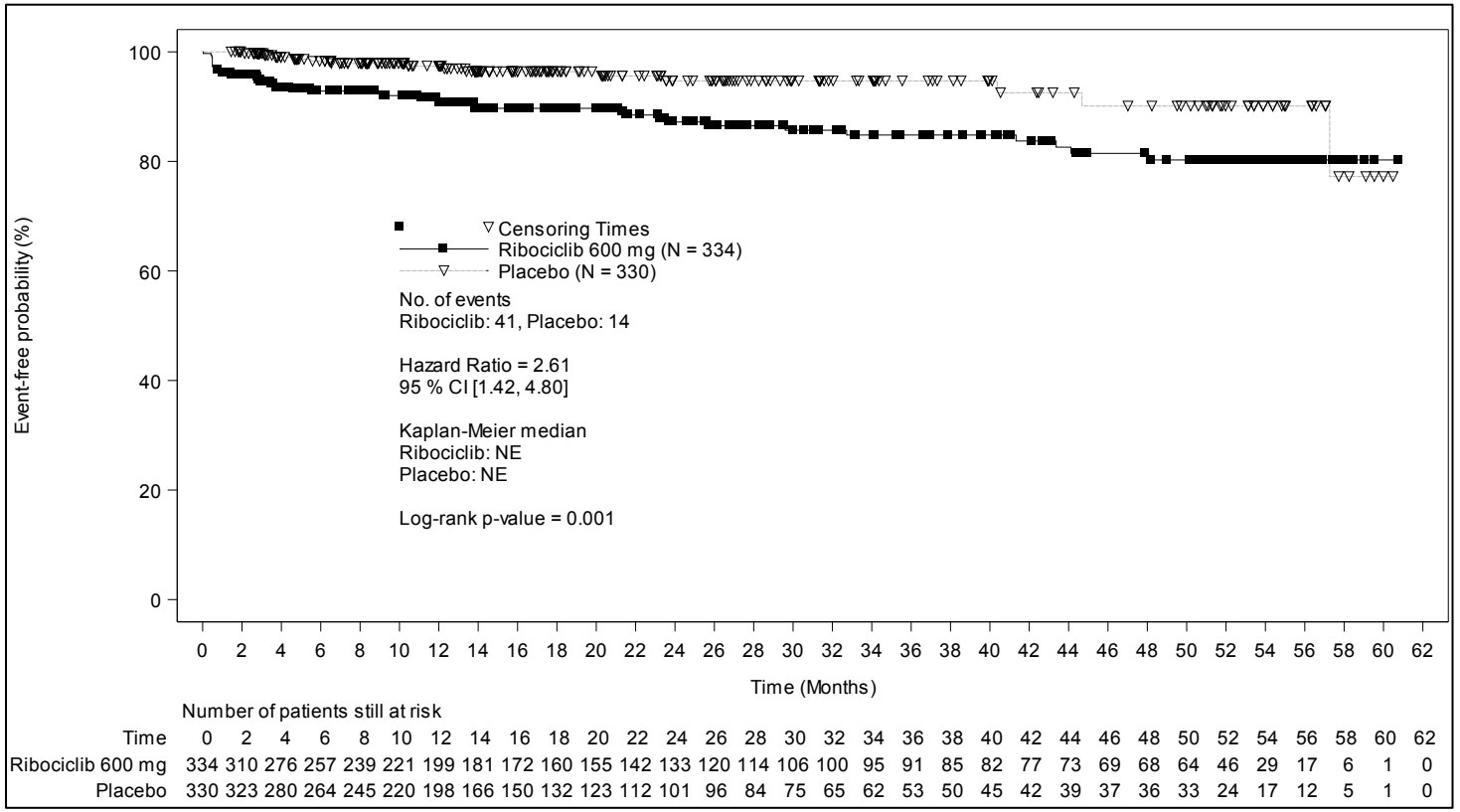
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
All patients					
Placebo + letrozole 2.5mg	14/330 (4.2)	NE (57.26, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	41/334 (12.3)	NE (NE, NE)	0.001	2.61	(1.42, 4.80)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t9_5_45.sas@@/main/2 29JAN20:07:14 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 9.5-45
Kaplan-Meier plot of time to first AESI Renal toxicity by treatment
Safety Set



Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f9_5_45.sas - 21JAN2020 10:45 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 9.5-46 (Page 1 of 1)
Time to first grade 1/2 AESI Renal toxicity by treatment
Safety Set

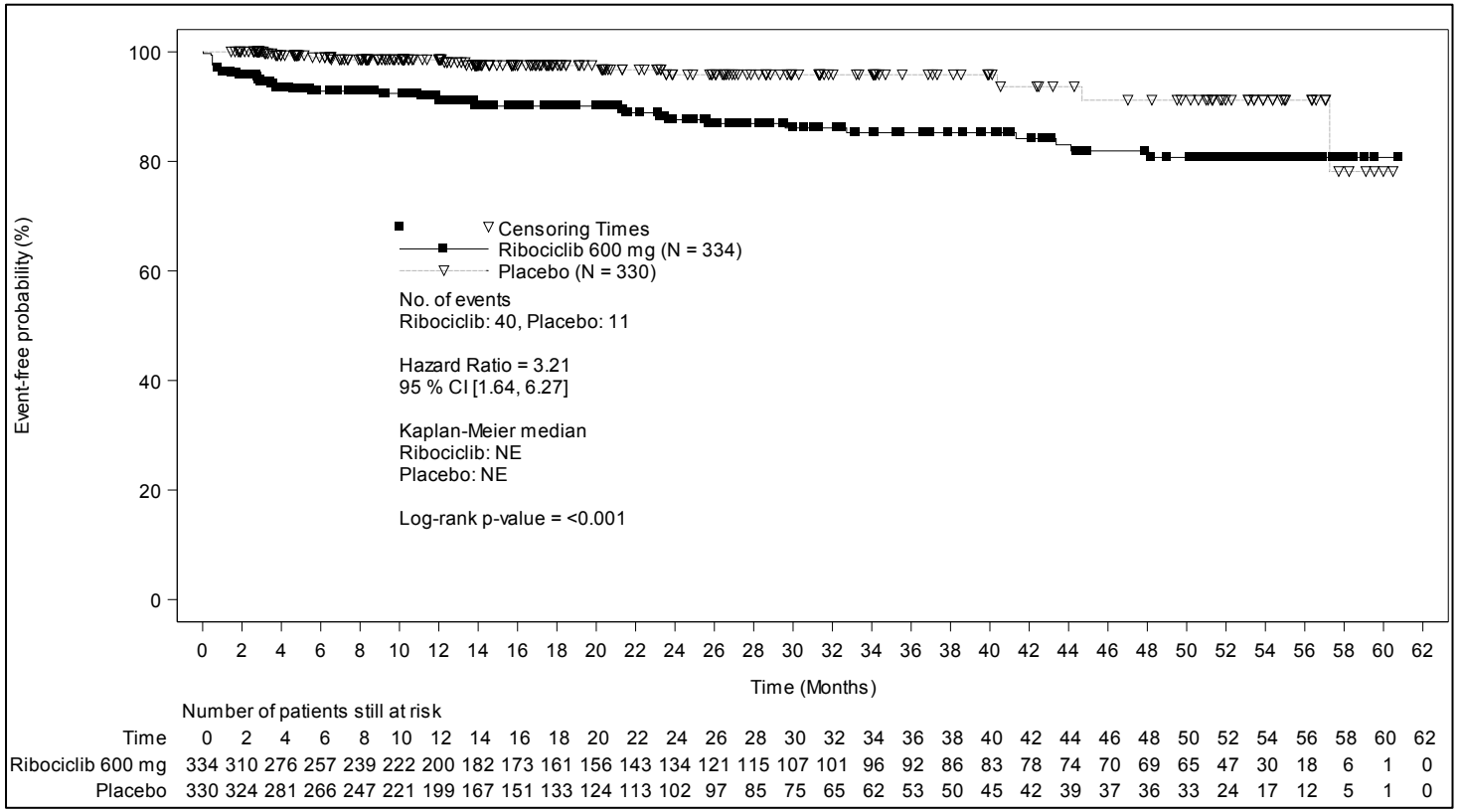
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Stratified Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
All patients					
Placebo + letrozole 2.5mg	11/330 (3.3)	NE (57.26, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	40/334 (12.0)	NE (NE, NE)	< 0.001	3.21	(1.64, 6.27)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t9_5_46.sas@@/main/2 29JAN20:07:14 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 9.5-46
Kaplan-Meier plot of time to first grade 1/2 AESI Renal toxicity by treatment
Safety Set



Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f9_5_46.sas - 21JAN2020 10:39 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 9.5-47 (Page 1 of 1)
Time to first grade 3/4 AESI Renal toxicity by treatment
Safety Set

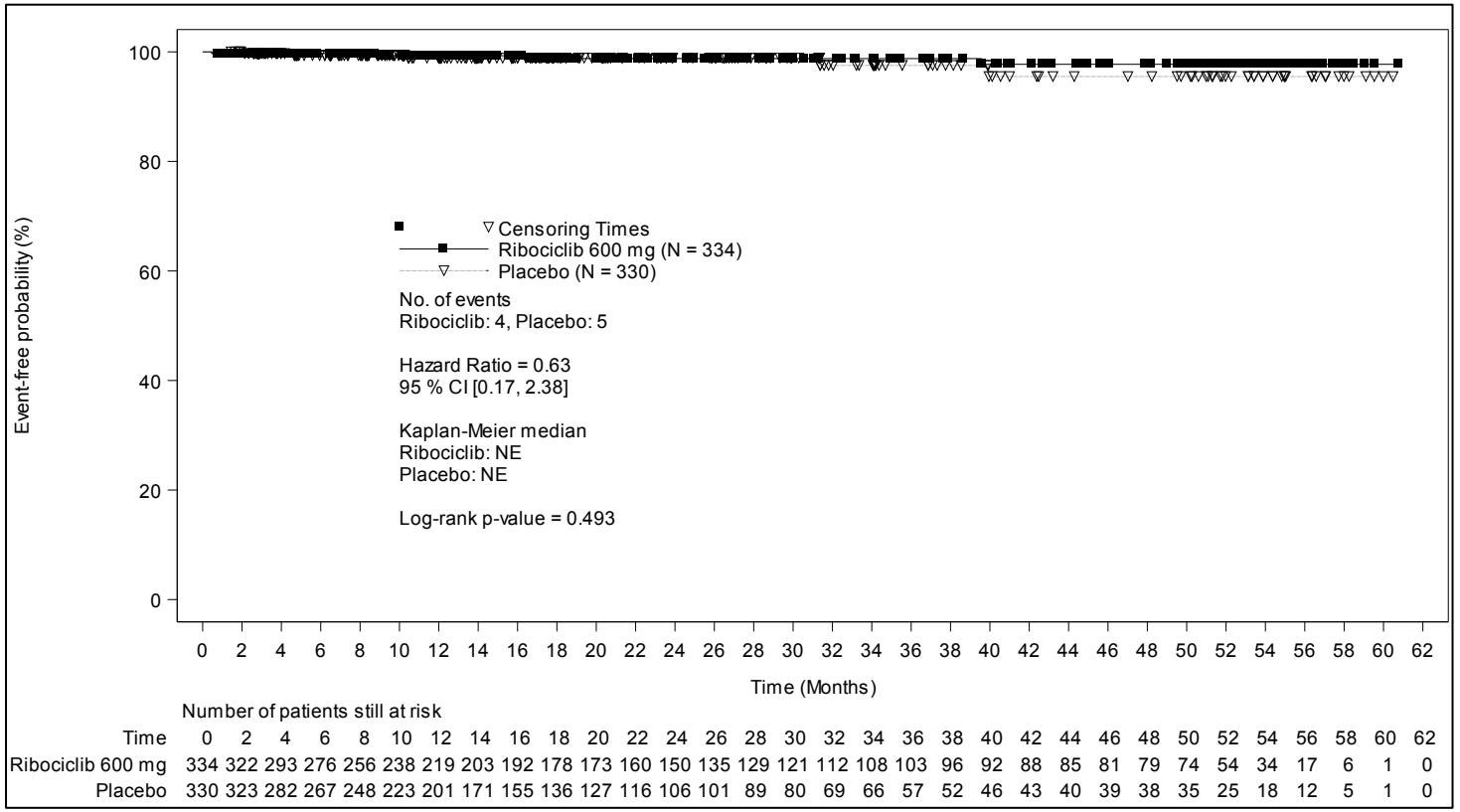
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Stratified Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
All patients					
Placebo + letrozole 2.5mg	5/330 (1.5)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	4/334 (1.2)	NE (NE, NE)	0.493	0.63	(0.17, 2.38)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t9_5_47.sas@@/main/2 29JAN20:07:14 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 9.5-47
Kaplan-Meier plot of time to first grade 3/4 AESI Renal toxicity by treatment
Safety Set



Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f9_5_47.sas - 21JAN2020 10:38 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 9.5-48 (Page 1 of 1)
Time to first serious AESI Renal toxicity by treatment
Safety Set

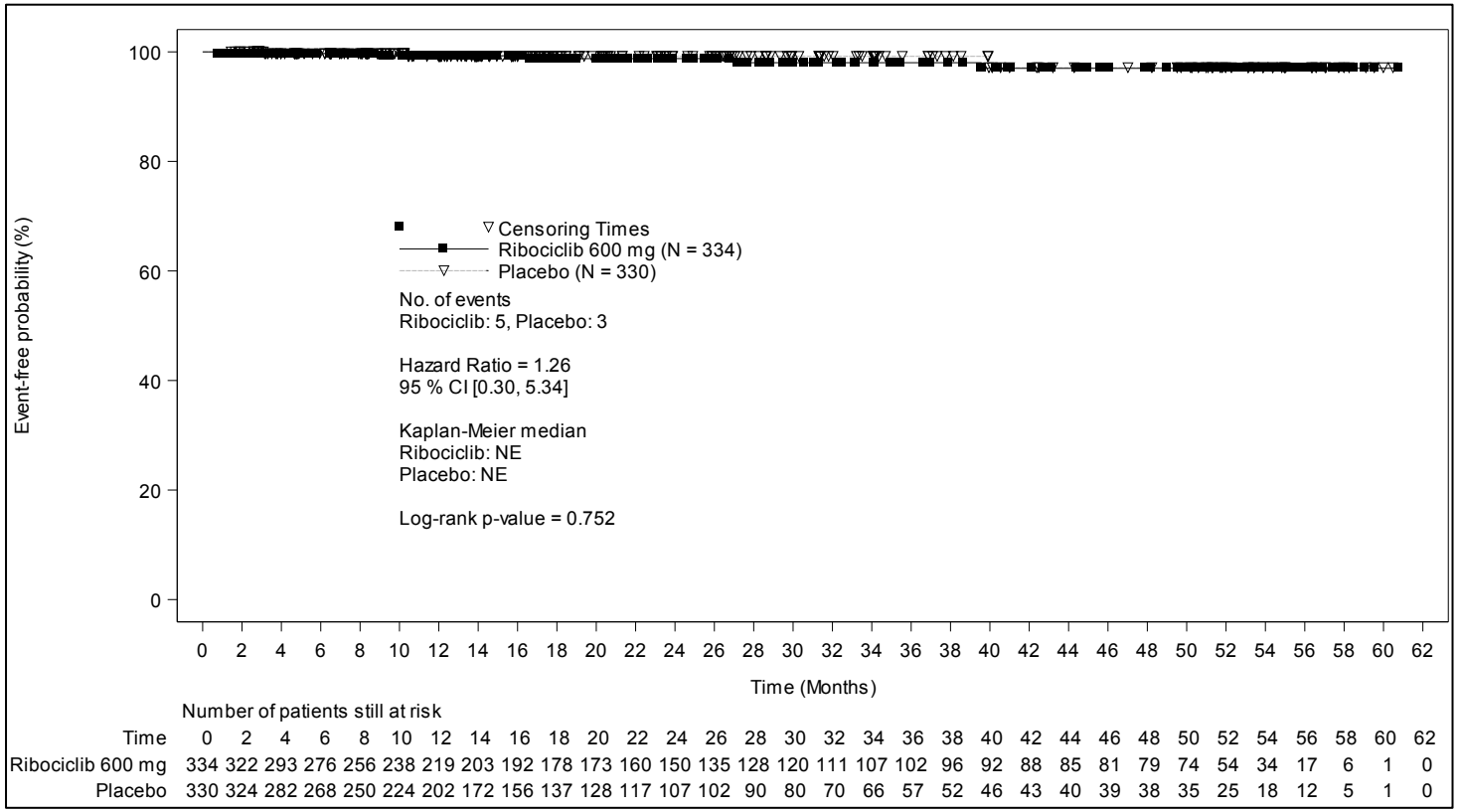
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Stratified Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
All patients					
Placebo + letrozole 2.5mg	3/330 (0.9)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	5/334 (1.5)	NE (NE, NE)	0.752	1.26	(0.30, 5.34)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t9_5_48.sas@@/main/2 29JAN20:07:15 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 9.5-48
Kaplan-Meier plot of time to first serious AESI Renal toxicity by treatment
Safety Set



Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f9_5_48.sas - 21JAN2020 10:37 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 9.5-49 (Page 1 of 1)
Time to first AESI Reproductive toxicity by treatment
Safety Set

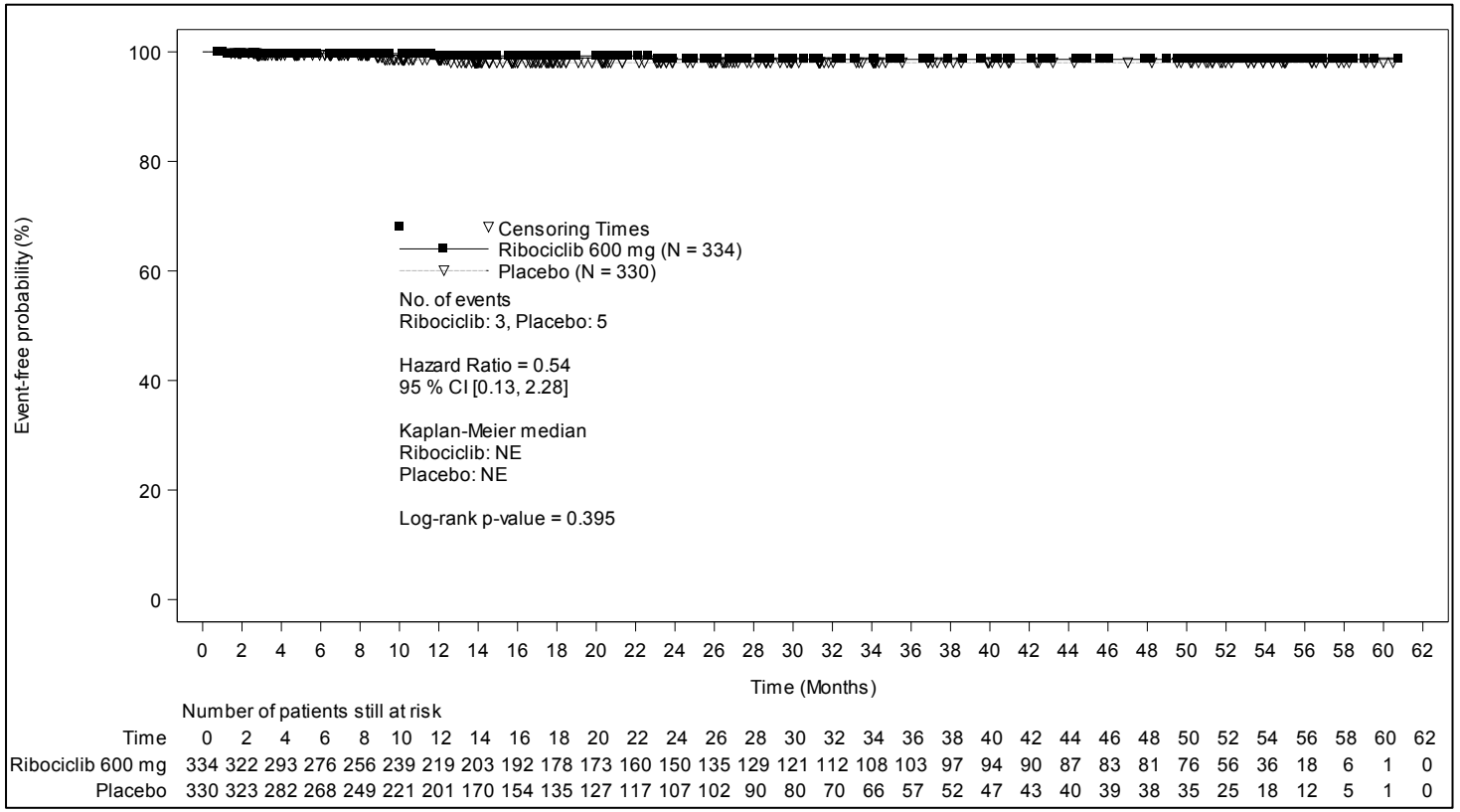
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
All patients					
Placebo + letrozole 2.5mg	5/330 (1.5)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	3/334 (0.9)	NE (NE, NE)	0.395	0.54	(0.13, 2.28)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t9_5_49.sas@@/main/2 29JAN20:07:15 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 9.5-49
Kaplan-Meier plot of time to first AESI Reproductive toxicity by treatment
Safety Set



Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f9_5_49.sas - 21JAN2020 10:36 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 9.5-50 (Page 1 of 1)
Time to first grade 1/2 AESI Reproductive toxicity by treatment
Safety Set

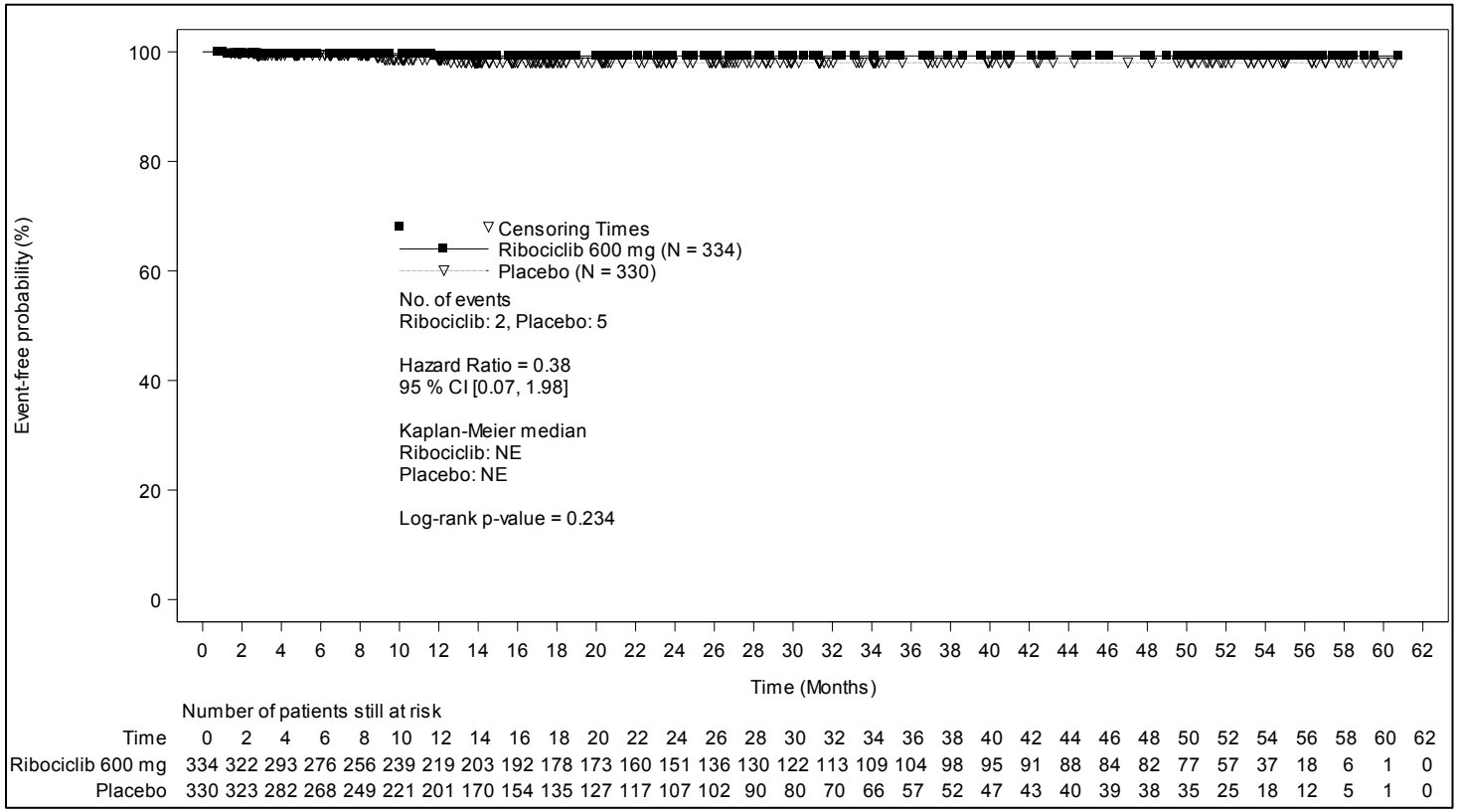
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Stratified Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
All patients					
Placebo + letrozole 2.5mg	5/330 (1.5)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	2/334 (0.6)	NE (NE, NE)	0.234	0.38	(0.07, 1.98)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t9_5_50.sas@@/main/3 29JAN20:07:15 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 9.5-50
Kaplan-Meier plot of time to first grade 1/2 AESI Reproductive toxicity by treatment
Safety Set



Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f9_5_50.sas - 21JAN2020 10:36 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 9.5-51 (Page 1 of 1)
Time to first grade 3/4 AESI Reproductive toxicity by treatment
Safety Set

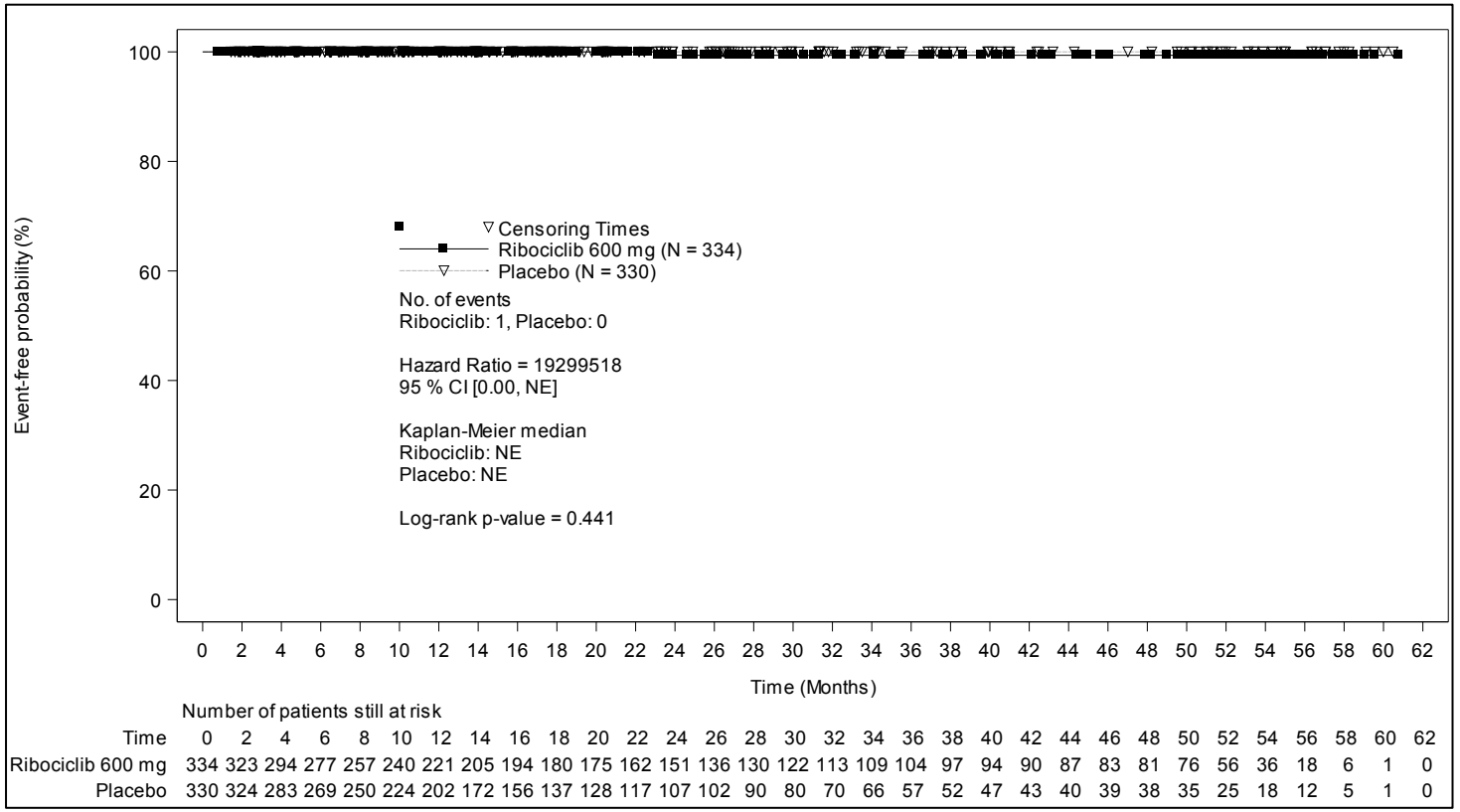
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Stratified Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
All patients					
Placebo + letrozole 2.5mg	0/330 (0.0)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	1/334 (0.3)	NE (NE, NE)	0.441	1.93E7	(0.00, NE)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t9_5_51.sas@@/main/2 29JAN20:07:16 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 9.5-51
Kaplan-Meier plot of time to first grade 3/4 AESI Reproductive toxicity by treatment
Safety Set



Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f9_5_51.sas - 21JAN2020 10:35 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 9.5-52 (Page 1 of 1)
Time to first serious AESI Reproductive toxicity by treatment
Safety Set

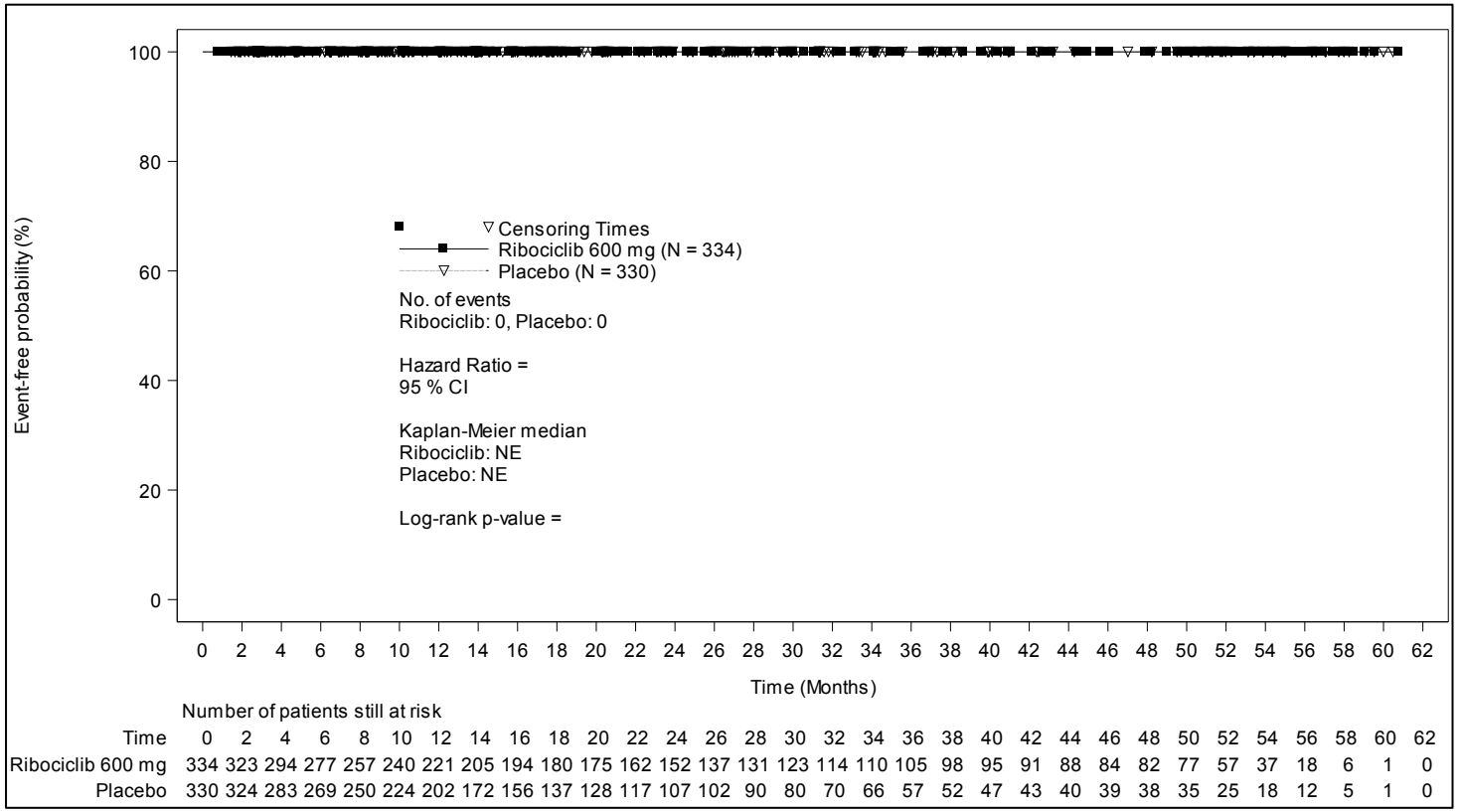
	Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Stratified Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI
All patients					
Placebo + letrozole 2.5mg	0/330 (0.0)	NE (NE, NE)			
Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	0/334 (0.0)	NE (NE, NE)			

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t9_5_52.sas@@/main/2 29JAN20:07:16 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 9.5-52
Kaplan-Meier plot of time to first serious AESI Reproductive toxicity by treatment
Safety Set



Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f9_5_52.sas - 21JAN2020 10:34 Final

Anhang 4-H.2: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESIs) - Subgruppenanalysen (Interaktionstests)

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.4-1 (Page 1 of 1)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first Hepatobiliary toxicity event with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Treatment Vs Age (< 65 years vs >= 65 years)	0.942
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement (Yes vs No)	0.447
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.583
Treatment Vs Baseline ECOG performance status (0 vs 1)	0.154
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.878
Treatment Vs Region (Europe, North America, Asia, Latin America and other)	0.813

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_4_x.sas@@/main/4 26AUG19:12:34 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.4-2 (Page 1 of 1)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first grade 1/2 AESI Hepatobiliary toxicity with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Treatment Vs Age (< 65 years vs >= 65 years)	0.690
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement (Yes vs No)	0.429
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.919
Treatment Vs Baseline ECOG performance status (0 vs 1)	0.119
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.947
Treatment Vs Region (Europe, North America, Asia, Latin America and other)	0.866

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_4_x.sas@@/main/4 26AUG19:12:34 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.4-3 (Page 1 of 1)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first grade 3/4 AESI Hepatobiliary toxicity with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Treatment Vs Age (< 65 years vs >= 65 years)	0.851
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement (Yes vs No)	0.167
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.071
Treatment Vs Baseline ECOG performance status (0 vs 1)	0.279
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.987
Treatment Vs Region (Europe, North America, Asia, Latin America and other)	0.208

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_4_x.sas@@/main/4 26AUG19:12:34 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.4-4 (Page 1 of 1)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first serious AESI Hepatobiliary toxicity with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Treatment Vs Age (< 65 years vs >= 65 years)	0.992
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement (Yes vs No)	0.994
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.993
Treatment Vs Baseline ECOG performance status (0 vs 1)	0.992
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.995
Treatment Vs Region (Europe, North America, Asia, Latin America and other)	1.000

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_4_x.sas@@/main/4 26AUG19:12:34 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.4-5 (Page 1 of 1)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first AESI Infections with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Treatment Vs Age (< 65 years vs >= 65 years)	0.582
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement (Yes vs No)	0.420
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.222
Treatment Vs Baseline ECOG performance status (0 vs 1)	0.513
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.526
Treatment Vs Region (Europe, North America, Asia, Latin America and other)	0.459

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_4_x.sas@@/main/4 26AUG19:12:34 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.4-6 (Page 1 of 1)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first grade 1/2 AESI Infections with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Treatment Vs Age (< 65 years vs >= 65 years)	0.427
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement (Yes vs No)	0.534
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.226
Treatment Vs Baseline ECOG performance status (0 vs 1)	0.401
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.418
Treatment Vs Region (Europe, North America, Asia, Latin America and other)	0.469

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_4_x.sas@@/main/4 26AUG19:12:34 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.4-7 (Page 1 of 1)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first grade 3/4 AESI Infections with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Treatment Vs Age (< 65 years vs >= 65 years)	0.824
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement (Yes vs No)	0.268
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.603
Treatment Vs Baseline ECOG performance status (0 vs 1)	0.882
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.991
Treatment Vs Region (Europe, North America, Asia, Latin America and other)	0.999

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_4_x.sas@@/main/4 26AUG19:12:34 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.4-8 (Page 1 of 1)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first serious AESI Infections with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Treatment Vs Age (< 65 years vs >= 65 years)	0.271
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement (Yes vs No)	0.387
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.408
Treatment Vs Baseline ECOG performance status (0 vs 1)	0.585
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	1.000
Treatment Vs Region (Europe, North America, Asia, Latin America and other)	1.000

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_4_x.sas@@/main/4 26AUG19:12:34 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.4-9 (Page 1 of 1)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first AESI Myelosuppression - Anaemia with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Treatment Vs Age (< 65 years vs >= 65 years)	0.950
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement (Yes vs No)	0.045
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.458
Treatment Vs Baseline ECOG performance status (0 vs 1)	0.615
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.984
Treatment Vs Region (Europe, North America, Asia, Latin America and other)	0.971

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_4_x.sas@@/main/4 26AUG19:12:34 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.4-10 (Page 1 of 1)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first grade 1/2 AESI Myelosuppression - Anaemia with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Treatment Vs Age (< 65 years vs >= 65 years)	0.695
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement (Yes vs No)	0.094
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.817
Treatment Vs Baseline ECOG performance status (0 vs 1)	0.877
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.984
Treatment Vs Region (Europe, North America, Asia, Latin America and other)	0.983

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_4_x.sas@@/main/4 26AUG19:12:35 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.4-11 (Page 1 of 1)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first grade 3/4 AESI Myelosuppression - Anaemia with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Treatment Vs Age (< 65 years vs >= 65 years)	0.137
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement (Yes vs No)	0.214
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.124
Treatment Vs Baseline ECOG performance status (0 vs 1)	0.839
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.993
Treatment Vs Region (Europe, North America, Asia, Latin America and other)	0.515

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_4_x.sas@@/main/4 26AUG19:12:35 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.4-12 (Page 1 of 1)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first serious AESI Myelosuppression - Anaemia with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Treatment Vs Age (< 65 years vs >= 65 years)	0.518
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement (Yes vs No)	0.993
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.994
Treatment Vs Baseline ECOG performance status (0 vs 1)	1.000
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	1.000
Treatment Vs Region (Europe, North America, Asia, Latin America and other)	1.000

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_4_x.sas@@/main/4 26AUG19:12:35 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.4-13 (Page 1 of 1)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first AESI Myelosuppression - Leukopenia with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Treatment Vs Age (< 65 years vs >= 65 years)	0.614
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement (Yes vs No)	0.163
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.503
Treatment Vs Baseline ECOG performance status (0 vs 1)	0.749
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.989
Treatment Vs Region (Europe, North America, Asia, Latin America and other)	0.906

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_4_x.sas@@/main/4 26AUG19:12:35 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.4-14 (Page 1 of 1)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first grade 1/2 AESI Myelosuppression - Leukopenia with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Treatment Vs Age (< 65 years vs >= 65 years)	0.470
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement (Yes vs No)	0.128
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.692
Treatment Vs Baseline ECOG performance status (0 vs 1)	0.865
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.748
Treatment Vs Region (Europe, North America, Asia, Latin America and other)	0.903

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_4_x.sas@@/main/4 26AUG19:12:35 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.4-15 (Page 1 of 1)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first grade 3/4 AESI Myelosuppression - Leukopenia with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Treatment Vs Age (< 65 years vs >= 65 years)	0.443
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement (Yes vs No)	0.704
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.825
Treatment Vs Baseline ECOG performance status (0 vs 1)	0.694
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.988
Treatment Vs Region (Europe, North America, Asia, Latin America and other)	0.829

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_4_x.sas@@/main/4 26AUG19:12:35 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.4-16 (Page 1 of 1)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first serious AESI Myelosuppression - Leukopenia with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Treatment Vs Age (< 65 years vs >= 65 years)	1.000
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement (Yes vs No)	0.998
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	1.000
Treatment Vs Baseline ECOG performance status (0 vs 1)	1.000
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.999
Treatment Vs Region (Europe, North America, Asia, Latin America and other)	1.000

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_4_x.sas@@/main/4 26AUG19:12:35 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.4-17 (Page 1 of 1)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first AESI Myelosuppression - Neutropenia with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Treatment Vs Age (< 65 years vs >= 65 years)	0.668
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement (Yes vs No)	0.281
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.932
Treatment Vs Baseline ECOG performance status (0 vs 1)	0.897
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.649
Treatment Vs Region (Europe, North America, Asia, Latin America and other)	0.803

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_4_x.sas@@/main/4 26AUG19:12:35 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.4-18 (Page 1 of 1)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first grade 1/2 AESI Myelosuppression - Neutropenia with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Treatment Vs Age (< 65 years vs >= 65 years)	0.938
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement (Yes vs No)	0.484
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.776
Treatment Vs Baseline ECOG performance status (0 vs 1)	0.990
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.385
Treatment Vs Region (Europe, North America, Asia, Latin America and other)	0.704

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_4_x.sas@@/main/4 26AUG19:12:35 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.4-19 (Page 1 of 1)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first grade 3/4 AESI Myelosuppression - Neutropenia with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Treatment Vs Age (< 65 years vs >= 65 years)	0.980
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement (Yes vs No)	0.525
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.902
Treatment Vs Baseline ECOG performance status (0 vs 1)	0.552
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.984
Treatment Vs Region (Europe, North America, Asia, Latin America and other)	0.558

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_4_x.sas@@/main/4 26AUG19:12:35 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.4-20 (Page 1 of 1)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first serious AESI Myelosuppression - Neutropenia with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Treatment Vs Age (< 65 years vs >= 65 years)	1.000
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement (Yes vs No)	1.000
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	1.000
Treatment Vs Baseline ECOG performance status (0 vs 1)	1.000
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	1.000
Treatment Vs Region (Europe, North America, Asia, Latin America and other)	1.000

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_4_x.sas@@/main/4 26AUG19:12:36 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.4-21 (Page 1 of 1)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first AESI Myelosuppression - Other with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Treatment Vs Age (< 65 years vs >= 65 years)	1.000
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement (Yes vs No)	1.000
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	1.000
Treatment Vs Baseline ECOG performance status (0 vs 1)	1.000
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.999
Treatment Vs Region (Europe, North America, Asia, Latin America and other)	1.000

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_4_x.sas@@/main/4 26AUG19:12:36 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.4-22 (Page 1 of 1)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first grade 1/2 AESI Myelosuppression - Other with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Treatment Vs Age (< 65 years vs >= 65 years)	0.999
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement (Yes vs No)	0.999
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.999
Treatment Vs Baseline ECOG performance status (0 vs 1)	0.999
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	1.000
Treatment Vs Region (Europe, North America, Asia, Latin America and other)	1.000

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_4_x.sas@@/main/4 26AUG19:12:36 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.4-23 (Page 1 of 1)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first grade 3/4 AESI Myelosuppression - Other with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Treatment Vs Age (< 65 years vs >= 65 years)	0.999
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement (Yes vs No)	0.999
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.999
Treatment Vs Baseline ECOG performance status (0 vs 1)	0.999
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	1.000
Treatment Vs Region (Europe, North America, Asia, Latin America and other)	1.000

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_4_x.sas@@/main/4 26AUG19:12:36 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.4-24 (Page 1 of 1)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first serious AESI Myelosuppression - Other with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Treatment Vs Age (< 65 years vs >= 65 years)	0.999
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement (Yes vs No)	0.999
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.999
Treatment Vs Baseline ECOG performance status (0 vs 1)	0.999
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	1.000
Treatment Vs Region (Europe, North America, Asia, Latin America and other)	1.000

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_4_x.sas@@/main/4 26AUG19:12:36 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.4-25 (Page 1 of 1)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first AESI Myelosuppression - Thrombocytopenia with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Treatment Vs Age (< 65 years vs >= 65 years)	0.375
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement (Yes vs No)	0.277
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.315
Treatment Vs Baseline ECOG performance status (0 vs 1)	0.595
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.991
Treatment Vs Region (Europe, North America, Asia, Latin America and other)	0.947

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_4_x.sas@@/main/4 26AUG19:12:36 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.4-26 (Page 1 of 1)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first grade 1/2 AESI Myelosuppression - Thrombocytopenia with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Treatment Vs Age (< 65 years vs >= 65 years)	0.395
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement (Yes vs No)	0.294
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.287
Treatment Vs Baseline ECOG performance status (0 vs 1)	0.565
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.991
Treatment Vs Region (Europe, North America, Asia, Latin America and other)	0.958

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_4_x.sas@@/main/4 26AUG19:12:36 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.4-27 (Page 1 of 1)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first grade 3/4 AESI Myelosuppression - Thrombocytopenia with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Treatment Vs Age (< 65 years vs >= 65 years)	0.995
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement (Yes vs No)	0.996
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.996
Treatment Vs Baseline ECOG performance status (0 vs 1)	0.995
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	1.000
Treatment Vs Region (Europe, North America, Asia, Latin America and other)	1.000

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_4_x.sas@@/main/4 26AUG19:12:37 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.4-28 (Page 1 of 1)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first serious AESI Myelosuppression - Thrombocytopenia with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Treatment Vs Age (< 65 years vs >= 65 years)	0.997
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement (Yes vs No)	0.997
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.997
Treatment Vs Baseline ECOG performance status (0 vs 1)	0.997
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	1.000
Treatment Vs Region (Europe, North America, Asia, Latin America and other)	1.000

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_4_x.sas@@/main/4 26AUG19:12:37 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.4-29 (Page 1 of 1)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first AESI Pulmonary Embolism with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Treatment Vs Age (< 65 years vs >= 65 years)	0.028
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement (Yes vs No)	0.623
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.351
Treatment Vs Baseline ECOG performance status (0 vs 1)	0.047
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	1.000
Treatment Vs Region (Europe, North America, Asia, Latin America and other)	0.797

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_4_x.sas@@/main/4 26AUG19:12:37 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.4-30 (Page 1 of 1)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first grade 1/2 AESI Pulmonary Embolism with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Treatment Vs Age (< 65 years vs >= 65 years)	0.244
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement (Yes vs No)	0.446
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.051
Treatment Vs Baseline ECOG performance status (0 vs 1)	0.096
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	1.000
Treatment Vs Region (Europe, North America, Asia, Latin America and other)	0.416

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_4_x.sas@@/main/4 26AUG19:12:37 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.4-31 (Page 1 of 1)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first grade 3/4 AESI Pulmonary Embolism with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Treatment Vs Age (< 65 years vs >= 65 years)	0.991
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement (Yes vs No)	0.933
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.994
Treatment Vs Baseline ECOG performance status (0 vs 1)	0.992
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	1.000
Treatment Vs Region (Europe, North America, Asia, Latin America and other)	1.000

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_4_x.sas@@/main/4 26AUG19:12:37 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.4-32 (Page 1 of 1)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first serious AESI Pulmonary Embolism with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Treatment Vs Age (< 65 years vs >= 65 years)	0.221
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement (Yes vs No)	0.504
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.969
Treatment Vs Baseline ECOG performance status (0 vs 1)	0.992
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	1.000
Treatment Vs Region (Europe, North America, Asia, Latin America and other)	0.990

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_4_x.sas@@/main/4 26AUG19:12:37 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.4-33 (Page 1 of 1)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first AESI Pulmonary toxicity (ILD) with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Treatment Vs Age (< 65 years vs >= 65 years)	0.992
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement (Yes vs No)	0.992
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.632
Treatment Vs Baseline ECOG performance status (0 vs 1)	0.992
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	1.000
Treatment Vs Region (Europe, North America, Asia, Latin America and other)	1.000

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_4_x.sas@@/main/4 26AUG19:12:37 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.4-34 (Page 1 of 1)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first grade 1/2 AESI Pulmonary toxicity (ILD) with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Treatment Vs Age (< 65 years vs >= 65 years)	0.995
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement (Yes vs No)	0.993
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.954
Treatment Vs Baseline ECOG performance status (0 vs 1)	0.993
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	1.000
Treatment Vs Region (Europe, North America, Asia, Latin America and other)	1.000

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_4_x.sas@@/main/4 26AUG19:12:37 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.4-35 (Page 1 of 1)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first grade 3/4 AESI Pulmonary toxicity (ILD) with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Treatment Vs Age (< 65 years vs >= 65 years)	0.999
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement (Yes vs No)	1.000
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.999
Treatment Vs Baseline ECOG performance status (0 vs 1)	0.999
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.999
Treatment Vs Region (Europe, North America, Asia, Latin America and other)	1.000

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_4_x.sas@@/main/4 26AUG19:12:38 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.4-36 (Page 1 of 1)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first serious AESI Pulmonary toxicity (ILD) with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
No data available	

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_4_x.sas@@/main/5 09JAN20:06:17 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.4-37 (Page 1 of 1)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first AESI Pulmonary toxicity (Respiratory disorders) with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Treatment Vs Age (< 65 years vs >= 65 years)	0.488
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement (Yes vs No)	0.984
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.104
Treatment Vs Baseline ECOG performance status (0 vs 1)	0.281
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.999
Treatment Vs Region (Europe, North America, Asia, Latin America and other)	0.380

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_4_x.sas@@/main/4 26AUG19:12:38 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.4-38 (Page 1 of 1)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first grade 1/2 AESI Pulmonary toxicity (Respiratory disorders) with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Treatment Vs Age (< 65 years vs >= 65 years)	0.499
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement (Yes vs No)	0.899
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.098
Treatment Vs Baseline ECOG performance status (0 vs 1)	0.364
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.958
Treatment Vs Region (Europe, North America, Asia, Latin America and other)	0.377

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_4_x.sas@@/main/4 26AUG19:12:38 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.4-39 (Page 1 of 1)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first grade 3/4 AESI Pulmonary toxicity (Respiratory disorders) with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Treatment Vs Age (< 65 years vs >= 65 years)	0.855
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement (Yes vs No)	0.137
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.831
Treatment Vs Baseline ECOG performance status (0 vs 1)	0.428
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.991
Treatment Vs Region (Europe, North America, Asia, Latin America and other)	1.000

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_4_x.sas@@/main/4 26AUG19:12:38 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.4-40 (Page 1 of 1)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first serious AESI Pulmonary toxicity (Respiratory disorders) with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Treatment Vs Age (< 65 years vs >= 65 years)	0.467
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement (Yes vs No)	0.993
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.728
Treatment Vs Baseline ECOG performance status (0 vs 1)	0.991
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.271
Treatment Vs Region (Europe, North America, Asia, Latin America and other)	0.867

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_4_x.sas@@/main/4 26AUG19:12:38 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.4-41 (Page 1 of 1)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first AESI QT interval prolongation with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Treatment Vs Age (< 65 years vs >= 65 years)	0.421
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement (Yes vs No)	0.199
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.165
Treatment Vs Baseline ECOG performance status (0 vs 1)	0.293
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.358
Treatment Vs Region (Europe, North America, Asia, Latin America and other)	0.630

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_4_x.sas@@/main/4 26AUG19:12:38 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.4-42 (Page 1 of 1)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first grade 1/2 AESI QT interval prolongation with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Treatment Vs Age (< 65 years vs >= 65 years)	0.940
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement (Yes vs No)	0.916
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.277
Treatment Vs Baseline ECOG performance status (0 vs 1)	0.256
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.254
Treatment Vs Region (Europe, North America, Asia, Latin America and other)	0.704

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_4_x.sas@@/main/4 26AUG19:12:38 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.4-43 (Page 1 of 1)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first grade 3/4 AESI QT interval prolongation with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Treatment Vs Age (< 65 years vs >= 65 years)	0.434
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement (Yes vs No)	0.078
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.466
Treatment Vs Baseline ECOG performance status (0 vs 1)	0.512
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	1.000
Treatment Vs Region (Europe, North America, Asia, Latin America and other)	0.977

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_4_x.sas@@/main/4 26AUG19:12:38 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.4-44 (Page 1 of 1)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first serious AESI QT interval prolongation with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Treatment Vs Age (< 65 years vs >= 65 years)	0.815
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement (Yes vs No)	0.296
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.562
Treatment Vs Baseline ECOG performance status (0 vs 1)	0.993
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	1.000
Treatment Vs Region (Europe, North America, Asia, Latin America and other)	0.992

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_4_x.sas@@/main/4 26AUG19:12:38 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.4-45 (Page 1 of 1)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first AESI Renal toxicity with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Treatment Vs Age (< 65 years vs >= 65 years)	0.932
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement (Yes vs No)	0.988
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.833
Treatment Vs Baseline ECOG performance status (0 vs 1)	0.891
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	1.000
Treatment Vs Region (Europe, North America, Asia, Latin America and other)	0.194

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_4_x.sas@@/main/4 26AUG19:12:38 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.4-46 (Page 1 of 1)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first grade 1/2 AESI Renal toxicity with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Treatment Vs Age (< 65 years vs >= 65 years)	0.514
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement (Yes vs No)	0.834
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.798
Treatment Vs Baseline ECOG performance status (0 vs 1)	0.956
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.999
Treatment Vs Region (Europe, North America, Asia, Latin America and other)	0.566

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_4_x.sas@@/main/4 26AUG19:12:39 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.4-47 (Page 1 of 1)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first grade 3/4 AESI Renal toxicity with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Treatment Vs Age (< 65 years vs >= 65 years)	0.549
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement (Yes vs No)	0.665
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.347
Treatment Vs Baseline ECOG performance status (0 vs 1)	0.992
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	1.000
Treatment Vs Region (Europe, North America, Asia, Latin America and other)	0.998

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_4_x.sas@@/main/4 26AUG19:12:39 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.4-48 (Page 1 of 1)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first serious AESI Renal toxicity with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Treatment Vs Age (< 65 years vs >= 65 years)	0.959
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement (Yes vs No)	0.992
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.489
Treatment Vs Baseline ECOG performance status (0 vs 1)	0.992
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	1.000
Treatment Vs Region (Europe, North America, Asia, Latin America and other)	0.965

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_4_x.sas@@/main/4 26AUG19:12:39 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.4-49 (Page 1 of 1)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first AESI Reproductive toxicity with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Treatment Vs Age (< 65 years vs >= 65 years)	0.858
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement (Yes vs No)	0.994
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.995
Treatment Vs Baseline ECOG performance status (0 vs 1)	0.477
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.995
Treatment Vs Region (Europe, North America, Asia, Latin America and other)	1.000

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_4_x.sas@@/main/4 26AUG19:12:39 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.4-50 (Page 1 of 1)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first grade 1/2 AESI Reproductive toxicity with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Treatment Vs Age (< 65 years vs >= 65 years)	0.992
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement (Yes vs No)	0.993
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.992
Treatment Vs Baseline ECOG performance status (0 vs 1)	0.828
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	0.992
Treatment Vs Region (Europe, North America, Asia, Latin America and other)	1.000

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_4_x.sas@@/main/4 26AUG19:12:39 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.4-51 (Page 1 of 1)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first grade 3/4 AESI Reproductive toxicity with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]
Treatment Vs Age (< 65 years vs >= 65 years)	0.999
Treatment Vs Lung and/or Liver Involvement (Yes vs No)	0.999
Treatment Vs Region (Europe vs non-Europe)	0.999
Treatment Vs Baseline ECOG performance status (0 vs 1)	0.999
Treatment Vs Race (Asian vs non-Asian)	1.000
Treatment Vs Region (Europe, North America, Asia, Latin America and other)	1.000

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_4_x.sas@@/main/4 26AUG19:12:39 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.4-52 (Page 1 of 1)
Summary of Cox proportional hazard model of Time to first serious AESI Reproductive toxicity with an interaction test of treatment and subgroups
Safety Set

	Treatment-by-Subgroup Interaction p-value[1]

No data available

[1] Cox proportional hazard model with treatment, subgroup factor and treatment-by-subgroup interaction in the model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_4_x.sas@@/main/5 09JAN20:06:18 Final

Anhang 4-H.3: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESIs) - Subgruppenanalysen (Ergebnisse)

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.4-9.i (Page 1 of 1)
Time to first AESI Myelosuppression - Anaemia by treatment and subgroups
Safety Set

Liver or lung metastasis (Yes vs. No)

Category		Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI [d]
No	Placebo + letrozole 2.5mg	14/139 (10.1)	NE (NE, NE)			
	Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	30/152 (19.7)	NE (NE, NE)	0.026	2.03	(1.08, 3.84)
Yes	Placebo + letrozole 2.5mg	9/191 (4.7)	NE (NE, NE)			
	Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	45/182 (24.7)	NE (NE, NE)	< 0.001	5.46	(2.66, 11.18)

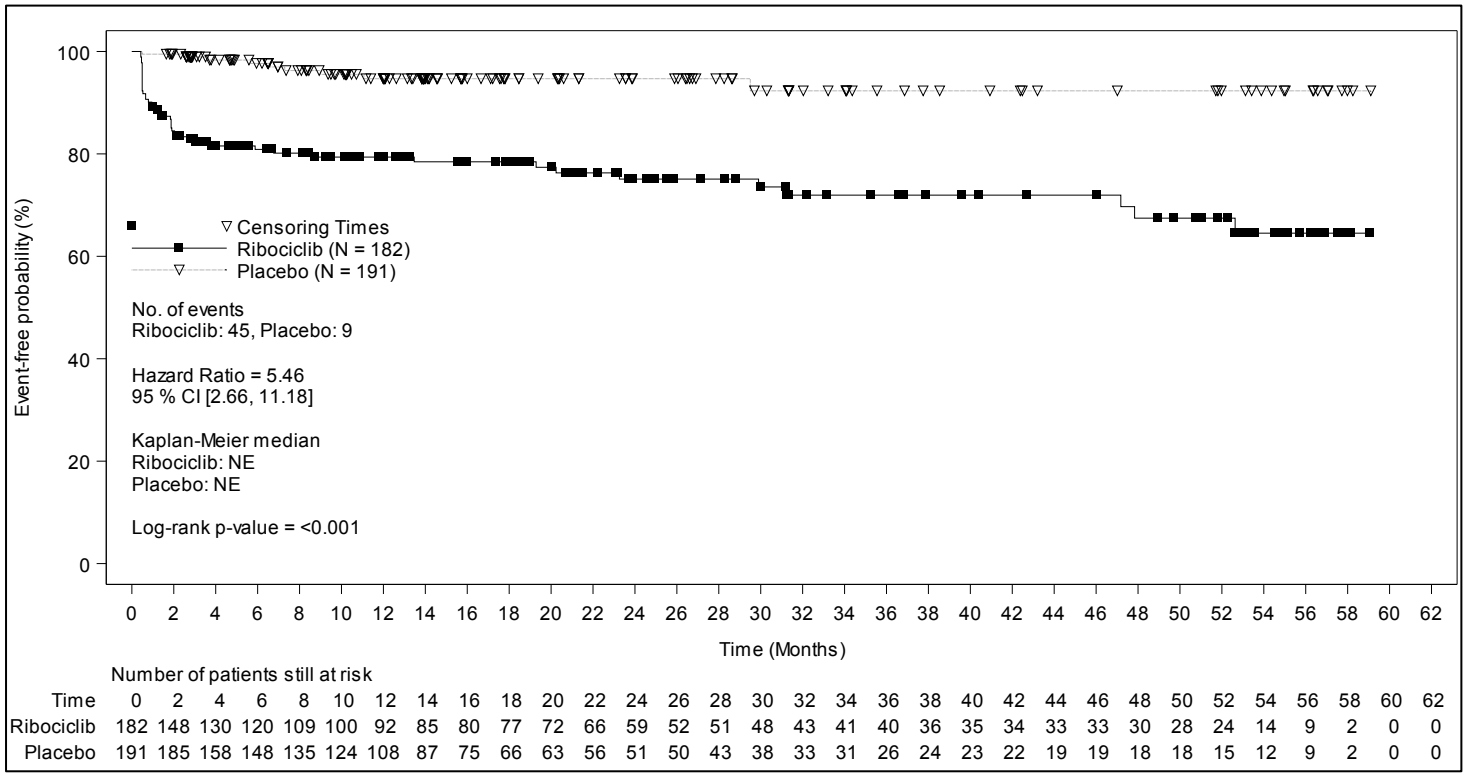
[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm
[d] Based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_4_1_i.sas@@/main/3 14NOV19:12:42 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 10.4-9.i
Kaplan-Meier plot of time to first AESI Myelosuppression - Anaemia by treatment in subgroup i
Safety Set

Liver or lung metastasis: Yes



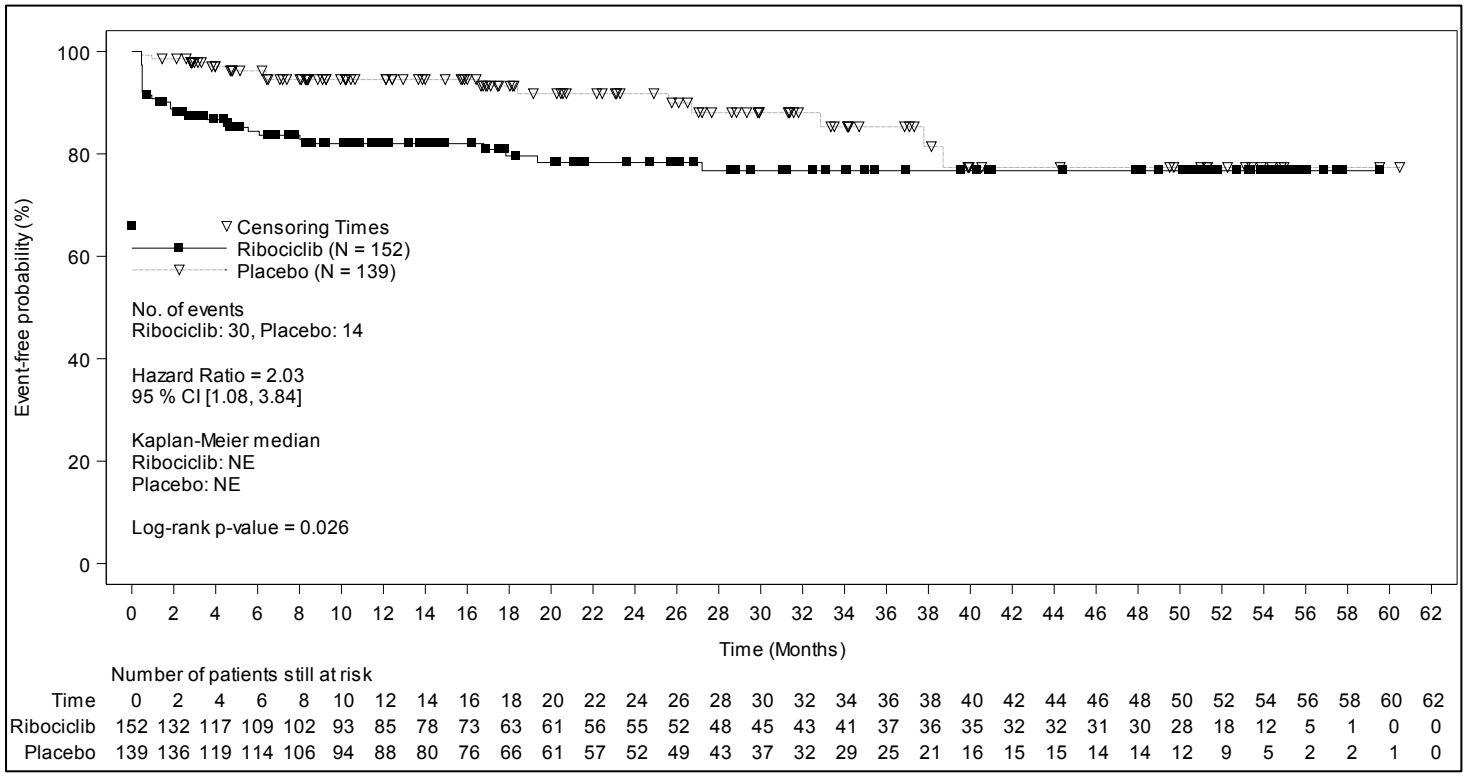
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f10_4_x_i.sas - 08NOV2019 11:21 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 10.4-9.i
Kaplan-Meier plot of time to first AESI Myelosuppression - Anaemia by treatment in subgroup i
Safety Set

Liver or lung metastasis: No



Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f10_4_x_i.sas - 08NOV2019 11:21 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.4-29.i (Page 1 of 2)
Time to first AESI Pulmonary Embolism by treatment and subgroups
Safety Set

Age (< 65 years and >= 65 years)

Category		Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI [d]
<65 Years	Placebo + letrozole 2.5mg	6/186 (3.2)	NE (NE, NE)			
	Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	6/184 (3.3)	NE (NE, NE)	0.488	0.67	(0.21, 2.12)
>=65 Years	Placebo + letrozole 2.5mg	2/144 (1.4)	NE (NE, NE)			
	Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	13/150 (8.7)	NE (NE, NE)	0.008	5.88	(1.32, 26.12)

[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm
[d] Based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_4_1_i.sas@@/main/3 14NOV19:12:49 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Table 10.4-29.i (Page 2 of 2)
Time to first AESI Pulmonary Embolism by treatment and subgroups
Safety Set

Baseline ECOG performance status (0 vs. 1)

Category		Events/N (%)	Median Time (95% CI) (months) [b]	Log-rank test [a] p-value	Cox model [a] Hazard ratio [c]	95% CI [d]
0	Placebo + letrozole 2.5mg	7/201 (3.5)	NE (NE, NE)			
	Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	8/204 (3.9)	NE (NE, NE)	0.640	0.78	(0.28, 2.18)
1	Placebo + letrozole 2.5mg	1/129 (0.8)	NE (NE, NE)			
	Ribociclib 600mg + letrozole 2.5mg	11/130 (8.5)	NE (NE, NE)	0.008	9.60	(1.24, 74.63)

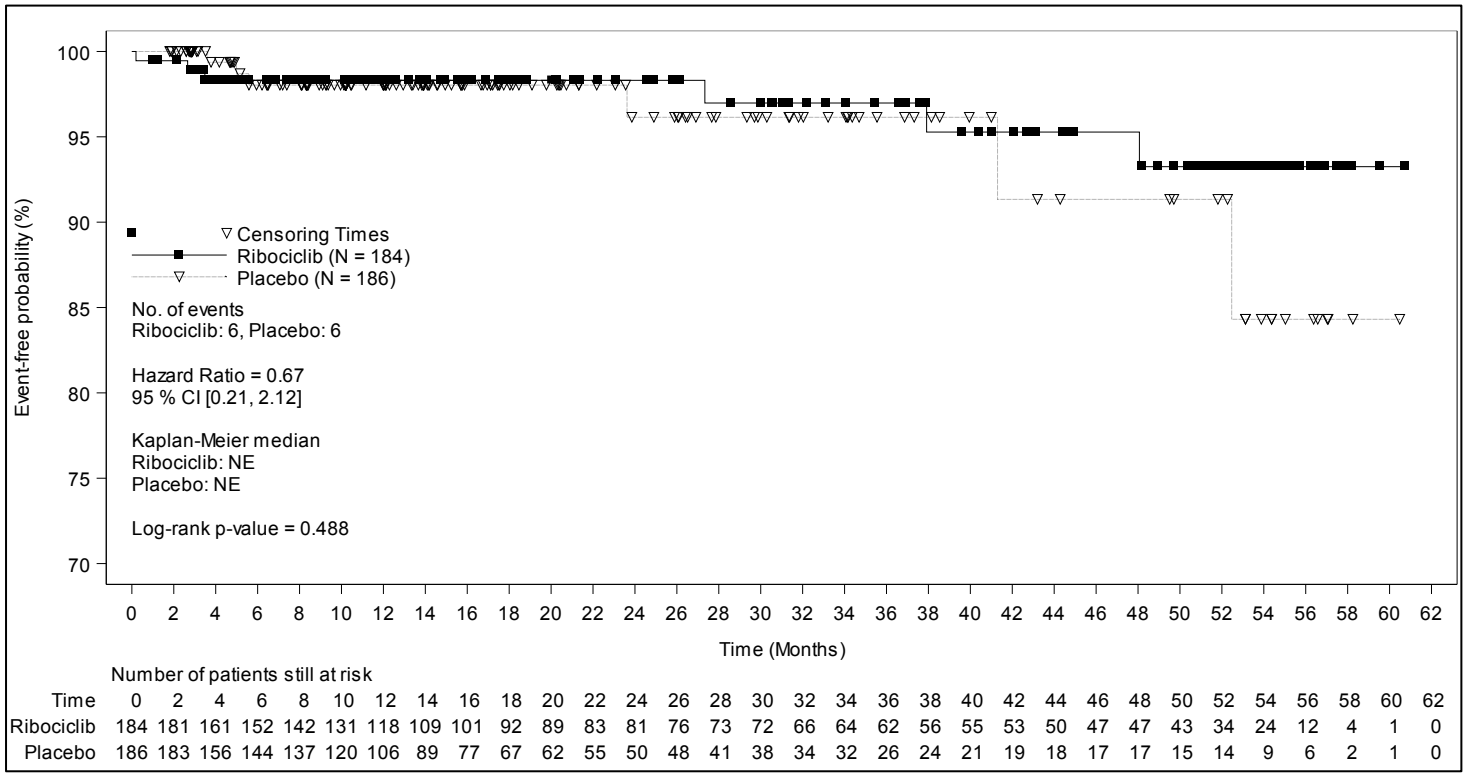
[a] Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT. P-value is two tailed and is based on the stratified log rank test.
[b] Median time to event and its 95% CI are generated by KM estimation.
[c] Hazard Ratio of LEE011 combination versus reference placebo arm
[d] Based on a Wald test from Cox regression model.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_t10_4_1_i.sas@@/main/3 14NOV19:12:49 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 10.4-29.i
Kaplan-Meier plot of time to first AESI Pulmonary Embolism by treatment in subgroup i
Safety Set

Age: <65 Years



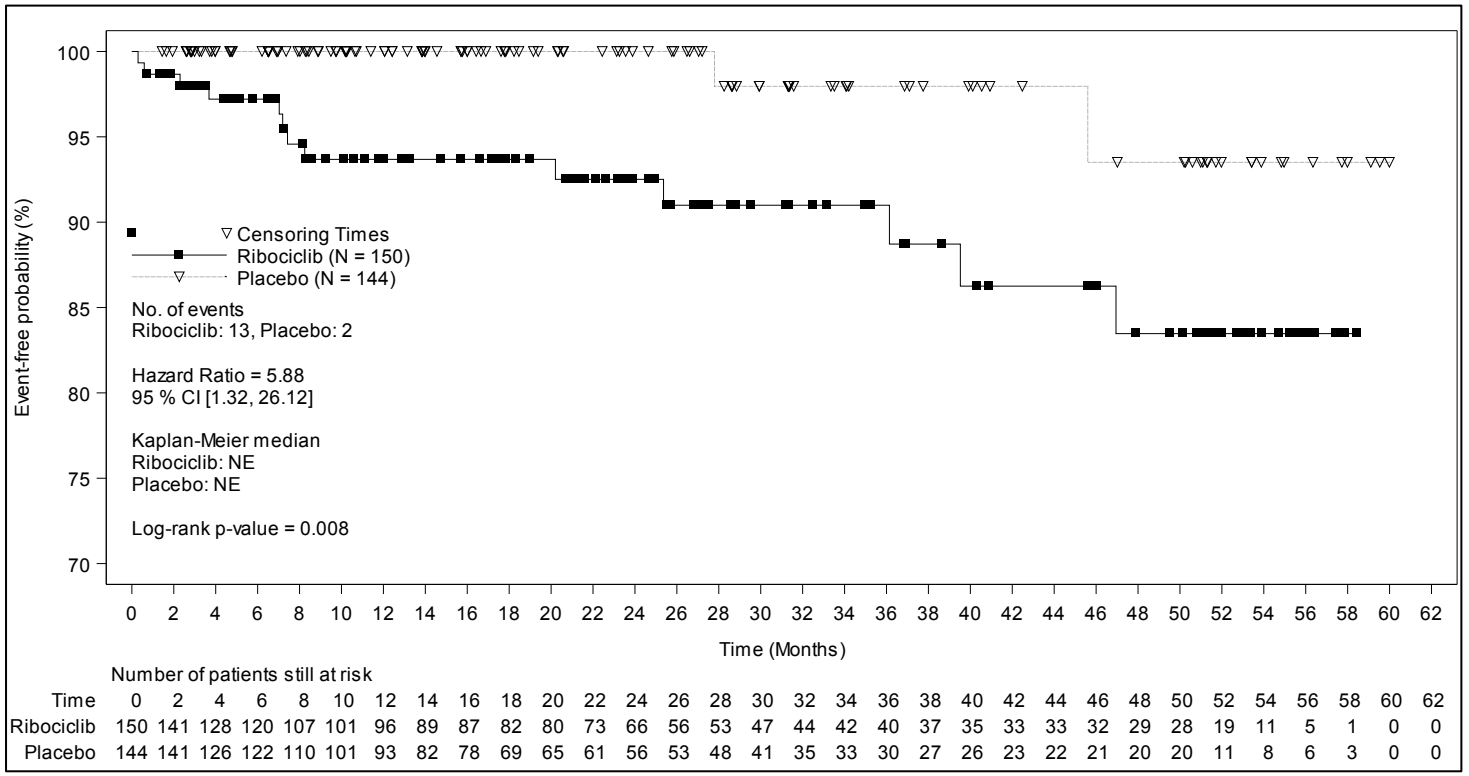
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f10_4_x_i.sas - 08NOV2019 11:21 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 10.4-29.i
Kaplan-Meier plot of time to first AESI Pulmonary Embolism by treatment in subgroup i
Safety Set

Age: >=65 Years



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib	150	141	128	120	107	101	96	89	87	82	80	73	66	56	53	47	44	42	40	37	35	33	33	32	29	28	19	11	5	1	0	0
Placebo	144	141	126	122	110	101	93	82	78	69	65	61	56	53	48	41	35	33	30	27	26	23	22	21	20	20	11	8	6	3	0	0

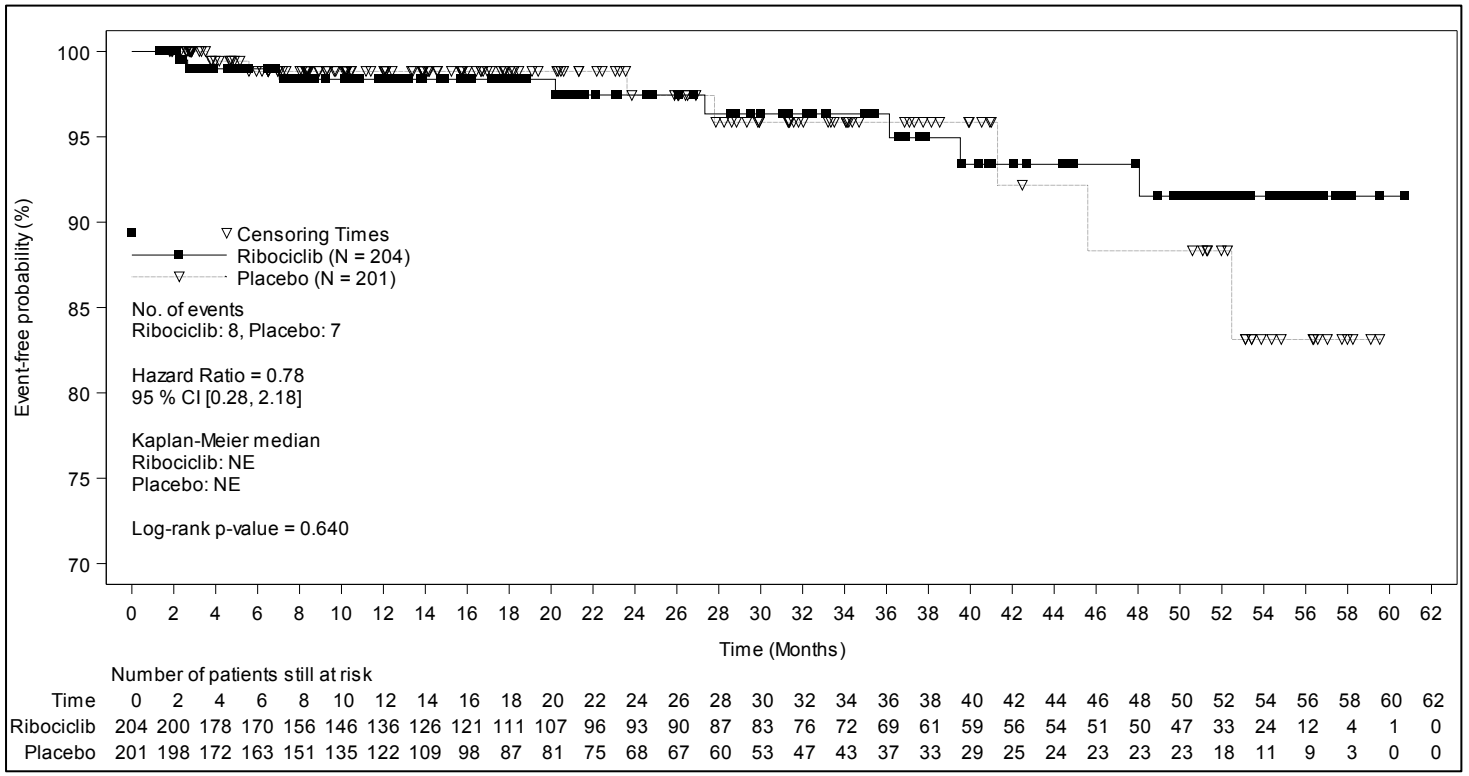
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f10_4_x_i.sas - 08NOV2019 11:21 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 10.4-29.i
Kaplan-Meier plot of time to first AESI Pulmonary Embolism by treatment in subgroup i
Safety Set

Baseline ECOG performance status: 0



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	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	62
Ribociclib	204	200	178	170	156	146	136	126	121	111	107	96	93	90	87	83	76	72	69	61	59	56	54	51	50	47	33	24	12	4	1	0
Placebo	201	198	172	163	151	135	122	109	98	87	81	75	68	67	60	53	47	43	37	33	29	25	24	23	23	23	18	11	9	3	0	0

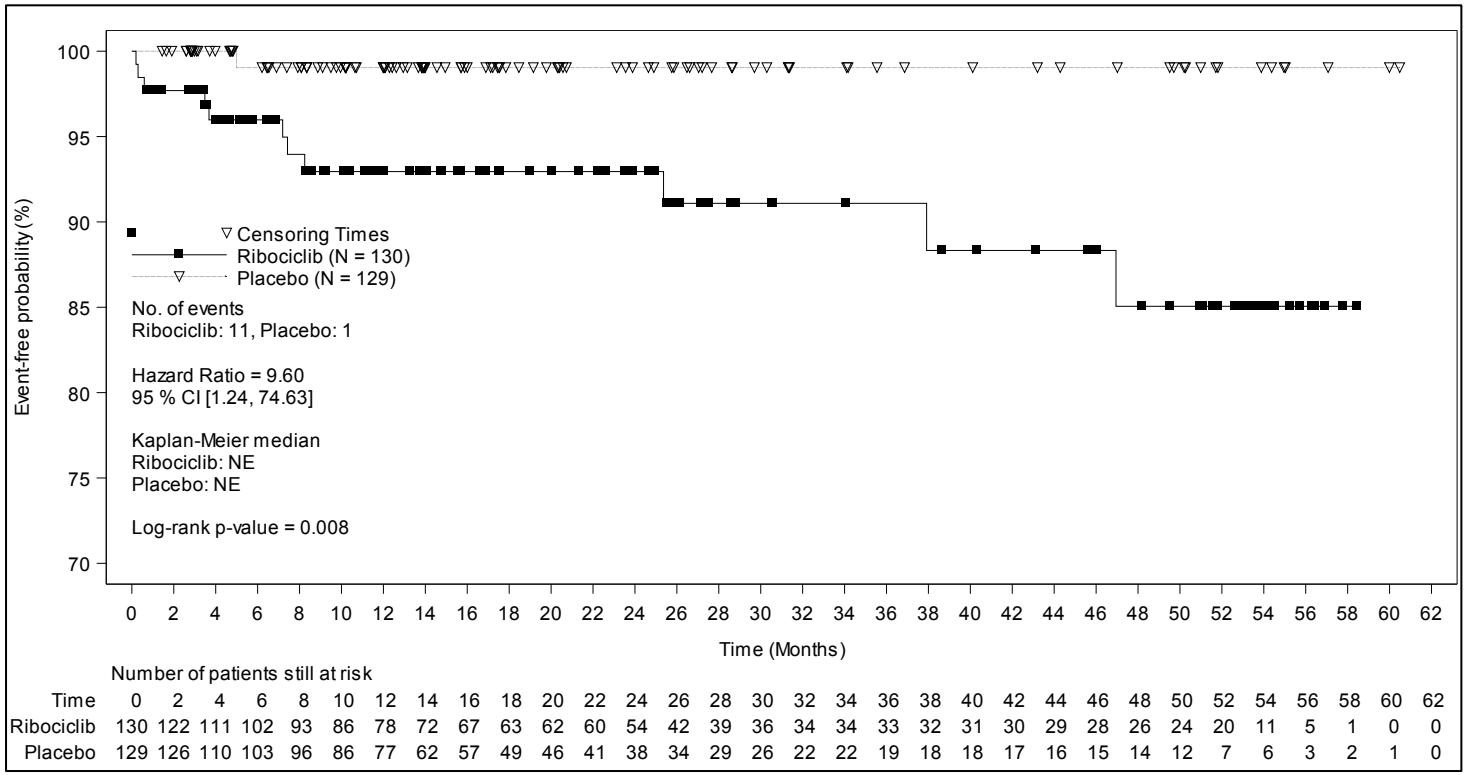
Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f10_4_x_i.sas - 08NOV2019 11:21 Final

CLEE011A2301 - Additional analyses (Cut-off date: 08MAY2019)

Figure 10.4-29.i
Kaplan-Meier plot of time to first AESI Pulmonary Embolism by treatment in subgroup i
Safety Set

Baseline ECOG performance status: 1



Both log-rank and Cox regression model are stratified as per IRT.

/vob/CLEE011A/pub/pub_11/pgm/saf/germ_f10_4_x_i.sas - 08NOV2019 11:21 Final