

Ribociclib (Mammakarzinom, adjuvante Therapie)

Addendum zum Projekt A24-124
(Dossierbewertung)

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The text 'ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)' is centered in white on a dark blue segment.

ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)

Projekt: A25-51

Version: 1.0

Stand: 12.05.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 2000

DOI: 10.60584/A25-51

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Ribociclib (Mammakarzinom, adjuvante Therapie) – Addendum zum Projekt A24-124

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

23.04.2025

Interne Projektnummer

A25-51

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-51>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ribociclib (Mammakarzinom, adjuvante Therapie); Addendum zum Projekt A24-124 (Dossierbewertung) [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-51>.

Schlagwörter

Ribociclib, Mammatumoren – Mensch, Nutzenbewertung, NCT03701334

Keywords

Ribociclib, Breast Neoplasms, Benefit Assessment, NCT03701334

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Charlotte Zeitler
- Petra Kohlepp
- Ana Liberman
- Katherine Rascher
- Volker Vervölgyi

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis.....	viii
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Fragestellung 1: prämenopausale Frauen.....	3
2.1.1 Studiencharakteristika.....	3
2.1.2 Ergebnisse.....	14
2.1.2.1 Dargestellte Endpunkte	14
2.1.2.2 Verzerrungspotenzial.....	17
2.1.2.3 Ergebnisse	19
2.1.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	29
2.1.3 Zusammenfassung der Ergebnisse	31
2.2 Fragestellung 2: postmenopausale Frauen	33
2.2.1 Studiencharakteristika.....	33
2.2.2 Ergebnisse.....	41
2.2.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	41
2.2.2.2 Verzerrungspotenzial.....	43
2.2.2.3 Ergebnisse	45
2.2.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikationen.....	55
2.2.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	55
2.2.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	55
2.2.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	60
2.3 Zusammenfassung.....	62
3 Literatur	64
Anhang A Kaplan-Meier-Kurven	66
A.1 Fragestellung 1: prämenopausale Frauen.....	66
A.2 Fragestellung 2: postmenopausale Frauen	68
Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen	70
B.1 Fragestellung 1: prämenopausale Frauen.....	71
B.2 Fragestellung 2: postmenopausale Frauen	81

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol	4
Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen).....	6
Tabelle 3: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen)	9
Tabelle 4: Angaben zu Folgetherapien (≥ 2 Patientinnen in 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen).....	11
Tabelle 5: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol.....	13
Tabelle 6: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen)	16
Tabelle 7: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen).....	18
Tabelle 8: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen).....	20
Tabelle 9: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen).....	23
Tabelle 10: Subgruppen (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol (Fragestellung 1, prämenopausale Frauen) ..	30
Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen).....	34
Tabelle 12: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen).....	37
Tabelle 13: Angaben zu Folgetherapien (≥ 2 Patientinnen in 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen).....	39
Tabelle 14: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen).....	42

Tabelle 15: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen).....	44
Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen).....	46
Tabelle 17: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen).....	49
Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen).....	56
Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen).....	61
Tabelle 20: Ribociclib in Kombination mit einem Aromataseinhibitor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	63
Tabelle 21: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen).....	71
Tabelle 22: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen).....	77
Tabelle 23: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen).....	78
Tabelle 24: Häufige Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen).....	79
Tabelle 25: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen).....	81
Tabelle 26: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen).....	87
Tabelle 27: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen).....	88
Tabelle 28: Häufige Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen).....	89

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben der Teilpopulation prämenopausale Frauen (Fragestellung 1) aus der Studie NATALEE (Datenschnitt 29.04.2024).....	66
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt invasiv-krankheitsfreies Überleben der Teilpopulation prämenopausale Frauen (Fragestellung 1) aus der Studie NATALEE (Datenschnitt 29.04.2024).....	67
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben der Teilpopulation postmenopausale Frauen (Fragestellung 2) aus der Studie NATALEE (Datenschnitt 29.04.2024).....	68
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt invasiv-krankheitsfreies Überleben der Teilpopulation postmenopausale Frauen (Fragestellung 2) aus der Studie NATALEE (Datenschnitt 29.04.2024).....	69

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AGO	Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie
AJCC	American Joint Committee on Cancer
BRCA	Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen
CDK	Cyclin-abhängige Kinase
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
HER	humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2
HR	Hormonrezeptor
iDFS	invasiv-krankheitsfreies Überleben
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MMRM	gemischtes Modell mit Messwiederholungen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-BR23	Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire – Core 30
PT	bevorzugter Begriff
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 23.04.2025 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A24-124 (Ribociclib [Mammakarzinom, adjuvante Therapie] – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Bewertung des Datenschnitts vom 29.04.2024 der Studie NATALEE unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [2] sowie der durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) im Stellungnahmeverfahren [3] nachgereichten Unterlagen. Dabei sollen ungeachtet der zweckmäßigen Vergleichstherapie auch die Daten für die Teilpopulation der prämenopausalen Frauen (Fragestellung 1) ausgewertet werden.

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

2 Bewertung

Fragestellung 1: prämenopausale Frauen

Wie in der Dossierbewertung A24-124 [1] beschrieben, wurden die vom pU vorgelegten Auswertungen für die Teilpopulation der prämenopausalen Frauen mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor 2(HER2)-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko (im Folgenden: prämenopausale Frauen) aus der Studie NATALEE zum Vergleich einer adjuvanten Behandlung von Ribociclib in Kombination mit Anastrozol oder Letrozol gegenüber Anastrozol oder Letrozol nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, weil die im Vergleichsarm eingesetzten Wirkstoffe nicht der vom G-BA für die Fragestellung 1 festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen. Damit bietet die Studie NATALEE keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und beantwortet nicht die vorliegende Fragestellung.

Die Ergebnisse für die Teilpopulation der prämenopausalen Frauen aus der Studie NATALEE zum Datenschnitt vom 29.04.2024 werden gemäß Auftrag in Abschnitt 2.1 dargestellt.

Fragestellung 2: postmenopausale Frauen

In der Dossierbewertung A24-124 [1] wurde die Studie NATALEE für die Teilpopulation der postmenopausalen Frauen mit einem HR-positiven, HER2-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko (im Folgenden: postmenopausale Frauen) als relevant für die Nutzenbewertung bewertet. Die vom pU in Modul 4 C seines Dossiers vorgelegten Auswertungen zum Datenschnitt vom 29.04.2024 wurden jedoch nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, da dieser Datenschnitt nicht prädefiniert war und keine Informationen dazu vorlagen, die zeigten, dass es sich um einen von Zulassungsbehörden angeforderten Datenschnitt handelt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pU Zulassungsdokumente der Schweizer Gesundheitsbehörde Swissmedic vorgelegt [4]. Daraus geht hervor, dass während des Schweizer Zulassungsverfahrens zusätzlich zum präspezifizierten Datenschnitt vom 21.07.2023 weitergehende Daten mit längerer Beobachtungszeit angefordert wurden. Die daraufhin eingereichten Ergebnisse zum Datenschnitt vom 29.04.2024 wurden von Swissmedic akzeptiert. Somit erfüllt dieser Datenschnitt die Anforderungen der Modulvorlage und ist für die Nutzenbewertung relevant. Die vom pU in Modul 4 C seines Dossiers vorgelegten Auswertungen zu diesem Datenschnitt werden für die Teilpopulation der postmenopausalen Frauen (Fragestellung 2) daher herangezogen. Die Bewertung sowie die Ableitung der Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Ribociclib in der Fragestellung 2 werden anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier und den Stellungnahmen vorgelegten Daten vorgenommen und in Abschnitt 2.2 dargestellt.

2.1 Fragestellung 1: prämenopausale Frauen

2.1.1 Studiencharakteristika

Eine ausführliche Beschreibung der Studie NATALEE einschließlich Angaben zu Studiendesign, Intervention und bisherigen Datenschnitten findet sich in der Dossierbewertung A24-124 [1].

Für Fragestellung 1 relevante Teilpopulation

In die Studie NATALEE wurden sowohl prä- als auch postmenopausale Frauen und Männer eingeschlossen (N = 5101). Für die Bewertung der Fragestellung 1 legt der pU die Teilpopulation der prämenopausalen Frauen vor. Dies sind insgesamt 2238 Patientinnen, von denen 1115 Patientinnen im Interventionsarm und 1123 Patientinnen im Vergleichsarm eingeschlossen wurden.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 1 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 1: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
NATALEE	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Widerruf der Einwilligung, Loss-to-Follow-up oder Studienende ^a , je nachdem, was zuerst eintrat
Morbidität	
Rezidive ^b	bis zum Fernrezidiv, Tod, Widerruf der Einwilligung, Loss-to-Follow-up oder Studienende ^a , je nachdem, was zuerst eintrat
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23)	bis 12 Monate nach Nachweis eines Fernrezidivs
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	bis 12 Monate nach Nachweis eines Fernrezidivs
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23)	bis 12 Monate nach Nachweis eines Fernrezidivs
Nebenwirkungen	
UEs, schwere UEs	bis 36 Monate nach Randomisierung oder bis zu 30 Tage nach Abbruch der Studienbehandlung, je nachdem, was zuerst eintrat
SUEs	bis zu 30 Tage nach Abbruch der Studienbehandlung ^c
a. ca. 60 Monate nach Randomisierung der letzten Patientin bzw. des letzten Patienten b. dargestellt über die Rezidivrate und das iDFS, umfasst lokales Brustkrebsrezidiv, regionäres invasives Brustkrebsrezidiv, kontralateraler invasiver Brustkrebs, Fernrezidiv, sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs) sowie Tod aufgrund jeglicher Ursache c. SUEs im Zusammenhang mit der Behandlung wurden bis Studienende erfasst iDFS: invasiv-krankheitsfreies Überleben; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala	

Für die patientenberichteten Endpunkte zu Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität war eine Nachbeobachtung bis 12 Monate nach Nachweis eines Fernrezidivs geplant. Somit sind die Beobachtungszeiten zwar verkürzt und decken nicht den gesamten Studienzeitraum ab, allerdings ist positiv anzumerken, dass die Erhebung der patientenberichteten Endpunkte über das Rezidiv hinaus fortgeführt wurde.

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte zu Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da die unerwünschten Ereignisse (UEs) lediglich bis zu 36 Monate nach Randomisierung bzw. für den Zeitraum der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage), und die schwerwiegenden UEs (SUEs) lediglich für den Zeitraum der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage) erhoben wurden. Ausschließlich SUEs im Zusammenhang mit der Behandlung sollten bis Studienende erfasst werden.

Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen machen zu können, wäre es erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Gesamtüberleben und die Rezidive – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Patientencharakteristika

Tabelle 2 zeigt die Charakteristika der prämenopausalen Patientinnen in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol N = 1115	Anastrozol oder Letrozol N = 1123
NATALEE		
Alter [Jahre], MW (SD)	44 (6)	44 (6)
Abstammung, n (%)		
asiatisch	211 (19)	200 (18)
schwarz oder afroamerikanisch	16 (1)	22 (2)
weiß	754 (68)	757 (67)
andere	73 (7) ^a	83 (7) ^a
keine Angabe	58 (5)	59 (5)
ECOG-PS, n (%)		
0	967 (87)	976 (87)
1	146 (13)	146 (13)
keine Angabe	2 (< 1)	1 (< 1)
Krankheitsstadium ^b , n (%)		
IB	3 (< 1)	0 (0)
IIA	171 (15)	203 (18)
IIB	248 (22)	229 (20)
IIIA	451 (40)	416 (37)
IIIB	67 (6)	61 (5)
IIIC	175 (16)	214 (19)
Hormonrezeptor-Status, n (%)		
ER+/PR+	972 (87)	959 (85)
ER+/PR-	137 (12)	149 (13)
ER-/PR+	2 (< 1)	6 (< 1)
fehlender Wert	4 (< 1)	9 (< 1)
vorherige Strahlentherapie, n (%)	1017 (91)	1038 (92)
vorherige Chemotherapie, n (%)	1032 (93)	1039 (93)
adjuvant	514 (46)	511 (46)
neoadjuvant	548 (49)	568 (51)
vorherige endokrine Therapie, n (%)	858 (77)	822 (73)
Antiöstrogene	262 (24)	243 (22)
Aromataseinhibitoren	672 (60)	651 (58)
GnRH-Analoga	650 (58)	603 (54)

Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen) (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol N = 1115	Anastrozol oder Letrozol N = 1123
Therapieabbruch aller Komponenten, n (%) ^{c, d}	212 (19) ^d	339 (32) ^d
Ribociclib ^e	328 (30) ^d	2 (< 1) ^d
Anastrozol oder Letrozol ^f	282 (25) ^d	339 (32) ^d
Goserelin ^g	386 (35) ^d	427 (40) ^d
Studienabbruch, n (%) ^h	167 (15)	241 (22)
<p>a. enthält indigene Völker Amerikas, indigene Bevölkerung Hawaiis / anderer pazifischer Inseln und sonstige; eigene Berechnung</p> <p>b. Stadieneinteilung nach AJCC-Klassifikation, 8. Auflage</p> <p>c. 9 (< 1 %) der randomisierten Patientinnen im Interventionsarm vs. 51 (5 %) der randomisierten Patientinnen im Kontrollarm haben darüber hinaus keine Therapie bekommen. Die Prozentangaben beziehen sich daher auf die Patientinnen, die eine Therapie erhalten haben (Interventionsarm: 1106, Kontrollarm: 1072).</p> <p>d. eigene Berechnung</p> <p>e. Häufige Gründe für den Abbruch von Ribociclib im Interventionsarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die Patientinnen mit Abbruch von Ribociclib; eigene Berechnung): UEs (55 %), Rezidiv (15 %), Entscheidung der Patientin (14 %), Beendigung der Studienteilnahme (11 %).</p> <p>f. Häufige Gründe für den Abbruch von Anastrozol oder Letrozol im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die Patientinnen mit Abbruch von Anastrozol oder Letrozol; eigene Berechnung): UEs (16 % vs. 16 %), Rezidiv (27 % vs. 32 %), Entscheidung der Patientin (24 % vs. 19 %), Beendigung der Studienteilnahme (20 % vs. 22 %). Die Angaben umfassen außerdem Patientinnen, die während der Behandlung mit der Studienmedikation verstorben sind (Interventionsarm: 2 vs. Kontrollarm: 1).</p> <p>g. Häufige Gründe für den Abbruch von Goserelin im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die Patientinnen mit Abbruch von Goserelin; eigene Berechnung): Rezidiv (17 % vs. 23 %), Entscheidung der Patientin (16 % vs. 14 %), Beendigung der Studienteilnahme (12 % vs. 15 %), sonstige Gründe (38 % vs. 33 %). Die Angaben umfassen außerdem Patientinnen, die während der Behandlung mit der Studienmedikation verstorben sind (Interventionsarm: 2 vs. Kontrollarm: 1).</p> <p>h. Häufiger Grund für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm war (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen): Beendigung der Studienteilnahme (10 % vs. 15 %). Die Angaben umfassen außerdem Patientinnen, die im Studienverlauf verstorben sind (Interventionsarm: 3 % vs. Kontrollarm: 4 %).</p> <p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; ER: Östrogenrezeptor; GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; PR: Progesteronrezeptor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

In der Studie NATALEE sind die demografischen und klinischen Charakteristika der prämenopausalen Patientinnen zwischen Interventions- und Vergleichsarm weitgehend ausgeglichen. Die Patientinnen waren im Mittel jeweils 44 Jahre alt und vorwiegend weißer Abstammung (68 % vs. 67 %). Die Mehrheit der Patientinnen befand sich in den Krankheitsstadien II (37 % vs. 38 %) oder III (62 % vs. 61 %). Weiterhin hatten 91 % vs. 92 %

der Patientinnen bereits eine Strahlentherapie, jeweils 93 % eine Chemotherapie und 77 % vs. 73 % eine endokrine Therapie erhalten.

Der Anteil der Patientinnen, die alle Therapiekomponenten abgebrochen haben, ist im Interventionsarm etwas geringer als im Vergleichsarm (19 % vs. 32 %). Im Interventionsarm brachen 30 % der Patientinnen die Behandlung mit Ribociclib ab, vorwiegend aufgrund des Auftretens von UEs. Der häufigste Grund für den Abbruch von Anastrozol bzw. Letrozol war in beiden Studienarmen das Auftreten von Rezidiven. Studienabbrüche traten vor allem aufgrund einer Beendigung der Studienteilnahme auf und waren im Interventionsarm etwas seltener als im Vergleichsarm (15 % vs. 22 %).

Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 3 zeigt die mediane und mittlere Behandlungsdauer der prämenopausalen Patientinnen und die mediane und mittlere Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 3: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen) (mehrseitige Tabelle)

Studie Dauer Studienphase Wirkstoff bzw. Endpunktkategorie / Endpunkt	Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol N = 1115^a	Anastrozol oder Letrozol N = 1123^a
NATALEE (Datenschnitt 29.04.2024)		
Behandlungsdauer [Monate]		
Ribociclib	N = 1106	N = 2
Median [Q1; Q3]	35,7 [24,4; 35,7]	2,0 [0,1; 4,0]
Mittelwert (SD)	28,3 (12,8)	2,0 (2,8)
Anastrozol oder Letrozol	N = 1106	N = 1072
Median [Q1; Q3]	45,0 [37,5; 50,6]	44,6 [31,6; 50,4]
Mittelwert (SD)	40,5 (14,9)	38,1 (16,6)
Goserelin	N = 1088	N = 1051
Median [Q1; Q3]	43,4 [29,6; 49,7]	40,5 [20,4; 49,7]
Mittelwert (SD)	37,2 (16,5)	35,1 (17,6)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben ^b	N = 1115	N = 1123
Median [Q1; Q3]	44,4 [38,1; 49,8]	44,2 [36,9; 49,7]
Mittelwert (SD)	41,9 (13,1)	39,7 (15,5)
Rezidive	N = 1115	N = 1123
Median [Q1; Q3]	44,2 [35,7; 49,7]	44,2 [33,1; 49,7]
Mittelwert (SD)	39,2 (14,2)	36,5 (16,4)
Symptomatik (EORTC QLQ-C30) ^c	N = 1060	N = 1005
Median [Q1; Q3]	44,4 [33,8; 49,9]	44,4 [33,5; 49,8]
Mittelwert (SD)	40,3 (12,3)	39,6 (12,9)
Symptomatik (EORTC QLQ-BR23) ^c	N = 1060	N = 1003
Median [Q1; Q3]	44,4 [33,8; 49,9]	44,4 [33,5; 49,8]
Mittelwert (SD)	40,3 (12,3)	39,6 (12,9)
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	N = 1051	N = 999
Median [Q1; Q3]	44,4 [33,8; 49,8]	44,4 [33,5; 49,8]
Mittelwert (SD)	40,3 (12,6)	39,6 (12,9)
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-30) ^c	N = 1060	N = 1003
Median [Q1; Q3]	44,4 [33,8; 49,9]	44,4 [33,5; 49,8]
Mittelwert (SD)	40,3 (12,3)	39,6 (12,8)
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23) ^c	N = 1060	N = 1000
Median [Q1; Q3]	44,4 [33,8; 49,9]	44,4 [33,5; 49,8]
Mittelwert (SD)	40,3 (12,3)	39,6 (12,8)

Tabelle 3: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen) (mehrseitige Tabelle)

Studie Dauer Studienphase Wirkstoff bzw. Endpunktkategorie / Endpunkt	Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol N = 1115 ^a	Anastrozol oder Letrozol N = 1123 ^a
Nebenwirkungen	N = 1108 ^d	N = 1070 ^d
Median [Q1; Q3]	45,0 [37,7; 50,7]	44,6 [32,5; 50,4]
Mittelwert (SD)	40,7 (14,7)	38,4 (16,3)

a. Anzahl Patientinnen in der ITT Population, abweichende Anzahl wird an entsprechender Stelle dargestellt
 b. inverse Kaplan-Meier-Methode
 c. Teilweise abweichende Angaben zwischen den Subskalen.
 d. Anzahl randomisierter Patientinnen, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation bekommen haben.

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ITT: Intention to treat; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala

In der Teilpopulation der prämenopausalen Frauen waren sowohl die mediane Behandlungsdauer als auch die mediane Beobachtungsdauer für alle Endpunkte in beiden Behandlungsarmen etwa gleich lang. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts alle prämenopausalen Patientinnen des Interventionsarms die 3-jährige Behandlung mit Ribociclib entweder gemäß Studienprotokoll abgeschlossen oder vorzeitig abgebrochen hatten.

Folgetherapien

Tabelle 4 zeigt, welche Folgetherapien prämenopausale Patientinnen nach Absetzen einer Komponente oder der gesamten Studienmedikation erhalten haben. Es liegen nur Angaben zu allen Therapien ungeachtet der Therapielinie vor.

Tabelle 4: Angaben zu Folgetherapien (≥ 2 Patientinnen in 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen) (mehrseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse ^a	Patientinnen mit Folgetherapie n (%) ^b	
	Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol N = 1115	Anastrozol oder Letrozol N =1123
NATALEE (Datenschnitt 29.04.2024)		
Gesamt	157 (14,1)	220 (19,6)
Anthracycline und verwandte Substanzen	2 (1,3)	4 (1,8)
Antiöstrogene	68 (43,3)	110 (50)
Aromataseinhibitoren	73 (46,5)	94 (42,7)
Bisphosphonate	4 (2,5)	4 (1,8)
CDK-Inhibitoren	25 (15,9)	78 (35,5)
Folsäure-Analoga	0 (0)	2 (0,9)
GnRH-Analoga	46 (29,3)	65 (29,5)
HER2-Inhibitoren	5 (3,2)	9 (4,1)
mTOR-Kinase-Inhibitoren	4 (2,5)	1 (0,5)
Stickstofflost-Analoga	4 (2,5)	2 (0,9)
andere antineoplastische Mittel	5 (3,2)	16 (7,2)
andere Mittel mit Einfluss auf die Knochenstruktur und die Mineralisation	5 (3,2)	7 (3,2)
andere monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate	7 (4,5)	9 (4,1)
andere Proteinkinase-Inhibitoren	3 (1,9)	2 (0,9)
PD-1/PD-L1-Inhibitoren	6 (3,8)	9 (4,1)
Pi3K-Inhibitoren	3 (1,9)	1 (0,5)
platinhaltige Verbindungen	16 (10,2)	23 (10,5)
PARP-Inhibitoren	4 (2,5)	3 (1,4)
Pyrimidinanaloga	24 (15,3)	42 (19,1)
Taxane	17 (10,8)	26 (11,8)
nicht spezifizierte pflanzliche und traditionelle Arzneimittel	0 (0)	2 (0,9)
VEGF/VEGFR-Inhibitoren	2 (1,3)	6 (2,7)
Vinka-Alkaloide und Analoga	4 (2,5)	6 (2,7)
Strahlentherapie	10 (6,4)	18 (8,2)
chirurgische Therapie	18 (11,5)	23 (10,5)
a. Zuordnung der Wirkstoffklasse gemäß Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer-Klassifikation		
b. Die Prozentangaben auf Ebene der Wirkstoffklassen wurden selbst berechnet und beziehen sich jeweils auf die Patientinnen mit Folgetherapie (Interventions- vs. Kontrollarm: n = 157 vs. n = 220).		

Tabelle 4: Angaben zu Folgetherapien (≥ 2 Patientinnen in 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen) (mehreseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse ^a	Patientinnen mit Folgetherapie n (%) ^b	
	Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol N = 1115	Anastrozol oder Letrozol N =1123
CDK: Cyclin-abhängige Kinase; GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; mTOR: mammalian target of rapamycin; n: Anzahl Patientinnen mit Folgetherapie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; PARP: Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase; PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; Pi3K: Phosphatidylinositol-3-kinase; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TOP-1: Topoisomerase-1; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor; VEGFR: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktorrezeptor		

In der Studie NATALEE waren antineoplastische Folgetherapien in beiden Studienarmen ohne Einschränkungen möglich. Der Anteil der prämenopausalen Patientinnen, die mindestens 1 Folgetherapie erhielten, betrug im Interventions- und Vergleichsarm ca. 14 % bzw. 20 % und lag damit deutlich über dem Anteil der Patientinnen mit Rezidiv (ca. 9 % bzw. 12 %, siehe auch Tabelle 8). Es wird angenommen, dass dies darauf zurückzuführen ist, dass beispielsweise auch der Austausch einer Komponente der endokrinen Therapie nach Abbruch wegen UE in diese Auswertung eingeht. Die häufigsten Folgetherapien waren in beiden Studienarmen Antiöstrogene, Aromataseinhibitoren und Gonadotropin-Releasing-Hormon(GnRH)-Analoga, und im Vergleichsarm außerdem Cyclin-abhängige Kinase(CDK)-Inhibitoren. Des Weiteren wurden Patientinnen mit Chemotherapien behandelt.

Gemäß S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms [5] ist bei Auftreten eines Lokalrezidivs eine Operation und gegebenenfalls eine Radiotherapie oder eine systemische Therapie (endokrine Therapie oder Chemotherapie) angezeigt. Bei einem Fernrezidiv wird für prämenopausale Frauen in Abhängigkeit von der Vortherapie eine endokrin-basierte Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor unter Ausschaltung der Ovarialfunktion und in Kombination mit einem Aromataseinhibitor oder Fulvestrant empfohlen, sofern diese Therapien nicht bereits eingesetzt wurde [5]. Aus dem Dossier des pU geht hervor, dass es sich bei den aufgetretenen Rezidiven in beiden Studienarmen vorwiegend um Fernrezidive handelte (bei ca. 69 % vs. 77 % der Patientinnen mit Rezidiv). Insgesamt erscheinen die Folgetherapien weitgehend konsistent mit den Empfehlungen der S3-Leitlinie und werden somit als adäquat eingeschätzt.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 5 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 5: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
NATALEE	ja	ja	nein	nein	ja	nein ^a	hoch
a. Kontinuierlich im Studienverlauf auftretender hoher Anteil an Zensierungen aus potenziell informativen Gründen (siehe Kaplan-Meier-Kurven zu Gesamtüberleben und Rezidiven in Anhang A). Es wird angenommen, dass die Zensierungen weitgehend auf Studienabbrüche zurückzuführen sind. Die genauen Gründe für die meisten Studienabbrüche sind jedoch nicht beschrieben (siehe Tabelle 2 und Tabelle 11). RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das Verzerrungspotenzial wird in der Studie NATALEE endpunktübergreifend als hoch eingestuft. Aus den Kaplan-Meier-Kurven zur Gesamtmortalität wird deutlich, dass Zensierungen bereits früh und dann kontinuierlich über den gesamten Verlauf sowie in relevantem Umfang auftreten. Beispielsweise waren zu Monat 36 16 % vs. 21 % der prämenopausalen Patientinnen nicht mehr unter Risiko (siehe Abbildung 1), das heißt, dass sie zensiert oder verstorben sind. Bei den postmenopausalen Frauen waren es zu Monat 36 20 % vs. 25 % (siehe Abbildung 3). Der Anteil der Todesfälle ist dabei jedoch sehr gering (siehe Tabelle 8 und Tabelle 16). Administrative Zensierungen aufgrund von beispielsweise Datenschnittdurchführung spielen bis zu diesem Zeitpunkt ebenfalls allenfalls eine untergeordnete Rolle. Ein ähnliches Bild bezüglich Zensierungen zeigt sich auch beim Endpunkt Rezidive (siehe Abbildung 2 und Abbildung 4). Gründe für die frühen und zwischen den Studienarmen zum Teil differenziellen Zensierungen sind weitgehend unklar. Es wird angenommen, dass die Zensierungen weitgehend auf Studienabbrüche zurückzuführen sind (siehe Tabelle 2 und Tabelle 11). Die genauen Gründe für die meisten Studienabbrüche sind jedoch nicht beschrieben. Es wird davon ausgegangen, dass es sich dabei potenziell um informative Gründe handelt. Insgesamt liegen in der Studie zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts mehr Zensierungen aus unklaren Gründen als Ereignisse vor, und zwar sowohl beim Gesamtüberleben als auch bei den Rezidiven.

Für die anderen Endpunkte bleibt unklar, in wieweit die unvollständigen Beobachtungen der Patientinnen (potenziell informative Gründe) zu fehlenden Werten führen.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.1.2.2 zum endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Aus Sicht des pU sind die Ergebnisse der Studie NATALEE auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Es seien überwiegend weiße Patientinnen eingeschlossen worden, mehrheitlich in Studienzentren in Europa, Nordamerika und Australien und somit in Ländern, deren medizinischer Versorgungsstandard hoch und mit dem in Deutschland vergleichbar sei.

Die Frequenz der Visiten zur klinischen Evaluation der Patientinnen und Patienten stimme weitgehend mit den Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie zum Mammakarzinom überein [6]. Es ergebe sich lediglich eine geringfügige Abweichung hinsichtlich der Nachsorgeuntersuchungen, die in der Studie NATALEE ab 24 Monaten nach Randomisierung in größeren Zeitabständen erfolgt seien als in der S3-Leitlinie empfohlen. Gemäß den Angaben eines IQWiG-Berichts stelle dies die Patientenrelevanz des krankheitsfreien Überlebens jedoch insgesamt nicht in Frage [7].

Des Weiteren werde die Mammasonografie in der Studie NATALEE nur bei klinischem Verdacht auf ein loko-regionales Rezidiv angewendet, während die S3-Leitlinie diese auch ergänzend zur Mammografie und als bildgebendes Verfahren der ipsilateralen Brust nach Mastektomie mindestens 1-mal jährlich empfehle [6]. Diese Abweichung sei jedoch nur von marginaler Bedeutung. Der pU begründet dies unter anderem damit, dass gemäß S3-Leitlinie für die Mammasonografie keine ausreichende Evidenz zur Mortalitätsreduktion bestehe [6], und auch die Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie (AGO) eine routinemäßige Sonografie der ipsilateralen Brust nach Mastektomie nicht vorsehe [8].

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.1.2 Ergebnisse

2.1.2.1 Dargestellte Endpunkte

Im vorliegenden Addendum werden für die prämenopausalen Frauen der Studie NATALEE folgende patientenrelevante Endpunkte dargestellt:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Rezidive
 - Symptomatik

- erhoben mittels European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30)
- erhoben mittels EORTC QLQ- Breast Cancer 23 (BR23)
- Gesundheitszustand, erhoben mittels visueller Analogskala (VAS) des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben mittels EORTC QLQ-C30
 - erhoben mittels EORTC QLQ-BR23
- Nebenwirkungen
 - SUEs
 - schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - Neutropenie (bevorzugter Begriff [PT], schwere UEs)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 C) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 6 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten für Fragestellung 1 zur Verfügung stehen.

Tabelle 6: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen)

Studie	Endpunkte									
	Gesamtüberleben	Rezidive ^a	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23)	SUEs	Schwere UEs ^b	Abbruch wegen UEs ^c	Neutropenie (PT, schwere UEs ^b)	Weitere spezifische UEs ^{b, d}
NATALEE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
<p>a. dargestellt über die Rezidivrate und das iDFS, umfasst lokales Brustkrebsrezidiv, regionäres invasives Brustkrebsrezidiv, kontralateraler invasiver Brustkrebs, Fernrezidiv, sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs) sowie Tod aufgrund jeglicher Ursache</p> <p>b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>c. Abbruch ≥ 1 Therapiekomponente</p> <p>d. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (SOC, UEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs) und hepatobiliäre Toxizität (operationalisiert über SMQ „Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber – umfassende Suche“, schwere UEs)</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; iDFS: invasiv-krankheitsfreies Überleben; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>										

Anmerkungen zu Endpunkten

Rezidive

Der Endpunkt Rezidive ist ein kombinierter Endpunkt und umfasst die Komponenten lokales Brustkrebsrezidiv, regionäres invasives Brustkrebsrezidiv, kontralateraler invasiver Brustkrebs, Fernrezidiv, sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs) sowie Tod aufgrund jeglicher Ursache. Für den Endpunkt Rezidive werden die Ergebnisse der Operationalisierungen Anteil der Patientinnen mit Rezidiv (im Folgenden als Rezidivrate bezeichnet) und invasiv-krankheitsfreies Überleben (iDFS) dargestellt. Bei den im vorliegenden Krankheitsstadium betrachteten Patientinnen handelt es sich um eine Patientengruppe, die mit einem kurativen

Therapieansatz behandelt wurde. Das Auftreten eines Rezidivs bedeutet in dieser Situation, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war.

Gemäß Studienprotokoll erfolgte die Erhebung von Ereignissen des Endpunkts Rezidive durch die Prüffärztin oder den Prüfarzt mittels regelmäßiger körperlicher Untersuchung und Mammografie. Bei Verdacht auf ein Rezidiv musste dieses durch zusätzliche Bildgebung, sowie durch histologische oder zytologische Untersuchungen bestätigt werden.

Bei der Erhebung des Endpunkts Rezidive besteht aufgrund des unverblindeten Studiendesigns die Gefahr eines Untersucherbias, da die Interpretation von radiologischen und klinischen Daten durch die Prüffärztin bzw. den Prüfarzt durch die Kenntnis der Behandlungszuteilung beeinflusst sein kann. Eine Auswertung mittels eines verblindeten Reviews wurde in der Studie nicht durchgeführt. Dieser Aspekt wird bei der Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.1.2.2).

Darüber hinaus ist anzumerken, dass zum Zeitpunkt des für die Nutzenbewertung herangezogenen Datenschnitts vom 29.04.2024 die mediane Beobachtungsdauer in der Studie erst ca. 44 Monate betrug (siehe Tabelle 3). Rezidive können in der vorliegenden Indikation auch noch viele Jahre nach der initialen Therapie auftreten [5,9]. Die Betrachtung eines späteren Datenschnitts mit längerer Beobachtungsdauer würde daher verlässlichere Informationen liefern.

Patientenberichtete Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität

In Modul 4 C legt der pU für die Endpunkte Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität Auswertungen der Skalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23 vor, für den Endpunkt Gesundheitszustand legt er Auswertungen des EQ-5D VAS vor. Für diese Endpunkte wurden vom pU jeweils Auswertungen der mittleren Veränderung zur Baseline unter Verwendung eines gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM) vorgelegt. Diese sind für die vorliegende Nutzenbewertung geeignet.

2.1.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 7 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte für die prämenopausalen Frauen der Fragestellung 1.

Tabelle 7: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen)

Studie	Studienebene	Endpunkte									
		Gesamtüberleben	Rezidive ^a	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23)	SUEs	Schwere UEs ^b	Abbruch wegen UEs ^c	Neutropenie (PT, schwere UEs ^b)	Weitere spezifische UEs ^{b, d}
NATALEE	H	H ^e	H ^{e, f}	H ^{e, f}	H ^{e, f}	H ^{e, f}	H ^e	H ^e	H ^{e, g}	H ^e	H ^{e, f}
<p>a. dargestellt über die Rezidivrate und das iDFS, umfasst die Ereignisse lokales Brustkrebsrezidiv, regionäres invasives Brustkrebsrezidiv, kontralateraler invasiver Brustkrebs, Fernrezidiv, sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs) sowie Tod aufgrund jeglicher Ursache</p> <p>b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>c. Abbruch einer Therapiekomponente</p> <p>d. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (SOC, UEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs) und hepatobiliäre Toxizität (operationalisiert über SMQ „Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber – umfassende Suche“, schwere UEs)</p> <p>e. endpunktübergreifend hohes Verzerrungspotenzial</p> <p>f. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung (In der Kategorie Weitere spezifische UEs betrifft dies ausschließlich folgende UEs: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes [SOC, UEs] und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums [SOC, UEs].)</p> <p>g. fehlende Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Abbruch (für nicht schwere / nicht schwerwiegende UEs)</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; iDFS: invasiv-krankheitsfreies Überleben; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>											

Das Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse aller Endpunkte als hoch bewertet. Grund hierfür ist zum einen das endpunktübergreifend hohe Verzerrungspotenzial, das sich aus einem hohen Anteil von Zensierungen ergibt (siehe Tabelle 5). Außerdem tragen endpunktspezifisch folgende weitere Aspekte zum hohen Verzerrungspotenzial bei:

Beim Endpunkt Rezidive ist das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial aufgrund der unverblindeten Endpunkterhebung durch die Prüffärztin oder den Prüfarzt hoch (siehe Abschnitt 2.1.2.1).

Das Verzerrungspotenzial für die patientenberichteten Endpunkte der Kategorien Symptomatik, Angstsymptomatik und depressive Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität, sowie für die nicht schweren / nicht schwerwiegenden UEs wird außerdem aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung als hoch eingeschätzt.

Für die Ergebnisse des Endpunkts Abbruch wegen UEs trägt zum hohen Verzerrungspotenzial auch die fehlende Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch bei.

2.1.2.3 Ergebnisse

Tabelle 8 und Tabelle 9 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol mit Anastrozol oder Letrozol zur adjuvanten Behandlung von prämenopausalen Frauen mit einem HR-positiven, HER2-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen der Endpunkte Gesamtüberleben und invasiv-krankheitsfreies Überleben sind in Anhang A.1 und die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs in Anhang B.1 dargestellt.

Tabelle 8: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen) (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol		Anastrozol oder Letrozol		Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol
	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
NATALEE (Datenschnitt 29.04.2024)					
Mortalität					
Gesamtüberleben	1115	31 (2,8) mediane Zeit bis zum Ereignis: n. e.	1123	46 (4,1) mediane Zeit bis zum Ereignis: n. e.	HR: 0,63 [0,40; 1,00]; 0,049 ^b
Morbidität					
Rezidive					
Rezidivrate ^c	1115	99 (8,9)	1123	136 (12,1)	0,73 [0,57; 0,93]; 0,012 ^d
Tod aufgrund jeglicher Ursache	1115	4 (0,4)	1123	3 (0,3)	–
lokales Brustkrebsrezidiv	1115	4 (0,4)	1123	3 (0,3)	–
regionäres invasives Brustkrebsrezidiv	1115	12 (1,1)	1123	18 (1,6)	–
kontralateraler invasiver Brustkrebs	1115	3 (0,3)	1123	6 (0,5)	–
Fernrezidiv	1115	66 (5,9)	1123	103 (9,2)	–
sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs)	1115	15 (1,3)	1123	13 (1,2)	–
invasiv-krankheits- freies Überleben (iDFS) ^e	1115	99 (8,9) mediane Zeit bis zum Ereignis: n. e.	1123	136 (12,1) mediane Zeit bis zum Ereignis: n. e.	HR: 0,67 [0,52; 0,87]; 0,002 ^b
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt) ^f	1108	1093 (98,6)	1070	964 (90,1)	–
SUEs ^f	1108	145 (13,1)	1070	105 (9,8)	1,33 [1,05; 1,69]; 0,017
schwere UEs ^{f, g}	1108	734 (66,2)	1070	200 (18,7)	3,54 [3,11; 4,04]; < 0,001
Abbruch wegen UEs ^{f, h}	1108	190 (17,1)	1070	60 (5,6)	3,06 [2,32; 4,04]; < 0,001
Neutropenie (PT, schwere UEs ^g)	1108	335 (30,2)	1070	9 (0,8)	35,95 [18,64; 69,32]; < 0,001

Tabelle 8: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen) (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol		Anastrozol oder Letrozol		Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol
	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)	1108	416 (37,5)	1070	227 (21,2)	1,77 [1,54; 2,03]; < 0,001
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (SOC, UEs)	1108	339 (30,6)	1070	186 (17,4)	1,76 [1,50; 2,06]; < 0,001
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs ^g)	1108	57 (5,1)	1070	29 (2,7)	1,90 [1,22; 2,94]; 0,004
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs ^g)	1108	24 (2,2)	1070	9 (0,8)	2,58 [1,20; 5,51]; 0,012
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs ^g)	1108	24 (2,2)	1070	9 (0,8)	2,58 [1,20; 5,51]; 0,012
hepatobiliäre Toxizität (SMQ, schwere UEs ^g) ⁱ	1108	75 (6,8)	1070	21 (2,0)	3,45 [2,14; 5,55]; < 0,001

a. eigene Berechnung von RR, 95 %-KI und p-Wert, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [10])
 b. Effekt und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test. Jeweils stratifiziert nach anatomischem Stadium gemäß Stadieneinteilung nach AJCC, vorheriger neo- / adjuvanter Chemotherapie und Region
 c. die Einzelkomponenten sind in den darunterliegenden Zeilen dargestellt
 d. Effekt und KI: Cochrane-Mantel-Haenszel-Methode, p-Wert: zweiseitiger Cochrane-Mantel-Haenszel Chi-Quadrat-Test. Jeweils stratifiziert nach anatomischem Stadium gemäß der Stadieneinteilung nach AJCC, vorheriger neo- / adjuvanter Chemotherapie und Region.
 e. operationalisiert als Zeit vom Tag der Randomisierung bis zum 1. Auftreten eines Ereignisses, Einzelkomponenten siehe Rezidivrate
 f. ohne erkrankungsbezogene Ereignisse (nicht berücksichtigt wurden die Ereignisse Brustkrebs-Rezidiv und Progression einer bösartigen Erkrankung)
 g. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3
 h. Abbruch einer Therapiekomponente
 i. operationalisiert über schwere UEs der SMQ „Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber – umfassende Suche“ codiert nach MedDRA

Tabelle 8: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen) (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol		Anastrozol oder Letrozol		Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol
	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
AJCC: American Joint Committee on Cancer; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Tabelle 9: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen) (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol			Anastrozol oder Letrozol			Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol
	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW ^b (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
NATALEE (Datenschnitt 29.04.2024)							
Morbidität							
Symptomatik (EORTC QLQ-C30) ^c							
Fatigue	1059	29,0 (21,5)	4,1 (0,5)	1004	28,1 (20,7)	1,3 (0,5)	2,81 [1,40; 4,21]; < 0,001 SMD: 0,17 [0,09; 0,26]
Übelkeit und Erbrechen	1059	3,3 (9,3)	2,3 (0,2)	1005	3,5 (9,3)	1,3 (0,2)	1,02 [0,39; 1,66]; 0,002 SMD: 0,14 [0,05; 0,23]
Schmerzen	1060	23,1 (22,3)	3,3 (0,5)	1004	21,5 (21,7)	2,5 (0,5)	0,78 [-0,66; 2,23]; 0,288
Dyspnoe	1057	10,7 (19,6)	3,5 (0,5)	1004	10,6 (18,6)	2,6 (0,5)	0,93 [-0,34; 2,20]; 0,150
Schlaflosigkeit	1060	33,6 (29,7)	2,7 (0,7)	1005	33,3 (29,9)	2,6 (0,7)	0,09 [-1,74; 1,91]; 0,927
Appetitverlust	1059	7,8 (18,3)	2,2 (0,4)	1005	7,6 (17,5)	1,7 (0,4)	0,53 [-0,56; 1,63]; 0,339
Verstopfung	1055	10,6 (21,0)	4,6 (0,5)	1004	11,6 (21,7)	3,1 (0,5)	1,54 [0,16; 2,93]; 0,029 SMD: 0,10 [0,01; 0,18]
Diarrhö	1055	4,6 (13,2)	2,1 (0,3)	1003	4,5 (12,8)	1,7 (0,3)	0,37 [-0,54; 1,27]; 0,427
Symptomatik (EORTC QLQ-BR23) ^c							
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	1060	17,9 (13,1)	5,8 (0,4)	1003	17,8 (13,7)	3,3 (0,4)	2,52 [1,53; 3,52]; < 0,001 SMD: 0,22 [0,13; 0,31]
Brustsymptome	1052	21,0 (18,8)	-4,8 (0,4)	1001	20,1 (18,4)	-5,8 (0,4)	1,01 [0,04; 1,99]; 0,041 SMD: 0,09 [0,00; 0,18]

Tabelle 9: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen) (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol			Anastrozol oder Letrozol			Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW ^b (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
Armsymptome	1054	24,9 (21,6)	-0,3 (0,4)	1000	24,8 (20,8)	-2,1 (0,5)	1,78 [0,54; 3,03]; 0,005 SMD: 0,12 [0,04; 0,21]
Belastung durch Haarausfall	keine geeigneten Daten ^d						
Gesundheits- zustand (EQ-5D VAS) ^f	1051	78,2 (14,7)	-1,2 (0,4)	999	77,6 (15,1)	-0,5 (0,4)	-0,64 [-1,70; 0,41]; 0,232
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
EORTC QLQ-C30 ^f							
globaler Gesundheits- status	1056	73,7 (17,3)	-3,5 (0,4)	1003	74,4 (16,8)	-2,4 (0,4)	-1,16 [-2,31; -0,02]; 0,047 SMD: -0,09 [-0,17; -0,00]
körperliche Funktion	1060	85,9 (14,3)	-1,5 (0,3)	1003	86,3 (13,8)	-0,3 (0,3)	-1,22 [-2,15; -0,30]; 0,010 SMD: -0,11 [-0,20; -0,03]
Rollenfunktion	1059	83,0 (21,8)	-2,9 (0,5)	1004	83,6 (20,6)	-1,3 (0,5)	-1,64 [-3,06; -0,22]; 0,023 SMD: -0,10 [-0,19; -0,01]
emotionale Funktion	1056	77,6 (20,3)	-5,8 (0,5)	1003	78,5 (19,1)	-5,4 (0,5)	-0,48 [-1,85; 0,89]; 0,494
kognitive Funktion	1056	81,4 (20,7)	-6,2 (0,5)	1003	81,6 (20,2)	-5,2 (0,5)	-1,05 [-2,49; 0,38]; 0,150
soziale Funktion	1056	80,4 (24,3)	-0,2 (0,5)	1002	81,7 (22,0)	1,9 (0,5)	-2,08 [-3,52; -0,64]; 0,005 SMD: -0,12 [-0,21; -0,04]

Tabelle 9: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen) (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol			Anastrozol oder Letrozol			Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW ^b (SE)	
EORTC QLQ-BR23 ^f							
Körperbild	1060	69,3 (28,1)	2,1 (0,6)	1000	69,6 (27,4)	3,5 (0,6)	-1,35 [-2,98; 0,29]; 0,106
sexuelle Funktion	1047	25,6 (23,1)	-5,0 (0,4)	994	25,1 (22,4)	-4,42 (0,46)	-0,57 [-1,82; 0,68]; 0,372
sexueller Genuss	keine geeigneten Daten ^g						
Zukunfts- perspektive	1058	45,3 (31,6)	10,0 (0,7)	997	46,0 (31,5)	11,3 (0,7)	-1,32 [-3,21; 0,58]; 0,174
<p>a. Anzahl der Patientinnen, die bei der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte zu Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. MMRM adjustiert nach anatomischem Stadium gemäß Stadieneinteilung nach AJCC, vorheriger neo- / adjuvanter Chemotherapie und Region</p> <p>c. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik, negative Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).</p> <p>d. In die Auswertung gingen nur 299 (27 %) Patientinnen im Interventionsarm vs. 256 (23 %) Patientinnen im Kontrollarm ein.</p> <p>e. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik, negative Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 0 bis 21).</p> <p>f. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten besseren Gesundheitszustand bzw. gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).</p> <p>g. In die Auswertung gingen nur 630 (57 %) Patientinnen im Interventionsarm vs. 598 (53 %) Patientinnen im Kontrollarm ein.</p> <p>EORTC QLQ: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; VAS: visuelle Analogskala</p>							

Für die Interpretation der folgenden Ergebnisse der Studie NATALEE ist der hohe endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial zu berücksichtigen.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zum Vorteil von Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol. Bei der Interpretation der Effekte ist bei diesem Endpunkt insbesondere das hohe endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial aufgrund von Zensierungen aus potenziell informativen Gründen im Zusammenhang mit der geringen Effektgröße zu berücksichtigen. Diese traten in relevantem Umfang bereits früh und kontinuierlich im Studienverlauf auf (siehe Abschnitt 2.1.1).

Morbidität

Rezidive

Für den Endpunkt Rezidive ergibt sowohl für die Rezidivrate als auch für das invasiv-krankheitsfreie Überleben jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zum Vorteil von Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol. Bei der Interpretation der Effekte ist bei diesem Endpunkt insbesondere das hohe endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial aufgrund von Zensierungen aus potenziell informativen Gründen im Zusammenhang mit der geringen Effektgröße zu berücksichtigen. Diese traten in relevantem Umfang bereits früh und kontinuierlich im Studienverlauf auf (siehe Abschnitt 2.1.1).

Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30)

Fatigue

Für den Endpunkt Fatigue zeigt sich in den Auswertungen auf Basis der Mittelwertdifferenz ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal anatomische Stadien nach American Joint Committee on Cancer (AJCC) vor (siehe Abschnitt 2.1.2.4). Für Patientinnen im Stadium I / II ergibt sich kein Vor- oder Nachteil von Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol. Für Patientinnen im Stadium III ergibt sich ein Nachteil von Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol.

Übelkeit und Erbrechen, Verstopfung

Für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen und Verstopfung zeigt sich in den Auswertungen auf Basis der Mittelwertdifferenz jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Um die Relevanz der Ergebnisse zu prüfen, wird die SMD betrachtet. Das 95 %-KI der SMD liegt jeweils nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass die Effekte relevant sind. Es ergeben sich keine Vor- oder Nachteile von Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol.

Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Diarrhö

Für die Endpunkte Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit und Diarrhö zeigt sich in den Auswertungen auf Basis der Mittelwertdifferenz jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Es ergeben sich keine Vor- oder Nachteile von Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol.

Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-BR23)

Nebenwirkungen der systemischen Therapie

Für den Endpunkt Nebenwirkungen der systemischen Therapie zeigt sich in den Auswertungen auf Basis der Mittelwertdifferenz ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal anatomische Stadien nach AJCC vor (siehe Abschnitt 2.1.2.4). Für Patientinnen im Stadium I / II ergibt sich kein Vor- oder Nachteil von Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol. Für Patientinnen im Stadium III ergibt sich ein Nachteil von Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol.

Brustsymptome, Armsymptome

Für die Endpunkte Brustsymptome und Armsymptome zeigt sich in den Auswertungen auf Basis der Mittelwertdifferenz jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Um die Relevanz der Ergebnisse zu prüfen, wird die SMD betrachtet. Das 95 %-KI der SMD liegt jeweils nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass die Effekte relevant sind. Es ergeben sich keine Vor- oder Nachteile von Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol.

Belastung durch Haarausfall

Für den Endpunkt Belastung durch Haarausfall liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich daher kein Vor- oder Nachteil von Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol.

Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigt sich in den Auswertungen auf Basis der Mittelwertdifferenz kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Es ergibt sich kein Vor- oder Nachteil von Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, soziale Funktion

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion und soziale Funktion zeigt sich in den Auswertungen auf Basis der Mittelwertdifferenz jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Um die Relevanz der Ergebnisse zu prüfen, wird die SMD betrachtet. Das 95 %-KI der SMD liegt jeweils nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass die Effekte relevant sind. Es ergeben sich keine Vor- oder Nachteile von Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol.

Emotionale Funktion, kognitive Funktion

Für die Endpunkte emotionale Funktion und kognitive Funktion zeigt sich in den Auswertungen auf Basis der Mittelwertdifferenz jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Es ergeben sich keine Vor- oder Nachteile von Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol.

EORTC QLQ-BR23

Körperbild, sexuelle Funktion, Zukunftsperspektive

Für die Endpunkte Körperbild, sexuelle Funktion und Zukunftsperspektive zeigt sich in den Auswertungen auf Basis der Mittelwertdifferenz jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Es ergeben sich keine Vor- oder Nachteile von Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol.

Sexueller Genuss

Für den Endpunkt sexueller Genuss liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich daher kein Vor- oder Nachteil von Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Abbruch wegen UEs, Neutropenie (schwere UEs)

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Abbruch wegen UEs und Neutropenie (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol.

Weitere spezifische UEs

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (UEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UEs), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UEs), hepatobiliäre Toxizität (schwere UEs)

Für die Endpunkte Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (UEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UEs), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UEs) und hepatobiliäre Toxizität (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol.

2.1.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Im vorliegenden Addendum werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (< 45 vs. 45 bis 54 vs. 55 bis 64 vs. ≥ 65)
- anatomische Stadien nach AJCC (II vs. III)

Die genannten Subgruppenmerkmale waren in der Studie NATALEE für den Endpunkt invasiv-krankheitsfreies Überleben prädefiniert. Für das Subgruppenmerkmal Alter (< 45 vs. 45 bis 54 vs. 55 bis 64 vs. ≥ 65) waren außerdem Subgruppenanalysen für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen prädefiniert. Für die übrigen für die Nutzenbewertung relevanten Endpunkte wurden Subgruppenanalysen zu den ausgewählten Merkmalen post hoc durchgeführt.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Subgruppen (Morbidity) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol (Fragestellung 1, prämenopausale Frauen)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol			Anastrozol oder Letrozol			Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol
	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW ^b (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
NATALEE							
Morbidity							
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)^c							
Fatigue							
anatomische Stadien nach AJCC							
I / II	394	k. A.	2,5 (0,8)	398	k. A.	3,8 (0,8)	-1,20 [-3,40; 0,99]; 0,282
III	665	k. A.	5,0 (0,6)	606	k. A.	-0,2 (0,6)	5,18 [3,46; 6,91]; < 0,001 SMD: 0,33 [0,22; 0,44]
Gesamt						Interaktion:	p-Wert < 0,001
Symptomatik (EORTC QLQ-BR23)^c							
Nebenwirkungen der systemischen Therapie							
anatomische Stadien nach AJCC							
I / II	395	k. A.	5,3 (0,6)	397	k. A.	4,5 (0,6)	0,73 [-0,89; 2,35]; 0,377
III	665	k. A.	6,0 (0,4)	606	k. A.	2,4 (0,5)	3,61 [2,37; 4,84]; < 0,001 SMD: 0,32 [0,21; 0,43]
Gesamt						Interaktion:	p-Wert = 0,002
a. Anzahl der Patientinnen, die bei der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte zu Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren. b. MMRM- Model mit die Behandlungsgruppe, die Visite und die Interaktionen zwischen Visite und Behandlungsgruppe als feste Effekte. c. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).							
AJCC: American Joint Committee on Cancer; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz							

Morbidität

Fatigue (erhoben mittels EORTC QLQ-C30)

Für den Endpunkt Fatigue zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation durch das Merkmal anatomische Stadien nach AJCC. Für Patientinnen im Stadium I / II zeigt sich in den Auswertungen auf Basis der Mittelwertdifferenz kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Es ergibt sich daher für diese Subgruppe kein Vor- oder Nachteil von Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol. Für Patientinnen im Stadium III zeigt sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Um die Relevanz der Ergebnisse zu prüfen, wird die SMD betrachtet. Das 95 %-KI der SMD liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Für Patientinnen im Stadium III ergibt sich ein Nachteil von Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol.

Nebenwirkungen der systemischen Therapie (erhoben mittels EORTC QLQ-BR23)

Für den Endpunkt Nebenwirkungen der systemischen Therapie zeigt sich ebenfalls eine statistisch signifikante Effektmodifikation durch das Merkmal anatomische Stadien nach AJCC. Für Patientinnen im Stadium I / II zeigt sich in den Auswertungen auf Basis der Mittelwertdifferenz kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Es ergibt sich daher für diese Subgruppe kein Vor- oder Nachteil von Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol. Für Patientinnen im Stadium III zeigt sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Um die Relevanz der Ergebnisse zu prüfen, wird die SMD betrachtet. Das 95 %-KI der SMD liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Für Patientinnen im Stadium III ergibt sich ein Nachteil von Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol.

2.1.3 Zusammenfassung der Ergebnisse

Insgesamt zeigen sich zum Datenschnitt vom 29.04.2024 für die prämenopausalen Frauen aus der Fragestellung 1 für folgende Endpunkte Vorteile von Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol:

- Gesamtüberleben
- Rezidive

Für folgende Endpunkte ergeben sich Nachteile von Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol:

- Fatigue (Patientinnen im anatomischen Stadium III nach AJCC)

- Nebenwirkungen der systemischen Therapie (Patientinnen im anatomischen Stadium III nach AJCC)
- SUEs
- schwere UEs, darunter
 - Neutropenie
 - Infektionen und parasitäre Erkrankungen
 - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
 - allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
 - hepatobiliäre Toxizität
- Abbruch wegen UEs
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs)
- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (UEs)

2.2 Fragestellung 2: postmenopausale Frauen

2.2.1 Studiencharakteristika

Eine ausführliche Beschreibung der Studie NATALEE einschließlich Angaben zu Studiendesign, Intervention und bisherigen Datenschnitten findet sich in der Dossierbewertung A24-124 [1].

Für die Bewertung der Fragestellung 2 relevante Teilpopulation.

In die Studie NATALEE wurden sowohl prä- als auch postmenopausale Frauen und Männer eingeschlossen (N = 5101). Für die Bewertung der Fragestellung 2 legt der pU die Teilpopulation der postmenopausalen Frauen vor. Dies sind insgesamt 2844 Patientinnen, von denen 1424 Patientinnen im Interventionsarm und 1420 Patientinnen im Vergleichsarm eingeschlossen wurden.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Zur Beschreibung der geplanten Dauer der Nachbeobachtung in der Studie NATALEE siehe Tabelle 1 sowie die dazugehörige Beschreibung Abschnitt 2.1.1.

Patientencharakteristika

Tabelle 11 zeigt Charakteristika der postmenopausalen Patientinnen in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen) (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol N = 1424	Anastrozol oder Letrozol N = 1420
NATALEE		
Alter [Jahre], MW (SD)	60 (8)	59 (9)
Abstammung, n (%)		
asiatisch	129 (9)	134 (9)
schwarz oder afroamerikanisch	25 (2)	25 (2)
weiß	1114 (78)	1103 (78)
andere	76 (5) ^a	90 (6) ^a
keine Angabe	80 (6)	68 (5)
ECOG-PS, n (%)		
0	1131 (79)	1148 (81)
1	292 (21)	271 (19)
keine Angabe	1 (< 1)	1 (< 1)
Krankheitsstadium ^b , n (%)		
IA	0 (0)	3 (< 1)
IB	6 (< 1)	2 (< 1)
IIA	306 (22)	315 (22)
IIB	280 (20)	283 (20)
IIIA	488 (34)	476 (34)
IIIB	100 (7)	86 (6)
IIIC	243 (17)	254 (18)
fehlender Wert	1 (< 1)	1 (< 1)
Hormonrezeptor-Status, n (%)		
ER+/PR+	1191 (84)	1166 (82)
ER+/PR-	221 (16)	241 (17)
ER-/PR+	1 (< 1)	6 (< 1)
fehlender Wert	11 (< 1)	7 (< 1)
Vorherige Strahlentherapie, n (%)	1267 (89)	1259 (89)
Vorherige Chemotherapie, n (%)	1209 (85)	1199 (84)
adjuvant	702 (49)	705 (50)
neoadjuvant	535 (38)	524 (37)
Vorherige endokrine Therapie, n (%)	964 (68)	977 (69)
Antiöstrogene	81 (6)	96 (7)
Aromataseinhibitoren	927 (65)	938 (66)
GnRH-Analoga	24 (2)	22 (2)

Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol N = 1424	Anastrozol oder Letrozol N = 1420
Therapieabbruch aller Komponenten, n (%) ^c	372 (26) ^d	461 (34) ^d
Ribociclib ^e	588 (42) ^d	–
Anastrozol oder Letrozol ^f	434 (31) ^d	461 (34) ^d
Goserelin	3 (< 1) ^d	4 (< 1) ^d
Studienabbruch, n (%) ^g	279 (20)	323 (23)
<p>a. enthält indigene Völker Amerikas, indigene Bevölkerung Hawaiis / anderer pazifischer Inseln und sonstige, eigene Berechnung</p> <p>b. Stadieneinteilung nach AJCC-Klassifikation, 8. Auflage</p> <p>c. 13 (0,9 %) der randomisierten Patientinnen im Interventionsarm vs. 60 (4,2 %) der randomisierten Patientinnen im Kontrollarm haben keine Therapie erhalten. Die Prozentangaben beziehen sich daher auf die Patientinnen, die eine Therapie erhalten haben (Interventionsarm: 1411, Kontrollarm: 1360).</p> <p>d. eigene Berechnung</p> <p>e. Häufige Gründe für den Abbruch von Ribociclib im Interventionsarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die Patientinnen mit Abbruch von Ribociclib; eigene Berechnung): UEs (55 %), Rezidiv (13 %), Entscheidung der Patientin (15 %), Beendigung der Studienteilnahme (8 %). Die Angaben umfassen außerdem 5 Patientinnen, die während der Behandlung mit der Studienmedikation verstorben sind).</p> <p>f. Häufige Gründe für den Abbruch von Anastrozol oder Letrozol im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die Patientinnen mit Abbruch von Anastrozol oder Letrozol; eigene Berechnung): UEs (21 % vs. 15 %), Rezidiv (28 % vs. 34 %), Entscheidung der Patientin (23 % vs. 19 %), Beendigung der Studienteilnahme (19 % vs. 22 %). Die Angaben umfassen außerdem Patientinnen, die während der Behandlung mit der Studienmedikation verstorben sind (Interventionsarm: 7 vs. Kontrollarm: 5).</p> <p>g. Häufiger Grund für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm war (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen): Beendigung der Studienteilnahme (12 % vs. 15 %). Die Angaben umfassen außerdem Patientinnen, die im Studienverlauf verstorben sind (Interventionsarm: 5 % vs. Kontrollarm: 5 %).</p> <p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; ER: Östrogenrezeptor; GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; PR: Progesteronrezeptor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Die demografischen und klinischen Charakteristika der postmenopausalen Patientinnen sind zwischen Interventions- und Vergleichsarm der Studie NATALEE weitgehend ausgeglichen. Die Patientinnen waren im Mittel 60 bzw. 59 Jahre alt und vorwiegend weißer Abstammung (jeweils 78 %). Die Mehrheit der Patientinnen befand sich in den Krankheitsstadien II (in beiden Studienarmen 42 %) oder III (in beiden Studienarmen 58 %). Jeweils 89 % der Patientinnen hatten bereits eine Strahlentherapie, 85 % vs. 84 % eine Chemotherapie und 68 % vs. 69 % eine endokrine Therapie erhalten.

Der Anteil der Patientinnen, die alle Therapiekomponenten abgebrochen haben, ist im Interventionsarm etwas geringer als im Vergleichsarm (26 % vs. 34 %). Im Interventionsarm brachen 42 % der Patientinnen die Behandlung mit Ribociclib ab, vorwiegend aufgrund des Auftretens von UEs. Jeweils ca. 1 Drittel der Patientinnen aus beiden Studienarmen brach die Behandlung mit Anastrozol bzw. Letrozol ab, am häufigsten aufgrund von Rezidiven. Die Anzahl der Studienabbrecher ist in beiden Studienarmen hinreichend ähnlich (20 % vs. 23 %), der Hauptgrund war jeweils der Beendigung der Studienteilnahme.

Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 12 zeigt die mediane und mittlere Behandlungsdauer der postmenopausalen Patientinnen und die mediane und mittlere Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 12: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Dauer Studienphase Wirkstoff bzw. Endpunktkategorie / Endpunkt	Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol N = 1424^a	Anastrozol oder Letrozol N = 1420^a
NATALEE (Datenschnitt 29.04.2024)		
Behandlungsdauer [Monate]		
Ribociclib	N = 1409	–
Median [Q1; Q3]	35,7 [8,7; 35,7]	–
Mittelwert (SD)	25,2 (14,1)	–
Anastrozol oder Letrozol	N = 1411	N = 1360
Median [Q1; Q3]	45,0 [34,5; 51,3]	45,0 [30,5; 51,5]
Mittelwert (SD)	38,8 (16,9)	38,4 (17,5)
Goserelin	N = 5	N = 8
Median [Q1; Q3]	5,5 [4,6; 23,8]	16,1 [4,3; 28,9]
Mittelwert (SD)	14,5 (15,3)	17,7 (14,7)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben ^b	N = 1424	N = 1420
Median [Q1; Q3]	44,3 [38,6; 49,7]	44,2 [35,9; 49,7]
Mittelwert (SD)	40,9 (13,9)	39,3 (15,9)
Rezidive	N = 1424	N = 1420
Median [Q1; Q3]	44,2 [33,4; 49,7]	44,2 [29,9; 49,7]
Mittelwert (SD)	38,5 (15,6)	36,3 (17,4)
Symptomatik (EORTC QLQ-C30) ^c	N = 1328	N = 1263
Median [Q1; Q3]	44,4 [33,7; 49,9]	44,4 [33,6; 49,9]
Mittelwert (SD)	39,7 (13,7)	40,1 (13,6)
Symptomatik (EORTC QLQ-BR23) ^c	N = 1329	N = 1257
Median [Q1; Q3]	44,4 [33,7; 49,9]	44,4 [33,6; 49,9]
Mittelwert (SD)	39,7 (13,7)	40,1 (13,5)
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	N = 1323	N = 1259
Median [Q1; Q3]	44,4 [33,7; 49,9]	44,4 [33,6; 49,9]
Mittelwert (SD)	39,7 (13,7)	40,1 (13,6)
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-30) ^c	N = 1326	N = 1264
Median [Q1; Q3]	44,4 [33,7; 49,9]	44,4 [33,6; 49,9]
Mittelwert (SD)	39,7 (13,7)	40,1 (13,5)
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23) ^c	N = 1327	N = 1254
Median [Q1; Q3]	44,4 [33,7; 49,9]	44,4 [33,6; 49,9]
Mittelwert (SD)	39,7 (13,7)	40,1 (13,5)

Tabelle 12: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen) (mehreseitige Tabelle)

Studie Dauer Studienphase Wirkstoff bzw. Endpunktkategorie / Endpunkt	Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol N = 1424 ^a	Anastrozol oder Letrozol N = 1420 ^a
Nebenwirkungen	N = 1409 ^d	N = 1362 ^d
Median [Q1; Q3]	45,1 [36,0; 51,3]	45,1 [31,3; 51,4]
Mittelwert (SD)	39,1 (16,6)	38,5 (17,3)

a. Anzahl Patientinnen in der ITT Population, abweichende Anzahl wird an entsprechender Stelle dargestellt
 b. inverse Kaplan-Meier-Methode
 c. Teilweise abweichende Angaben zwischen den Subskalen.
 d. Anzahl randomisierter Patientinnen, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation bekommen haben.

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ITT: Intention to treat; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala

Die mediane Behandlungsdauer für Ribociclib im Interventionsarm betrug ca. 36 Monate. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass zum Zeitpunkt des Datenschnitts alle postmenopausalen Patientinnen des Interventionsarms die 3-jährige Behandlung mit Ribociclib entweder gemäß Studienprotokoll abgeschlossen, oder vorzeitig abgebrochen hatten. Die mediane Behandlungsdauer für Anastrozol oder Letrozol lag in beiden Studienarmen bei 45 Monaten. Die mediane Behandlungsdauer für Goserelin unterschied sich zwischen Interventions- und Vergleichsarm (5,5 Monate vs. 16,1 Monate). Da gemäß Angaben in Modul 4 C jedoch lediglich 5 bzw. 8 Patientinnen eine Behandlung mit Goserelin erhalten haben, hat dies für die Nutzenbewertung keine Konsequenz.

Die medianen Beobachtungsdauern der einzelnen Endpunkte sind zwischen den Studienarmen vergleichbar.

Folgetherapien

Tabelle 13 zeigt, welche Folgetherapien postmenopausale Patientinnen nach Absetzen einer Komponente oder der gesamten Studienmedikation erhalten haben. Es liegen nur Angaben zu allen Therapien ungeachtet der Therapielinie vor.

Tabelle 13: Angaben zu Folgetherapien (≥ 2 Patientinnen in 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen) (mehrseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse ^a	Patientinnen mit Folgetherapie n (%) ^b	
	Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol N = 1424	Anastrozol oder Letrozol N = 1420
NATALEE (Datenschnitt 29.04.2024)		
Gesamt	255 (17,9)	283 (19,9)
Anthracycline und verwandte Substanzen	10 (3,9)	10 (3,5)
Antiöstrogene	83 (32,5)	135 (47,7)
Aromataseinhibitoren	143 (56,1)	133 (47,0)
Bisphosphonate	8 (3,1)	6 (2,1)
CDK-Inhibitoren	32 (12,5)	115 (40,6)
Entgiftungsmittel für die Behandlung mit Zytostatika	4 (1,6)	1 (0,4)
Folsäure-Analoga	1 (0,4)	2 (0,7)
Folsäure und seine Derivate	0 (0)	2 (0,7)
GnRH-Analoga	1 (0,4)	2 (0,7)
HER2-Inhibitoren	11 (4,3)	14 (4,9)
mTOR-Kinase-Inhibitoren	5 (2,0)	3 (1,1)
Stickstofflost-Analoga	9 (3,5)	12 (4,2)
andere antineoplastische Mittel	14 (5,5)	17 (6,0)
andere Mittel mit Einfluss auf die Knochenstruktur und die Mineralisation	12 (4,7)	7 (2,5)
andere Immunsuppressiva	2 (0,8)	2 (0,7)
andere monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate	5 (2,0)	5 (1,8)
andere Proteinkinase-Inhibitoren	3 (1,2)	0 (0)
PD-1/PD-L1-Inhibitoren	4 (1,6)	2 (0,7)
Pi3K-Inhibitoren	6 (2,4)	3 (1,1)
platinhaltige Verbindungen	16 (6,3)	18 (6,4)
PARP-Inhibitoren	3 (1,2)	3 (1,1)
Pyrimidinanaloga	46 (18,0)	46 (16,3)
Taxane	33 (12,9)	37 (13,1)
TOP-1-Inhibitoren	3 (1,2)	1 (0,4)
VEGF/VEGFR-Inhibitoren	5 (2,0)	5 (1,8)
Vinka-Alkaloide und Analoga	6 (2,4)	4 (1,4)
Strahlentherapie	28 (11,0)	17 (6,0)
chirurgische Therapie	26 (10,2)	17 (6,0)
a. Zuordnung der Wirkstoffklasse gemäß Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer-Klassifikation		
b. Die Prozentangaben auf Ebene der Wirkstoffklassen wurden selbst berechnet und beziehen sich jeweils auf die Patientinnen mit Folgetherapie (Interventions- vs. Kontrollarm: n = 255 vs. n = 283).		

Tabelle 13: Angaben zu Folgetherapien (≥ 2 Patientinnen in 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen) (mehreseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse ^a	Patientinnen mit Folgetherapie n (%) ^b	
	Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol N = 1424	Anastrozol oder Letrozol N = 1420
CDK: Cyclin-abhängige Kinase; GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; mTOR: mammalian target of rapamycin; n: Anzahl Patientinnen mit Folgetherapie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; PARP: Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase; PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; Pi3K: Phosphatidylinositol-3-kinase; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TOP-1: Topoisomerase-1; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor; VEGFR: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktorrezeptor		

In der Studie NATALEE waren antineoplastische Folgetherapien in beiden Studienarmen ohne Einschränkungen möglich. Der Anteil der postmenopausalen Patientinnen, die mindestens 1 Folgetherapie erhielten, betrug im Interventions- und Vergleichsarm ca. 18 % bzw. 20 % und lag damit deutlich über dem Anteil der Patientinnen mit Rezidiv (ca. 11 % bzw. 14 %, siehe auch Tabelle 16). Es wird angenommen, dass dies darauf zurückzuführen ist, dass beispielsweise auch der Austausch einer Komponente der endokrinen Therapie nach Abbruch wegen UE in diese Auswertung eingeht. Die häufigsten Folgetherapien waren in beiden Studienarmen Antiöstrogene und Aromataseinhibitoren, und im Vergleichsarm außerdem CDK-Inhibitoren. Des Weiteren erhielten viele Patientinnen Chemotherapien.

Gemäß S3-Leitlinie für das Mammakarzinom [5] ist bei Auftreten eines Lokalrezidivs eine Operation und gegebenenfalls eine Radiotherapie oder eine systemische Therapie (endokrine Therapie oder Chemotherapie) angezeigt. Bei einem Fernrezidiv wird als Erstlinientherapie für postmenopausale Frauen eine Kombination aus einem Aromataseinhibitor oder Fulvestrant mit einem CDK4/6-Inhibitor empfohlen, sofern diese Substanzgruppe noch nicht eingesetzt wurde [5]. Aus dem Dossier des pU geht hervor, dass es sich bei den aufgetretenen Rezidiven in beiden Studienarmen vorwiegend um Fernrezidive handelte (jeweils ca. 73 %). Insgesamt erscheinen die Folgetherapien weitgehend konsistent mit den Empfehlungen der S3-Leitlinie und werden somit als adäquat eingeschätzt.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene) ist in Tabelle 5 in Abschnitt 2.1.1 beschrieben und wird als hoch eingestuft.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.2.2.2 zum endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Einschätzung des pU zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 2.1.1 beschrieben.

2.2.2 Ergebnisse

2.2.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

Im vorliegenden Addendum sollten für die postmenopausalen Frauen der Fragestellung 2 folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Rezidive
 - Symptomatik
 - erhoben mittels EORTC QLQ-C30
 - erhoben mittels EORTC QLQ- BR23
 - Gesundheitszustand, erhoben mittels EQ-5D VAS
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben mittels EORTC QLQ-C30
 - erhoben mittels EORTC QLQ-BR23
- Nebenwirkungen
 - SUEs
 - schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - Neutropenie (PT, schwere UEs)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 C) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 14 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten für Fragestellung 2 zur Verfügung stehen.

Tabelle 14: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen)

Studie	Endpunkte									
	Gesamtüberleben	Rezidive ^a	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23)	SUES	Schwere UEs ^b	Abbruch wegen UEs ^c	Neutropenie (PT, schwere UEs ^b)	Weitere spezifische UEs ^{b, d}
NATALEE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
<p>a. dargestellt über die Rezidivrate und das iDFS, umfasst lokales Brustkrebsrezidiv, regionäres invasives Brustkrebsrezidiv, kontralateraler invasiver Brustkrebs, Fernrezidiv, sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs) sowie Tod aufgrund jeglicher Ursache</p> <p>b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>c. Abbruch einer Therapiekomponente</p> <p>d. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (SOC, SUES), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs), Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs), Ermüdung (PT, schwere UEs), hepatobiliäre Toxizität (operationalisiert über SMQ „Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber – umfassende Suche“, schwere UEs) und Nierentoxizität (operationalisiert über SMQ „Akutes Nierenversagen“, schwere UEs).</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; iDFS: invasiv-krankheitsfreies Überleben; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>										

Anmerkungen zu Endpunkten

Rezidive

Der Endpunkt Rezidive ist ein kombinierter Endpunkt und umfasst die Komponenten lokales Brustkrebsrezidiv, regionäres invasives Brustkrebsrezidiv, kontralateraler invasiver Brustkrebs, Fernrezidiv, sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs) sowie Tod aufgrund jeglicher Ursache. Für den Endpunkt Rezidive werden die Ergebnisse der Operationalisierungen Anteil der Patientinnen mit Rezidiv (im Folgenden als Rezidivrate bezeichnet) und invasiv-krankheitsfreies Überleben (iDFS) dargestellt. Bei den im vorliegenden Krankheitsstadium betrachteten Patientinnen handelt es sich um eine Patientengruppe, die mit einem kurativen

Therapieansatz behandelt wurde. Das Auftreten eines Rezidivs bedeutet in dieser Situation, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war.

Gemäß Studienprotokoll erfolgte die Erhebung von Ereignissen des Endpunkts Rezidive durch die Prüffärztin oder den Prüfarzt mittels regelmäßiger körperlicher Untersuchung und Mammografie. Bei Verdacht auf ein Rezidiv musste dieses durch zusätzliche Bildgebung, sowie durch histologische oder zytologische Untersuchungen bestätigt werden.

Bei der Erhebung des Endpunkts Rezidive besteht aufgrund des unverblindeten Studiendesigns die Gefahr eines Untersucherbias, da die Interpretation von radiologischen und klinischen Daten durch die Prüffärztin bzw. den Prüfarzt durch die Kenntnis der Behandlungszuteilung beeinflusst sein kann. Eine Auswertung mittels eines verblindeten Reviews wurde in der Studie nicht durchgeführt. Dieser Aspekt wird bei der Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.2.2.2).

Darüber hinaus ist anzumerken, dass zum Zeitpunkt des für die Nutzenbewertung herangezogenen Datenschnitts vom 29.04.2024 die mediane Beobachtungsdauer in der Studie erst ca. 44 Monate betrug (siehe Tabelle 12). Rezidive können in der vorliegenden Indikation auch noch viele Jahre nach der initialen Therapie auftreten [5,9]. Die Betrachtung eines späteren Datenschnitts mit längerer Beobachtungsdauer würde daher verlässlichere Informationen liefern.

Patientenberichtete Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität

In Modul 4 C legt der pU für die Endpunkte Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität Auswertungen der Skalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23 vor, für den Endpunkt Gesundheitszustand legt er Auswertungen des EQ-5D VAS vor. Für diese Endpunkte wurden vom pU jeweils Auswertungen der mittleren Veränderung zur Baseline unter Verwendung eines gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM) vorgelegt. Diese sind für die vorliegende Nutzenbewertung geeignet.

2.2.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 15 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte für die postmenopausalen Frauen der Fragestellung 2.

Tabelle 15: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen)

Studie	Studien-ebene	Endpunkte									
		Gesamtüberleben	Rezidive ^a	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23)	SUES	Schwere UEs ^b	Abbruch wegen UEs ^c	Neutropenie (PT, schwere UEs ^b)	Weitere spezifische UEs ^{b, d}
NATALEE	H	H ^e	H ^{e, f}	H ^{e, f}	H ^{e, f}	H ^{e, f}	H ^e	H ^e	H ^{e, g}	H ^e	H ^{e, f}

a. dargestellt über die Rezidivrate und das iDFS, umfasst die Ereignisse lokales Brustkrebsrezidiv, regionäres invasives Brustkrebsrezidiv, kontralateraler invasiver Brustkrebs, Fernrezidiv, sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs) sowie Tod aufgrund jeglicher Ursache

b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 .

c. Abbruch einer Therapiekomponente

d. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (SOC, SUES), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs), Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs), Ermüdung (PT, schwere UEs), hepatobiliäre Toxizität (operationalisiert über SMQ „Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber – umfassende Suche“, schwere UEs) und Nierentoxizität (operationalisiert über SMQ „Akutes Nierenversagen“, schwere UEs).

e. endpunktübergreifend hohes Verzerrungspotenzial

f. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung (In der Kategorie Weitere spezifische UEs betrifft dies ausschließlich folgende UEs: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts [SOC, UEs], Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes [SOC, UEs].)

g. fehlende Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Abbruch (für nicht schwere / nicht schwerwiegende UEs)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; iDFS: invasiv-krankheitsfreies Überleben; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Das Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse aller Endpunkte als hoch bewertet. Grund hierfür ist zum einen das endpunktübergreifend hohe Verzerrungspotenzial, das sich aus einem hohen Anteil von Zensierungen ergibt (siehe Tabelle 5). Außerdem tragen endpunktspezifisch folgende weitere Aspekte zum hohen Verzerrungspotenzial bei:

Beim Endpunkt Rezidive ist das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial aufgrund der unverblindeten Endpunkterhebung durch die Prüffärztin oder den Prüfarzt hoch (siehe Abschnitt 2.2.2.1).

Das Verzerrungspotenzial für die patientenberichteten Endpunkte der Kategorien Symptomatik, Angstsymptomatik und depressive Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität, sowie für die nicht schweren / nicht schwerwiegenden UEs wird außerdem aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung als hoch eingeschätzt.

Für die Ergebnisse des Endpunkts Abbruch wegen UEs trägt zum hohen Verzerrungspotenzial auch die fehlende Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch bei.

2.2.2.3 Ergebnisse

Tabelle 16 und Tabelle 17 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol mit Anastrozol oder Letrozol zur adjuvanten Behandlung von postmenopausalen Frauen mit einem HR-positiven, HER2-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen der Endpunkte Gesamtüberleben und invasiv-krankheitsfreies Überleben sind in Anhang A.2 und die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs in Anhang B.2 dargestellt.

Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol		Anastrozol oder Letrozol		Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
NATALEE (Datenschnitt 29.04.2024)					
Mortalität					
Gesamtüberleben	1424	74 (5,2) mediane Zeit bis zum Ereignis: n. e.	1420	75 (5,3) mediane Zeit bis zum Ereignis: n. e.	HR: 0,94 [0,68; 1,30]; 0,724 ^b
Morbidität					
Rezidive					
Rezidivrate ^c	1424	164 (11,5)	1420	203 (14,3)	0,81 [0,67; 0,98]; 0,027 ^d
Tod aufgrund jeglicher Ursache	1424	13 (0,9)	1420	8 (0,6)	–
lokales Brustkrebsrezidiv	1424	4 (0,3)	1420	6 (0,4)	–
regionäres invasives Brustkrebsrezidiv	1424	13 (0,9)	1420	31 (2,2)	–
kontralateraler invasiver Brustkrebs	1424	8 (0,6)	1420	4 (0,3)	–
Fernrezidiv	1424	110 (7,7)	1420	142 (10,0)	–
sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs)	1424	24 (1,7)	1420	27 (1,9)	–
invasiv-krankheits- freies Überleben (iDFS) ^e	1424	164 (11,5) mediane Zeit bis zum Ereignis: n. e.	1420	203 (14,3) mediane Zeit bis zum Ereignis: n. e.	HR: 0,75 [0,61; 0,92]; 0,005 ^b
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt) ^f	1409	1376 (97,7)	1362	1183 (86,9)	–
SUEs ^f	1409	229 (16,3)	1362	162 (11,9)	1,37 [1,13; 1,65]; < 0,001
schwere UEs ^{f, g}	1409	883 (62,7)	1362	280 (20,6)	3,05 [2,73; 3,41]; < 0,001
Abbruch wegen UEs ^{f, h}	1409	340 (24,1)	1362	68 (5,0)	4,83 [3,77; 6,20]; < 0,001
Neutropenie (PT, schwere UEs ^g)	1409	374 (26,5)	1362	4 (0,3)	90,38 [33,84; 241,39]; < 0,001

Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol		Anastrozol oder Letrozol		Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol
	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)	1409	760 (53,9)	1362	384 (28,2)	1,91 [1,74; 2,11]; < 0,001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)	1409	536 (38,0)	1362	274 (20,1)	1,89 [1,67; 2,14]; < 0,001
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (SOC, SUEs)	1409	34 (2,4)	1362	16 (1,2)	2,05 [1,14; 3,70]; 0,015
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs ^g)	1409	89 (6,3)	1362	51 (3,7)	1,69 [1,21; 2,36]; 0,002
Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs ^g)	1409	40 (2,8)	1362	16 (1,2)	2,42 [1,36; 4,29]; 0,002
Ermüdung (PT, schwere UEs ^g)	1409	15 (1,1)	1362	3 (0,2)	4,83 [1,40; 16,66]; 0,006
hepatobiliäre Toxizität (SMQ, schwere UEs ^g) ⁱ	1409	142 (10,1)	1362	21 (1,5)	6,54 [4,16; 10,27]; < 0,001
Nierentoxizität (SMQ, schwere UEs ^g) ^j	1409	7 (0,5)	1362	0 (0)	14,50 [0,83; 253,63] 0,009 ^k

a. eigene Berechnung von RR, 95 %-KI und p-Wert, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [10])
 b. Effekt und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test. Jeweils stratifiziert nach anatomischem Stadium gemäß Stadieneinteilung nach AJCC, vorheriger neo-/adjuvanter Chemotherapie und Region
 c. die Einzelkomponenten sind in den darunterliegenden Zeilen dargestellt
 d. Effekt und KI: Cochrane-Mantel-Haenszel-Methode, p-Wert: zweiseitiger Cochrane-Mantel-Haenszel Chi-Quadrat-Test. Jeweils stratifiziert nach anatomischem Stadium gemäß der Stadieneinteilung nach AJCC, vorheriger neo-/adjuvanter Chemotherapie und Region.
 e. operationalisiert als Zeit vom Tag der Randomisierung bis zum 1. Auftreten eines Ereignisses, Einzelkomponenten siehe Rezidivrate
 f. ohne erkrankungsbezogene Ereignisse (nicht berücksichtigt wurden die Ereignisse Brustkrebs-Rezidiv und Progression einer bösartigen Erkrankung)
 g. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3
 h. Abbruch einer Therapiekomponente
 i. operationalisiert über schwere UEs der SMQ „Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber – umfassende Suche“ codiert nach MedDRA
 j. operationalisiert über schwere UEs der SMQ „Akutes Nierenversagen“ codiert nach MedDRA

Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol		Anastrozol oder Letrozol		Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol
	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
k. Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden					
AJCC: American Joint Committee on Cancer; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; iDFS: invasiv-krankheitsfreies Überleben; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Tabelle 17: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol			Anastrozol oder Letrozol			Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW ^b (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
NATALEE (Datenschnitt 29.04.2024)							
Morbidität							
Symptomatik (EORTC QLQ-C30) ^c							
Fatigue	1325	26,6 (20,3)	2,8 (0,4)	1263	27,4 (20,9)	2,7 (0,4)	0,05 [-1,13; 1,22]; 0,939
Übelkeit und Erbrechen	1325	3,1 (9,2)	2,0 (0,2)	1263	3,2 (9,0)	1,1 (0,2)	0,88 [0,33; 1,44]; 0,002 SMD: 0,12 [0,05; 0,20]
Schmerzen	1328	21,3 (21,8)	3,0 (0,5)	1263	21,3 (22,2)	4,5 (0,5)	-1,52 [-2,82; -0,21]; 0,022 SMD: -0,09 [-0,17; -0,01]
Dyspnoe	1322	11,1 (19,0)	3,5 (0,4)	1260	12,5 (20,9)	3,4 (0,4)	0,11 [-1,08; 1,30]; 0,853
Schlaflosigkeit	1322	30,2 (29,6)	2,2 (0,5)	1261	29,3 (28,5)	3,4 (0,6)	-1,22 [-2,75; 0,30]; 0,116
Appetitverlust	1325	8,1 (18,5)	1,1 (0,4)	1261	8,9 (19,2)	0,6 (0,4)	0,47 [-0,51; 1,44]; 0,349
Verstopfung	1323	10,9 (20,8)	4,1 (0,4)	1263	11,3 (21,5)	1,3 (0,4)	2,78 [1,57; 3,98]; < 0,001 SMD: 0,18 [0,10; 0,26]
Diarrhö	1322	5,8 (14,4)	1,2 (0,3)	1259	5,4 (14,2)	1,8 (0,3)	-0,58 [-1,36; 0,20]; 0,144
Symptomatik (EORTC QLQ-BR23) ^c							
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	1329	16,0 (13,5)	4,2 (0,3)	1257	16,2 (13,7)	3,0 (0,3)	1,22 [0,37; 2,07]; 0,005 SMD: 0,11 [0,03; 0,19]
Brustsymptome	1322	18,9 (17,8)	-5,5 (0,3)	1259	19,8 (18,7)	-5,5 (0,3)	0,01 [-0,87; 0,89]; 0,981

Tabelle 17: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol			Anastrozol oder Letrozol			Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW ^b (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
Armsymptome	1323	22,2 (20,6)	0,3 (0,4)	1261	24,0 (21,7)	-0,3 (0,4)	0,58 [-0,58; 1,74]; 0,329
Belastung durch Haarausfall	keine geeigneten Daten ^d						
Gesundheits- zustand (EQ-5D VAS) ^f	1323	78,6 (14,9)	-1,6 (0,3)	1259	78,2 (14,8)	-1,3 (0,3)	-0,27 [-1,13; 0,59]; 0,540
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
EORTC QLQ-C30 ^f							
globaler Gesundheits- status	1322	74,0 (17,7)	-2,8 (0,4)	1258	73,2 (18,4)	-2,4 (0,4)	-0,43 [-1,40; 0,54]; 0,388
körperliche Funktion	1326	84,5 (15,2)	-2,2 (0,3)	1264	83,5 (15,5)	-2,8 (0,3)	0,64 [-0,27; 1,56]; 0,168
Rollenfunktion	1325	84,8 (21,0)	-3,0 (0,4)	1264	84,3 (21,5)	-3,5 (0,4)	0,57 [-0,63; 1,78]; 0,353
emotionale Funktion	1323	80,4 (19,6)	-2,8 (0,4)	1259	80,6 (19,5)	-3,8 (0,4)	0,98 [-0,14; 2,10]; 0,088
kognitive Funktion	1322	85,2 (18,7)	-4,5 (0,4)	1260	84,0 (19,4)	-5,1 (0,4)	0,62 [-0,50; 1,75]; 0,278
soziale Funktion	1323	85,9 (20,4)	0,4 (0,3)	1259	84,6 (22,2)	0,5 (0,3)	-0,05 [-0,90; 0,80]; 0,911
EORTC QLQ-BR23 ^f							
Körperbild	1327	74,3 (25,9)	2,7 (0,5)	1254	74,3 (26,4)	2,1 (0,5)	0,57 [-0,76; 1,90]; 0,401
sexuelle Funktion	1297	18,3 (21,7)	-1,9 (0,4)	1221	16,8 (21,2)	-2,1 (0,4)	0,12 [-0,88; 1,13]; 0,808
sexueller Genuss	keine geeigneten Daten ^e						
Zukunfts- perspektive	1327	52,2 (31,2)	9,1 (0,5)	1252	51,3 (31,7)	8,1 (0,5)	0,94 [-0,55; 2,43]; 0,215

Tabelle 17: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol			Anastrozol oder Letrozol			Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol
	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW ^b (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
a. Anzahl der Patientinnen, die bei der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte zu Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren. b. MMRM adjustiert nach anatomischem Stadium gemäß Stadieneinteilung nach AJCC, vorheriger neo-/adjuvanter Chemotherapie und Region c. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik, negative Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). d. In die Auswertung gingen nur 356 (25 %) Patientinnen im Interventionsarm vs. 351 (25 %) Patientinnen im Kontrollarm ein. e. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik, negative Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 0 bis 21). f. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten besseren Gesundheitszustand bzw. gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). g. In die Auswertung gingen nur 583 (41 %) Patientinnen im Interventionsarm vs. 513 (36 %) Patientinnen im Kontrollarm ein. EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; VAS: visuelle Analogskala							

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Rezidive

Für den Endpunkt Rezidive (operationalisiert über die Rezidivrate und das invasiv-krankheitsfreie Überleben) zeigt sich sowohl für die Rezidivrate als auch für das invasiv-krankheitsfreie Überleben ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zum Vorteil von Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol. Bei der Interpretation der Effekte ist bei diesem Endpunkt insbesondere das hohe endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial aufgrund von Zensierungen aus potenziell informativen Gründen im Zusammenhang mit der geringen Effektgröße zu berücksichtigen. Diese traten in relevantem Umfang bereits früh und kontinuierlich im Studienverlauf auf (siehe Abschnitt 2.1.1). Es ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol.

Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30)

Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Verstopfung

Für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen und Verstopfung zeigt sich in den Auswertungen auf Basis der Mittelwertdifferenz jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Um die Relevanz der Ergebnisse zu prüfen, wird die SMD betrachtet. Das 95 %-KI der SMD liegt jeweils nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass die Effekte relevant sind. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fatigue, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Diarrhö

Für die Endpunkte Fatigue, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Diarrhö zeigt sich in den Auswertungen auf Basis der Mittelwertdifferenz jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-BR23)

Nebenwirkungen der systemischen Therapie

Für den Endpunkt Nebenwirkung der systemischen Therapie zeigt sich in den Auswertungen auf Basis der Mittelwertdifferenz ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Um die Relevanz der Ergebnisse zu prüfen, wird die SMD betrachtet. Das 95 %-KI der SMD liegt nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass die Effekte relevant sind. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für

einen Zusatznutzen von Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Brustsymptome, Armsymptome

Für die Endpunkte Brustsymptome und Armsymptome zeigt sich in den Auswertungen auf Basis der Mittelwertdifferenz jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Belastung durch Haarausfall

Für den Endpunkt Belastung durch Haarausfall liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigt sich in den Auswertungen auf Basis der Mittelwertdifferenz kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion zeigt sich in den Auswertungen auf Basis der Mittelwertdifferenz jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

EORTC QLQ-BR23

Körperbild, sexuelle Funktion, Zukunftsperspektive

Für die Endpunkte Körperbild, sexuelle Funktion und Zukunftsperspektive zeigt sich in den Auswertungen auf Basis der Mittelwertdifferenz jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Sexueller Genuss

Für den Endpunkt sexueller Genuss liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol.

Neutropenie (schwere UEs)

Für den Endpunkt Neutropenie (schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol.

Weitere spezifische UEs

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs)

Für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (SUEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs), Erkrankungen des Nervensystems (schwere UEs), Ermüdung (schwere UEs), hepatobiliäre Toxizität (schwere UEs), Nierentoxizität (schwere UEs)

Für die Endpunkte Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (SUEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs), Erkrankungen des Nervensystems (schwere UEs), Ermüdung (schwere UEs), hepatobiliäre Toxizität (schwere

UEs) und Nierentoxizität (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol.

2.2.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikationen

Die betrachteten Subgruppenmerkmale sowie die Methodik zur Bewertung der Subgruppenanalysen sind für Fragestellung 1 und Fragestellung 2 identisch und sind in Abschnitt 2.1.2.4 beschrieben.

Unter Anwendung der in Abschnitt 2.1.2.4 beschriebenen Methodik zeigen sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Effekte.

2.2.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [11].

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

2.2.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.2.2.3 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 18).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zu Nebenwirkungen

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen keine ausreichenden Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie vor, die eine Einstufung als schwerwiegend / schwer erlauben. Der Endpunkt wird daher der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen) (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer		
Mortalität		
Gesamtüberleben	n. e. vs. n. e. HR: 0,94 [0,68; 1,30]; p = 0,724	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Rezidive Rezidivrate	11,5 % vs. 14,3 % RR: 0,81 [0,67; 0,98]; p = 0,027 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
invasiv-krankheitsfreies Überleben (iDFS)	n. e. vs. n. e. HR: 0,75 [0,61; 0,92]; p = 0,005 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer		
Morbidität		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)		
Fatigue	2,8 vs. 2,7 MD: 0,05 [-1,13; 1,22]; p = 0,939	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	2,0 vs. 1,1 MD: 0,88 [0,33; 1,44]; p = 0,002 SMD: 0,12 [0,05; 0,20] ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen	3,0 vs. 4,5 MD: -1,52 [-2,82; -0,21]; p = 0,022 SMD: -0,09 [-0,17; -0,01] ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	3,5 vs. 3,4 MD: 0,11 [-1,08; 1,30]; p = 0,853	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	2,2 vs. 3,4 MD: -1,22 [-2,75; 0,30]; p = 0,116	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen) (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Appetitverlust	1,1 vs. 0,6 MD: 0,47 [-0,51; 1,44]; p = 0,349	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verstopfung	4,1 vs. 1,3 MD: 2,78 [1,57; 3,98]; p < 0,001 SMD: 0,18 [0,10; 0,26] ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	1,2 vs. 1,8 MD: -0,58 [-1,36; 0,20]; p = 0,144	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (EORTC QLQ-BR23)		
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	4,2 vs. 3,0 MD: 1,22 [0,37; 2,07]; p = 0,005 SMD: 0,11 [0,03; 0,19] ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Brustsymptome	-5,5 vs. -5,5 MD: 0,01 [-0,87; 0,89]; p = 0,981	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Armsymptome	0,3 vs. -0,3 MD: 0,58 [-0,58; 1,74]; p = 0,329	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Belastung durch Haarausfall	keine geeigneten Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand		
EQ-5D VAS	-1,6 vs. -1,3 MD: -0,27 [-1,13; 0,59]; p = 0,540	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30		
globaler Gesundheitsstatus	-2,8 vs. -2,4 MD: -0,43 [-1,40; 0,54]; p = 0,388	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion	-2,2 vs. -2,8 MD: 0,64 [-0,27; 1,56]; p = 0,168	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen) (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Rollenfunktion	-3,0 vs. -3,5 MD: 0,57 [-0,63; 1,78]; p = 0,353	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	-2,8 vs. -3,8 MD: 0,98 [-0,14; 2,10]; p = 0,088	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	-4,5 vs. -5,1 MD: 0,62 [-0,50; 1,75]; p = 0,278	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion	0,4 vs. 0,5 MD: -0,05 [-0,90; 0,80]; p = 0,911	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
EORTC QLQ-BR23		
Körperbild	2,7 vs. 2,1 MD: 0,57 [-0,76; 1,90]; p = 0,401	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
sexuelle Funktion	-1,9 vs. -2,1 MD: 0,12 [-0,88; 1,13]; p = 0,808	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
sexueller Genuss	keine geeigneten Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Zukunftsperspektive	9,1 vs. 8,1 MD: 0,94 [-0,55; 2,43]; p = 0,215	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	16,3 % vs. 11,9 % RR: 1,37 [1,13; 1,65]; RR: 0,73 [0,61; 0,88] ^d ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
schwere UEs	62,7 % vs. 20,6 % RR: 3,05 [2,73; 3,41]; RR: 0,33 [0,29; 0,37] ^d ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen) (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Abbruch wegen UEs	24,1 % vs. 5,0 % RR: 4,83 [3,77; 6,20]; RR: 0,21 [0,16; 0,27] ^d ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Neutropenie (schwere UEs)	26,5 % vs. 0,3 % RR: 90,38 [33,84; 241,39]; RR: 0,01 [0,004; 0,03] ^d ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs)	53,9 % vs. 28,2 % RR: 1,91 [1,74; 2,11]; RR: 0,52 [0,47; 0,57] ^d ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs)	38,0 % vs. 20,1 % RR: 1,89 [1,67; 2,14]; RR: 0,53 [0,47; 0,60] ^d ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (SUEs)	2,4 % vs. 1,2 % RR: 2,05 [1,14; 3,70]; RR: 0,49 [0,27; 0,88] ^d ; p = 0,015 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI ₀ < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs)	6,3 % vs. 3,7 % RR: 1,69 [1,21; 2,36]; RR: 0,59 [0,42; 0,83] ^d ; p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI ₀ < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen des Nervensystems (schwere UEs)	2,8 % vs. 1,2 % RR: 2,42 [1,36; 4,29]; RR: 0,41 [0,23; 0,74] ^d ; p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko < 5 % höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen) (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Ermüdung (schwere UEs)	1,1 % vs. 0,2 % RR: 4,83 [1,40; 16,66]; RR: 0,21 [0,06; 0,71] ^d ; p = 0,006 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko < 5 % höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
hepatobiliäre Toxizität (schwere UEs)	10,1 % vs. 1,5 % RR: 6,54 [4,16; 10,27]; RR: 0,15 [0,10; 0,24] ^d ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Nierentoxizität (schwere UEs)	0,5 % vs. 0 % RR: 14,50 [0,83; 253,63]; RR: 0,07 [0,004; 1,20] ^{d, e} ; p = 0,009 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß: gering ^e
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie und der Skala der Zielgröße mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen bzw. unteren Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o bzw. KI_u) c. Liegt das KI für die SMD vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt. d. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens e. Diskrepanz zwischen p-Wert und KI aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden, hier wird vom geringstmöglichen Ausmaß des Zusatznutzens ausgegangen.</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; iDFS: invasiv-krankheitsfreies Überleben; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; KI_u: untere Grenze des Konfidenzintervalls; MD: Mittelwertdifferenz; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire – Breast Cancer 23; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RR: relatives Risiko; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

2.2.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 19 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen)

Positive Effekte	Negative Effekte
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer	
Morbidität schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Rezidive: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering	–
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer	
–	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ SUEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich, darunter <ul style="list-style-type: none"> ▫ Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ schwere UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich, darunter <ul style="list-style-type: none"> ▫ Neutropenie: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▫ Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▫ Erkrankungen des Nervensystems: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▫ Ermüdung: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▫ hepatobiliäre Toxizität: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▫ Nierentoxizität: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Abbruch wegen UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden, Ausmaß – beträchtlich ▪ Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau zeigen sich ein positiver und mehrere negative Effekte für Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol.

Zu längerfristigen Effekten der Therapie mit Ribociclib in der vorliegenden Indikation können keine Aussagen gemacht werden, da die Beobachtungszeit in der Studie NATALEE zum Zeitpunkt des herangezogenen Datenschnitts vom 29.04.2024 nur ca. 44 Monate betrug.

Auf der Seite der positiven Effekte zeigt sich für den Endpunkt Rezidive ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Die Bedeutung dieses Effekts ist vor dem Hintergrund mehrerer Verzerrungsaspekte (siehe 2.2.2.2) und der insgesamt geringen Effektgröße einzuordnen. Demgegenüber stehen deutliche negative Effekte: Für die Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen zeigen sich Anhaltspunkte für einen höheren Schaden von geringem bis zu erheblichem Ausmaß und für die Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen Anhaltspunkte für einen höheren Schaden jeweils von beträchtlichem Ausmaß. Die zahlreichen negativen Effekte überwiegen den positiven Effekt bei Rezidiven.

Zusammenfassend ergibt sich für die adjuvante Behandlung bei postmenopausalen Frauen mit einem HR-positiven, HER2-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Ribociclib in Kombination mit einem Aromataseinhibitor im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

2.3 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren und der mündlichen Anhörung dargelegten Informationen führen dazu, dass in der Fragestellung 2 der vorgelegte Datenschnitt vom 29.04.2024 herangezogen wird. Die Aussage zum Zusatznutzen von Ribociclib in Kombination mit einem Aromataseinhibitor aus der Dossierbewertung A24-124 [1] ändert sich. Während in der Dossierbewertung A24-124 [1] der Zusatznutzen nicht belegt war, zeigt sich in der vorliegenden Bewertung ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen.

Die nachfolgende Tabelle 20 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Ribociclib in Kombination mit einem Aromataseinhibitor unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A24-124 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 20: Ribociclib in Kombination mit einem Aromataseinhibitor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	
als adjuvante Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit einem HR-positiven, HER2-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko			
1	prämenopausale Frauen ^{b, c, d}	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamoxifen (ggf. zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion) oder ▪ Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patientinnen mit nodal-positivem Brustkrebs) oder ▪ Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patientinnen mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen) 	Zusatznutzen nicht belegt
2	postmenopausale Frauen ^{c, d, e}	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol) allein, ggf. Tamoxifen falls Aromataseinhibitoren nicht geeignet sind, oder ▪ ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Exemestan) in Sequenz nach Tamoxifen oder ▪ Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patientinnen mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen) 	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen ^g
3	Männer ^{b, c, d, f}	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamoxifen oder ▪ Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patienten mit nodal-positivem Brustkrebs) oder ▪ Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patienten mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen) 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß Fachinformation sollte bei prä- oder perimenopausalen Frauen und bei Männern der Aromataseinhibitor mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden.</p> <p>c. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass eine adjuvante Chemotherapie – sofern angezeigt – abgeschlossen ist.</p> <p>d. Eine adjuvante Strahlentherapie kann sequenziell oder parallel zur endokrinen Therapie durchgeführt werden. Eine adjuvante Strahlentherapie ist gemäß G-BA nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>e. Als eine weitere Therapie soll postmenopausalen Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom eine adjuvante Bisphosphonat-Therapie angeboten werden.</p> <p>f. Gemäß G-BA ist die Evidenz zu Behandlungsoptionen für Männer mit einem Mammakarzinom äußerst limitiert. Nach den Leitlinien richten sich die Empfehlungen zur Behandlung von Männern mit Brustkrebs überwiegend nach den Empfehlungen zur Behandlung von Frauen. Dabei werden Aromataseinhibitoren bei Männern nur bei Kontraindikationen empfohlen.</p> <p>g. In die Studie NATALEE wurden nur Patientinnen mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.</p> <p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; LHRH: Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

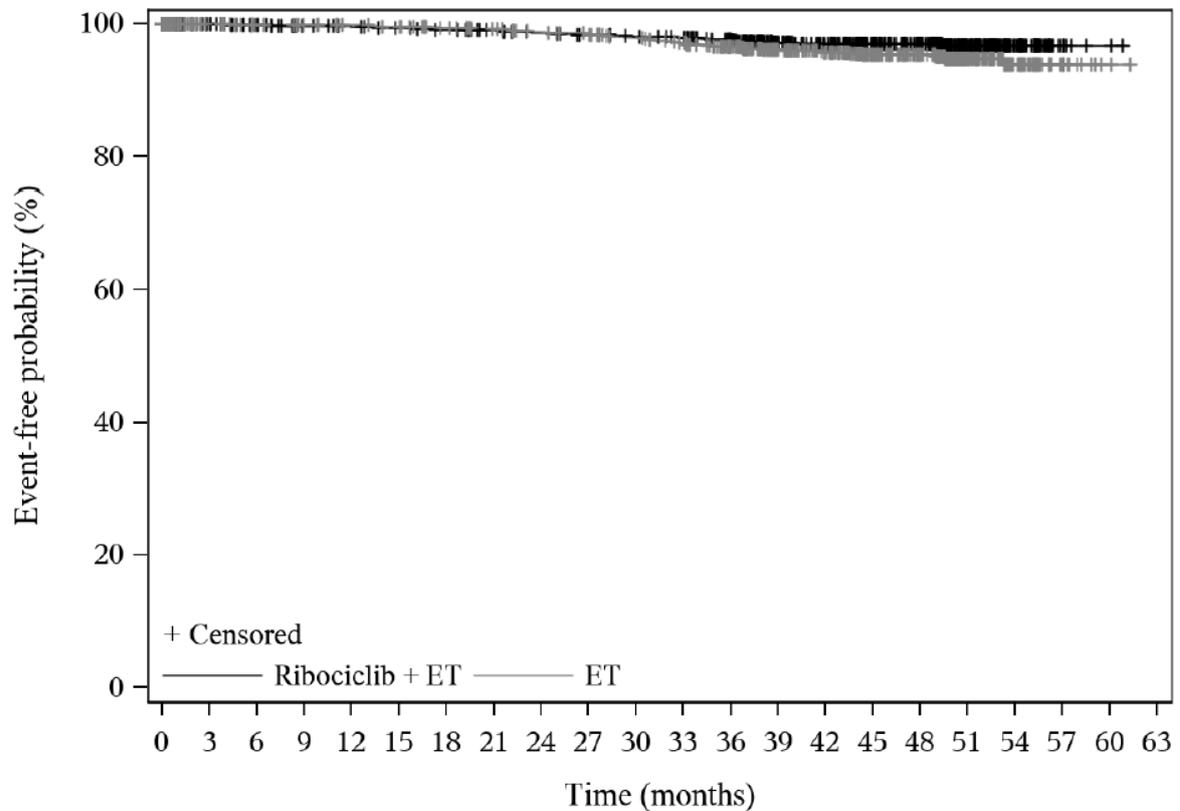
Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ribociclib; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 24.04.2025]. URL: https://www.iqwig.de/download/a24-124_ribociclib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
2. Novartis Pharma. Ribociclib (Kisqali); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2024 [Zugriff: 24.04.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1157/#dossier>.
3. Novartis Pharma. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht A24-124: Ribociclib (Mammakarzinom, adjuvante Therapie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2024: Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1157/#beschuesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation".
4. Swissmedic. Clinical Assessment Report; Kisqali [unveröffentlicht]. 2025.
5. Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre S3 -Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms; Langversion 4.4 [online]. 2021 [Zugriff: 28.04.2025]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.4/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.4.pdf.
6. Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.4, AWMF Registernummer: 032-045OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/> (abgerufen am: 24.10.2024). 2021.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Abschlussbericht A10-03 - Aromatasehemmer beim Mammakarzinom der Frau (Version 1.0). 2016.
8. Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome - Brustkrebs Nachsorge. 2024.
9. Pan H, Gray R, Braybrooke J et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. N Engl J Med 2017; 377(19): 1836-1846. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1701830>.
10. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574. [https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).

11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

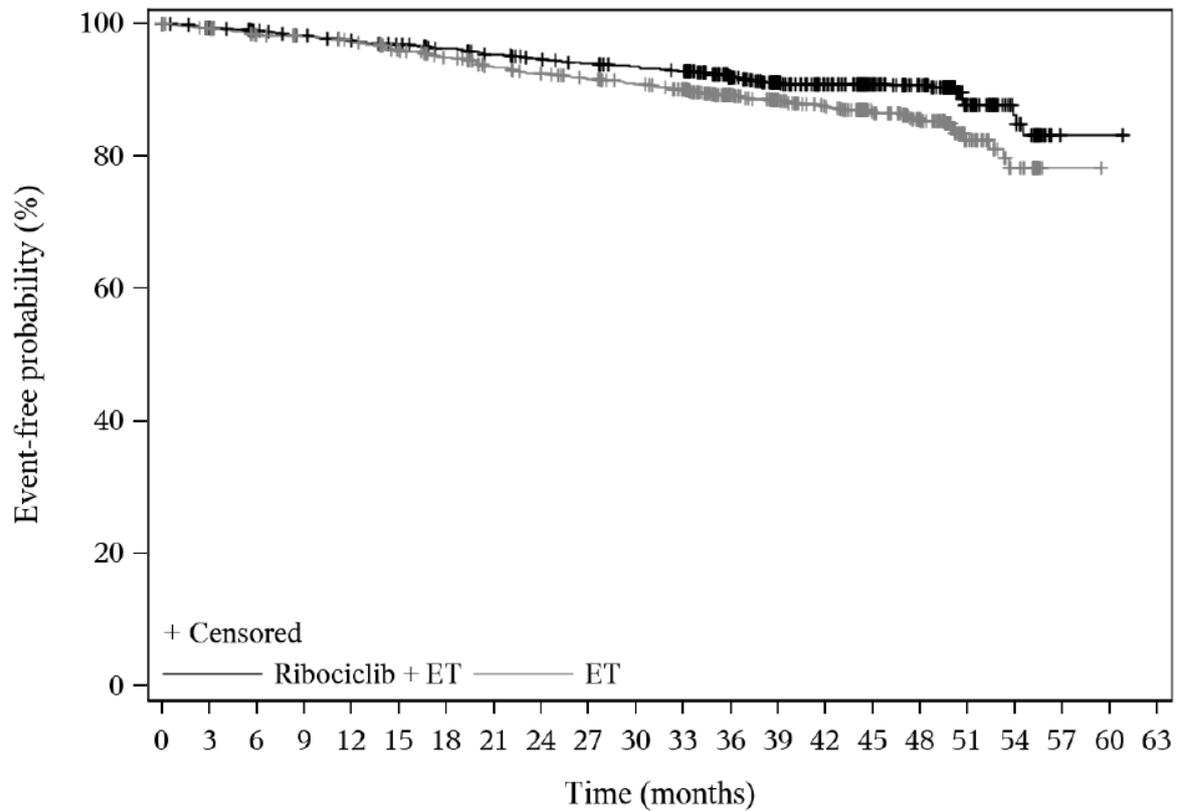
Anhang A Kaplan-Meier-Kurven

A.1 Fragestellung 1: prämenopausale Frauen



Ribociclib + ET	1115	1055	1034	1022	1004	989	938	738	446	84	3
ET	1123	1012	1000	984	963	941	874	686	413	84	2

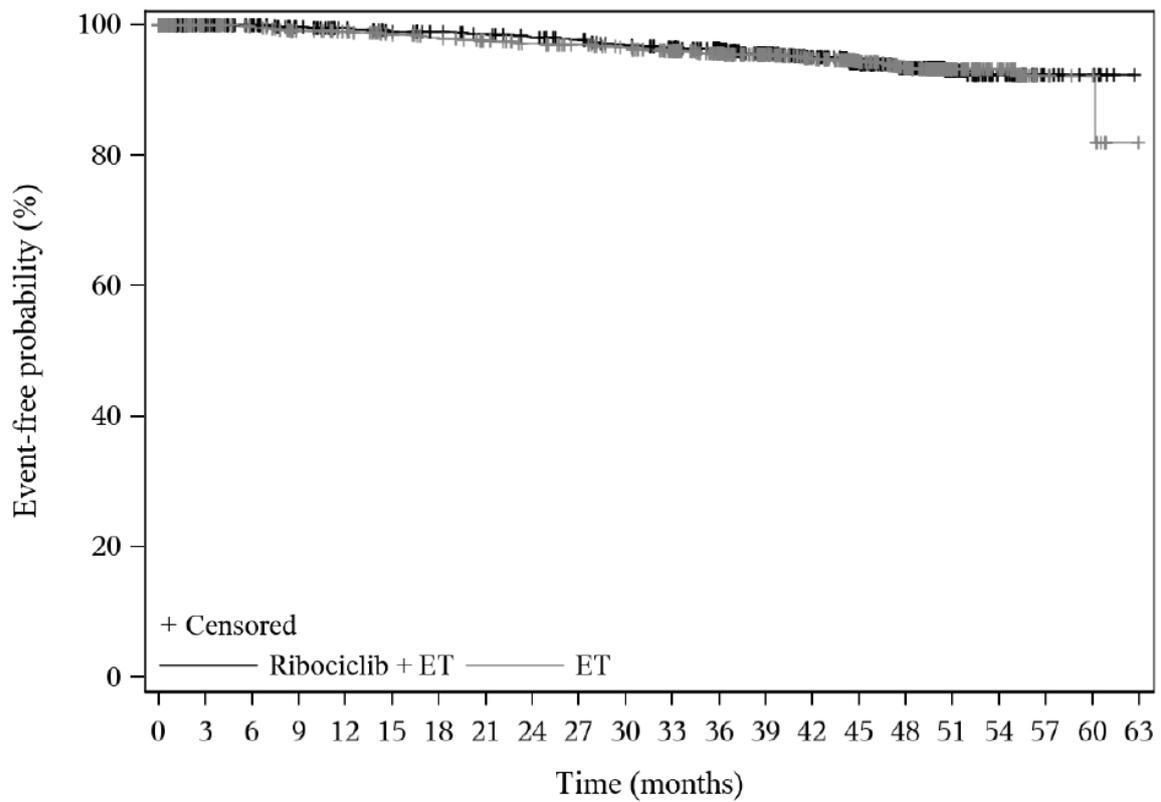
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben der Teilpopulation prämenopausale Frauen (Fragestellung 1) aus der Studie NATALEE (Datenschnitt 29.04.2024)



Ribociclib + ET	1115	1038	1013	987	958	939	810	646	375	59	2
ET	1123	994	974	932	894	864	736	592	350	52	

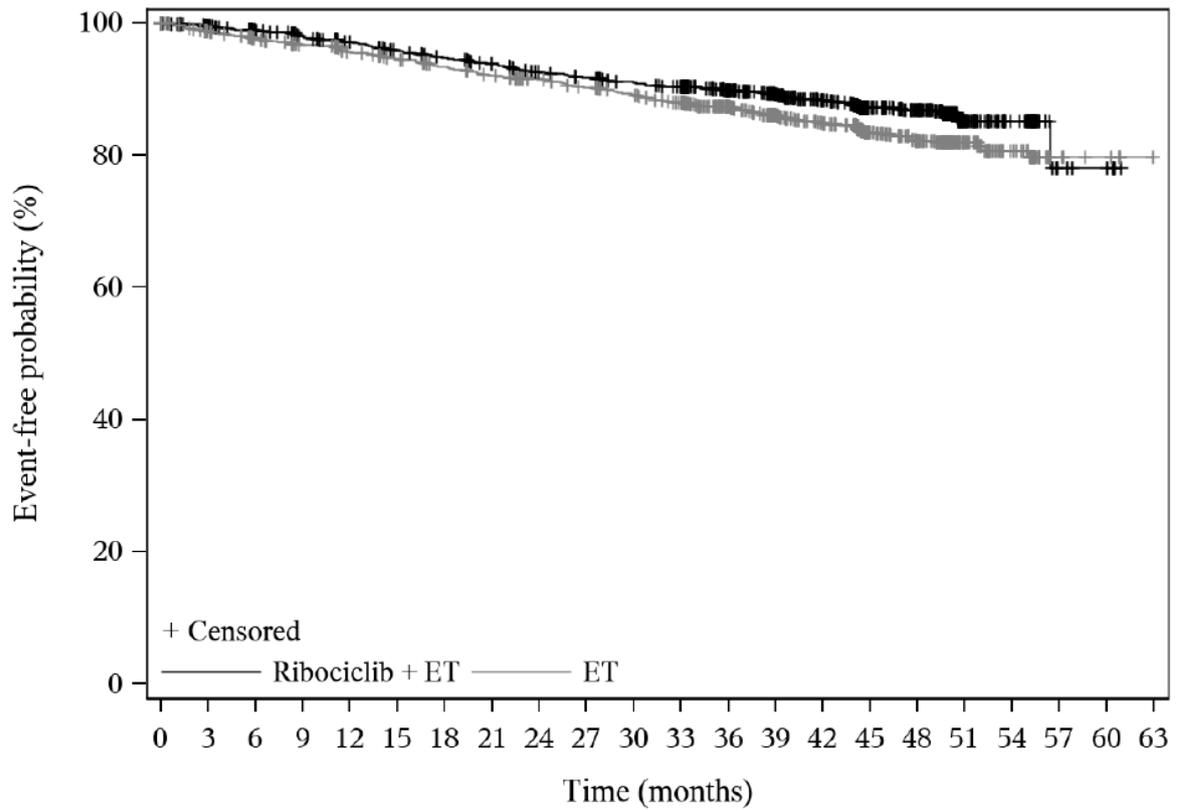
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt invasiv-krankheitsfreies Überleben der Teilpopulation prämenopausale Frauen (Fragestellung 1) aus der Studie NATALEE (Datenschnitt 29.04.2024)

A.2 Fragestellung 2: postmenopausale Frauen



Ribociclib + ET	1424	1341	1294	1270	1248	1220	1134	904	580	109	8
ET	1420	1281	1247	1218	1193	1168	1063	878	573	117	10

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben der Teilpopulation postmenopausale Frauen (Fragestellung 2) aus der Studie NATALEE (Datenschnitt 29.04.2024)



Ribociclib + ET	1424	1305	1254	1212	1167	1133	1027	830	535	96	6
ET	1420	1237	1187	1143	1105	1064	944	768	495	96	6

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt invasiv-krankheitsfreies Überleben der Teilpopulation postmenopausale Frauen (Fragestellung 2) aus der Studie NATALEE (Datenschnitt 29.04.2024)

Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und bei mindestens 1 % der Patientinnen in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

B.1 Fragestellung 1: prämenopausale Frauen

Tabelle 21: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol N = 1108	Anastrozol oder Letrozol N = 1070
NATALEE		
Gesamtrate UEs	1093 (98,6)	964 (90,1)
Investigations	742 (67,0)	390 (36,4)
Neutrophil count decreased	308 (27,8)	28 (2,6)
SARS-CoV-2 test positive	294 (26,5)	180 (16,8)
Alanine aminotransferase increased	194 (17,5)	67 (6,3)
Aspartate aminotransferase increased	172 (15,5)	63 (5,9)
White blood cell count decreased	130 (11,7)	26 (2,4)
SARS-CoV-2 test negative	64 (5,8)	40 (3,7)
Electrocardiogram QT prolonged	54 (4,9)	9 (0,8)
Blood alkaline phosphatase increased	43 (3,9)	25 (2,3)
Gamma-glutamyltransferase increased	41 (3,7)	23 (2,1)
Weight increased	41 (3,7)	38 (3,6)
Lymphocyte count decreased	32 (2,9)	14 (1,3)
Blood bilirubin increased	28 (2,5)	13 (1,2)
Blood magnesium decreased	28 (2,5)	13 (1,2)
Weight decreased	27 (2,4)	19 (1,8)
Blood creatinine increased	24 (2,2)	4 (0,4)
Platelet count decreased	23 (2,1)	5 (0,5)
Lipase increased	21 (1,9)	11 (1,0)
Blood lactate dehydrogenase increased	20 (1,8)	12 (1,1)
Blood cholesterol increased	9 (0,8)	19 (1,8)
Blood phosphorus increased	18 (1,6)	10 (0,9)
Amylase increased	11 (1,0)	17 (1,6)
Blood sodium decreased	9 (0,8)	16 (1,5)
Adjusted calcium decreased	14 (1,3)	2 (0,2)
Blood calcium decreased	13 (1,2)	5 (0,5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	716 (64,6)	712 (66,5)
Arthralgia	471 (42,5)	505 (47,2)
Back pain	132 (11,9)	124 (11,6)
Pain in extremity	123 (11,1)	90 (8,4)
Myalgia	104 (9,4)	99 (9,3)
Osteoporosis	36 (3,2)	52 (4,9)

Tabelle 21: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen) (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol N = 1108	Anastrozol oder Letrozol N = 1070
Bone pain	50 (4,5)	39 (3,6)
Osteopenia	35 (3,2)	47 (4,4)
Musculoskeletal chest pain	44 (4,0)	31 (2,9)
Neck pain	42 (3,8)	24 (2,2)
Joint stiffness	34 (3,1)	37 (3,5)
Muscle spasms	29 (2,6)	18 (1,7)
Musculoskeletal pain	27 (2,4)	23 (2,1)
Spinal pain	20 (1,8)	23 (2,1)
Musculoskeletal stiffness	16 (1,4)	20 (1,9)
Tendonitis	12 (1,1)	16 (1,5)
Osteoarthritis	15 (1,4)	12 (1,1)
Periarthritis	6 (0,5)	14 (1,3)
General disorders and administration site conditions	625 (56,4)	421 (39,3)
Fatigue	238 (21,5)	144 (13,5)
Asthenia	185 (16,7)	133 (12,4)
Pyrexia	159 (14,4)	83 (7,8)
Influenza like illness	65 (5,9)	21 (2,0)
Oedema peripheral	51 (4,6)	27 (2,5)
Mucosal inflammation	36 (3,2)	5 (0,5)
Pain	35 (3,2)	34 (3,2)
Chest pain	27 (2,4)	17 (1,6)
Non-cardiac chest pain	26 (2,3)	10 (0,9)
Axillary pain	25 (2,3)	16 (1,5)
Peripheral swelling	23 (2,1)	25 (2,3)
Chills	18 (1,6)	10 (0,9)
Malaise	17 (1,5)	8 (0,7)
Infections and infestations	580 (52,3)	421 (39,3)
COVID-19	306 (27,6)	189 (17,7)
Upper respiratory tract infection	72 (6,5)	30 (2,8)
Urinary tract infection	63 (5,7)	53 (5,0)
Nasopharyngitis	61 (5,5)	43 (4,0)
Sinusitis	35 (3,2)	14 (1,3)
Herpes zoster	28 (2,5)	25 (2,3)
Oral herpes	22 (2,0)	2 (0,2)
Suspected COVID-19	20 (1,8)	15 (1,4)

Tabelle 21: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol N = 1108	Anastrozol oder Letrozol N = 1070
Influenza	18 (1,6)	11 (1,0)
Cystitis	17 (1,5)	17 (1,6)
Pneumonia	17 (1,5)	10 (0,9)
Mastitis	16 (1,4)	7 (0,7)
Respiratory tract infection viral	8 (0,7)	16 (1,5)
Bronchitis	13 (1,2)	15 (1,4)
Cellulitis	14 (1,3)	4 (0,4)
Conjunctivitis	14 (1,3)	3 (0,3)
Gastroenteritis	12 (1,1)	9 (0,8)
Skin infection	12 (1,1)	8 (0,7)
Respiratory tract infection	12 (1,1)	10 (0,9)
Gastrointestinal disorders	578 (52,2)	349 (32,6)
Nausea	247 (22,3)	92 (8,6)
Constipation	149 (13,4)	55 (5,1)
Diarrhoea	126 (11,4)	49 (4,6)
Vomiting	82 (7,4)	47 (4,4)
Abdominal pain upper	74 (6,7)	45 (4,2)
Abdominal pain	71 (6,4)	62 (5,8)
Dyspepsia	53 (4,8)	41 (3,8)
Dry mouth	47 (4,2)	29 (2,7)
Gastrooesophageal reflux disease	45 (4,1)	23 (2,1)
Stomatitis	45 (4,1)	10 (0,9)
Toothache	22 (2,0)	6 (0,6)
Haemorrhoids	20 (1,8)	13 (1,2)
Abdominal distension	17 (1,5)	10 (0,9)
Mouth ulceration	17 (1,5)	3 (0,3)
Gastritis	16 (1,4)	8 (0,7)
Abdominal pain lower	10 (0,9)	12 (1,1)
Blood and lymphatic system disorders	537 (48,5)	105 (9,8)
Neutropenia	470 (42,4)	39 (3,6)
Leukopenia	123 (11,1)	29 (2,7)
Anaemia	81 (7,3)	34 (3,2)
Thrombocytopenia	36 (3,2)	21 (2,0)
Lymphopenia	17 (1,5)	10 (0,9)
Nervous system disorders	481 (43,4)	390 (36,4)

Tabelle 21: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen) (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol N = 1108	Anastrozol oder Letrozol N = 1070
Headache	314 (28,3)	230 (21,5)
Dizziness	101 (9,1)	51 (4,8)
Paraesthesia	42 (3,8)	28 (2,6)
Dysgeusia	26 (2,3)	8 (0,7)
Neuropathy peripheral	21 (1,9)	24 (2,2)
Disturbance in attention	21 (1,9)	10 (0,9)
Hypoaesthesia	21 (1,9)	13 (1,2)
Memory impairment	19 (1,7)	20 (1,9)
Amnesia	19 (1,7)	9 (0,8)
Migraine	18 (1,6)	17 (1,6)
Anosmia	16 (1,4)	10 (0,9)
Carpal tunnel syndrome	2 (0,2)	13 (1,2)
Peripheral sensory neuropathy	13 (1,2)	10 (0,9)
Sciatica	7 (0,6)	12 (1,1)
Vascular disorders	417 (37,6)	405 (37,9)
Hot flush	261 (23,6)	270 (25,2)
Hypertension	92 (8,3)	84 (7,9)
Lymphoedema	87 (7,9)	86 (8,0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	416 (37,5)	227 (21,2)
Alopecia	155 (14,0)	47 (4,4)
Rash	99 (8,9)	32 (3,0)
Pruritus	80 (7,2)	36 (3,4)
Dry skin	44 (4,0)	14 (1,3)
Dermatitis	15 (1,4)	7 (0,7)
Erythema	14 (1,3)	14 (1,3)
Scar pain	7 (0,6)	14 (1,3)
Madarosis	14 (1,3)	3 (0,3)
Rash maculo-papular	12 (1,1)	3 (0,3)
Urticaria	12 (1,1)	4 (0,4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	339 (30,6)	186 (17,4)
Cough	170 (15,3)	92 (8,6)
Oropharyngeal pain	92 (8,3)	48 (4,5)
Dyspnoea	55 (5,0)	37 (3,5)
Rhinorrhoea	39 (3,5)	11 (1,0)
Nasal congestion	31 (2,8)	13 (1,2)

Tabelle 21: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen) (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol N = 1108	Anastrozol oder Letrozol N = 1070
Productive cough	22 (2,0)	10 (0,9)
Rhinitis allergic	20 (1,8)	12 (1,1)
Epistaxis	18 (1,6)	8 (0,7)
Dysphonia	14 (1,3)	4 (0,4)
Psychiatric disorders	306 (27,6)	322 (30,1)
Insomnia	142 (12,8)	161 (15,0)
Anxiety	77 (6,9)	78 (7,3)
Depression	51 (4,6)	62 (5,8)
Sleep disorder	23 (2,1)	20 (1,9)
Libido decreased	14 (1,3)	13 (1,2)
Mood altered	5 (0,5)	14 (1,3)
Metabolism and nutrition disorders	308 (27,8)	143 (13,4)
Hypokalaemia	56 (5,1)	13 (1,2)
Hypocalcaemia	54 (4,9)	6 (0,6)
Decreased appetite	50 (4,5)	13 (1,2)
Hypomagnesaemia	49 (4,4)	10 (0,9)
Hyperkalaemia	31 (2,8)	10 (0,9)
Hyperglycaemia	29 (2,6)	20 (1,9)
Hypercalcaemia	19 (1,7)	8 (0,7)
Hypercholesterolaemia	16 (1,4)	17 (1,6)
Hypertriglyceridaemia	15 (1,4)	8 (0,7)
Hyperuricaemia	15 (1,4)	6 (0,6)
Vitamin D deficiency	8 (0,7)	14 (1,3)
Hyperphosphataemia	12 (1,1)	2 (0,2)
Reproductive system and breast disorders	202 (18,2)	214 (20,0)
Vulvovaginal dryness	67 (6,0)	89 (8,3)
Breast pain	62 (5,6)	62 (5,8)
Vaginal haemorrhage	12 (1,1)	20 (1,9)
Dyspareunia	6 (0,5)	19 (1,8)
Vaginal discharge	9 (0,8)	11 (1,0)
Injury, poisoning and procedural complications	184 (16,6)	118 (11,0)
Procedural pain	36 (3,2)	26 (2,4)
Contusion	17 (1,5)	10 (0,9)
Seroma	12 (1,1)	6 (0,6)

Tabelle 21: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol N = 1108	Anastrozol oder Letrozol N = 1070
Eye disorders	134 (12,1)	72 (6,7)
Dry eye	47 (4,2)	16 (1,5)
Lacrimation increased	24 (2,2)	4 (0,4)
Vision blurred	22 (2,0)	4 (0,4)
Cardiac disorders	76 (6,9)	57 (5,3)
Palpitations	42 (3,8)	16 (1,5)
Tachycardia	9 (0,8)	11 (1,0)
Renal and urinary disorders	75 (6,8)	45 (4,2)
Dysuria	15 (1,4)	13 (1,2)
Ear and labyrinth disorders	63 (5,7)	41 (3,8)
Vertigo	24 (2,2)	21 (2,0)
Tinnitus	17 (1,5)	9 (0,8)
Ear pain	13 (1,2)	7 (0,7)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	57 (5,1)	44 (4,1)
Hepatobiliary disorders	52 (4,7)	35 (3,3)
Hepatic steatosis	12 (1,1)	5 (0,5)
Endocrine disorders	28 (2,5)	30 (2,8)
Hypothyroidism	15 (1,4)	14 (1,3)
Immune system disorders	20 (1,8)	14 (1,3)

a. Ereignisse, die bei $\geq 1\%$ der Patientinnen in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind
 b. MedDRA-Version 21.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen
 MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff;
 RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 22: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol N = 1108	Anastrozol oder Letrozol N = 1070
NATALEE		
Gesamtrate SUEs	145 (13,1)	105 (9,8)
Infections and infestations	50 (4,5)	29 (2,7)
Injury, poisoning and procedural complications	20 (1,8)	14 (1,3)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	16 (1,4)	13 (1,2)
Reproductive system and breast disorders	16 (1,4)	6 (0,6)
Nervous system disorders	9 (0,8)	13 (1,2)
Hepatobiliary disorders	12 (1,1)	8 (0,7)
a. Ereignisse, die bei $\geq 1\%$ der Patientinnen in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 21.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 23: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen)

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol N = 1108	Anastrozol oder Letrozol N = 1070
SOC^b PT^b		
NATALEE		
Gesamtrate schwere UEs	734 (66,2)	200 (18,7)
Blood and lymphatic system disorders	348 (31,4)	12 (1,1)
Neutropenia	335 (30,2)	9 (0,8)
Leukopenia	38 (3,4)	1 (0,1)
Investigations	335 (30,2)	38 (3,6)
Neutrophil count decreased	245 (22,1)	5 (0,5)
Alanine aminotransferase increased	72 (6,5)	12 (1,1)
White blood cell count decreased	56 (5,1)	3 (0,3)
Aspartate aminotransferase increased	43 (3,9)	8 (0,7)
Infections and infestations	57 (5,1)	29 (2,7)
Nervous system disorders	21 (1,9)	29 (2,7)
Vascular disorders	28 (2,5)	23 (2,1)
Hypertension	21 (1,9)	19 (1,8)
Gastrointestinal disorders	24 (2,2)	9 (0,8)
General disorders and administration site conditions	24 (2,2)	9 (0,8)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	23 (2,1)	22 (2,1)
Arthralgia	10 (0,9)	14 (1,3)
Injury, poisoning and procedural complications	22 (2,0)	15 (1,4)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	17 (1,5)	13 (1,2)
Reproductive system and breast disorders	16 (1,4)	8 (0,7)
Hepatobiliary disorders	13 (1,2)	8 (0,7)
Metabolism and nutrition disorders	12 (1,1)	8 (0,7)
a. Ereignisse, die bei $\geq 1\%$ der Patientinnen in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 21.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen		
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 24: Häufige Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol N = 1108	Anastrozol oder Letrozol N = 1070
SOC^b PT^b		
NATALEE		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	190 (17,1)	60 (5,6)
Investigations	89 (8,0)	3 (0,3)
Alanine aminotransferase increased	69 (6,2)	1 (0,1)
Aspartate aminotransferase increased	25 (2,3)	0 (0)
Neutrophil count decreased	4 (0,4)	0 (0)
Electrocardiogram QT prolonged	3 (0,3)	0 (0)
Blood bilirubin increased	2 (0,2)	0 (0)
White blood cell count decreased	2 (0,2)	0 (0)
Weight increased	1 (0,1)	1 (0,1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	13 (1,2)	35 (3,3)
Arthralgia	12 (1,1)	25 (2,3)
Bone pain	0 (0)	3 (0,3)
Myalgia	0 (0)	3 (0,3)
General disorders and administration site conditions	20 (1,8)	3 (0,3)
Fatigue	8 (0,7)	2 (0,2)
Asthenia	3 (0,3)	0 (0)
Blood and lymphatic system disorders	12 (1,1)	0 (0)
Neutropenia	10 (0,9)	0 (0)
Febrile neutropenia	2 (0,2)	0 (0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	11 (1,0)	7 (0,7)
Acute myeloid leukaemia	0 (0,0)	2 (0,2)
Malignant melanoma	2 (0,2)	0 (0)
Papillary thyroid cancer	2 (0,2)	0 (0)
Metabolism and nutrition disorders	9 (0,8)	0 (0)
Hypercalcaemia	3 (0,3)	0 (0)
Hypokalaemia	2 (0,2)	0 (0)
Hypomagnesaemia	2 (0,2)	0 (0)
Hepatobiliary disorders	8 (0,7)	1 (0,1)
Hepatotoxicity	3 (0,3)	0 (0)
Drug-induced liver injury	2 (0,2)	0 (0)
Hyperbilirubinaemia	1 (0,1)	1 (0,1)

Tabelle 24: Häufige Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol (Fragstellung 1: prämenopausale Frauen) (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol N = 1108	Anastrozol oder Letrozol N = 1070
Nervous system disorders	6 (0,5)	8 (0,7)
Headache	3 (0,3)	4 (0,4)
Dizziness	2 (0,2)	0 (0)
Paraesthesia	1 (0,1)	1 (0,1)
Skin and subcutaneous tissue disorders	8 (0,7)	2 (0,2)
Alopecia	2 (0,2)	0 (0)
Rash	2 (0,2)	1 (0,1)
Infections and infestations	7 (0,6)	0 (0)
COVID-19	2 (0,2)	0 (0)
Gastrointestinal disorders	6 (0,5)	3 (0,3)
Nausea	4 (0,4)	0 (0)
Abdominal pain upper	1 (0,1)	1 (0,1)
Diarrhoea	1 (0,1)	1 (0,1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	5 (0,5)	0 (0)
Pneumonitis	2 (0,2)	0 (0)
Vascular disorders	5 (0,5)	0 (0)
Hot flush	3 (0,3)	0 (0)
Psychiatric disorders	4 (0,4)	4 (0,4)
Depression	2 (0,2)	0 (0)
Anxiety	1 (0,1)	1 (0,1)
Reproductive system and breast disorders	2 (0,2)	4 (0,4)
Vulvovaginal dryness	2 (0,2)	1 (0,1)
Cardiac disorders	3 (0,3)	0 (0)
Ear and labyrinth disorders	0 (0)	2 (0,2)
Vertigo	0 (0)	2 (0,2)
Eye disorders	2 (0,2)	0 (0)

a. Abbruch einer Therapiekomponente; Ereignisse, die bei ≥ 2 Patientinnen (unabhängig von der Studienarmzugehörigkeit) aufgetreten sind
 b. MedDRA-Version 21.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen
 MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

B.2 Fragestellung 2: postmenopausale Frauen

Tabelle 25: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol N = 1409	Anastrozol oder Letrozol N = 1362
NATALEE		
Gesamtrate UEs	1376 (97,7)	1183 (86,9)
Investigations	902 (64,0)	417 (30,6)
Alanine aminotransferase increased	302 (21,4)	71 (5,2)
Neutrophil count decreased	302 (21,4)	13 (1,0)
Aspartate aminotransferase increased	261 (18,5)	78 (5,7)
SARS-CoV-2 test positive	256 (18,2)	159 (11,7)
White blood cell count decreased	116 (8,2)	14 (1,0)
SARS-CoV-2 test negative	84 (6,0)	42 (3,1)
Gamma-glutamyltransferase increased	77 (5,5)	44 (3,2)
Blood creatinine increased	75 (5,3)	19 (1,4)
Electrocardiogram QT prolonged	55 (3,9)	10 (0,7)
Blood magnesium decreased	53 (3,8)	18 (1,3)
Weight increased	43 (3,1)	32 (2,3)
Blood bilirubin increased	38 (2,7)	16 (1,2)
Blood lactate dehydrogenase increased	38 (2,7)	24 (1,8)
Blood alkaline phosphatase increased	36 (2,6)	37 (2,7)
Lipase increased	36 (2,6)	25 (1,8)
Weight decreased	35 (2,5)	21 (1,5)
Glomerular filtration rate decreased	32 (2,3)	11 (0,8)
Platelet count decreased	32 (2,3)	6 (0,4)
Lymphocyte count decreased	30 (2,1)	11 (0,8)
Blood uric acid increased	25 (1,8)	23 (1,7)
Blood cholesterol increased	15 (1,1)	24 (1,8)
Blood urea increased	23 (1,6)	24 (1,8)
Blood sodium decreased	23 (1,6)	15 (1,1)
Amylase increased	22 (1,6)	19 (1,4)
Adjusted calcium decreased	20 (1,4)	6 (0,4)
Blood calcium decreased	17 (1,2)	8 (0,6)
Blood glucose increased	12 (0,9)	17 (1,2)
Blood phosphorus increased	16 (1,1)	16 (1,2)
Blood potassium increased	15 (1,1)	2 (0,1)

Tabelle 25: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol N = 1409	Anastrozol oder Letrozol N = 1362
Muskuloskeletal and connective tissue disorders	832 (59,0)	861 (63,2)
Arthralgia	504 (35,8)	575 (42,2)
Back pain	146 (10,4)	129 (9,5)
Pain in extremity	140 (9,9)	132 (9,7)
Myalgia	99 (7,0)	81 (5,9)
Bone pain	54 (3,8)	63 (4,6)
Muscle spasms	60 (4,3)	45 (3,3)
Osteoporosis	41 (2,9)	50 (3,7)
Muskuloskeletal chest pain	44 (3,1)	44 (3,2)
Osteopenia	43 (3,1)	26 (1,9)
Osteoarthritis	41 (2,9)	39 (2,9)
Joint stiffness	32 (2,3)	35 (2,6)
Muskuloskeletal pain,	23 (1,6)	33 (2,4)
Neck pain	31 (2,2)	23 (1,7)
Spinal pain	30 (2,1)	22 (1,6)
Muskuloskeletal stiffness	22 (1,6)	27 (2,0)
Arthritis	18 (1,3)	21 (1,5)
Tendonitis	11 (0,8)	19 (1,4)
Joint swelling	18 (1,3)	7 (0,5)
Flank pain	15 (1,1)	7 (0,5)
Trigger finger	13 (0,9)	14 (1,0)
General disorders and administration site conditions	774 (54,9)	496 (36,4)
Fatigue	335 (23,8)	182 (13,4)
Asthenia	241 (17,1)	159 (11,7)
Pyrexia	133 (9,4)	70 (5,1)
Oedema peripheral	89 (6,3)	50 (3,7)
Influenza like illness	43 (3,1)	25 (1,8)
Pain	43 (3,1)	19 (1,4)
Mucosal inflammation	35 (2,5)	5 (0,4)
Chest pain	33 (2,3)	34 (2,5)
Non-cardiac chest pain	32 (2,3)	18 (1,3)
Peripheral swelling	30 (2,1)	24 (1,8)
Axillary pain	28 (2,0)	21 (1,5)
Chills	25 (1,8)	10 (0,7)

Tabelle 25: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol N = 1409	Anastrozol oder Letrozol N = 1362
Chest discomfort	19 (1,3)	11 (0,8)
Malaise	17 (1,2)	7 (0,5)
Gastrointestinal disorders	760 (53,9)	384 (28,2)
Nausea	346 (24,6)	99 (7,3)
Diarrhoea	241 (17,1)	86 (6,3)
Constipation	187 (13,3)	70 (5,1)
Vomiting	119 (8,4)	51 (3,7)
Abdominal pain	89 (6,3)	42 (3,1)
Abdominal pain upper	67 (4,8)	43 (3,2)
Dyspepsia	66 (4,7)	32 (2,3)
Dry mouth	58 (4,1)	30 (2,2)
Stomatitis	49 (3,5)	6 (0,4)
Gastrooesophageal reflux disease	41 (2,9)	30 (2,2)
Toothache	26 (1,8)	8 (0,6)
Abdominal distension	25 (1,8)	6 (0,4)
Haemorrhoids	23 (1,6)	6 (0,4)
Mouth ulceration	18 (1,3)	2 (0,1)
Abdominal discomfort	15 (1,1)	12 (0,9)
Infections and infestations	694 (49,3)	477 (35,0)
COVID-19	263 (18,7)	168 (12,3)
Urinary tract infection	109 (7,7)	75 (5,5)
Nasopharyngitis	81 (5,7)	57 (4,2)
Upper respiratory tract infection	61 (4,3)	39 (2,9)
Herpes zoster	36 (2,6)	29 (2,1)
Sinusitis	33 (2,3)	27 (2,0)
Suspected COVID-19	29 (2,1)	11 (0,8)
Pneumonia	24 (1,7)	16 (1,2)
Respiratory tract infection viral	23 (1,6)	14 (1,0)
Bronchitis	22 (1,6)	18 (1,3)
Cellulitis	22 (1,6)	15 (1,1)
Tooth infection	20 (1,4)	12 (0,9)
Gastroenteritis	19 (1,3)	10 (0,7)
Conjunctivitis	17 (1,2)	10 (0,7)
Cystitis	17 (1,2)	11 (0,8)

Tabelle 25: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol N = 1409	Anastrozol oder Letrozol N = 1362
Influenza	16 (1,1)	13 (1,0)
Oral herpes	15 (1,1)	11 (0,8)
Blood and lymphatic system disorders	686 (48,7)	114 (8,4)
Neutropenia	581 (41,2)	31 (2,3)
Leukopenia	215 (15,3)	21 (1,5)
Anaemia	136 (9,7)	42 (3,1)
Thrombocytopenia	75 (5,3)	23 (1,7)
Lymphopenia	52 (3,7)	6 (0,4)
Nervous system disorders	548 (38,9)	411 (30,2)
Headache	265 (18,8)	189 (13,9)
Dizziness	129 (9,2)	63 (4,6)
Neuropathy peripheral	33 (2,3)	34 (2,5)
Dysgeusia	30 (2,1)	7 (0,5)
Paraesthesia	25 (1,8)	30 (2,2)
Amnesia	24 (1,7)	16 (1,2)
Migraine	21 (1,5)	7 (0,5)
Peripheral sensory neuropathy	20 (1,4)	17 (1,2)
Sciatica	20 (1,4)	17 (1,2)
Taste disorder	18 (1,3)	6 (0,4)
Memory impairment	17 (1,2)	14 (1,0)
Cerebrovascular disorder	16 (1,1)	13 (1,0)
Disturbance in attention	16 (1,1)	10 (0,7)
Anosmia	15 (1,1)	6 (0,4)
Carpal tunnel syndrome	10 (0,7)	15 (1,1)
Hypoaesthesia	15 (1,1)	9 (0,7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	536 (38,0)	274 (20,1)
Alopecia	231 (16,4)	66 (4,8)
Pruritus	108 (7,7)	43 (3,2)
Rash	102 (7,2)	38 (2,8)
Dry skin	46 (3,3)	18 (1,3)
Erythema	29 (2,1)	19 (1,4)
Scar pain	18 (1,3)	23 (1,7)
Rash maculo-papular	16 (1,1)	7 (0,5)

Tabelle 25: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol N = 1409	Anastrozol oder Letrozol N = 1362
Metabolism and nutrition disorders	460 (32,6)	233 (17,1)
Hypomagnesaemia	108 (7,7)	30 (2,2)
Hyperkalaemia	82 (5,8)	18 (1,3)
Decreased appetite	71 (5,0)	34 (2,5)
Hypocalcaemia	62 (4,4)	8 (0,6)
Hyperglycaemia	61 (4,3)	58 (4,3)
Hypokalaemia	49 (3,5)	22 (1,6)
Hypercalcaemia	31 (2,2)	16 (1,2)
Hyperuricaemia	25 (1,8)	17 (1,2)
Hypercholesterolaemia	21 (1,5)	22 (1,6)
Hypermagnesaemia	18 (1,3)	2 (0,1)
Type 2 diabetes mellitus	14 (1,0)	14 (1,0)
Vascular disorders	433 (30,7)	419 (30,8)
Hot flush	227 (16,1)	221 (16,2)
Hypertension	124 (8,8)	105 (7,7)
Lymphoedema	92 (6,5)	102 (7,5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	416 (29,5)	257 (18,9)
Cough	172 (12,2)	114 (8,4)
Dyspnoea	115 (8,2)	66 (4,8)
Oropharyngeal pain	72 (5,1)	34 (2,5)
Rhinorrhoea	37 (2,6)	16 (1,2)
Nasal congestion	29 (2,1)	14 (1,0)
Epistaxis	23 (1,6)	7 (0,5)
Rhinitis allergic	21 (1,5)	14 (1,0)
Productive cough	16 (1,1)	7 (0,5)
Psychiatric disorders	316 (22,4)	255 (18,7)
Insomnia	154 (10,9)	125 (9,2)
Anxiety	72 (5,1)	51 (3,7)
Depression	68 (4,8)	40 (2,9)
Depressed mood	22 (1,6)	16 (1,2)
Sleep disorder	22 (1,6)	22 (1,6)
Injury, poisoning and procedural complications	198 (14,1)	192 (14,1)
Procedural pain	28 (2,0)	40 (2,9)
Fall	18 (1,3)	34 (2,5)

Tabelle 25: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol N = 1409	Anastrozol oder Letrozol N = 1362
Contusion	21 (1,5)	16 (1,2)
Humerus fracture	15 (1,1)	6 (0,4)
Reproductive system and breast disorders	165 (11,7)	195 (14,3)
Breast pain	49 (3,5)	66 (4,8)
Vulvovaginal dryness	43 (3,1)	47 (3,5)
Eye disorders	182 (12,9)	105 (7,7)
Dry eye	49 (3,5)	21 (1,5)
Lacrimation increased	48 (3,4)	12 (0,9)
Cataract	15 (1,1)	26 (1,9)
Vision blurred	17 (1,2)	8 (0,6)
Cardiac disorders	123 (8,7)	103 (7,6)
Palpitations	47 (3,3)	20 (1,5)
Tachycardia	18 (1,3)	15 (1,1)
Atrial fibrillation	13 (0,9)	16 (1,2)
Renal and urinary disorders	101 (7,2)	83 (6,1)
Pollakiuria	17 (1,2)	10 (0,7)
Dysuria	15 (1,1)	15 (1,1)
Ear and labyrinth disorders	97 (6,9)	53 (3,9)
Vertigo	50 (3,5)	25 (1,8)
Hepatobiliary disorders	76 (5,4)	44 (3,2)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	63 (4,5)	76 (5,6)
Endocrine disorders	30 (2,1)	42 (3,1)
Hypothyroidism	15 (1,1)	22 (1,6)
Immune system disorders	25 (1,8)	18 (1,3)

a. Ereignisse, die bei ≥ 1 % der Patientinnen in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind
 b. MedDRA-Version 21.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 26: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen)

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol N = 1409	Anastrozol oder Letrozol N = 1362
NATALEE		
Gesamtrate SUEs	229 (16,3)	162 (11,9)
Infections and infestations	82 (5,8)	46 (3,4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	34 (2,4)	16 (1,2)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	23 (1,6)	27 (2,0)
Injury, poisoning and procedural complications	24 (1,7)	22 (1,6)
Cardiac disorders	20 (1,4)	16 (1,2)
Nervous system disorders	19 (1,3)	12 (0,9)
Gastrointestinal disorders	13 (0,9)	17 (1,2)
General disorders and administration site conditions	15 (1,1)	5 (0,4)
Hepatobiliary disorders	15 (1,1)	1 (0,1)
a. Ereignisse, die bei $\geq 1\%$ der Patientinnen in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 21.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 27: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen)

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol N = 1409	Anastrozol oder Letrozol N = 1362
SOC^b		
PT^b		
NATALEE		
Gesamtrate schwere UEs	883 (62,7)	280 (20,6)
Blood and lymphatic system disorders	396 (28,1)	13 (1,0)
Neutropenia	374 (26,5)	4 (0,3)
Leukopenia	56 (4,0)	1 (0,1)
Investigations	371 (26,3)	47 (3,5)
Neutrophil count decreased	202 (14,3)	3 (0,2)
Alanine aminotransferase increased	122 (8,7)	5 (0,4)
Aspartate aminotransferase increased	74 (5,3)	6 (0,4)
White blood cell count decreased	39 (2,8)	3 (0,2)
Gamma-glutamyltransferase increased	19 (1,3)	13 (1,0)
Infections and infestations	89 (6,3)	51 (3,7)
Vascular disorders	49 (3,5)	49 (3,6)
Hypertension	37 (2,6)	44 (3,2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	42 (3,0)	34 (2,5)
Arthralgia	15 (1,1)	17 (1,2)
Nervous system disorders	40 (2,8)	16 (1,2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	38 (2,7)	23 (1,7)
Gastrointestinal disorders	36 (2,6)	24 (1,8)
General disorders and administration site conditions	34 (2,4)	13 (1,0)
Fatigue	15 (1,1)	3 (0,2)
Metabolism and nutrition disorders	28 (2,0)	20 (1,5)
Injury, poisoning and procedural complications	25 (1,8)	24 (1,8)
Hepatobiliary disorders	23 (1,6)	2 (0,1)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	21 (1,5)	22 (1,6)
Cardiac disorders	20 (1,4)	16 (1,2)
a. Ereignisse, die bei ≥ 1 % der Patientinnen in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 21.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen		
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie;		
SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 28: Häufige Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol N = 1409	Anastrozol oder Letrozol N = 1362
SOC^b PT^b		
NATALEE		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	340 (24,1)	68 (5,0)
Investigations	165 (11,7)	2 (0,1)
Alanine aminotransferase increased	113 (8,0)	1 (0,1)
Aspartate aminotransferase increased	47 (3,3)	0 (0)
Blood creatinine increased	7 (0,5)	0 (0)
Blood magnesium decreased	6 (0,4)	0 (0)
Electrocardiogram QT prolonged	5 (0,4)	0 (0)
Gamma-glutamyltransferase increased	3 (0,2)	0 (0)
Neutrophil count decreased	3 (0,2)	0 (0)
Amylase increased	2 (0,1)	0 (0)
Lipase increased	2 (0,1)	0 (0)
SARS-CoV-2 test positive	1 (0,1)	1 (0,1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	31 (2,2)	35 (2,6)
Arthralgia	22 (1,6)	25 (1,8)
Arthritis	0 (0)	2 (0,1)
Back pain	1 (0,1)	2 (0,1)
Myalgia	2 (0,1)	1 (0,1)
Osteoporosis	0 (0)	2 (0,1)
Rheumatoid arthritis	1 (0,1)	1 (0,1)
General disorders and administration site conditions	25 (1,8)	2 (0,1)
Fatigue	12 (0,9)	0 (0)
Asthenia	9 (0,6)	0 (0)
Gastrointestinal disorders	18 (1,3)	3 (0,2)
Nausea	9 (0,6)	1 (0,1)
Diarrhoea	6 (0,4)	1 (0,1)
Dyspepsia	3 (0,2)	0 (0)
Abdominal pain	2 (0,1)	0 (0)
Vomiting	2 (0,1)	0 (0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	17 (1,2)	1 (0,1)
Rash	5 (0,4)	1 (0,1)
Alopecia	3 (0,2)	0 (0)
Rash maculo-papular	2 (0,1)	0 (0)

Tabelle 28: Häufige Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen) (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol N = 1409	Anastrozol oder Letrozol N = 1362
Hepatobiliary disorders	16 (1,1)	0 (0)
Hepatotoxicity	4 (0,3)	0 (0)
Hypertransaminasaemia	4 (0,3)	0 (0)
Hepatic cytolysis	2 (0,1)	0 (0)
Nervous system disorders	16 (1,1)	4 (0,3)
Headache	4 (0,3)	0 (0)
Cerebrovascular accident	3 (0,2)	0 (0)
Carpal tunnel syndrome	2 (0,1)	0 (0)
Migraine	2 (0,1)	0 (0)
Subarachnoid haemorrhage	2 (0,1)	0 (0)
Blood and lymphatic system disorders	15 (1,1)	0 (0)
Neutropenia	9 (0,6)	0 (0)
Anaemia	2 (0,1)	0 (0)
Leukopenia	2 (0,1)	0 (0)
Infections and infestations	15 (1,1)	3 (0,2)
COVID-19	5 (0,4)	1 (0,1)
COVID-19 pneumonia	3 (0,2)	0 (0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	15 (1,1)	11 (0,8)
Colon cancer	0 (0)	2 (0,1)
Papillary thyroid cancer	2 (0,1)	0 (0)
Acute myeloid leukaemia	1 (0,1)	1 (0,1)
Rectal adenocarcinoma	1 (0,1)	1 (0,1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	14 (1,0)	4 (0,3)
Pulmonary embolism	5 (0,4)	1 (0,1)
Pneumonitis	4 (0,3)	0 (0)
Dyspnoea	2 (0,1)	2 (0,1)
Metabolism and nutrition disorders	10 (0,7)	0 (0)
Hyperkalaemia	4 (0,3)	0 (0)
Hypomagnesaemia	4 (0,3)	0 (0)
Cardiac disorders	9 (0,6)	3 (0,2)
Acute myocardial infarction	2 (0,1)	0 (0)
Myocardial infarction,	1 (0,1)	1 (0,1)

Tabelle 28: Häufige Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol (Fragstellung 2: postmenopausale Frauen) (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol N = 1409	Anastrozol oder Letrozol N = 1362
Injury, poisoning and procedural complications	4 (0,3)	1 (0,1)
Psychiatric disorders	4 (0,3)	2 (0,1)
Anxiety	3 (0,2)	0 (0)
Eye disorders	3 (0,2)	1 (0,1)
Vascular disorders	3 (0,2)	1 (0,1)
Hypotension	2 (0,1)	0 (0)
Renal and urinary disorders	2 (0,1)	0 (0)
Chronic kidney disease	2 (0,1)	0 (0)
a. Abbruch einer Therapiekomponente; Ereignisse, die bei ≥ 2 Patientinnen (unabhängig von der Studienarmzugehörigkeit) aufgetreten sind b. MedDRA-Version 21.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		