

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ribociclib (Kisqali®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 4 C

*Adjuvante Kombinationstherapie mit einem Aromatasehemmer
bei Patientinnen und Patienten mit einem HR-positiven, HER2-
negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	12
Abkürzungsverzeichnis.....	34
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	39
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	40
4.2 Methodik	62
4.2.1 Fragestellung	62
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	65
4.2.3 Informationsbeschaffung	66
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	67
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	67
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	68
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	69
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	70
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	71
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	73
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	73
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	73
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	85
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	86
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	86
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	88
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	91
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	91
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	94
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	97
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	98
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	98
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	99
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	99
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	151
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	152
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	152
4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT	156
4.3.1.3.1.2 Invasiv-krankheitsfreies Überleben (iDFS) – RCT.....	161

4.3.1.3.1.3	Fernmetastasenfreies Überleben (DDFS) – RCT	167
4.3.1.3.1.4	Krankheitssymptomatik anhand der Symptomskala des EORTC QLQ-C30 – RCT	173
4.3.1.3.1.5	Krankheitssymptomatik anhand der Symptomskala des EORTC QLQ-BR23 – RCT.....	196
4.3.1.3.1.6	Krankheitssymptomatik anhand der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) – RCT	210
4.3.1.3.1.7	Gesundheitszustand anhand des EQ-5D-5L VAS – RCT	220
4.3.1.3.1.8	Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der Skala zur Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 – RCT	226
4.3.1.3.1.9	Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der Skala zur Lebensqualität des EORTC QLQ- BR23 – RCT.....	245
4.3.1.3.1.10	Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	258
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	274
4.3.1.3.2.1	Subgruppenanalysen zum Gesamtüberleben – RCT	299
4.3.1.3.2.2	Subgruppenanalyse zum invasiv-krankheitsfreien Überleben (iDFS) – RCT	299
4.3.1.3.2.3	Subgruppenanalyse zur Krankheitssymptomatik anhand der Symptomskala des EORTC QLQ-C30 – RCT	301
4.3.1.3.2.4	Subgruppenanalyse zur Krankheitssymptomatik anhand der Symptomskala des EORTC QLQ-BR23 – RCT	386
4.3.1.3.2.5	Subgruppenanalyse zur Krankheitssymptomatik anhand der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) – RCT	419
4.3.1.3.2.6	Subgruppenanalyse zum Gesundheitszustand anhand des EQ-5D-5L VAS – RCT.....	450
4.3.1.3.2.7	Subgruppenanalyse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der Skala zur Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 – RCT	466
4.3.1.3.2.8	Subgruppenanalyse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der Skala zur Lebensqualität des EORTC QLQ- BR23 – RCT	545
4.3.1.3.2.9	Subgruppenanalyse zu unerwünschten Ereignissen – RCT	566
4.3.1.3.2.10	Zusammenfassende Einordnung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen	576
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	577
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	578
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	578
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	578
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	578
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	579
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	579
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	582
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT..	582
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	582
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	582
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	583

4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	584
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	584
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	585
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	586
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	586
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	586
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	587
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	587
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	587
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	588
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	588
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	588
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	588
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	589
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	608
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	608
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	608
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	608
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	609
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	609
4.6	Referenzliste.....	610
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		618
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		622
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		624
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		626
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		669
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		695

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Überblick zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und vorhandenen Evidenz für die zugrundeliegende Nutzenbewertung	41
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens für Ribociclib	42
Tabelle 4-3: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse der RCT (Subpopulation postmenopausale Frauen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Morbidität.....	46
Tabelle 4-4: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse der RCT (Subpopulation prämenopausale Patientinnen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Morbidität.....	47
Tabelle 4-5: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse der RCT (Subpopulation prämenopausale Patientinnen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesundheitsbezogene Lebensqualität	49
Tabelle 4-6: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse der RCT (Subpopulation postmenopausale Frauen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Nebenwirkungen	50
Tabelle 4-7: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse der RCT (Subpopulation prämenopausale Patientinnen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Nebenwirkungen	51
Tabelle 4-8: Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib + ET gegenüber ET auf Ebene der untersuchten Endpunkte (postmenopausale Frauen A1).....	53
Tabelle 4-9: Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib + ET gegenüber ET auf Ebene der untersuchten Endpunkte (prämenopausale Patientinnen A2)	55
Tabelle 4-10: Überblick zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und vorhandenen Evidenz für die zugrundeliegende Nutzenbewertung	63
Tabelle 4-11: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens für Ribociclib.....	65
Tabelle 4-12: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Ribociclib	75
Tabelle 4-13: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	83
Tabelle 4-14: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-15: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94
Tabelle 4-16: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
Tabelle 4-17: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	98

Tabelle 4-18: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	99
Tabelle 4-19: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	101
Tabelle 4-20: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	104
Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulation (Subpopulation postmenopausale Frauen) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zuteilung der Patientinnen (FAS)	106
Tabelle 4-22: Charakterisierung der Studienpopulation (Subpopulation prämenopausale Frauen) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zuteilung der Patientinnen (FAS)	108
Tabelle 4-23: Charakterisierung der Studienpopulation (Subpopulation postmenopausale Frauen) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Demographie (FAS)	110
Tabelle 4-24: Charakterisierung der Studienpopulation (Subpopulation prämenopausale Frauen) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Demographie (FAS)	111
Tabelle 4-25: Charakterisierung der Studienpopulation (Subpopulation postmenopausale Frauen) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Charakteristika der Erkrankung zu Studienbeginn (FAS)	113
Tabelle 4-26: Charakterisierung der Studienpopulation (Subpopulation prämenopausale Frauen) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Charakteristika der Erkrankung zu Studienbeginn (FAS)	118
Tabelle 4-27: Charakterisierung der Studienpopulation (Subpopulation postmenopausale Frauen) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Behandlungs- und Beobachtungsdauer nach Endpunkt und Studienbehandlung (FAS)	123
Tabelle 4-28: Charakterisierung der Studienpopulation (Subpopulation prämenopausale Frauen) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Behandlungs- und Beobachtungsdauer nach Endpunkt und Studienbehandlung (FAS)	129
Tabelle 4-29: Charakterisierung der Studienpopulation (Subpopulation postmenopausale Frauen) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Behandlungs- und Beobachtungsdauer nach Endpunkt und Studienbehandlung (SAF)	135
Tabelle 4-30: Charakterisierung der Studienpopulation (Subpopulation prämenopausale Frauen) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Behandlungs- und Beobachtungsdauer nach Endpunkt und Studienbehandlung (SAF)	136
Tabelle 4-31: Charakterisierung der Studienpopulation (Subpopulation postmenopausale Frauen) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vorherige Krebstherapien (FAS) .	137
Tabelle 4-32: Charakterisierung der Studienpopulation (Subpopulation prämenopausale Frauen) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vorherige Krebstherapien (FAS) .	138
Tabelle 4-33: Charakterisierung der Studienpopulation (Subpopulation postmenopausale Frauen) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vorherige antineoplastische Medikation nach ATC-Klasse und bevorzugter Bezeichnung (FAS)	139
Tabelle 4-34: Charakterisierung der Studienpopulation (Subpopulation prämenopausale Frauen) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vorherige antineoplastische Medikation nach ATC-Klasse und bevorzugter Bezeichnung (FAS)	141

Tabelle 4-35: Charakterisierung der Studienpopulation (Subpopulation postmenopausale Frauen) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Krebstherapien nach der Behandlung (FAS).....	144
Tabelle 4-36: Charakterisierung der Studienpopulation (Subpopulation prämenopausale Frauen) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Krebstherapien nach der Behandlung (FAS).....	146
Tabelle 4-37: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	151
Tabelle 4-38: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	152
Tabelle 4-39: Operationalisierung von „Gesamtüberleben“	156
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesamtüberleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	156
Tabelle 4-41: Ergebnisse für „Gesamtüberleben – Zeit bis zum Ereignis Tod“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	157
Tabelle 4-42: Ergebnisse für „Gesamtüberleben – binäre Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	160
Tabelle 4-43: Operationalisierung von „iDFS“	161
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „iDFS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	162
Tabelle 4-45: Ergebnisse für „iDFS – Zeit bis zum ersten iDFS-Ereignis“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	162
Tabelle 4-46: Ergebnisse für „iDFS – binäre Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	166
Tabelle 4-47: Operationalisierung von „DDFS“	167
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „DDFS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	168
Tabelle 4-49: Ergebnisse für „DDFS – Zeit bis zu einem DDFS-Ereignis“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	168
Tabelle 4-50: Ergebnisse für „DDFS – binäre Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	171
Tabelle 4-51: Operationalisierung von „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“	173
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	174
Tabelle 4-53: Rücklaufquoten (Subpopulation postmenopausale Frauen) zum Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“	174
Tabelle 4-54: Rücklaufquoten (Subpopulation prämenopausale Frauen) zum Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“	175
Tabelle 4-55: Ergebnisse für „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) – Veränderung zur Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	176
Tabelle 4-56: Operationalisierung von „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23)“ ...	196

Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	197
Tabelle 4-58: Rücklaufquoten (Subpopulation postmenopausale Frauen) zum Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23)“	197
Tabelle 4-59: Rücklaufquoten (Subpopulation prämenopausale Frauen) zum Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23)“	198
Tabelle 4-60: Ergebnisse für „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23) – Veränderung zur Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	199
Tabelle 4-61: Operationalisierung von „Krankheitssymptomatik (HADS)“	210
Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Krankheitssymptomatik (HADS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	211
Tabelle 4-63: Rücklaufquoten (Subpopulation postmenopausale Frauen) zum Endpunkt „Krankheitssymptomatik (HADS)“	211
Tabelle 4-64: Rücklaufquoten (Subpopulation prämenopausale Frauen) zum Endpunkt „Krankheitssymptomatik (HADS)“	212
Tabelle 4-65: Ergebnisse für „Krankheitssymptomatik (HADS) – Veränderung zur Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	213
Tabelle 4-66: Operationalisierung von „Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)“	220
Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	221
Tabelle 4-68: Rücklaufquoten (Subpopulation postmenopausale Frauen) zum Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)“	221
Tabelle 4-69: Rücklaufquoten (Subpopulation prämenopausale Frauen) zum Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)“	222
Tabelle 4-70: Ergebnisse für „Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) – Veränderung zur Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	223
Tabelle 4-71: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“.....	226
Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	227
Tabelle 4-73: Rücklaufquoten (Subpopulation postmenopausale Frauen) zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“	228
Tabelle 4-74: Rücklaufquoten (Subpopulation prämenopausale Frauen) zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“	229
Tabelle 4-75: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) – Veränderung zur Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	230
Tabelle 4-76: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23)“	245
Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-BR23)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	246

Tabelle 4-78: Rücklaufquoten (Subpopulation postmenopausale Frauen) zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23)“	246
Tabelle 4-79: Rücklaufquoten (Subpopulation prämenopausale Frauen) zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23)“	247
Tabelle 4-80: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23) – Veränderung zur Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	248
Tabelle 4-81: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“	258
Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	259
Tabelle 4-83: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	260
Tabelle 4-84: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Myelosuppression)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	262
Tabelle 4-85: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Infektionen)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	265
Tabelle 4-86: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (hepatobiliäre Toxizität)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	266
Tabelle 4-87: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Verlängerung des QT-Intervalls)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	267
Tabelle 4-88: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Nierentoxizität)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	269
Tabelle 4-89: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Lungentoxizität)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	270
Tabelle 4-90: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Reproduktionstoxizität)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	271
Tabelle 4-91: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Zweiter Primärtumor)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	272
Tabelle 4-92 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (postmenopausale Frauen sowie prämenopausale Frauen)	276
Tabelle 4-93: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen der postmenopausalen Frauen (A1) je Endpunkt für die Studie NATALEE – Teil 1.....	279
Tabelle 4-94: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen der postmenopausalen Frauen (A1) je Endpunkt für die Studie NATALEE – Teil 2.....	282
Tabelle 4-95: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen der prämenopausalen Frauen (A2) je Endpunkt für die Studie NATALEE – Teil 1	286
Tabelle 4-96: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen der prämenopausalen Frauen (A2) je Endpunkt für die Studie NATALEE – Teil 2	289
Tabelle 4-97: Charakterisierung der Studienpopulation (Subpopulation postmenopausale Frauen) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Größe der Subgruppen.....	293
Tabelle 4-98: Charakterisierung der Studienpopulation (Subpopulation prämenopausale Frauen) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Größe der Subgruppen.....	296

Tabelle 4-99: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für „iDFS – Zeit bis zum ersten iDFS-Ereignis“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen).....	299
Tabelle 4-100: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) – Veränderung zur Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen).....	302
Tabelle 4-101: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) – Veränderung zur Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen).....	322
Tabelle 4-102: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23) – Veränderung zur Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen).....	387
Tabelle 4-103: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23) – Veränderung zur Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen).....	399
Tabelle 4-104: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für „Krankheitssymptomatik (HADS) – Veränderung zur Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen).....	420
Tabelle 4-105: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für „Krankheitssymptomatik (HADS) – Veränderung zur Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen).....	431
Tabelle 4-106: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für „Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) – Veränderung zur Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen).....	451
Tabelle 4-107: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für „Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) – Veränderung zur Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen).....	454
Tabelle 4-108: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) – Veränderung zur Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen).....	467
Tabelle 4-109: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) – Veränderung zur Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen).....	490
Tabelle 4-110: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23) – Veränderung zur Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen).....	546
Tabelle 4-111: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23) – Veränderung zur Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen).....	556
Tabelle 4-112: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für „Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen).....	567

Tabelle 4-113: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen).....	568
Tabelle 4-114: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für „Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen)	572
Tabelle 4-115: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen)	573
Tabelle 4-116: Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	577
Tabelle 4-117: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	579
Tabelle 4-118: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	579
Tabelle 4-119: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	580
Tabelle 4-120: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	580
Tabelle 4-121: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	581
Tabelle 4-122: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	583
Tabelle 4-123: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	584
Tabelle 4-124: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	584
Tabelle 4-125: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	585
Tabelle 4-126: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	587
Tabelle 4-127: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	587
Tabelle 4-128: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse der RCT (Subpopulation postmenopausale Frauen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Morbidität.....	594
Tabelle 4-129: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse der RCT (Subpopulation prämenopausale Patientinnen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Morbidität.....	594
Tabelle 4-130: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse der RCT (Subpopulation prämenopausale Patientinnen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesundheitsbezogene Lebensqualität	596
Tabelle 4-131: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse der RCT (Subpopulation postmenopausale Frauen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Nebenwirkungen	597

Tabelle 4-132: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse der RCT (Subpopulation prämenopausale Patientinnen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Nebenwirkungen	598
Tabelle 4-133: Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib + ET gegenüber ET auf Ebene der untersuchten Endpunkte (postmenopausale Frauen A1).....	600
Tabelle 4-134: Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib + ET gegenüber ET auf Ebene der untersuchten Endpunkte (prämenopausale Patientinnen A2)	602
Tabelle 4-135: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	608
Tabelle 4-136 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NATALEE.....	670
Tabelle 4-137 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NATALEE.....	696

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für "Gesamtüberleben – Zeit bis zum Ereignis Tod" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen)	158
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für "Gesamtüberleben – Zeit bis zum Ereignis Tod" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen) ..	159
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für "iDFS – Zeit bis zum ersten iDFS-Ereignis" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen).....	164
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für "iDFS – Zeit bis zum ersten iDFS-Ereignis" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen)	165
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für "DDFS – Zeit bis zu einem DDFS-Ereignis" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen).....	170
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für "DDFS – Zeit bis zu einem DDFS-Ereignis" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen)	171
Abbildung 8: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Fatigue)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen)	179
Abbildung 9: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Fatigue)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen) ..	180
Abbildung 10: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen).....	181
Abbildung 11: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen)	182
Abbildung 12: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Schmerzen)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen).....	183
Abbildung 13: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Schmerzen)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen)	184
Abbildung 14: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen).....	185
Abbildung 15: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen)	186
Abbildung 16: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen).....	187

Abbildung 17: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen)	188
Abbildung 18: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen).....	189
Abbildung 19: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen)	190
Abbildung 20: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Obstipation)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen).....	191
Abbildung 21: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Obstipation)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen)	192
Abbildung 22: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Diarrhö)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen).....	193
Abbildung 23: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Diarrhö)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen)	194
Abbildung 24: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Nebenwirkungen der systemischen Therapie)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen).....	201
Abbildung 25: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Nebenwirkungen der systemischen Therapie)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen).....	202
Abbildung 26: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Brustsymptome)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen).....	203
Abbildung 27: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Brustsymptome)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen)	204
Abbildung 28: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Armsymptome)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen).....	205
Abbildung 29: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Armsymptome)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen)	206
Abbildung 30: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Belastung durch Haarausfall)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen)	207

Abbildung 31: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Belastung durch Haarausfall)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen).....	208
Abbildung 32: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (HADS – Angstzustände)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen).....	215
Abbildung 33: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (HADS – Angstzustände)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen)	216
Abbildung 34: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (HADS – Depression)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen).....	217
Abbildung 35: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (HADS – Depression)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen)	218
Abbildung 36: Verlaufskurve für "Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen)	224
Abbildung 37: Verlaufskurve für "Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen)	225
Abbildung 38: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen).....	232
Abbildung 39: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen)	233
Abbildung 40: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – körperliche Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen)	234
Abbildung 41: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – körperliche Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen).....	235
Abbildung 42: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen).....	236
Abbildung 43: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen)	237
Abbildung 44: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – emotionale Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen)	238
Abbildung 45: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – emotionale Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen).....	239
Abbildung 46: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – kognitive Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen)	240

Abbildung 47: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – kognitive Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen).....	241
Abbildung 48: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – soziale Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen).....	242
Abbildung 49: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – soziale Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen)	243
Abbildung 50: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23 – Körperbild)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen).....	250
Abbildung 51: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23 – Körperbild)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen)	251
Abbildung 52: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23 – sexuelle Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen)	252
Abbildung 53: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23 – sexuelle Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen).....	253
Abbildung 54: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23 – sexueller Genuss)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen)	254
Abbildung 55: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23 – sexueller Genuss)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen).....	255
Abbildung 56: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23 – Zukunftsperspektive)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen)	256
Abbildung 57: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23 – Zukunftsperspektive)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen).....	257
Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurve für "iDFS – Zeit bis zum ersten iDFS-Ereignis" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppe Vorherige neoadjuvante Chemotherapie: Ja).....	300
Abbildung 59: Kaplan-Meier-Kurve für "iDFS – Zeit bis zum ersten iDFS-Ereignis" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppe Vorherige neoadjuvante Chemotherapie: Nein)	301
Abbildung 60: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Fatigue)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation: Stadium I/II)	305

Abbildung 61: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Fatigue)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation: Stadium III)	306
Abbildung 62: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Fatigue)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige Mastektomie: Ja)	307
Abbildung 63: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Fatigue)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige Mastektomie: Nein).....	308
Abbildung 64: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Schmerzen)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Histologischer Differenzierungsgrad zum Zeitpunkt der Operation: Grad 1)	309
Abbildung 65: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Schmerzen)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Histologischer Differenzierungsgrad zum Zeitpunkt der Operation: Grad 2)	310
Abbildung 66: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Schmerzen)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Histologischer Differenzierungsgrad zum Zeitpunkt der Operation: Grad 3)	311
Abbildung 67: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Schmerzen)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige Strahlentherapie: Ja).....	312
Abbildung 68: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Schmerzen)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige Strahlentherapie: Nein)	313
Abbildung 69: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Art des NSAI: Letrozol).....	314
Abbildung 70: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Art des NSAI: Anastrozol).....	315
Abbildung 71: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige Mastektomie: Ja)	316
Abbildung 72: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige Mastektomie: Nein).....	317
Abbildung 73: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Art des NSAI: Letrozol).....	318

Abbildung 74: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Art des NSAI: Anastrozol).....	319
Abbildung 75: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Obstipation)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige Mastektomie: Ja).....	320
Abbildung 76: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Obstipation)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige Mastektomie: Nein).....	321
Abbildung 77: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Fatigue)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Region: NA/WE/O)	330
Abbildung 78: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Fatigue)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Region: ROW)	331
Abbildung 79: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Fatigue)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation: Stadium I/II)	332
Abbildung 80: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Fatigue)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation: Stadium III).....	333
Abbildung 81: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Fatigue)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IA/IB/IIA).....	334
Abbildung 82: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Fatigue)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIB).....	335
Abbildung 83: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Fatigue)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIIA)	336
Abbildung 84: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Fatigue)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIIB)	337
Abbildung 85: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Fatigue)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIIC)	338
Abbildung 86: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Fatigue)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige Mastektomie: Ja).....	339
Abbildung 87: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Fatigue)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige Mastektomie: Nein)	340

Abbildung 88: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Region: NA/WE/O)	341
Abbildung 89: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Region: ROW)	342
Abbildung 90: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation: Stadium I/II)	343
Abbildung 91: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation: Stadium III)	344
Abbildung 92: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Schmerzen)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Region: NA/WE/O)	345
Abbildung 93: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Schmerzen)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Region: ROW)	346
Abbildung 94: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Schmerzen)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation: Stadium I/II)	347
Abbildung 95: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Schmerzen)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation: Stadium III)	348
Abbildung 96: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Schmerzen)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IA/IB/IIA)	349
Abbildung 97: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Schmerzen)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIB).....	350
Abbildung 98: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Schmerzen)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIIA)	351
Abbildung 99: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Schmerzen)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIIB)	352
Abbildung 100: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Schmerzen)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIIC)	353

Abbildung 101: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Schmerzen)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige endokrine Therapie: Ja)	354
Abbildung 102: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Schmerzen)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige endokrine Therapie: Nein).....	355
Abbildung 103: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Schmerzen)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige Mastektomie: Ja).....	356
Abbildung 104: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Schmerzen)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige Mastektomie: Nein)	357
Abbildung 105: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation: Stadium I/II)	358
Abbildung 106: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation: Stadium III)	359
Abbildung 107: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IA/IB/IIA)	360
Abbildung 108: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIB).....	361
Abbildung 109: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIIA)	362
Abbildung 110: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIIB)	363
Abbildung 111: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Region: NA/WE/O)	364
Abbildung 112: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Region: ROW)	365
Abbildung 113: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Geografische Region: Europa).....	366

Abbildung 114: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Geografische Region: Nordamerika/Australien)	367
Abbildung 115: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Geografische Region: Asien).....	368
Abbildung 116: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Geografische Region: Lateinamerika)	369
Abbildung 117: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation: Stadium I/II)	370
Abbildung 118: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation: Stadium III)	371
Abbildung 119: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Obstipation)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation: Stadium I/II)	372
Abbildung 120: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Obstipation)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation: Stadium III)	373
Abbildung 121: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Obstipation)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IA/IB/IIA)	374
Abbildung 122: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Obstipation)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIB).....	375
Abbildung 123: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Obstipation)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIIA)	376
Abbildung 124: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Obstipation)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIIB)	377
Abbildung 125: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Obstipation)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIIC)	378
Abbildung 126: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Obstipation)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige neo/adjuvante Chemotherapie: Ja).....	379

Abbildung 127: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Obstipation)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige neo/adjuvante Chemotherapie: Nein)	380
Abbildung 128: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Obstipation)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige Mastektomie: Ja).....	381
Abbildung 129: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Obstipation)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige Mastektomie: Nein)	382
Abbildung 130: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Diarrhö)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Abstammung: Asiatisch).....	383
Abbildung 131: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Diarrhö)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Abstammung: Nicht asiatisch).....	384
Abbildung 132: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Diarrhö)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige neo/adjuvante Chemotherapie: Ja).....	385
Abbildung 133: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Diarrhö)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige neo/adjuvante Chemotherapie: Nein)	386
Abbildung 134: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Nebenwirkungen der systemischen Therapie)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Altersgruppe 2 bei Randomisierung: < Median).....	389
Abbildung 135: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Nebenwirkungen der systemischen Therapie)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Altersgruppe 2 bei Randomisierung: ≥ Median).....	390
Abbildung 136: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Nebenwirkungen der systemischen Therapie)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Art des NSAI: Letrozol)	391
Abbildung 137: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Nebenwirkungen der systemischen Therapie)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Art des NSAI: Anastrozol)	392
Abbildung 138: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Brustsymptome)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Art des NSAI: Letrozol)	393
Abbildung 139: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Brustsymptome)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Art des NSAI: Anastrozol)	394

Abbildung 140: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Brustsymptome)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige Mastektomie: Ja).....	395
Abbildung 141: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Brustsymptome)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige Mastektomie: Nein).....	396
Abbildung 142: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Armsymptome)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige Strahlentherapie: Ja).....	397
Abbildung 143: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Armsymptome)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige Strahlentherapie: Nein)	398
Abbildung 144: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Nebenwirkungen der systemischen Therapie)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Region: NA/WE/O)	402
Abbildung 145: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Nebenwirkungen der systemischen Therapie)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Region: ROW)	403
Abbildung 146: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Nebenwirkungen der systemischen Therapie)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation: Stadium I/II)	404
Abbildung 147: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Nebenwirkungen der systemischen Therapie)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation: Stadium III)	405
Abbildung 148: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Nebenwirkungen der systemischen Therapie)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IA/IB/IIA).....	406
Abbildung 149: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Nebenwirkungen der systemischen Therapie)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIB)	407
Abbildung 150: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Nebenwirkungen der systemischen Therapie)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIIA).....	408
Abbildung 151: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Nebenwirkungen der systemischen Therapie)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIIB).....	409
Abbildung 152: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Nebenwirkungen der systemischen Therapie)" aus RCT mit dem zu bewertenden	

Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIC).....	410
Abbildung 153: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Brustsymptome)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation: Stadium I/II)	411
Abbildung 154: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Brustsymptome)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation: Stadium III)	412
Abbildung 155: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Brustsymptome)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IA/IB/IIA).....	413
Abbildung 156: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Brustsymptome)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIB).....	414
Abbildung 157: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Brustsymptome)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIIA).....	415
Abbildung 158: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Brustsymptome)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIIB)	416
Abbildung 159: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Brustsymptome)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIC)	417
Abbildung 160: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Brustsymptome)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige Strahlentherapie: Ja)	418
Abbildung 161: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Brustsymptome)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige Strahlentherapie: Nein).....	419
Abbildung 162: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (HADS – Angst)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Altersgruppe 2 bei Randomisierung: < Median)	422
Abbildung 163: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (HADS – Angst)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Altersgruppe 2 bei Randomisierung: ≥ Median)	423
Abbildung 164: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (HADS – Depression)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Altersgruppe 2 bei Randomisierung: < Median)	424
Abbildung 165: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (HADS – Depression)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Altersgruppe 2 bei Randomisierung: ≥ Median)	425

Abbildung 166: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (HADS – Depression)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Histologischer Subtyp: Duktal).....	426
Abbildung 167: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (HADS – Depression)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Histologischer Subtyp: Lobulär).....	427
Abbildung 168: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (HADS – Depression)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Histologischer Subtyp: Sonstige).....	428
Abbildung 169: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (HADS – Depression)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige endokrine Therapie: Ja)	429
Abbildung 170: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (HADS – Depression)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige endokrine Therapie: Nein)	430
Abbildung 171: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (HADS – Angst)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Region: NA/WE/O)	434
Abbildung 172: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (HADS – Angst)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Region: ROW)	435
Abbildung 173: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (HADS – Angst)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation: Stadium I/II).....	436
Abbildung 174: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (HADS – Angst)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation: Stadium III).....	437
Abbildung 175: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (HADS – Angst)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IA/IB/IIA)	438
Abbildung 176: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (HADS – Angst)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIB).....	439
Abbildung 177: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (HADS – Angst)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIIA)	440
Abbildung 178: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (HADS – Angst)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIIB)	441
Abbildung 179: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (HADS – Angst)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIIC)	442

Abbildung 180: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (HADS – Angst)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Nodalstatus: N0)	443
Abbildung 181: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (HADS – Angst)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Nodalstatus: N1-N3)	444
Abbildung 182: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (HADS – Angst)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige Mastektomie: Ja).....	445
Abbildung 183: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (HADS – Angst)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige Mastektomie: Nein)	446
Abbildung 184: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (HADS – Depression)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation: Stadium I/II).....	447
Abbildung 185: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (HADS – Depression)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation: Stadium III).....	448
Abbildung 186: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (HADS – Depression)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige Mastektomie: Ja).....	449
Abbildung 187: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (HADS – Depression)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige Mastektomie: Nein)	450
Abbildung 188: Verlaufskurve für "Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Altersgruppe 2 bei Randomisierung: < Median).....	452
Abbildung 189: Verlaufskurve für "Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Altersgruppe 2 bei Randomisierung: ≥ Median).....	453
Abbildung 190: Verlaufskurve für "Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation: Stadium I/II).....	456
Abbildung 191: Verlaufskurve für "Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation: Stadium III)	457
Abbildung 192: Verlaufskurve für "Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IA/IB/IIA)	458
Abbildung 193: Verlaufskurve für "Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIB).....	459

Abbildung 194: Verlaufskurve für "Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIIA)	460
Abbildung 195: Verlaufskurve für "Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIIB).....	461
Abbildung 196: Verlaufskurve für "Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIIC).....	462
Abbildung 197: Verlaufskurve für "Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Nodalstatus: N0).....	463
Abbildung 198: Verlaufskurve für "Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Nodalstatus: N1-N3)	464
Abbildung 199: Verlaufskurve für "Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige Mastektomie: Ja)	465
Abbildung 200: Verlaufskurve für "Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige Mastektomie: Nein).....	466
Abbildung 201: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Altersgruppe 2 bei Randomisierung: < Median).....	470
Abbildung 202: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Altersgruppe 2 bei Randomisierung: ≥ Median).....	471
Abbildung 203: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – körperliche Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige endokrine Therapie: Ja) ...	472
Abbildung 204: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – körperliche Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige endokrine Therapie: Nein).....	473
Abbildung 205: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – emotionale Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Altersgruppe 2 bei Randomisierung: < Median)	474
Abbildung 206: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – emotionale Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Altersgruppe 2 bei Randomisierung: ≥ Median)	475

Abbildung 207: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – emotionale Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation: Stadium I/II).....	476
Abbildung 208: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – emotionale Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation: Stadium III).....	477
Abbildung 209: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – kognitive Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Altersgruppe 2 bei Randomisierung: < Median)	478
Abbildung 210: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – kognitive Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Altersgruppe 2 bei Randomisierung: ≥ Median)	479
Abbildung 211: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – kognitive Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation: Stadium I/II).....	480
Abbildung 212: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – kognitive Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation: Stadium III).....	481
Abbildung 213: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – kognitive Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Art des NSAI: Letrozol)	482
Abbildung 214: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – kognitive Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Art des NSAI: Anastrozol)	483
Abbildung 215: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – kognitive Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe vorherige neoadjuvante Chemotherapie: Ja).....	484
Abbildung 216: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – kognitive Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe vorherige neoadjuvante Chemotherapie: Nein)	485
Abbildung 217: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – kognitive Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige Mastektomie: Ja)	486
Abbildung 218: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – kognitive Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige Mastektomie: Nein)	487

Abbildung 219: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – soziale Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Ki67-Status aus dem Operationspräparat: Ki67 ≤ 20).....	488
Abbildung 220: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – soziale Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Ki67-Status aus dem Operationspräparat: Ki67 > 20).....	489
Abbildung 221: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation: Stadium I/II).....	497
Abbildung 222: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation: Stadium III).....	498
Abbildung 223: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IA/IB/IIA).....	499
Abbildung 224: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIB).....	500
Abbildung 225: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIIA).....	501
Abbildung 226: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIIB).....	502
Abbildung 227: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIIC).....	503
Abbildung 228: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Nodalstatus: N0).....	504
Abbildung 229: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Nodalstatus: N1-N3).....	505

Abbildung 230: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige Mastektomie: Ja)	506
Abbildung 231: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige Mastektomie: Nein).....	507
Abbildung 232: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Körperliche Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Region: NA/WE/O).....	508
Abbildung 233: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Körperliche Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Region: ROW)	509
Abbildung 234: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Körperliche Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation: Stadium I/II).....	510
Abbildung 235: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Körperliche Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation: Stadium III).....	511
Abbildung 236: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Region: NA/WE/O)	512
Abbildung 237: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Region: ROW)	513
Abbildung 238: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation: Stadium I/II)	514
Abbildung 239: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation: Stadium III)	515
Abbildung 240: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IA/IB/IIA)	516
Abbildung 241: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIB).....	517

Abbildung 242: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIIA)	518
Abbildung 243: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIIB)	519
Abbildung 244: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIIC)	520
Abbildung 245: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Art des NSAI: Letrozol)	521
Abbildung 246: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Art des NSAI: Anastrozol)	522
Abbildung 247: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige Mastektomie: Ja).....	523
Abbildung 248: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige Mastektomie: Nein)	524
Abbildung 249: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Region: NA/WE/O).....	525
Abbildung 250: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Region: ROW)	526
Abbildung 251: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IA/IB/IIA)	527
Abbildung 252: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIB).....	528
Abbildung 253: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIIA)	529
Abbildung 254: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIIB).....	530
Abbildung 255: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIIC).....	531

Abbildung 256: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Nodalstatus: N0).....	532
Abbildung 257: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige Mastektomie: Ja).....	533
Abbildung 258: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige Mastektomie: Nein)	534
Abbildung 259: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation: Stadium I/II).....	535
Abbildung 260: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation: Stadium III).....	536
Abbildung 261: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IA/IB/IIA)	537
Abbildung 262: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIB).....	538
Abbildung 263: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIIA)	539
Abbildung 264: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIIB).....	540
Abbildung 265: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIIC).....	541
Abbildung 266: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Nodalstatus: N0).....	542
Abbildung 267: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Nodalstatus: N1-N3)	543
Abbildung 268: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige Mastektomie: Ja).....	544

Abbildung 269: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige Mastektomie: Nein)	545
Abbildung 270: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23 – sexuelle Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe BMI bei der Screening-Visite: ≥ 25)	548
Abbildung 271: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23 – sexuelle Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe BMI bei der Screening-Visite: < 25)	549
Abbildung 272: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23 – sexuelle Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige neoadjuvante Chemotherapie: Ja).....	550
Abbildung 273: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23 – sexuelle Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige neoadjuvante Chemotherapie: Nein)	551
Abbildung 274: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23 – sexuelle Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige Mastektomie: Ja)	552
Abbildung 275: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23 – sexuelle Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige Mastektomie: Nein).....	553
Abbildung 276: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23 – sexueller Genuss)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe BMI bei der Screening-Visite: ≥ 25)	554
Abbildung 277: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23 – sexueller Genuss)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe BMI bei der Screening-Visite: < 25)	555
Abbildung 278: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23 – Sexuelle Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Histologischer Differenzierungsgrad zum Zeitpunkt der Operation: Grad 1).....	558
Abbildung 279: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23 – Sexuelle Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Histologischer Differenzierungsgrad zum Zeitpunkt der Operation: Grad 2).....	559
Abbildung 280: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23 – Sexuelle Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Histologischer Differenzierungsgrad zum Zeitpunkt der Operation: Grad 3).....	560
Abbildung 281: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23 – Zukunftsperspektive)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	

(Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation: Stadium I/II).....	561
Abbildung 282: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23 – Zukunftsperspektive)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation: Stadium III).....	562
Abbildung 283: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23 – Zukunftsperspektive)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Nodalstatus: N0).....	563
Abbildung 284: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23 – Zukunftsperspektive)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Nodalstatus: N1-N3)	564
Abbildung 285: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23 – Zukunftsperspektive)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige Mastektomie: Ja).....	565
Abbildung 286: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23 – Zukunftsperspektive)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige Mastektomie: Nein)	566
Abbildung 287: Patientenfluss in der Studie NATALEE	694

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADP	Adenosindiphosphat
AESI	<i>Adverse Events of Special Interest</i> , dt.: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
AGO	Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
ALND	<i>axillary lymph node dissection</i> , dt.: axilläre Lymphknotendissektion
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Classification</i> , dt.: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
β-hCG	β-Untereinheit des humanen Choriongonadotropin
BCRP	<i>Breast Cancer Resistance Protein</i>
BMI	<i>Body Mass Index</i>
bzw.	beziehungsweise
CD	<i>Cluster of differentiation</i>
CDK	Cyclin-abhängige Kinase
CMQs	<i>Customised MedDRA Queries</i>
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CSR	<i>Clinical Study Report</i> , dt.: Studienbericht
ct	<i>Circulating tumor</i> (im Zusammenhang mit DNA oder RNA)
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CYP3A4/5	Cytochrom P450 3A4/5
DCIS	duktales Carcinoma <i>in situ</i>
DDFS	<i>distant disease-free survival</i> , dt.: fernmetastasenfreies Überleben
d. h.	das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DNA	<i>deoxyribonucleic acid</i> , dt.: Desoxyribonukleinsäure
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
eCRF	<i>Electronic case report form</i> , dt.: elektronischer Prüfbogen
EG	Europäische Gemeinschaft

EGFR	<i>Epidermal growth factor receptor, dt.: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor</i>
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EORTC QLQ-BR23	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23</i>
EORTC QLQ-C30	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30</i>
EQ-5D-5L	<i>European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level</i>
ER	<i>estrogen receptor, dt.: Östrogenrezeptor</i>
ET	endokrine Therapie
etc.	<i>et cetera</i>
EU	Europäische Union
EU-CTR	<i>EU Clinical Trials Register</i>
EudraCT	<i>European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database</i>
FAS	<i>Full Analysis Set</i>
FSH	Follikel-stimulierendes Hormon
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	<i>Good Clinical Practice</i>
ggf.	gegebenenfalls
GnRH	<i>Gonadotropin-Releasing Hormone</i>
HADS	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>
HER2	humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2
HR	Hormonrezeptor
HR	<i>Hazard Ratio</i>
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
i+	morphologischer Nachweis von isolierten Tumorzellen
ICH	<i>International Conference on Harmonization</i>
iDFS	<i>invasive disease-free survival, dt.: invasiv-krankheitsfreies Überleben</i>
IHC	immunhistochemisch
ILD	<i>interstitial lung disease, dt.: interstitielle Lungenerkrankung</i>
INR	<i>International normalized ratio</i>

IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	<i>Interactive Response Technology</i>
ITT	<i>Intention to treat</i>
IWRS	<i>Interactive Web Response Systems</i>
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
Ki67	Kiel-Antigen Nr. 67
LHRH	<i>Luteinising Hormone-Releasing Hormone</i>
LRRFS	<i>loco-regional recurrence-free survival</i> , dt.: lokoregionales rezidivfreies Überleben
MATE1	<i>multidrug and toxin extrusion 1</i>
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
mg	Milligramm
mi	Mikrometastasen
ml	Milliliter
MMRM	<i>Mixed effect Model Repeat Measurement</i> , dt.: gemischtes lineares Modell
mol+	nichtmorphologischer Nachweis von isolierten Tumorzellen
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
mTOR	<i>mammalian Target of Rapamycin</i>
N	Nodalstatus
N	Anzahl der Patientinnen gesamt
n	Anzahl der Patientinnen (mit Ereignis)
N'	Anzahl der Patientinnen in der Analyse
NA/WE/O	Nordamerika+Westeuropa+Ozeanien
n.b.	nicht berechenbar
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NCT	<i>U.S. National Clinical Trial</i>
n.d.	nicht durchführbar
NMQs	<i>Novartis MedDRA Queries</i>
NSAI	nichtsteroidale Aromatasehemmer
OCT2	<i>Organic Cation Transporter 2</i>

OR	<i>Odds Ratio</i>
OS	<i>overall survival</i> , dt.: Gesamtüberleben
PAS	<i>Pharmacokinetics Analysis Set</i>
PD	<i>programmed cell death protein</i>
PD-L	<i>programmed death-ligand</i>
PI3K	Phosphatidylinositol-3-kinase
PPS	<i>Per-Protocol Set</i>
PR	Progesteronrezeptor
PRO	<i>patient reported outcome</i> , dt.: patientenberichteter Endpunkt
PT	<i>Preferred Terms</i> nach MedDRA
QoL	<i>Quality of Life</i> , dt.: Lebensqualität
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i> , dt.: randomisierte kontrollierte Studie
RD	Risikodifferenz
RFS	<i>recurrence-free survival</i> ; dt.: rezidivfreies Überleben
RNA	<i>ribonucleic acid</i> , dt.: Ribonukleinsäure
RR	Relatives Risiko
ROW	Rest der Welt
SAF	<i>Safety set</i>
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	<i>standard deviation</i> , dt.: Standardabweichung
SE	<i>standard error</i> , dt.: Standardfehler
SGB	Sozialgesetzbuch
SLN	<i>sentinel lymph node</i> , dt.: Sentinel-Lymphknoten
SMQs	<i>Standardised MedDRA Queries</i>
SOC	<i>System Organ Class</i> nach MedDRA
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STEEP	<i>Standardized Definitions for Efficacy End Points</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
T	Tumorkategorie
Tis	Carcinoma in situ
TNM	Tumor-Node-Metastasis

Top1	Topoisomerase 1
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
u. a.	unter anderem
UE	unerwünschtes Ereignis
ULN	<i>upper limit normal</i>
VAS	visuelle Analogskala
VEGF	<i>vascular endothelial growth factor</i> , dt.: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
VEGFR	VEGF-Rezeptor
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	<i>World Health Organization</i>
z. B.	zum Beispiel

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

Aufgrund des Anwendungsgebiets, das vor allem Frauen umfasst, wird zur besseren Lesbarkeit der Texte bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern in der Regel die weibliche Form verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter und implizieren keinesfalls eine Präferenz oder Wertung.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Mit dem vorliegenden Dossier wird der medizinische Zusatznutzen von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer als adjuvante Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bewertet.

Der medizinische Nutzen gilt mit der Zulassung durch die Europäische Kommission als belegt.

Im Rahmen einer Beratung unterteilte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die für das Anwendungsgebiet definierte Zielpopulation in drei Subpopulationen: postmenopausale Frauen (A1), prämenopausale Frauen (A2) und Männer (A3) [1].

Für die Subpopulation der **postmenopausalen Frauen (A1)** bestimmte der G-BA im Rahmen der Beratung die nachfolgend gelistete zweckmäßige Vergleichstherapie [1]:

- **Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol) allein**, ggf. Tamoxifen falls Aromataseinhibitoren nicht geeignet sind,
oder
- Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Exemestan) in Sequenz nach Tamoxifen.

Zur Beantwortung der Fragestellung wird aufgrund der vorhandenen Evidenz ein **Aromatasehemmer (Anastrozol oder Letrozol) allein**, im weiteren Dossier abgekürzt als ET (endokrine Therapie), als zweckmäßige Vergleichstherapie zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer für die Subpopulation postmenopausale Frauen (A1) herangezogen.

Für die Subpopulation der **prämenopausalen Frauen (A2)** bestimmte der G-BA im Rahmen der Beratung die nachfolgend gelistete zweckmäßige Vergleichstherapie [1]:

- Tamoxifen, ggf. zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion

Aufgrund einer Weiterentwicklung der medizinischen Erkenntnisse (siehe Modul 3 Abschnitt 3.1.2) sind für prämenopausale Frauen neben Tamoxifen (ggf. zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion) die Aromatasehemmer Anastrozol, Letrozol und Exemestan in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion (z. B. durch Gabe eines *Gonadotropin-Releasing Hormone* (GnRH)-Analogons) als gleichwertige zweckmäßige Vergleichstherapie zu benennen.

Zur Beantwortung der Fragestellung wird ein **Aromatasehemmer (Anastrozol oder Letrozol)**, im weiteren Dossier abgekürzt als ET, in Kombination mit dem **GnRH-Analogon Goserelin** zur Ausschaltung der Ovarialfunktion als zweckmäßige Vergleichstherapie zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer für die Subpopulation prämenopausale Frauen (A2) herangezogen.

Für die Subpopulation der **Männer (A3)** wurde Tamoxifen als zweckmäßige Vergleichstherapie durch den G-BA benannt [1]. Für diese Subpopulation liegen keine bewertungsrelevanten Daten zum Vergleich mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Tabelle 4-1: Überblick zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und vorhandenen Evidenz für die zugrundeliegende Nutzenbewertung

Zu bewertende Subpopulationen	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Vorhandene Evidenz
Postmenopausale Frauen (A1)	<ul style="list-style-type: none"> - Ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol) allein, ggf. Tamoxifen (falls Aromataseinhibitoren nicht geeignet sind) <li style="text-align: center;"><i>oder</i> - ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Exemestan) in Sequenz nach Tamoxifen^a 	RCT gegen Letrozol oder Anastrozol (NATALEE)
Prämenopausale Frauen (A2)	<ul style="list-style-type: none"> - Tamoxifen (ggf. zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion) <li style="text-align: center;"><i>oder</i> - Ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol oder Exemestan), zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion^b 	RCT gegen Letrozol oder Anastrozol (in Kombination mit dem GnRH-Analogen Goserelin zur Ausschaltung der Ovarialfunktion) (NATALEE)
Männer (A3)	<ul style="list-style-type: none"> - Tamoxifen^a 	Keine
<p>a: Vom G-BA für Ribociclib festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie [1] b: Vom G-BA für Ribociclib festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie [1], erweitert um Aromataseinhibitoren in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion (Herleitung siehe Modul 3 Abschnitt 3.1.2)</p> <p>RCT: randomized controlled trial, randomisierte kontrollierte Studie</p>		

Gegenstand des Dossiers sind die Subpopulation der **postmenopausalen Frauen (A1)** sowie die Subpopulation der **prämenopausalen Frauen (A2)**.

Datenquellen

Die Beantwortung der Fragestellung erfolgt für die Subpopulationen A1 und A2 auf Basis von patientenrelevanten Endpunkten zu *Mortalität*, *Morbidität*, *gesundheitsbezogener Lebensqualität* und *Nebenwirkungen*. Grundlage ist die Evidenz der randomisierten kontrollierten Studie (RCT) NATALEE (CLEE011O12301C, EudraCT-Nr: 2018-002998-21).

Zusätzlich wurden eine bibliografische Literaturrecherche, eine umfassende Suche in öffentlichen Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken und eine Suche auf der Internetseite des G-BA vorgenommen. Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien identifiziert.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens wurden Studien nach den folgenden Kriterien ausgewählt:

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens für Ribociclib

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	Patientinnen und Patienten mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko, die für eine adjuvante Therapie in Frage kommen	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
Intervention	Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer (ggf. zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion) (in der zugelassenen Dosierung)	Intervention abweichend (A2)
Vergleichstherapie	<p><u>Für postmenopausale Frauen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol) allein, ggf. Tamoxifen, falls Aromatasehemmer nicht geeignet sind, oder - ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Exemestan) in Sequenz nach Tamoxifen <p><u>Für prämenopausale Frauen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Tamoxifen, ggf. zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion oder - ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol oder Exemestan), zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion <p><u>Für Männer:</u></p> <p>Tamoxifen</p>	Andere Vergleichstherapien, andere Kombinationen (A3)
Endpunkte	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts in den Dimensionen: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Mortalität</i> • <i>Morbidität</i> • <i>Lebensqualität</i> • <i>Nebenwirkungen</i> 	Studien ohne Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt (A4)
Studientypen	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT); Meta-Analysen von RCT	Andere Studientypen als RCT (Tierexperimentelle Studien, In-vitro-Untersuchungen, Einzelfallberichte (Case Reports), gesundheitsökonomische oder

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
		andere biomathematische Modellrechnungen etc.) (A5)
Studiendauer	Keine Einschränkung	
Dokumentationstyp	Vollpublikationen, Ergebnisse aus Studienregistern, wenn Synopsen oder Studienberichte verfügbar	Studien, für die weder eine Volltextpublikation noch ein Studienbericht oder ein ausführlicher Ergebnisbericht in einem Studienregister verfügbar sind oder für die noch keine Ergebnisse vorliegen, sowie Sekundärpublikation ohne neue Daten, Review, Comment, Konferenzabstract, Survey, Note, Editorial, Letter, Erratum, News Studienregistereinträge, die bereits im Rahmen der Studienregistersuche identifiziert wurden (A7)

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

Das Verzerrungspotenzial der für die Bewertung identifizierten und herangezogenen Studie NATALEE wurde anhand von endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Aspekten beurteilt. Details zum Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene sind den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zu entnehmen.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studie erfolgte anhand der durch das CONSORT-Statement vorgegebenen Standards. Ausführliche Informationen zu den Items 2b bis 14 wurden dem Studienprotokoll bzw. dem Studienbericht entnommen und sind zusammen mit der Darstellung des Patientenflusses (Flow-Chart) in Anhang 4-F dokumentiert.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Der medizinische Nutzen von Ribociclib (Kisqali®) in Kombination mit einem Aromatasehemmer als adjuvante Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit einem HR-positiven, HER2-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko, gilt mit der Zulassung durch die Europäische Kommission als belegt.

Der medizinische Zusatznutzen der Subpopulation der postmenopausalen Patientinnen (A1) wurde im direkten Vergleich zur vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Anastrozol oder Letrozol) anhand der randomisierten kontrollierten Studie NATALEE bewertet.

Der medizinische Zusatznutzen der Subpopulation der prämenopausalen Patientinnen (A2) wurde im direkten Vergleich zu einem Aromatasehemmer (Anastrozol oder Letrozol) in Kombination mit Goserelin anhand der randomisierten kontrollierten Studie NATALEE bewertet.

Die Studie NATALEE ist hinsichtlich der Studienpopulation, Fallzahl, Studiendauer, Art der Intervention und der Wahl der Endpunkte relevant für die Bewertung des Zusatznutzens. Das Verzerrungspotenzial ist auf Studienebene niedrig, die Studienqualität somit hoch. Das Verzerrungspotenzial der Endpunkte Gesamtüberleben, invasiv-krankheitsfreies Überleben, fernmetastasenfreies Überleben und Nebenwirkungen wird als „niedrig“ eingestuft, weshalb eine hohe qualitative Ergebnissicherheit gewährleistet wird und die Aussagesicherheit für diese Endpunkte als Hinweis bewertet werden kann. Das Verzerrungspotenzial der patientenberichteten Endpunkte, die anhand des EORTC QLQ-C30, des EORTC QLQ-BR23, des EQ-5D-5L und der HADS erhoben wurden, ist aufgrund der fehlenden Verblindung als „hoch“ zu bewerten, weshalb die qualitative Ergebnissicherheit dieser Endpunkte als „mäßig“ einzustufen ist und die Aussagesicherheit für diese Endpunkte als Anhaltspunkt zu bewerten ist. In der Gesamtschau liefern die im Dossier dargestellten Ergebnisse der Studie NATALEE eine mäßige bis hohe Aussagekraft und sind für eine valide Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens von Ribociclib im hier relevanten Anwendungsgebiet geeignet.

Die im Dossier dargelegten Analysen basieren auf dem Datenschnitt vom 29.04.2024. Zum Zeitpunkt dieses Datenschnitts hatten alle Patientinnen die Behandlung mit Ribociclib über eine Dauer von drei Jahren gemäß Studienprotokoll abgeschlossen oder zuvor abgesetzt. Dieser Datenschnitt wurde ebenfalls bei anderen Health Technology Assessment (HTA)-Instituten für die Bewertung eingereicht.

Ergebnisse zur Mortalität

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens (Zeit bis zum Ereignis Tod, Anteil der Patientinnen mit Ereignis Tod) zeigten sich für die Subpopulation der **postmenopausalen Patientinnen** keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen (HR = 0,94; 95%-KI [0,68; 1,30]; p = 0,724 bzw. RR = 0,99; 95%-KI [0,72; 1,35]; p = 0,938).

Für die **prämenopausalen Patientinnen** ergab sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten des Interventionsarms in Hinblick auf die Zeit bis zum Ereignis Tod (HR = 0,63; 95%-KI [0,40; 1,00]; p = 0,049). Hinsichtlich des Anteils der Patientinnen mit Ereignis Tod ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (RR = 0,68; 95%-KI [0,43; 1,05]; p = 0,082).

Ergebnisse zur Morbidität

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen zeigten sich in folgenden Endpunkten:

- **Invasiv-krankheitsfreies Überleben (invasive disease-free survival, iDFS)**

Die Zeit bis zum ersten iDFS-Ereignis (lokales Brustkrebsrezidiv, regionäres invasives Brustkrebsrezidiv, kontralateraler invasiver Brustkrebs, Fernrezidiv, sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs), Tod (jegliche Ursache)) war bei den **postmenopausalen Patientinnen** im Interventionsarm gegenüber dem Vergleichsarm signifikant verlängert (HR = 0,75; 95%-KI [0,61; 0,92]; p = 0,005). Hinsichtlich des Anteils der Patientinnen mit iDFS-Ereignis ergaben sich ebenfalls signifikante Unterschiede zu Gunsten des Interventionsarms (RR = 0,81; 95%-KI [0,67; 0,98]; p = 0,027).

In der **prämenopausalen Subpopulation** war bei den Patientinnen des Interventionsarms ebenfalls sowohl die Zeit bis zum ersten iDFS-Ereignis statistisch signifikant verlängert (HR = 0,67; 95%-KI [0,52; 0,87]; p = 0,002) als auch der Anteil der Patientinnen mit iDFS-Ereignis signifikant reduziert (RR = 0,73; 95%-KI [0,57; 0,93]; p = 0,012).

- **fernmetastasenfreies Überleben (distant disease-free survival, DDFS)**

Die Zeit bis zum ersten DDFS-Ereignis (Fernrezidiv, Tod (jegliche Ursache), sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs)) war bei den **postmenopausalen Patientinnen** im Interventionsarm gegenüber dem Vergleichsarm signifikant verlängert (HR = 0,76; 95%-KI [0,61; 0,94]; p = 0,012). Hinsichtlich des Anteils der Patientinnen mit DDFS-Ereignis ergaben sich ebenfalls signifikante Unterschiede zu Gunsten des Interventionsarms (RR = 0,82; 95%-KI [0,67; 1,00]; p = 0,046).

In der **prämenopausalen Subpopulation** war bei den Patientinnen des Interventionsarms sowohl die Zeit bis zum ersten DDFS-Ereignis statistisch signifikant verlängert (HR = 0,65; 95%-KI [0,50; 0,86]; p = 0,002) als auch der Anteil der Patientinnen mit DDFS-Ereignis signifikant reduziert (RR = 0,71; 95%-KI [0,55; 0,93]; p = 0,011).

- **Krankheitssymptomatik**

Im Hinblick auf die Krankheitssymptomatik zeigten sich in der Subpopulation der **postmenopausalen Patientinnen** beim European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) statistisch signifikante Unterschiede zu Gunsten des Interventionsarms in der Symptomskala „Schmerzen“ (Mittelwertdifferenz = -1,52; 95%-KI [-2,82; -0,21]; p = 0,022) und statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten des Interventionsarms in der Symptomskala „Übelkeit und Erbrechen“ (Mittelwertdifferenz = 0,88; 95%-KI [0,33; 1,44]; p = 0,002) sowie beim Einzel-Item „Obstipation“ (Mittelwertdifferenz = 2,78; 95%-KI [1,57; 3,98]; p < 0,001).

Beim European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23 (EORTC QLQ-BR23) ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten des Interventionsarms in der Symptomskala „Nebenwirkungen der systemischen Therapie“ (Mittelwertdifferenz = 1,22; 95%-KI

[0,37; 2,07]; $p = 0,005$) und beim Einzelsymptom „Belastung durch Haarausfall“ (Mittelwertdifferenz = 4,75; 95%-KI [1,11; 8,38]; $p = 0,011$).

Eine klinische Relevanz der beobachteten Effekte lässt sich jedoch für die Subpopulation der postmenopausalen Patientinnen nicht ableiten, da die Irrelevanzschwelle für keine der Skalen überschritten wurde (Hedges' g [95%-KI]: „Schmerzen“ -0,09 [-0,17; -0,01]; „Übelkeit und Erbrechen“ 0,12 [0,05; 0,20]; „Obstipation“ 0,18 [0,10; 0,26]; „Nebenwirkungen der systemischen Therapie“ 0,11 [0,03; 0,19]; „Belastung durch Haarausfall“ 0,19 [0,05; 0,34]).

Im Hinblick auf die Krankheitssymptomatik zeigten sich in der Subpopulation der **prämenopausalen Patientinnen** beim EORTC QLQ-C30 statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten des Interventionsarms in den Symptomskalen „Fatigue“ (Mittelwertdifferenz = 2,81; 95%-KI [1,40; 4,21]; $p < 0,001$) und „Übelkeit und Erbrechen“ (Mittelwertdifferenz = 1,02; 95%-KI [0,39; 1,66]; $p = 0,002$) sowie beim Einzel-Item „Obstipation“ (Mittelwertdifferenz = 1,54; 95%-KI [0,16; 2,93]; $p = 0,029$). Beim EORTC QLQ-BR23 ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten des Interventionsarms in den Symptomskalen „Nebenwirkungen der systemischen Therapie“ (Mittelwertdifferenz = 2,52; 95%-KI [1,53; 3,52]; $p < 0,001$), „Brustsymptome“ (Mittelwertdifferenz = 1,01; 95%-KI [0,04; 1,99]; $p = 0,041$) und „Armsymptome“ (Mittelwertdifferenz = 1,78; 95%-KI [0,54; 3,03]; $p = 0,005$).

Sowohl bei der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) – Angstzustände (Mittelwertdifferenz = 0,27; 95%-KI [0,01; 0,53]; $p = 0,043$), als auch bei der HADS – Depression (Mittelwertdifferenz = 0,29; 95%-KI [0,05; 0,52]; $p = 0,018$) ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten des Interventionsarms. Eine klinische Relevanz der beobachteten Effekte lässt sich auch für die Subpopulation der prämenopausalen Patientinnen nicht ableiten, da die Irrelevanzschwelle für keine der Skalen überschritten wurde (Hedges' g [95%-KI]: „Fatigue“ 0,17 [0,09; 0,26]; „Übelkeit und Erbrechen“ 0,14 [0,05; 0,23]; „Obstipation“ 0,10 [0,01; 0,18]; „Nebenwirkungen der systemischen Therapie“ 0,22 [0,13; 0,31]; „Brustsymptome“ 0,09 [0,00; 0,18]; „Armsymptome“ 0,12 [0,04; 0,21]; HADS – Angstzustände 0,09 [0,00; 0,18]; HADS – Depression 0,10 [0,02; 0,19]).

Tabelle 4-3: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse der RCT (Subpopulation postmenopausale Frauen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Morbidität

Studie NATALEE		Ribociclib + ET vs. ET	
		Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
iDFS	Zeit bis zum ersten iDFS-Ereignis	HR = 0,75 [0,61; 0,92]	0,005
	Anteil mit iDFS-Ereignis	RR = 0,81 [0,67; 0,98]	0,027
DDFS	Zeit bis zum ersten DDFS-Ereignis	HR = 0,76 [0,61; 0,94]	0,012

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

	Anteil mit DDFS-Ereignis	RR = 0,82 [0,67; 1,00]	0,046
EORTC QLQ-C30	Schmerzen	Mittelwertdifferenz = -1,52 [-2,82; -0,21] Hedges' g = -0,09 [-0,17; -0,01]	0,022
	Übelkeit und Erbrechen	Mittelwertdifferenz = 0,88 [0,33; 1,44] Hedges' g = 0,12 [0,05; 0,20]	0,002
	Obstipation	Mittelwertdifferenz = 2,78 [1,57; 3,98] Hedges' g = 0,18 [0,10; 0,26]	< 0,001
EORTC QLQ-BR23	Nebenwirkungen der systemischen Therapie	Mittelwertdifferenz = 1,22 [0,37; 2,07] Hedges' g = 0,11 [0,03; 0,19]	0,005
	Belastung durch Haarausfall	Mittelwertdifferenz = 4,75 [1,11; 8,38] Hedges' g = 0,19 [0,05; 0,34]	0,011
DDFS: distant disease-free survival, fernmetastasenfreies Überleben; EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ET: endokrine Therapie (Anastrozol/Letrozol); HR: Hazard Ratio; iDFS: invasive disease-free survival, invasiv-krankheitsfreies Überleben; KI: Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko			

Tabelle 4-4: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse der RCT (Subpopulation prämenopausale Patientinnen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Morbidität

Studie NATALEE		Ribociclib + ET vs. ET (in Kombination mit Goserelin)	
		Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
iDFS	Zeit bis zum ersten iDFS-Ereignis	HR = 0,67 [0,52; 0,87]	0,002
	Anteil mit iDFS-Ereignis	RR = 0,73 [0,57; 0,93]	0,012
DDFS	Zeit bis zum ersten DDFS-Ereignis	HR = 0,65 [0,50; 0,86]	0,002
	Anteil mit DDFS-Ereignis	RR = 0,71 [0,55; 0,93]	0,011
EORTC QLQ-C30	Fatigue	Mittelwertdifferenz = 2,81 [1,40; 4,21] Hedges' g = 0,17 [0,09; 0,26]	< 0,001
	Übelkeit und Erbrechen	Mittelwertdifferenz = 1,02 [0,39; 1,66] Hedges' g = 0,14 [0,05; 0,23]	0,002
	Obstipation	Mittelwertdifferenz = 1,54 [0,16; 2,93] Hedges' g = 0,10 [0,01; 0,18]	0,029

EORTC QLQ-BR23	Nebenwirkungen der systemischen Therapie	Mittelwertdifferenz = 2,52 [1,53; 3,52] Hedges' g = 0,22 [0,13; 0,31]	< 0,001
	Brustsymptome	Mittelwertdifferenz = 1,01 [0,04; 1,99] Hedges' g = 0,09 [0,00; 0,18]	0,041
	Armsymptome	Mittelwertdifferenz = 1,78 [0,54; 3,03] Hedges' g = 0,12 [0,04; 0,21]	0,005
HADS	Angstzustände	Mittelwertdifferenz = 0,27 [0,01; 0,53] Hedges' g = 0,09 [0,00; 0,18]	0,043
	Depression	Mittelwertdifferenz = 0,29 [0,05; 0,52] Hedges' g = 0,10 [0,02; 0,19]	0,018
DDFS: distant disease-free survival, fernmetastasenfreies Überleben; EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ET: endokrine Therapie (Anastrozol/Letrozol); HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; HR: Hazard Ratio; iDFS: invasive disease-free survival, invasiv-krankheitsfreies Überleben; KI: Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko			

Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigten sich in der Subpopulation der **postmenopausalen Patientinnen** keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Im Hinblick auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigten sich beim EORTC QLQ-C30 in der Subpopulation der **prämenopausalen Patientinnen** statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten des Interventionsarms sowohl in der Globalskala „allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität“ (Mittelwertdifferenz = -1,16; 95%-KI [-2,31; -0,02]; p = 0,047) als auch in den Funktionsskalen „körperliche Funktion“ (Mittelwertdifferenz = -1,22; 95%-KI [-2,15; -0,30]; p = 0,010), „Rollenfunktion“ (Mittelwertdifferenz = -1,64; 95%-KI [-3,06; -0,22]; p = 0,023) und „soziale Funktion“ (Mittelwertdifferenz = -2,08; 95%-KI [-3,52; -0,64]; p = 0,005).

Eine klinische Relevanz der beobachteten Effekte lässt sich jedoch nicht ableiten, da die Irrelevanzschwelle für keine der Skalen überschritten wurde (Hedges' g [95%-KI]: „allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität“ -0,09 [-0,17; -0,00]; „körperliche Funktion“ -0,11 [-0,20; -0,03]; „Rollenfunktion“ -0,10 [-0,19; -0,01]; „soziale Funktion“ -0,12 [-0,21; -0,04]).

Tabelle 4-5: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse der RCT (Subpopulation prämenopausale Patientinnen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie NATALEE		Ribociclib + ET vs. ET (in Kombination mit Goserelin)	
		Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
EORTC QLQ-C30	allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität	Mittelwertdifferenz = -1,16 [-2,31; -0,02] Hedges' g = -0,09 [-0,17; -0,00]	0,047
	körperliche Funktion	Mittelwertdifferenz = -1,22 [-2,15; -0,30] Hedges' g = -0,11 [-0,20; -0,03]	0,010
	Rollenfunktion	Mittelwertdifferenz = -1,64 [-3,06; -0,22] Hedges' g = -0,10 [-0,19; -0,01]	0,023
	soziale Funktion	Mittelwertdifferenz = -2,08 [-3,52; -0,64] Hedges' g = -0,12 [-0,21; -0,04]	0,005
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ET: endokrine Therapie (Anastrozol/Letrozol); KI: Konfidenzintervall			

Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen zeigten sich in den folgenden Endpunkten:

- Hinsichtlich der Gesamtraten unerwünschter Ereignisse ergaben sich in der Subpopulation der **postmenopausalen Patientinnen** statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten des Interventionsarms bei jeglichen unerwünschten Ereignissen (RR = 1,12; 95%-KI [1,10; 1,15]; $p < 0,001$), unerwünschten Ereignissen CTCAE-Grad ≥ 3 (RR = 3,05; 95%-KI [2,73; 3,41]; $p < 0,001$), schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (RR = 1,37; 95%-KI [1,13; 1,65]; $p = 0,001$) sowie unerwünschten Ereignissen, die zur Beendigung der Therapie mit jeglicher Komponente führten (RR = 4,83; 95%-KI [3,77; 6,20]; $p < 0,001$).
Signifikante Unterschiede zu Ungunsten des Interventionsarms zeigten sich bei nachfolgend gelisteten unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Myelosuppression, Infektionen, hepatobiliäre Toxizität, QT-Intervall-Verlängerungen und Nierentoxizität.

Tabelle 4-6: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse der RCT (Subpopulation postmenopausale Frauen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Nebenwirkungen

Studie NATALEE		Ribociclib + ET vs. ET	
		Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten	Unerwünschte Ereignisse	RR = 1,12 [1,10; 1,15]	< 0,001
	Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3	RR = 3,05 [2,73; 3,41]	< 0,001
	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR = 1,37 [1,13; 1,65]	0,001
	Unerwünschte Ereignisse, die zur Beendigung der Therapie mit jeglicher Komponente führten	RR = 4,83 [3,77; 6,20]	< 0,001
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	Anämie	RR = 2,94 [2,12; 4,09]	< 0,001
	Leukopenie	RR = 7,35 [5,43; 9,93]	< 0,001
	Leukopenie CTCAE-Grad ≥ 3	RR = 16,76 [7,38; 38,02]	< 0,001
	Neutropenie	RR = 18,56 [13,84; 24,90]	< 0,001
	Neutropenie CTCAE-Grad ≥ 3	RR = 77,06 [36,70; 161,78]	< 0,001
	Thrombozytopenie	RR = 3,53 [2,36; 5,29]	< 0,001
	Infektionen	RR = 1,40 [1,28; 1,53]	< 0,001
	Schwerwiegende Infektionen	RR = 1,72 [1,21; 2,45]	0,003
	Infektionen CTCAE-Grad ≥ 3	RR = 1,71 [1,22; 2,39]	0,002
	Hepatobiliäre Toxizität	RR = 2,56 [2,16; 3,04]	< 0,001
	Schwerwiegende hepatobiliäre Toxizität	RR = 7,73 [1,78; 33,57]	0,006
	Hepatobiliäre Toxizität CTCAE-Grad ≥ 3	RR = 6,54 [4,16; 10,27]	< 0,001
	QT-Intervall verlängert	RR = 3,87 [2,28; 6,54]	< 0,001
Nierentoxizität	RR = 2,21 [1,61; 3,04]	< 0,001	

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ET: endokrine Therapie (Anastrozol/Letrozol); KI: Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko

- Hinsichtlich der Gesamtraten unerwünschter Ereignisse ergaben sich in der Subpopulation der **prämenopausalen Patientinnen** statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten des Interventionsarms bei jeglichen unerwünschten Ereignissen (RR = 1,09; 95%-KI [1,07; 1,12]; $p < 0,001$), unerwünschten Ereignissen CTCAE-Grad ≥ 3 (RR = 3,54; 95%-KI [3,11; 4,04]; $p < 0,001$), schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (RR = 1,33; 95%-KI [1,05; 1,69]; $p = 0,017$) sowie unerwünschten Ereignissen, die zur Beendigung der Therapie mit jeglicher Komponente führten (RR = 3,06; 95%-KI [2,32; 4,04]; $p < 0,001$).
Signifikante Unterschiede zu Ungunsten des Interventionsarms zeigten sich bei nachfolgend gelisteten unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Myelosuppression, Infektionen, hepatobiliäre Toxizität, interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis, QT-Intervall-Verlängerungen und Nierentoxizität.

Tabelle 4-7: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse der RCT (Subpopulation prämenopausale Patientinnen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Nebenwirkungen

Studie NATALEE		Ribociclib + ET vs. ET (in Kombination mit Goserelin)	
		Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten	Unerwünschte Ereignisse	RR = 1,09 [1,07; 1,12]	< 0,001
	Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3	RR = 3,54 [3,11; 4,04]	< 0,001
	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR = 1,33 [1,05; 1,69]	0,017
	Unerwünschte Ereignisse, die zur Beendigung der Therapie mit jeglicher Komponente führten	RR = 3,06 [2,32; 4,04]	< 0,001
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	Anämie	RR = 2,35 [1,60; 3,45]	< 0,001
	Leukopenie	RR = 3,64 [2,82; 4,69]	< 0,001
	Leukopenie CTCAE-Grad ≥ 3	RR = 23,90 [8,83; 64,71]	< 0,001
	Neutropenie	RR = 10,81 [8,53; 13,71]	< 0,001
	Neutropenie CTCAE-Grad ≥ 3	RR = 38,70 [22,92; 65,33]	< 0,001
	Thrombozytopenie	RR = 2,15 [1,37; 3,40]	< 0,001
	Infektionen	RR = 1,33 [1,21; 1,46]	< 0,001
	Schwerwiegende Infektionen	RR = 1,67 [1,06; 2,61]	0,026
Infektionen CTCAE-Grad ≥ 3	RR = 1,90 [1,22; 2,94]	0,004	

	Hepatobiliäre Toxizität	RR = 2,09 [1,72; 2,53]	< 0,001
	Hepatobiliäre Toxizität CTCAE-Grad ≥ 3	RR = 3,45 [2,14; 5,55]	< 0,001
	QT-Intervall verlängert	RR = 3,08 [1,90; 4,99]	< 0,001
	Nierentoxizität	RR = 3,19 [1,58; 6,43]	0,001
	Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis	RR = 3,09 [1,14; 8,41]	0,027
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ET: endokrine Therapie (Anastrozol/Letrozol); KI: Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko			

Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen

In den Subgruppenanalysen der **postmenopausalen Patientinnen** ergaben die Interaktionstests insgesamt keine systematischen und über alle Endpunkte hinweg konsistenten Anhaltspunkte für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch demographische Faktoren (wie Region, Alter, Abstammung, Body Mass Index (BMI)), Krankheitscharakteristika (wie anatomisches Stadium, Tumorkategorie, Nodalstatus, histologischer Differenzierungsgrad, histologischer Subtyp, Ki67-Status, Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus), Art des nichtsteroidalen Aromatasehemmers oder Vorbehandlungsstatus (vorherige neo/adjuvante Chemotherapie, vorherige adjuvante Chemotherapie, vorherige neoadjuvante Chemotherapie, vorherige endokrine Therapie, vorherige Mastektomie, vorherige Strahlentherapie).

In den Subgruppenanalysen der **prämenopausalen Patientinnen** ergaben sich keine signifikanten Interaktionstests bei den bewertungsrelevanten Endpunkten „Gesamtüberleben“ und „iDFS“, sodass eine Modifikation des Behandlungseffekts durch demografische Faktoren, Krankheitscharakteristika, Art des nichtsteroidalen Aromatasehemmers oder Vorbehandlungsstatus bei diesen Endpunkten nicht wahrscheinlich ist.

In der Subgruppenanalyse einiger patientenberichteter Endpunkte ergaben die Interaktionstests einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das anatomische Stadium nach American Joint Committee on Cancer (AJCC)-Klassifikation. Signifikante und klinisch relevante Unterschiede zu Ungunsten des Interventionsarms wurden für das AJCC-Stadium IIIA in den patientenberichteten Skalen/Items „EORTC QLQ-C30 – Fatigue“ und „Rollenfunktion“ sowie beim „EORTC QLQ-BR23 – Nebenwirkungen der systemischen Therapie“ festgestellt. Die Effekte waren gegengerichtet zwischen frühen und späteren Stadien.

Bei der Interpretation dieser Ergebnisse ist einschränkend zu berücksichtigen, dass das Verzerrungspotenzial für patientenberichtete Endpunkte aufgrund des Open-Label-Studiendesigns als hoch einzustufen ist. Des Weiteren sind die Skalen der patientenberichteten Endpunkte untereinander hoch positiv korreliert, sodass signifikante Interaktionstests folglich auch gleich bei mehreren Skalen auftreten.

Der in der Subgruppenanalyse aufgetretene Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das AJCC-Stadium hinsichtlich der patientenberichteten Skalen/Items „EORTC QLQ-C30 – Fatigue“ und „EORTC QLQ BR23 – Nebenwirkungen der systemischen Therapie“ konnte durch die Subgruppenanalysen des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ nicht bestätigt werden. Bei den korrespondierenden Endpunkten „Gesamtraten jeglicher unerwünschter Ereignisse“ und des Preferred Term (PT) „Fatigue“ zeigten sich keine signifikanten Interaktionstests in Bezug auf das AJCC-Stadium, sodass basierend auf diesen Daten nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch das AJCC-Stadium ausgegangen wird.

Allgemein sind bei der Interpretation der Subgruppenanalysen auch die teilweise geringen Fallzahlen in bestimmten Subgruppen und die erhöhte Wahrscheinlichkeit falsch-positiver Ergebnisse ($p < 0,05$) durch unadjustierte multiple Tests zu berücksichtigen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Aufgrund der erbrachten Nachweise begründet sich der Zusatznutzen von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer in den Subpopulationen der **postmenopausalen Patientinnen (A1) und prämenopausalen Patientinnen (A2)** hinsichtlich der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen wie folgt:

Tabelle 4-8: Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib + ET gegenüber ET auf Ebene der untersuchten Endpunkte (postmenopausale Frauen A1)

Endpunkt		Zusatznutzen Ribociclib + ET vs. ET
Mortalität		
Gesamtüberleben	Zeit bis zum Ereignis „Tod“	=
	Anteil der Patientinnen mit Ereignis „Tod“	=
Morbidität		
iDFS	Zeit bis zum ersten iDFS-Ereignis	↑
	Anteil der Patientinnen mit einem iDFS-Ereignis	↑
DDFS	Zeit bis zu einem DDFS-Ereignis	↑
	Anteil der Patientinnen mit einem DDFS-Ereignis	↑
EORTC QLQ-C30	Fatigue	=
	Übelkeit und Erbrechen	[↓]
	Schmerzen	[↑]
	Dyspnoe	=
	Schlaflosigkeit	=
	Appetitverlust	=
	Obstipation	[↓]
	Diarrhö	=
EORTC QLQ-BR23	Nebenwirkungen der systemischen Therapie	[↓]
	Brustsymptome	=
	Armsymptome	=

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

Endpunkt		Zusatznutzen Ribociclib + ET vs. ET
	Belastung durch Haarausfall	[↓]
HADS	Angst	=
	Depression	=
EQ-5D-5L	VAS	=
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30	Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität	=
	Körperliche Funktion	=
	Rollenfunktion	=
	Emotionale Funktion	=
	Kognitive Funktion	=
	Soziale Funktion	=
EORTC QLQ-BR23	Körperbild	=
	Sexuelle Funktion	=
	Sexueller Genuss	=
	Zukunftsperspektive	=
Nebenwirkungen		
UE – Gesamtraten	UE	↓
	UE Grad ≥ 3	↓
	SUE	↓
	UE, die zur Beendigung der Therapie mit Ribociclib führten	n.d.
	UE, die zur Beendigung der Therapie mit NSAID führten	=
	UE, die zur Beendigung der Therapie mit jeglicher Komponente führten	↓
UE von besonderem Interesse – Myelosuppression	Anämie	↓
	Schwerwiegende Anämie	=
	Anämie Grad ≥ 3	=
	Leukopenie	↓
	Leukopenie Grad ≥ 3	↓
	Neutropenie	↓
	Schwerwiegende Neutropenie	=
	Neutropenie Grad ≥ 3	↓
	Sonstige	=
	Sonstige - Schwerwiegend	=
Sonstige Grad ≥ 3	=	
UE von besonderem Interesse – Infektionen	Infektionen	↓
	Schwerwiegende Infektionen	↓
	Infektionen Grad ≥ 3	↓
UE von besonderem Interesse – hepatobiliäre Toxizität	Hepatobiliäre Toxizität	↓
	Schwerwiegende hepatobiliäre Toxizität	↓
	Hepatobiliäre Toxizität Grad ≥ 3	↓
UE von besonderem Interesse – Verlängerung des QT-Intervalls	QT-Intervall verlängert	↓
	Schwerwiegende Verlängerung des QT-Intervalls	=
	Verlängerung des QT-Intervalls Grad ≥ 3	=
	Nierentoxizität	↓
	Schwerwiegende Nierentoxizität	=

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

Endpunkt		Zusatznutzen Ribociclib + ET vs. ET
UE von besonderem Interesse – Nierentoxizität	Nierentoxizität Grad ≥ 3	=
UE von besonderem Interesse – Lungentoxizität	Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis	=
UE von besonderem Interesse – Reproduktionstoxizität	Reproduktive Toxizität Schwerwiegende reproduktive Toxizität Reproduktive Toxizität Grad ≥ 3	= = =
UE von besonderem Interesse – zweiter Primärtumor	Zweiter Primärtumor Schwerwiegender zweiter Primärtumor Zweiter Primärtumor Grad ≥ 3	= = =
DDFS: distant disease-free survival, fernmetastasenfreies Überleben; EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level; ET: endokrine Therapie (Anastrozol oder Letrozol); HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; iDFS: invasive disease-free survival, invasiv-krankheitsfreies Überleben; n. d.: nicht durchführbar; NSAI: nichtsteroidale Aromatasehemmer; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala		
Datenschnitt 29.04.2024		
↑ statistisch signifikanter Vorteil von Ribociclib + ET ↓ statistisch signifikanter Vorteil der ET = nicht signifikanter Unterschied []: nicht in der Bewertung berücksichtigt, da Irrelevanzschwelle nicht überschritten		

Tabelle 4-9: Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib + ET gegenüber ET auf Ebene der untersuchten Endpunkte (prämenopausale Patientinnen A2)

Endpunkt		Zusatznutzen Ribociclib + ET vs. ET (in Kombination mit Goserelin)
Mortalität		
Gesamtüberleben	Zeit bis zum Ereignis „Tod“ Anteil der Patientinnen mit Ereignis „Tod“	↑ =
Morbidität		
iDFS	Zeit bis zum ersten iDFS-Ereignis Anteil der Patientinnen mit einem iDFS-Ereignis	↑ ↑
DDFS	Zeit bis zu einem DDFS-Ereignis Anteil der Patientinnen mit einem DDFS-Ereignis	↑ ↑
EORTC QLQ-C30	Fatigue Übelkeit und Erbrechen Schmerzen Dyspnoe	[↓] [↓] = =

Endpunkt	Zusatznutzen Ribociclib + ET vs. ET (in Kombination mit Goserelin)
	Schlaflosigkeit =
	Appetitverlust =
	Obstipation [↓]
	Diarrhö =
EORTC QLQ-BR23	Nebenwirkungen der systemischen Therapie [↓]
	Brustsymptome [↓]
	Armsymptome [↓]
	Belastung durch Haarausfall =
HADS	Angst [↓]
	Depression [↓]
EQ-5D-5L	VAS =
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
	Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität [↓]
EORTC QLQ-C30	Körperliche Funktion [↓]
	Rollenfunktion [↓]
	Emotionale Funktion =
	Kognitive Funktion =
	Soziale Funktion [↓]
EORTC QLQ-BR23	Körperbild =
	Sexuelle Funktion =
	Sexueller Genuss =
	Zukunftsperspektive =
Nebenwirkungen	
	UE ↓
	UE Grad ≥ 3 ↓
	SUE ↓
UE – Gesamtraten	UE, die zur Beendigung der Therapie mit Ribociclib führten n.d.
	UE, die zur Beendigung der Therapie mit NSAI führten =
	UE, die zur Beendigung der Therapie mit Goserelin führten =
	UE, die zur Beendigung der Therapie mit jeglicher Komponente führten ↓
	Anämie ↓
	Anämie Grad ≥ 3 =
	Leukopenie ↓
UE von besonderem Interesse – Myelosuppression	Leukopenie Grad ≥ 3 ↓
	Neutropenie ↓
	Schwerwiegende Neutropenie =
	Neutropenie Grad ≥ 3 ↓
	Thrombozytopenie ↓
	Thrombozytopenie Grad ≥ 3 =
	Infektionen ↓
UE von besonderem Interesse – Infektionen	Schwerwiegende Infektionen ↓
	Infektionen Grad ≥ 3 ↓
	Hepatobiliäre Toxizität ↓
	Schwerwiegende hepatobiliäre Toxizität =

Endpunkt		Zusatznutzen Ribociclib + ET vs. ET (in Kombination mit Goserelin)
UE von besonderem Interesse – hepatobiliäre Toxizität	Hepatobiliäre Toxizität Grad ≥ 3	↓
UE von besonderem Interesse – Verlängerung des QT-Intervalls	QT-Intervall verlängert Schwerwiegende Verlängerung des QT-Intervalls Verlängerung des QT-Intervalls Grad ≥ 3	↓ = =
UE von besonderem Interesse – Nierentoxizität	Nierentoxizität	↓
UE von besonderem Interesse – Lungentoxizität	Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis Schwerwiegende interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis Grad ≥ 3	↓ = =
UE von besonderem Interesse – Reproduktionstoxizität	Reproduktive Toxizität Schwerwiegende reproduktive Toxizität	= =
UE von besonderem Interesse – zweiter Primärtumor	Zweiter Primärtumor Schwerwiegender zweiter Primärtumor Zweiter Primärtumor Grad ≥ 3	= = =
DDFS: distant disease-free survival, fernmetastasenfreies Überleben; EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level; ET: endokrine Therapie (Anastrozol oder Letrozol); HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; iDFS: invasive disease-free survival, invasiv-krankheitsfreies Überleben; n. d.: nicht durchführbar; NSAI: nichtsteroidale Aromatasehemmer; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala		
Datenschnitt 29.04.2024		
↑ statistisch signifikanter Vorteil von Ribociclib + ET		
↓ statistisch signifikanter Vorteil der ET		
= nicht signifikanter Unterschied		
[]: nicht in der Bewertung berücksichtigt, da Irrelevanzschwelle nicht überschritten		

Die Vermeidung von **Rezidiven** ist in der adjuvanten Therapiesituation das wichtigste Therapieziel. Sowohl in der Subpopulation der **postmenopausalen Patientinnen** als auch in der Subpopulation der **prämenopausalen Patientinnen** war die Zeit bis zum ersten iDFS-Ereignis im Interventionsarm gegenüber dem Vergleichsarm signifikant verlängert. Da es für die weitere Prognose der Patientinnen im Hinblick auf das Gesamtüberleben und den Krankheitsverlauf nicht nur relevant ist, ob ein Rezidiv auftritt, sondern auch wann dieses auftritt, wird vornehmlich die Ereigniszeitanalyse als bewertungsrelevant erachtet. In der ergänzend dargestellten binären Auswertung zeigte sich ebenfalls in beiden Subpopulationen

ein signifikanter Unterschied zu Gunsten des Interventionsarms, was die Daten der Ereigniszeitanalyse unterstützt.

Ebenso waren in beiden Subpopulationen die Zeit bis zu einem DDFS-Ereignis bei den Patientinnen des Interventionsarms signifikant verlängert sowie der Anteil der Patientinnen mit DDFS-Ereignis im Interventionsarm signifikant reduziert im Vergleich zum Kontrollarm.

Die bedeutsamen Vorteile hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven spiegeln sich bei der **prämenopausalen Subpopulation** auch im Endpunkt „**Gesamtüberleben**“ wider. Der Endpunkt Gesamtüberleben erfordert in der adjuvanten Therapiesituation normalerweise sehr lange Nachbeobachtungszeiten. Für die prämenopausalen Patientinnen ergab sich dennoch bereits zu diesem frühen Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten des Interventionsarms in Hinblick auf die Zeit bis zum Ereignis Tod.

Hinsichtlich der **Krankheitssymptomatik** ergaben sich in der Subpopulation der **postmenopausalen Patientinnen** statistisch signifikante Unterschiede sowohl zu Gunsten als auch zu Ungunsten von Ribociclib. In der Subpopulation der **prämenopausalen Patientinnen** zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten von Ribociclib. Für alle beobachteten Effekte lässt sich jedoch keine klinische Relevanz ableiten, weshalb diese das Ausmaß des Zusatznutzens nicht beeinflussen.

Für die Endpunktkategorie „**gesundheitsbezogene Lebensqualität**“ wurde in der Subpopulation der **postmenopausalen Patientinnen** kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen festgestellt, sodass kein Einfluss auf das Ausmaß des Zusatznutzens besteht. In der Subpopulation der **prämenopausalen Patientinnen** zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten von Ribociclib. Für die beobachteten Effekte lässt sich jedoch keine klinische Relevanz ableiten, weshalb diese das Ausmaß des Zusatznutzens nicht beeinflussen.

Im Hinblick auf die Endpunktkategorie **Nebenwirkungen** zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten von Ribociclib sowohl in der Subpopulation der **postmenopausalen Patientinnen** als auch in der Subpopulation der **prämenopausalen Patientinnen**. Die Hinzunahme eines weiteren Arzneimittels als add-on-Therapie führt naturgemäß zu weiteren Nebenwirkungen, sodass bei der Bewertung dieser Nebenwirkungen eine medizinisch differenzierte Betrachtung notwendig ist, die im Folgenden dargelegt wird:

Das in der Studie NATALEE gezeigte Nebenwirkungsprofil von Ribociclib ist den Anwendern und medizinischen Experten durch die Erfahrung aus mehreren klinischen Studien sowie durch die jahrelange Anwendung bei fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs bekannt. Es traten in der NATALEE unter Ribociclib keine neuen Safety-Signale auf. Die Ribociclib-vermittelten unerwünschten Ereignisse sind bereits gut charakterisiert, wurden im Rahmen vergangener Nutzenbewertungen detailliert thematisiert und sind in der Fachinformation beschrieben [2-6]. Die Unterschiede zu Ungunsten von Ribociclib sind maßgeblich durch eine Veränderung des Blutbildes bedingt, insbesondere durch Verringerung der Anzahl von Neutrophilen sowie einer Erhöhung der Leberwerte (siehe Anhang 1 und 2 zu Modul 4). Als Laborparameter sind diese für die Patientinnen nicht unmittelbar spürbar. Dies entspricht auch der Einschätzung

behandelnder Ärzte und der Fachgesellschaften, die wiederholt betonten, dass es sich bei den Nebenwirkungen von Ribociclib überwiegend um für die Patientinnen nicht spürbare Laborwertveränderungen handelt, die in der klinischen Praxis als gut handhabbar anzusehen sind [7, 8]. Die beobachteten Laborwertveränderungen sind leicht zu überwachen und es besteht ein etabliertes Nebenwirkungsmanagement für Neutropenien, hepatobiliäre Toxizität, QT-Verlängerung, interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis und andere Toxizitäten [6]. Aufgrund des zugrundeliegenden biologischen Mechanismus, der beispielsweise ursächlich ist für die Entstehung einer Neutropenie, sind die Laborwertveränderungen transient und durch einfache Maßnahmen wie Dosismodifikationen wieder vollständig reversibel [9-11].

Zusammenfassend wird das Nebenwirkungsprofil von Ribociclib entsprechend den Auswertungen nach Systemorganklassen (System Organ Class, SOC) und Preferred Terms (PT) durch Laborwertveränderungen dominiert, die allerdings gut behandelt werden können, vollständig reversibel sind und dadurch in der Regel ohne für die Patientinnen spürbare Konsequenzen bleiben. Diese Gesamteinschätzung wird gestützt durch die Ergebnisse der Studie NATALEE, die zeigt, dass Ribociclib + ET im Vergleich zu ET allein nicht zu einer Verschlechterung des Gesundheitszustands oder der gesundheitsbezogenen Lebensqualität führt.

Die **Subgruppenanalysen** der **postmenopausalen Subpopulation** ergaben keinen konsistenten Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des therapeutischen Effekts durch demographische Faktoren, Krankheitscharakteristika, Art des nichtsteroidalen Aromatasehemmers oder Vorbehandlungsstatus. Die Subgruppenanalysen der **prämenopausalen Patientinnen** ergaben bei einigen patientenberichteten Endpunkten einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das anatomische Stadium nach AJCC-Klassifikation. Signifikante und klinisch relevante Unterschiede zu Ungunsten des Interventionsarms wurden für das AJCC-Stadium IIIA in den patientenberichteten Skalen/ Items „EORTC QLQ-C30 – Fatigue“ und „Rollenfunktion“ sowie beim „EORTC QLQ-BR23 – Nebenwirkungen der systemischen Therapie“ festgestellt. Die Effekte waren gegengerichtet zwischen frühen und späteren Stadien. Die bei den patientenberichteten Endpunkten beobachteten, potenziellen Behandlungseffekte bezüglich Nebenwirkungen und Fatigue bestätigten sich nicht in der Subgruppenanalyse der Endpunktkategorie „Nebenwirkungen“, sodass von keiner konsistenten Modifikation des Behandlungseffekts ausgegangen wird.

In der **Gesamtbetrachtung der Subpopulation der postmenopausalen Frauen (A1)** steht somit der patientenrelevante Vorteil hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven den Nachteilen der Endpunktkategorie „Nebenwirkungen“ gegenüber.

Die beobachteten Nebenwirkungen sind jedoch bereits gut charakterisiert, in der Regel einfach zu behandeln und überwiegend transient. In der vorliegenden kurativen Therapiesituation stellt die Vermeidung von Rezidiven das zentrale Therapieziel dar, sodass der Vorteil bei den Rezidiven gegenüber den Nachteilen bei den oft transienten Nebenwirkungen überwiegt.

Daher ergibt sich für die Subpopulation der postmenopausalen Frauen ein geringer Zusatznutzen von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer gegenüber der

zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Aussagesicherheit ist aufgrund der Studie NATALEE der Evidenzstufe I b, die der Bewertung zugrunde liegt, und der hohen qualitativen Ergebnissicherheit der bewertungsrelevanten Endpunkte als Hinweis einzustufen.

Für Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer wird im Vergleich zu einer alleinigen endokrinen Therapie in der adjuvanten Behandlung von postmenopausalen Frauen mit einem HR-positiven, HER2-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko somit ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** festgestellt.

In der **Gesamtbetrachtung der Subpopulation der prämenopausalen Frauen (A2)** stehen die patientenrelevanten und bedeutsamen Vorteile hinsichtlich des Gesamtüberlebens und der Vermeidung von Rezidiven den Nachteilen der Endpunktkategorie „Nebenwirkungen“ gegenüber.

Die beobachteten Nebenwirkungen sind bereits gut charakterisiert, in der Regel einfach zu behandeln und überwiegend transient. In der vorliegenden kurativen Therapiesituation stellt die Vermeidung von Rezidiven das zentrale Therapieziel dar. Die Überlegenheit von Ribociclib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigt sich jedoch nicht nur hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven, sondern spiegelt sich bei der prämenopausalen Subpopulation auch im Endpunkt „Gesamtüberleben“ wider. Dieser Endpunkt erfordert insbesondere in adjuvanten Therapiesituationen normalerweise sehr lange Nachbeobachtungszeiten. Umso bedeutsamer ist, dass bereits zu diesem frühen Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Ribociclib in Hinblick auf die Zeit bis zum Ereignis Tod gezeigt werden konnte. In der Gesamtschau überwiegen somit die bedeutsamen Vorteile bei der Vermeidung von Rezidiven und im Gesamtüberleben gegenüber den Nachteilen bei den Nebenwirkungen.

Gemäß der Verfahrensordnung des G-BA liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen vor, wenn eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens erreicht wird, insbesondere u. a. eine moderate Verlängerung der Lebensdauer sowie eine für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung [12]. Diese „deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens“ zeigt sich in der Überlegenheit von Ribociclib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der statistisch signifikant verlängerten Zeit bis zum Eintreten eines Rezidivs (iDFS und DDFS) sowie insbesondere beim Gesamtüberleben.

Daher ergibt sich für die Subpopulation der prämenopausalen Frauen ein beträchtlicher Zusatznutzen von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer (mit Ausschaltung der Ovarialfunktion) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Aussagesicherheit ist aufgrund der Studie NATALEE der Evidenzstufe I b, die der Bewertung zugrunde liegt, und der hohen qualitativen Ergebnissicherheit der bewertungsrelevanten Endpunkte als Hinweis einzustufen.

Für Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer wird im Vergleich zu einer alleinigen endokrinen Therapie (jeweils mit Ausschaltung der Ovarialfunktion) in der adjuvanten Behandlung von prämenopausalen Frauen mit einem HR-positiven, HER2-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** festgestellt.

Für die Subpopulation der **Männer (A3)** liegen keine bewertungsrelevanten Daten zum Vergleich mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Tamoxifen) vor. Ein Zusatznutzen ist somit **nicht belegt**.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

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

Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es, das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens von Ribociclib (Kisqali®) in Kombination mit einem Aromatasehemmer im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Grundlage randomisierter kontrollierter Studien unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte im folgenden Anwendungsgebiet zu beurteilen: adjuvante Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko angewendet [6].

Der medizinische Nutzen gilt mit der Zulassung durch die Europäische Kommission als belegt, ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis ist dadurch konstatiert. Der medizinische Nutzen wird in der Fragestellung daher nicht aufgegriffen.

Patientenpopulation

Das für die Fragestellung relevante Patientenkollektiv umfasst gemäß Anwendungsgebiet Patientinnen und Patienten mit einem HR-positiven, HER2-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko [6]. Dieses Patientenkollektiv wird für die Nutzenbewertung in drei Subpopulationen aufgeteilt (Tabelle 4-10).

Tabelle 4-10: Überblick zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und vorhandenen Evidenz für die zugrundeliegende Nutzenbewertung

Zu bewertende Subpopulationen	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Vorhandene Evidenz
Postmenopausale Frauen (A1)	<ul style="list-style-type: none"> - Ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol) allein, ggf. Tamoxifen (falls Aromataseinhibitoren nicht geeignet sind) <i>oder</i> - ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Exemestan) in Sequenz nach Tamoxifen^a 	RCT gegen Letrozol oder Anastrozol (NATALEE)
Prämenopausale Frauen (A2)	<ul style="list-style-type: none"> - Tamoxifen (ggf. zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion) <i>oder</i> - ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol oder Exemestan), zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion^b 	RCT gegen Letrozol oder Anastrozol (in Kombination mit dem GnRH-Analogen Goserelin zur Ausschaltung der Ovarialfunktion) (NATALEE)
Männer (A3)	<ul style="list-style-type: none"> - Tamoxifen^a 	Keine
<p>a: Vom G-BA für Ribociclib festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie [1] b: Vom G-BA für Ribociclib festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie [1], erweitert um Aromataseinhibitoren in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion (Herleitung siehe Modul 3 Abschnitt 3.1.2)</p> <p>RCT: randomized controlled trial, randomisierte kontrollierte Studie</p>		

Da für die Subpopulation der Männer keine Evidenz aus RCT zum Vergleich von Ribociclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegt, stellen **postmenopausale Frauen (A1) und prämenopausale Frauen (A2) die bewertungsrelevanten Subpopulationen** in der zugrundeliegenden Nutzenbewertung dar.

Intervention

Gegenstand der Nutzenbewertung ist im vorliegenden Dossier Ribociclib, ein selektiver Inhibitor der Cyclin-abhängigen Kinasen (CDK) 4 und 6. Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis für die Behandlung des frühen Mammakarzinoms einmal täglich 400 mg (2 Filmtabletten mit je 200 mg) Ribociclib für 21 aufeinanderfolgende Tage, gefolgt von 7 Tagen ohne Behandlung. Dies ergibt einen vollständigen Behandlungszyklus von 28 Tagen. Wenn Kisqali in Kombination mit einem Aromatasehemmer angewendet wird, sollte der Aromatasehemmer kontinuierlich während des 28-tägigen Zyklus einmal täglich oral eingenommen werden. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen und bei Männern, sollte der Aromatasehemmer mit einem Luteinising Hormone-Releasing Hormone (LHRH)-Agonisten kombiniert werden [6].

Vergleichstherapie

Zur Beantwortung der Fragestellung werden aufgrund der vorhandenen Evidenz Anastrozol oder Letrozol als zweckmäßige Vergleichstherapie zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Ribociclib in der Subpopulation postmenopausale Frauen (A1) herangezogen. Anastrozol und Letrozol zählen zu den vom G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapien [1].

Für die prämenopausalen Patientinnen (A2) werden die Aromatasehemmer Anastrozol und Letrozol in Kombination mit dem GnRH-Analogen Goserelin zur Ausschaltung der Ovarialfunktion als zweckmäßige Vergleichstherapie für Ribociclib herangezogen.

Endpunkte

Die Bewertung des Zusatznutzens soll auf Basis von Endpunkten zu *Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität* sowie *Nebenwirkungen* erfolgen. Die detaillierte Begründung zur Auswahl und Operationalisierung der Endpunkte sowie Angaben zur Validität erfolgen im Abschnitt 4.2.5.2.

Studientyp

Randomisierte kontrollierte Studien haben gemäß Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA 5. Kapitel, § 5 Absatz 6 die zweithöchste Evidenzstufe und werden dahingehend nur von systematischen Übersichtsarbeiten randomisierter kontrollierter Studien übertroffen [12]. Die Beantwortung der zuvor formulierten Fragestellung erfolgt für die Subpopulationen postmenopausale Frauen (A1) und prämenopausale Frauen (A2) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Anastrozol oder Letrozol – in Kombination mit dem GnRH-Analagon Goserelin zur Ausschaltung der Ovarialfunktion bei prämenopausalen Patientinnen – auf Grundlage der Studie NATALEE, einer offenen, randomisierten, aktiv kontrollierten klinischen Studie (NCT03701334/CLEE011012301C).

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Studien wurden entsprechend den nachfolgenden Kriterien für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens ein- bzw. ausgeschlossen:

Tabelle 4-11: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens für Ribociclib

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	Patientinnen und Patienten mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko, die für eine adjuvante Therapie in Frage kommen	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
Intervention	Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer (ggf. zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion) (in der zugelassenen Dosierung)	Intervention abweichend (A2)
Vergleichstherapie	<p><u>Für postmenopausale Frauen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol) allein, ggf. Tamoxifen, falls Aromatasehemmer nicht geeignet sind, <li style="text-align: center;"><i>oder</i> - ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Exemestan) in Sequenz nach Tamoxifen <p><u>Für prämenopausale Frauen:</u></p>	Andere Vergleichstherapien, andere Kombinationen (A3)

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
	<ul style="list-style-type: none"> - Tamoxifen, ggf. zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion <li style="padding-left: 20px;"><i>oder</i> - ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol oder Exemestan), zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion <p><u>Für Männer:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Tamoxifen 	
Endpunkte	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts in den Dimensionen: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Mortalität</i> • <i>Morbidität</i> • <i>Lebensqualität</i> • <i>Nebenwirkungen</i> 	Studien ohne Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt (A4)
Studientypen	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT); Meta-Analysen von RCT	Andere Studientypen als RCT (Tierexperimentelle Studien, In-vitro-Untersuchungen, Einzelfallberichte (Case Reports), gesundheitsökonomische oder andere biomathematische Modellrechnungen etc.) (A5)
Studiendauer	Keine Einschränkung	
Dokumentationstyp	Vollpublikationen, Ergebnisse aus Studienregistern, wenn Synopsen oder Studienberichte verfügbar	Studien, für die weder eine Volltextpublikation noch ein Studienbericht oder ein ausführlicher Ergebnisbericht in einem Studienregister verfügbar sind oder für die noch keine Ergebnisse vorliegen, sowie Sekundärpublikation ohne neue Daten, Review, Comment, Konferenzabstract, Survey, Note, Editorial, Letter, Erratum, News Studienregistereinträge, die bereits im Rahmen der Studienregistersuche identifiziert wurden (A7)

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die

Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle

Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die bibliografische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE® (inklusive „in-process & other non-indexed citations“), EMBASE® sowie in dem Cochrane Central Register of Controlled Trials über die Suchoberfläche OVID gemäß den in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien durchgeführt (Suchzeitpunkt: 25.11.2024).

Die Suchstrategien wurden individuell an die jeweilige Datenbank angepasst. Die Recherche in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE erfolgte unter Verwendung validierter Filter. Sprach- oder Jahreseinschränkungen erfolgten nicht.

Die Suchstrategien sowie weitere Details der bibliografischen Literaturrecherche sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 und Anhang 4-A dargestellt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/anzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei

indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Die Recherchen wurde gemäß Vorgaben am 25.11.2024 in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR) und ICTRP Search Portal der World Health Organization (WHO), durchgeführt. Es erfolgte eine individuelle Anpassung und Gliederung der Suchstrategien an die jeweilige Datenbank. Die Suchstrategien für die Register clinicaltrials.gov, EU CTR und ICTRP Search Portal der WHO sind in Anhang 4-B dargestellt.

Für das Suchportal Clinical Data der European Medicines Agency (EMA) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) wurde eine Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die über die bibliografische Literaturrecherche und die Studienregistersuche identifiziert worden waren, durchgeführt. Die Suche erfolgte am 27.11.2024. Gemäß Vorgabe zu Abschnitt 4.2.3.3 erfolgte keine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Für die ergänzende Recherche zu Studienmethodik und -ergebnissen wurden die mittels der in Abschnitt 4.2.3.2 und Abschnitt 4.2.3.3 beschriebenen Methodik identifizierten Studien über die Suchleiste der Homepage des G-BA gesucht. Hierfür wurde sowohl nach dem offiziellen Titel der Studie als auch nach Synonymen (NCT-Nummer, etc.) gesucht. Relevante Treffer sind unter Abschnitt 4.3.1.1.4 dokumentiert.

Die Suche wurde am 27.11.2024 durchgeführt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Selektion der bibliografischen Literaturrecherche

Die Treffer der gemäß Kapitel 4.2.3.2 systematisch durchgeführten bibliografischen Literaturrecherche wurden anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien hinsichtlich ihrer Relevanz für den Nachweis eines medizinischen

Zusatznutzens von Ribociclib überprüft. Im Rahmen der Selektion wurden die identifizierten Treffer zunächst um Dubletten bereinigt.

Anschließend wurden die Treffer anhand von Titel und Abstract mithilfe der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen festgelegten Kriterien hinsichtlich ihrer Relevanz für die vorliegende Bewertung beurteilt. Diese Beurteilung erfolgte durch zwei Gutachter unabhängig voneinander. Publikationen, die nicht den Einschlusskriterien entsprachen, wurden in diesem ersten Selektionsschritt unter Dokumentation der jeweiligen Begründung ausgeschlossen. Alle als potenziell relevant erachteten Publikationen wurden in einem zweiten Selektionsschritt anhand des Volltextes gesichtet. Bei diskrepanter Beurteilung wurden die betroffenen Publikationen von beiden Gutachtern erneut gesichtet und durch Diskussion ein Konsens herbeigeführt.

Selektion der Studienregisterrecherche

Die Selektion der Studienregisterrecherche gemäß Kapitel 4.2.3.3 erfolgte ähnlich zur systematischen Literaturrecherche: Die Treffer wurden exportiert und anschließend anhand ihres Titels und aller verfügbaren Angaben zum Studiendesign von zwei Gutachtern unabhängig voneinander anhand der vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien auf ihre Relevanz geprüft. Diskrepante Einschätzungen der Gutachter zur Relevanz von Registereinträgen wurden im Rahmen einer Diskussion geklärt.

Exkludierte Studien sind im Anhang 4-D unter Angabe der jeweiligen Ausschlussgründe dokumentiert.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

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

Die eingesetzte Methodik weicht nicht von der oben beschriebenen Methodik ab (siehe grauer Kasten).

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studie erfolgte anhand der durch das CONSORT-Statement vorgegebenen Standards. Ausführliche Informationen zu den Items 2b bis 14 wurden dem Studienprotokoll bzw. dem Studienbericht entnommen und sind zusammen mit der Darstellung des Patientenflusses (Flow-Chart) in Anhang 4-E dokumentiert.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

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

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Der folgende Abschnitt bezieht sich auf die Darstellung der Studie NATALEE (Novartis-Studiencode: CLEE011O12301C, EudraCT-Nummer: 2018-002998-21).

Patientencharakteristika

In Abschnitt 4.3.1.2.1 sind die Patientencharakteristika der Studienpopulation der für die Bewertung relevanten Studie NATALEE dargestellt.

In die Studie wurden prä- und postmenopausale Patientinnen sowie männliche Patienten eingeschlossen. Die weitere Beschreibung der Patientenpopulation umfasste nachstehend gelistete demographische Charakteristika sowie krankheitsspezifische Daten zur Erfassung der Krankheitsschwere:

- Alter
- Abstammung
- Ethnie
- geografische Region
- Gewicht
- Größe
- Body Mass Index (BMI)
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status
- Histologischer Differenzierungsgrad bei der Erstdiagnose und im Operationspräparat
- TNM (Tumor-Node-Metastasis)-Status bei der Erstdiagnose und im Operationspräparat
- Prozentualer Ki67-Wert bei der Erstdiagnose und im Operationspräparat sowie Anzahl der Patientinnen in den Kategorien $\leq 14\%$ vs. $> 14\%$ und $\leq 20\%$ vs. $> 20\%$
- Anatomische Stadieneinteilung entsprechend dem American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th Edition Cancer Staging Manual
- Vorherige neo-/adjuvante Chemotherapie (ja/nein)
- Zeit seit der Erstdiagnose
- Vorherrschender histologischer Subtyp
- vorherige Operation (Mastektomie, brusterhaltende Operation, axilläre Lymphknotendisektion, Sentinel-Lymphknoten-Biopsie, andere)
- Östrogenrezeptor (ER)-Status vor der Operation und im Operationspräparat
- Progesteronrezeptor (PR)-Status vor der Operation und im Operationspräparat
- Kombinationen ER+PR+ vs. ER+PR- vs. ER-PR+

Endpunkte

Gemäß IQWiG-Methodenpapier ist patientenrelevant, was das Gefühl, die Wahrnehmung von Funktionen und Aktivitäten oder das Überleben der Patientin betrifft [13]. In die Nutzenbewertung werden patientenrelevante Endpunkte eingeschlossen, die dazu geeignet sind, Aussagen „hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ zu treffen [14].

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

Tabelle 4-12: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Ribociclib

Kategorie	Endpunkte
Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben (OS)
Morbidität	<ul style="list-style-type: none"> • Invasiv-krankheitsfreies Überleben (iDFS) • Fernmetastasenfreies Überleben (DDFS) • Krankheitssymptomatik <ul style="list-style-type: none"> – Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23 – HADS • Gesundheitszustand: <ul style="list-style-type: none"> – EQ-5D-5L VAS
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	<ul style="list-style-type: none"> • Skalen zur Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 (Globalskala und Funktionsskalen) • Skalen zur Lebensqualität des EORTC QLQ-BR23
Nebenwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate jeglicher UE <ul style="list-style-type: none"> – Jegliche UE – Jegliche SUE – Jegliche UE CTCAE-Grad ≥ 3 – Jegliche UE, die zum Therapieabbruch führten • UE von besonderem Interesse • UE nach SOC und PT <ul style="list-style-type: none"> – Jegliche UE nach SOC und PT – Jegliche SUE nach SOC und PT – Jegliche UE nach SOC und PT CTCAE-Grad ≥ 3 – Jegliche UE nach SOC und PT, die zum Therapieabbruch führten
<p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DDFS: distant disease-free survival, fernmetastasenfreies Überleben; EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; iDFS: invasive disease-free survival, invasiv-krankheitsfreies Überleben; OS: overall survival, Gesamtüberleben; PT: Preferred Term;</p>	

Kategorie	Endpunkte
SOC: System Organ Class; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala	

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben (overall survival, OS) ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und dem Zeitpunkt des Todes der Patientin, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.

Es besteht allgemeiner Konsens, dass das Gesamtüberleben einen direkt patienten- und bewertungsrelevanten Endpunkt darstellt. Speziell in der Onkologie ist das Gesamtüberleben als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt und eine Verlängerung des Gesamtüberlebens gilt als herausragendes Therapieziel [12, 13, 15-17].

Die Erbringung eines entsprechenden Nachweises im Rahmen klinischer Studien stellt jedoch in der adjuvanten Situation mit kurativer Therapieintention eine besondere Herausforderung dar. Daraus bedingte lange Nachbeobachtungszeiten und damit einhergehende potenzielle Verzerrungseffekte [18, 19] können den Nachweis der Überlegenheit der Studienmedikation im Hinblick auf das Gesamtüberleben beeinflussen.

Morbidität

Invasiv-krankheitsfreies Überleben (Invasive disease-free survival, iDFS)

Die Behandlung der Patientinnen im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet „adjuvante Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko“ folgt einem kurativen Therapieansatz mit dem übergeordneten Ziel der Heilung der Patientinnen. Davon ausgehend ist das Auftreten eines Rezidivs als fehlgeschlagener Versuch der Heilung durch die angewandten kurativen Therapieoptionen zu bewerten [1].

Allein schon das potenzielle Risiko eines Tumorrezidivs verursacht bei Patientinnen eine langfristige psychologische Belastung, die als Rezidivangst (fear of cancer recurrence) bezeichnet wird. Diese ist unter anderem assoziiert mit generalisierter Angst, Depressionen und schlechterer Lebensqualität der Patientinnen [20-22]. Entsprechend können Tumorrezidive zu einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes sowie der Lebensqualität der Patientinnen führen [23-27].

Neben den Beschwerden und Einschränkungen durch das Wiederauftreten der Erkrankung stellen erneute Therapien nach Rezidiv eine weitere Belastung für die Patientinnen dar [28].

Erschwerend kommt hinzu, dass bereits das Auftreten eines lokalen Rezidivs mit einem erhöhten Risiko für Fernmetastasen sowie einer erhöhten Mortalität assoziiert ist [29-32], weshalb die Vermeidung bzw. Verzögerung des Auftretens von Rezidiven im adjuvanten Setting von besonderer Relevanz für die Patientinnen ist.

Zusammengefasst stellen Rezidive somit ein patientenrelevantes Ereignis dar, was durch den G-BA im Rahmen eines Beratungsgesprächs bestätigt wurde [1] und in bereits abgeschlossenen Nutzenbewertungen mit vergleichbaren Anwendungsgebieten bzw. im adjuvanten Therapiebereich akzeptiert wurde [33-35].

In der Studie NATALEE wurde der kombinierte Endpunkt iDFS als primärer Wirksamkeitsendpunkt erhoben. Das iDFS setzt sich entsprechend den STEEP (Standardized Definitions for Efficacy End Points)-Kriterien aus den nachstehend gelisteten Einzelkomponenten zusammen [30, 36]:

- Tod (jegliche Ursache)
- Lokales Brustkrebsrezidiv
- Regionäres invasives Brustkrebsrezidiv
- Kontralateraler invasiver Brustkrebs
- Fernrezidiv
- Sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs)

Die Patientenrelevanz dieser Einzelkomponenten wurde vom G-BA im Rahmen eines Beratungsgesprächs bestätigt [1] und der Endpunkt wurde in einem abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren akzeptiert [37].

Die Einzelkomponente duktales Carcinoma *in situ* (DCIS) wurde bei der Erhebung des Endpunkts iDFS in Übereinstimmung mit den anerkannten STEEP-Kriterien nicht berücksichtigt [30, 36]. Gemäß dem Expertengremium, das die STEEP-Kriterien definierte, kann es in speziellen Situationen durchaus angebracht sein, *in situ*-Brustkrebsereignisse als Endpunkte zu erheben [30]. Dies wird jedoch beispielsweise eher bei Studien mit Patientinnen mit niedrigem Rezidivrisiko als angemessen erachtet und als gesonderter Endpunkt (iDFS-DCIS) erhoben [30]. Aus genanntem Grund fand DCIS auch in aktuelleren Studien mit vergleichbarem Anwendungsgebiet keine Berücksichtigung [38].

Die Auswertung des Endpunkts iDFS erfolgt als Zeit bis zum ersten Auftreten einer der oben gelisteten Einzelkomponenten. Diese Ereigniszeitanalyse ist im vorliegenden Anwendungsgebiet vor dem Hintergrund des kurativen Therapieansatzes zu bevorzugen, da es für die weitere Prognose im Hinblick auf das Gesamtüberleben und den Krankheitsverlauf nicht nur relevant ist, ob die Patientinnen ein Rezidiv erleiden, sondern vielmehr wann dieses Rezidiv auftritt. Generell ist die Prognose für Patientinnen mit einem späten Rezidiv günstiger als für

Patientinnen mit einem frühem Rezidiv [39, 40]. Auch Fachgesellschaften haben im Rahmen eines Nutzenbewertungsverfahrens im Anwendungsgebiet der adjuvanten Behandlung von Brustkrebs betont, dass nicht nur das Auftreten, sondern im Besonderen auch der Zeitpunkt eines Rezidivs für die Patientinnen relevant ist und Ereigniszeitanalysen die geeignete Auswertung für Rezidive darstellen [41]. Als ergänzende Analyse wird im vorliegenden Dossier auch die Rezidivrate berichtet.

Fernmetastasenfreies Überleben (Distant disease-free survival, DDFS)

Das Auftreten von Fernmetastasen ist für die Patientinnen mit einer Verschlechterung der Prognose und einer erhöhten Mortalität assoziiert [42, 43]. Die Behandlung der Patientinnen mit Fernmetastasen erfolgt palliativ und damit ohne Aussicht auf Heilung [28]. Nebenwirkungen der Therapien, tumorassoziierte Symptome sowie psychoonkologische Aspekte stellen eine Belastung für die Patientinnen dar und haben einen Einfluss auf deren Lebensqualität [44]. Aufgrund des erhöhten Mortalitätsrisikos und der physischen sowie psychischen Beeinträchtigungen ist das Auftreten von Fernmetastasen als patientenrelevant zu erachten.

Der in der Studie NATALEE erhobene, kombinierte Endpunkt DDFS setzt sich entsprechend den STEEP-Kriterien aus den nachstehend gelisteten Einzelkomponenten zusammen [30]:

- Fernrezidiv
- Tod (jegliche Ursache)
- Sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs)

Die Patientenrelevanz der zuvor gelisteten Einzelkomponenten wurde vom G-BA im Rahmen eines Beratungsgesprächs bestätigt [1].

Die Auswertung des Endpunkts DDFS erfolgt als Zeit bis zum ersten Auftreten einer der zuvor gelisteten Einzelkomponenten. Wie bereits eingangs erwähnt, bedeutet das Auftreten von Fernmetastasen den Übergang von der kurativen in die palliative Therapiesituation [28] und ist begleitet von massiven Beeinträchtigungen sämtlicher Lebensbereiche der Patientinnen [44]. Daher ist es für die Patientinnen nicht nur von Relevanz, ob ein Fernmetastasenrezidiv auftritt, sondern auch, wann dieses auftritt. Aus den genannten Gründen ist eine Ereigniszeitanalyse als geeignet zu bewerten. Als ergänzende Analyse wird im vorliegenden Dossier auch die Rezidivrate berichtet.

Krankheitssymptomatik

Symptome sind die von der Patientin wahrgenommenen Krankheitszeichen und somit auch Ausdruck der Krankheitslast und können zu einer Beeinträchtigung der Alltagsfunktion und der Lebensqualität beitragen. Die Krankheitssymptomatik ist folglich ein patientenrelevanter Endpunkt.

Die Daten zu den patientenberichteten Endpunkten wurden in der für die Nutzenbewertung relevanten Studie NATALEE bei der Screening-Visite sowie in regelmäßigen Abständen während der Behandlungsphase und in der Nachbeobachtungsphase erhoben [45]. Alle erhobenen Daten, auch nach Auftreten eines Rezidivs, wurden in die Analysen einbezogen, sofern für mindestens 50 Patientinnen pro Behandlungsarm Messungen vorlagen.

Zur Erhebung der Krankheitssymptomatik wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Symptomskalen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) und des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23 (EORTC QLQ-BR23) sowie die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) herangezogen.

Krankheitssymptomatik anhand der Symptomskala des EORTC QLQ-C30

Der QLQ-C30-Fragebogen der EORTC wurde spezifisch für die Erfassung der Lebensqualität von Krebspatienten entwickelt und validiert [46-48]. Zusätzlich zu den Items, die die Lebensqualität abfragen (siehe dazu Absatz Gesundheitsbezogene Lebensqualität), umfasst der EORTC QLQ-C30 Symptomskalen bzw. Einzel-Items, die die häufigsten von Tumorpatienten berichteten Symptome (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö) und „finanzielle Schwierigkeiten“ erfassen [46]. Das Item „finanzielle Schwierigkeiten“ bildet kein Symptom ab und wird in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Zur besseren Vergleichbarkeit werden die Zahlenwerte des Fragebogens jeweils in lineare Werte auf einer Skala von 0 bis 100 transformiert. Bei den für die Erfassung der Krankheitssymptomatik herangezogenen Symptomskalen bzw. Einzel-Items zeigen dabei höhere Werte eine stärker ausgeprägte Symptomatik an [46].

Das IQWiG und der G-BA erachten das Instrument als valide und als relevant für die Bewertung der Lebensqualität [49-51]. Im Rahmen der vorliegenden Bewertung werden dabei – gemäß der Vorgehensweise des IQWiG sowie der Bewertungspraxis des G-BA – die Globalskala und die Funktionsskalen zur Erfassung der Lebensqualität herangezogen, während die Symptomskalen und die Einzelsymptome der Erfassung der Krankheitssymptomatik dienen.

Krankheitssymptomatik anhand der Symptomskala des EORTC QLQ-BR23

Der EORTC QLQ-BR23-Fragebogen ist ein validiertes brustkrebspezifisches Ergänzungsmodul des EORTC QLQ-C30, das für die Erkrankung charakteristische Symptome (Brustsymptome, Armsymptome) sowie behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Belastung durch Haarausfall) erfasst [52, 53].

Zur besseren Vergleichbarkeit werden die Zahlenwerte des Fragebogens jeweils in lineare Werte auf einer Skala von 0 bis 100 transformiert. Bei den für die Erfassung der

Krankheitssymptomatik herangezogenen Symptomskalen bzw. Einzel-Items zeigen dabei höhere Werte eine stärker ausgeprägte Symptomatik an [52].

Der EORTC QLQ-BR23-Fragebogen wird regelmäßig im Rahmen von Studien in der Indikation Brustkrebs eingesetzt [53] und wurde durch den G-BA und das IQWiG als patientenrelevantes Bewertungsinstrument in bereits abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren anerkannt [54-57].

Krankheitssymptomatik anhand der HADS

Die Diagnose Brustkrebs ist ein emotional belastendes Ereignis und die Sorge um ein mögliches Fortschreiten der Erkrankung, das Erleben starker Schmerzen und potenzielle Beeinträchtigungen durch Krebstherapien kann sich in Form von Angst und depressiven Symptomen äußern, die auch zu einer Einschränkung der Lebensqualität führen können [58-60].

Die HADS ist ein validiertes, patientenberichtetes Instrument zur Erfassung und Bewertung von Depressionen und Angstzuständen und eines der am häufigsten verwendeten Instrumente im psychoonkologischen Kontext [61-65]. Die Skala besteht aus insgesamt 14 Items, wobei sich sieben Fragen auf die depressive Symptomatik (HADS – Depression) und sieben Fragen auf Angstzustände (HADS – Angst) beziehen [66]. Jede Frage kann mit einem Punktwert von 0 bis 3 bewertet werden, somit kann auf jeder Subskala ein Wert zwischen 0 und 21 erreicht werden. Ein Score von 0 bis 7 wird dabei als Normalbereich angesehen, Werte zwischen 8 und 10 geben einen Hinweis auf das Vorhandensein einer entsprechenden Störung und eine Punktzahl ab 11 zeigt das wahrscheinliche Vorhandensein der jeweiligen Störung an [62].

Das Instrument wurde bereits in anderen Anwendungsgebieten durch den G-BA anerkannt [67].

Gesundheitszustand anhand der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level (EQ-5D-5L)-Fragebogens

Der aktuelle Gesundheitszustand ist für die Patientinnen direkt erfahrbar und deshalb ein Endpunkt mit unmittelbarer Patientenrelevanz. Die Erhebung des Gesundheitszustandes erfolgte mit Hilfe des Fragebogens EQ-5D-5L. Hierbei handelt es sich um ein validiertes, patientenberichtetes, indikationsübergreifendes Instrument, bestehend aus einem deskriptiven System und einer visuellen Analogskala [68, 69].

Das deskriptive System erfasst die nachstehend gelisteten fünf Dimensionen des Gesundheitszustands: Beweglichkeit/Mobilität, Fähigkeit zur Selbstversorgung, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden, Angst/Niedergeschlagenheit [68, 69]. Die durch die Patientin vorgenommene Bewertung dieser fünf Dimensionen wird unter Verwendung einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe nach dem Time-trade-off-Ansatz in einen Indexwert transformiert [68]. Dieser Index kann aus Sicht des IQWiG und G-BA jedoch nicht als Nutzenparameter interpretiert werden und wird im Allgemeinen nicht in der

Nutzenbewertung berücksichtigt (exemplarisch [70, 71]), weshalb auch im vorliegenden Fall davon abgesehen wird.

Die vertikale visuelle Analogskala umfasst einen Wertebereich von 0 („schlechteste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können“) bis 100 („beste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können“). Durch Einzeichnen einer Markierung kann die Patientin ihren tagesaktuellen Gesundheitszustand bewerten [68, 69]. Das IQWiG und der G-BA erachten die EQ-5D VAS als valide und patientenrelevant (exemplarisch [56, 72]).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität handelt es sich um eine in der Verfahrensordnung des G-BA als patientenrelevant eingestufte Endpunktkategorie [12]. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist darüber hinaus eine wichtige Zielgröße bei der medizinischen Versorgung krebskranker Patienten, die direkt die Auswirkungen der Erkrankung und der Therapie auf deren Befinden und Alltag widerspiegelt [17]. Zu berücksichtigen bleibt, dass sich der Nachweis einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gerade bei onkologischen Therapien im kurativen Setting durchaus als schwierig gestaltet, da sich häufig die Lebensqualität der Patientinnen zu Studienbeginn aufgrund von Nebenwirkungen wie Fatigue und Erbrechen verschlechtert [73].

Die Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte in der Studie NATALEE mit Hilfe der relevanten Items der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23.

Skala zur Lebensqualität des EORTC QLQ-C30

Wie bereits für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik“ beschrieben, enthält der EORTC QLQ-C30-Fragebogen neben den Symptomskalen eine Globalskala (allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität) und fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion), über die die wichtigsten Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben werden [46].

Zur besseren Vergleichbarkeit werden die Zahlenwerte des Fragebogens jeweils in lineare Werte auf einer Skala von 0 bis 100 transformiert. Bei den für die Erfassung der Lebensqualität herangezogenen Global- bzw. Funktionsskalen geben höhere Werte ein höheres Funktionslevel und eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität an [46].

Die Patientenrelevanz des Instruments wurde bereits in anderen Nutzenbewertungsverfahren durch den G-BA bestätigt (exemplarisch [74]).

Skala zur Lebensqualität des EORTC QLQ-BR23

Wie bereits unter dem Endpunkt „Krankheitssymptomatik“ beschrieben, ist der EORTC QLQ-BR23 ein validiertes brustkrebspezifisches Ergänzungsmodul des EORTC QLQ-C30,

das neben den Symptomskalen auch Funktionsskalen mit Items zur Erfassung der Lebensqualität beinhaltet. Diese umfassen Fragen zum Körperbild, zur sexuellen Funktion, zum sexuellen Genuss und zur Zukunftsperspektive [52, 53].

Zur besseren Vergleichbarkeit werden die Zahlenwerte des Fragebogens jeweils in lineare Werte auf einer Skala von 0 bis 100 transformiert, wobei höhere Werte eine bessere Lebensqualität anzeigen [52].

Die Funktionsskalen wurden bereits in vergangenen Nutzenbewertungsverfahren durch das IQWiG und den G-BA anerkannt [75, 76].

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Unerwünschte Ereignisse haben einen direkten Einfluss auf den Gesundheitszustand der Patientin und sind damit als Endpunkt unmittelbar patientenrelevant. Ergänzend zu den Wirksamkeitsendpunkten dient die Dokumentation unerwünschter Ereignisse der Nutzen-Risiko-Bewertung. Die Erfassung der unerwünschten Ereignisse in der für die Bewertung relevanten Studie NATALEE erfolgte gemäß den International Conference on Harmonization (ICH) Richtlinien für Good Clinical Practice (GCP).

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die unerwünschten Ereignisse entsprechend der Formatvorlage wie nachfolgend gelistet, dargestellt:

- Unerwünschte Ereignisse (UE)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
- Unerwünschte Ereignisse mit Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad ≥ 3
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (unabhängig vom Schweregrad, SUE, UE CTCAE-Grad ≥ 3)
 - Myelosuppression (Neutropenie, Leukopenie, Anämie, Thrombozytopenie, andere)
 - Infektionen
 - Hepatobiliäre Toxizität
 - Verlängerung des QT-Intervalls
 - Nierentoxizität
 - Lungentoxizität (Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis)
 - Reproduktionstoxizität

- Zweiter Primärtumor

Tabelle 4-13: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

UE von besonderem Interesse	MedDRA Term
Hepatobiliäre Toxizität	Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber – Umfassende Suche (SMQ)
Myelosuppression - Sonstige	Mehr als einen Blutzellentyp betreffende hämatopoetische Zytopenien (SMQ)
Nierentoxizität	Akutes Nierenversagen (SMQ)
Myelosuppression - Leukopenie	Lymphopenie und Leukopenie [GILENYA] (NMQ)
Myelosuppression - Anämie	Hämatopoetische Erythropenie (SMQ)
Zweite Primärtumore	Zweite Primärtumore [LEE011] (CMQ)
Myelosuppression - Thrombozytopenie	Hämatopoetische Thrombozytopenie (SMQ)
Myelosuppression - Neutropenie	Myelosuppression (Neutropenie) [LEE011] (CMQ)
Reproduktionstoxizität	Schwangerschaft und neonatale Themen (SMQ)
QT-Intervall-Verlängerung	Torsade de pointes/QT-Verlängerung (SMQ)
Infektionen	Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)
ILD_Pneumonitis	Interstitielle Lungenerkrankung (SMQ)
CMQ: Customised MedDRA Queries; ILD: Interstitial Lung Disease, Interstitielle Lungenerkrankung; NMQ: Novartis MedDRA Queries; SMQ Standardised MedDRA Queries	

Zusätzlich wurden die unerwünschten Ereignisse nach einzelnen Systemorganklassen (System Organ Class, SOC) und Preferred Terms (PT) gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)-Kodierung ausgewertet. Die Ergebnisse sind in Anhang 1 und 2 zu Modul 4 basierend auf nachstehenden Kriterien dargestellt. Eine Einordnung der Ergebnisse erfolgt in Abschnitt 4.3.1.3.1.10.

- Für unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads:
 - Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen in mindestens einem Behandlungsarm aufgetreten waren, ODER
 - Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und bei mindestens 1 % der Patientinnen in einem Behandlungsarm aufgetreten waren
- Für schwere (CTCAE-Grad 3/4) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse:
 - Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen in mindestens einem Behandlungsarm aufgetreten waren, ODER
 - Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und bei mindestens 1 % der Patientinnen in einem Behandlungsarm aufgetreten waren
- Abbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse auf SOC/PT-Ebene werden vollständig dargestellt.

Statistische Methoden

Ereigniszeitanalysen

Im vorliegenden Dossier erfolgt die Auswertung der Endpunkte Gesamtüberleben, iDFS und DDFS als Ereigniszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Methode. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen wird anhand eines stratifizierten Log-Rank-Tests mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5 % auf der Grundlage der bei der Randomisierung zugewiesenen Strata berechnet. Als Effektschätzer wird das Hazard Ratio (HR) zusammen mit dem dazugehörigen zweiseitigen 95%-Konfidenzintervall (KI) anhand eines stratifizierten Cox-Modells auf der Grundlage der bei der Randomisierung zugewiesenen Strata berechnet. Alle Analysen basieren auf dem Full Analysis Set (FAS).

Bei den Endpunkten iDFS und DDFS werden für jeden Behandlungsarm zusätzlich die Häufigkeiten der Einzelkomponenten gemäß den STEEP-Kriterien als absolute Zahlen und Prozentsätze angegeben. Für jede Patientin, bei der ein iDFS- bzw. ein DDFS-Ereignis auftrat, wird nur das erste aufgetretene Ereignis gezählt. Falls zwei Ereignisse gleichzeitig auftraten, werden beide angegeben.

Binäre Endpunkte

Die Endpunkte Gesamtüberleben, iDFS und DDFS werden zusätzlich als binäre Endpunkte unabhängig von der Beobachtungszeit analysiert. Ebenso werden unerwünschte Ereignisse als binäre Endpunkte ausgewertet.

Angegeben werden jeweils die Anzahl und der Prozentsatz der Patientinnen, bei denen bis zum Datenschnitt ein entsprechendes Ereignis auftrat, sowie relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Risikodifferenz (RD) zusammen mit den dazugehörigen zweiseitigen 95%-Konfidenzintervallen und dem p-Wert eines Cochran-Mantel-Haenszel-Tests.

Die Analysen zu Gesamtüberleben, iDFS und DDFS basieren auf dem FAS, die Analysen zu den unerwünschten Ereignissen auf dem Safety Set (SAF).

Stetige Endpunkte

Die Auswertung der Items und Skalen des EORTC QLQ-C30, des EORTC QLQ-BR23, der EQ-5D-5L VAS und der HADS erfolgt unter Verwendung von gemischten linearen Modellen (mixed model for repeated measures, MMRM) und schließt gemäß dem Intention to treat (ITT)-Prinzip sowohl on- als auch off-treatment Daten ein, wobei die nach einem iDFS-Ereignis erhobenen Werte jeweils regulären Visiten zugeordnet werden. In der Analyse werden alle Zeitpunkte berücksichtigt, zu denen für mindestens 50 Patientinnen je Behandlungsarm Messungen vorlagen. Es werden die Mittelwerte mit den zugehörigen Standardabweichungen pro Studienarm zu Studienbeginn und zu den entsprechenden Zeitpunkten, sowie die adjustierten Mittelwerte mit den zugehörigen Standardfehlern dargestellt. Außerdem werden zu

allen Zeitpunkten sowie über den gesamten Zeitraum die adjustierten Mittelwertdifferenzen zwischen den Behandlungsarmen berichtet. Eine über das MMRM hinausgehende Imputation fehlender Werte erfolgt nicht.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Nicht zutreffend.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

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

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Für das vorliegende Dossier wurden alle Endpunkte in den folgenden, präspezifizierten Subgruppen analysiert:

- Region (Europa, Nordamerika/Australien, Asien, Lateinamerika)
- Geografische Region (Nordamerika+Westeuropa+Ozeanien vs. Rest der Welt)
- Alterskategorie 1 (< 45 vs. 45-54 vs. 55-64 vs. ≥ 65)
- Alterskategorie 2 (< Median vs. ≥ Median)
- Abstammung (asiatisch vs. nicht-asiatisch)
- BMI beim Screening (≥ 25 vs. < 25)
- Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation (II vs. III)
- Anatomische Stadien nach AJCC-Klassifikation (IIA vs. IIB vs. IIIA vs. IIIB vs. IIIC; aus Daten des elektronischen Prüfbogens (eCRF) abgeleitet)

- Tumorkategorie (T0 vs. T1-T3 vs. > T3)
- Nodalstatus (N0 vs. N1-N3)
- Histologischer Differenzierungsgrad zum Zeitpunkt der Operation (Grad 1 vs. Grad 2 vs. Grad 3)
- Histologischer Subtyp (duktal vs. lobulär vs. andere)
- Ki67-Status aus dem Operationspräparat ($\leq 20\%$ vs. $> 20\%$; bei fehlendem Ki67-Status im Operationspräparat, wird der Ki67-Status zum Zeitpunkt der Erstdiagnose berücksichtigt)
- Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus (ER+PR+ vs. ER-PR+ vs. ER+PR-)
- Art des nichtsteroidalen Aromatasehemmers (Letrozol vs. Anastrozol)
- Vorherige neo/adjuvante Chemotherapie (ja vs. nein)
- Vorherige adjuvante Chemotherapie (ja vs. nein)
- Vorherige neoadjuvante Chemotherapie (ja vs. nein)
- Vorherige endokrine Therapie (ja vs. nein)
- Vorherige Mastektomie (ja vs. nein)
- Vorherige Strahlentherapie (ja vs. nein)

Die Studienpopulation wurde im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung, gemäß den vom G-BA definierten Subpopulationen, bereits getrennt nach Menopausenstatus und Geschlecht analysiert. Deshalb wurden keine Subgruppenanalysen nach Menopausenstatus und Geschlecht durchgeführt.

Subgruppenanalysen wurden nur durchgeführt, wenn folgende Bedingungen erfüllt waren:

- mindestens $n = 10$ Patientinnen in jeder Subgruppe
- für binäre und Time-to-Event-Endpunkte: es gibt mindestens eine Subgruppe, in der zehn oder mehr Ereignisse aufgetreten sind

Mögliche Effektmodifikationen wurden anhand von Interaktionstermen untersucht. Dazu wurden die den Analysen zugrundeliegenden Modelle im Rahmen der Subgruppenanalyse um die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm $\text{Behandlung} * \text{Subgruppenvariable}$ erweitert. Bei einem p-Wert für den Interaktionsterm von $< 0,05$ werden die Ergebnisse der jeweiligen Subgruppenanalyse im Detail in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt. Bei der Interpretation sind insbesondere die teilweise geringen Fallzahlen in bestimmten Subgruppen und die erhöhte Wahrscheinlichkeit falsch-positiver Ergebnisse ($p < 0,05$) durch unadjustierte multiple Tests zu berücksichtigen.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide

Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genauere Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-14: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
NATALEE (CLEE011O12301C) NCT03701334	ja	ja	laufend, aber nicht mehr rekrutierend	seit Dezember 2018	Ribociclib+ endokrine Therapie (Anastrozol/ Letrozol) vs. endokrine Therapie (Anastrozol/ Letrozol) <i>Anmerkung: prämenopausale Frauen ggf. zusätzlich mit Ausschaltung der Ovarialfunktion</i>
MONALEESA-1 (CLEE011A2201) NCT01919229	nein	ja	abgeschlossen	Oktober 2013- September 2014	Ribociclib + Letrozol vs. Letrozol
EarLEE-1 (CLEE011G2301) NCT03078751	nein	ja	abgeschlossen	Juni 2017- März 2020 (ab 2018 einarmige offene Studie)	Ribociclib + adjuvante endokrine Therapie (Tamoxifen, Letrozol, Anastrozol, Exemestan) vs. Placebo + adjuvante endokrine Therapie (Tamoxifen, Letrozol, Anastrozol, Exemestan) <i>Anmerkung: prämenopausale</i>

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
					<i>Frauen zusätzlich mit ovarieller Suppression</i>
EarLEE-2 (CLEE011H2301) NCT03081234	nein	ja	abgebrochen	Seit März 2018	Ribociclib + adjuvante endokrine Therapie (Tamoxifen, Letrozol, Anastrozol, Exemestan) vs. Placebo + adjuvante endokrine Therapie (Tamoxifen, Letrozol, Anastrozol, Exemestan) <i>Anmerkung: prämenopausale Frauen zusätzlich mit ovarieller Suppression</i>
ADAPTcycle (CLEE011ADE06CT) NCT04055493	nein	nein	laufend, aber nicht mehr rekrutierend	Seit Juli 2019	Ribociclib + endokrine Therapie (Anastrozol, Letrozol, Exemestan) vs. Standard-of-Care Chemotherapie <i>Anmerkung: prämenopausale Frauen zusätzlich mit GnRH-Agonist</i>
LEADER (CLEE011XUS38T) NCT03285412	nein	nein	laufend	Seit Dezember 2017	Ribociclib + adjuvante endokrine Therapie (Anastrozol, Letrozol, Exemestan) vs. adjuvante endokrine Therapie (Anastrozol, Letrozol, Exemestan) <i>Anmerkung: prämenopausale</i>

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
					Frauen zusätzlich mit GnRH-Agonist
GnRH: Gonadotropin-Releasing Hormone					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-14 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Tabelle 4-14 entspricht zum Zeitpunkt 27.11.2024 dem aktuellen Stand der Information.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-14 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-15: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
MONALEESA-1 (CLEE011A2201)	Patientenpopulation nicht erfüllt (neoadjuvantes Setting: Phase II Studie zur Untersuchung der Pharmakodynamik von Ribociclib während des Zeitraums vor einer Operation)
EarLEE-1 (CLEE011G2301)	Intervention nicht erfüllt (600 mg Ribociclib)
EarLEE-2 (CLEE011H2301)	Intervention nicht erfüllt (600 mg Ribociclib); Studie wurde zurückgezogen, keine Ergebnisse verfügbar
ADAPTcycle (CLEE011ADE06CT)	Intervention nicht erfüllt (600 mg Ribociclib)
LEADER (CLEE011XUS38T)	Intervention nicht erfüllt (400 mg Ribociclib durchgängig ohne 7-tägige Therapiepause); keine Ergebnisse verfügbar

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

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

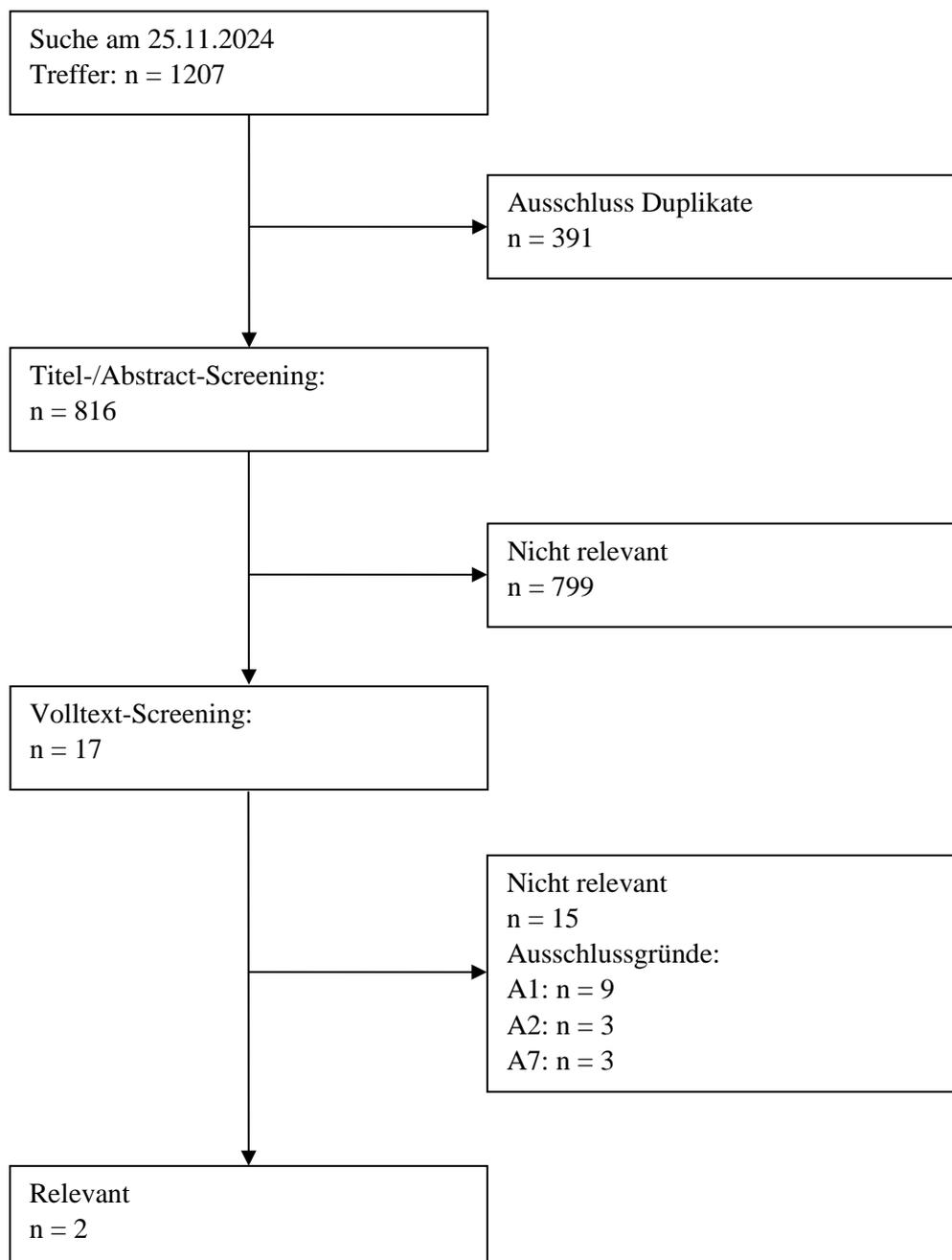


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In der systematischen bibliografischen Literaturrecherche am 25.11.2024 wurden insgesamt 1207 Studien identifiziert, davon 160 in der Datenbank MEDLINE® (via Ovid), 673 über EMBASE® und 374 über das Cochrane Central Register of Controlled Trials. Nach Bereinigung der Treffer um Dubletten verblieben für die Erstselektion 816 Treffer. Nach einer Durchsicht von Titel und Abstract konnten 799 Titel ausgeschlossen werden. Von den

verbliebenen, im Volltext gesichteten 17 Literaturquellen wurde 2 Publikationen als relevant identifiziert. Hierbei handelt es sich um Publikationen zur Studie NATALEE [77, 78].

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-14) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-16: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
NATALEE (CLEE011O 12301C)	ClinicalTrials.gov: NCT03701334 [79] EU-CTR: EudraCT 2018-002998-21 [80] ICTRP: NCT03701334 [79], PER-016-19 [81], EUCTR2018-002998-21 [80], CTIS2023-510357-42-00 [82]	ja	ja [77, 78]	laufend, aber nicht mehr rekrutierend
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-16 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Liste der relevanten Studien aus der Suche in Studienregistern ist der 25.11.2024, in Studienergebnisdatenbanken der 27.11.2024 (Tabelle 4-16).

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-14) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-17: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
keine				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-17 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Liste der relevanten Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA (Tabelle 4-17) ist der 27.11.2024.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die

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

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

Tabelle 4-18: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
NATALEE (CLEE011 O12301C)	ja	ja	nein	ja [83-85]	ja [79-82]	ja [77, 78]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-19: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
NATALEE (CLEE011 O12301C)	RCT, offen, parallel	<p>Patientinnen und Patienten mit einem HR-positiven, HER2-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko</p> <p>Bei Patientinnen und Patienten mit anatomischen Stadium IIA müssen nachfolgende Kriterien erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • N1 oder • N0, mit Grad 3 oder • N0, mit Grad 2, mit einem der folgenden Kriterien: Ki67 \geq 20 %, oder Oncotype DX Breast Recurrence Score \geq 26, oder Prosigna/PAM50 eingestuft als hohes Risiko, oder MammaPrint, eingestuft als hohes Risiko, oder EndoPredict EPclin 	<p>Ribociclib + endokrine Therapie (n= 2549)</p> <p>endokrine Therapie (n= 2552)</p> <p><u>endokrine Therapie:</u> nicht-steroidale Aromatase-inhibitoren (Anastrozol oder Letrozol) sowie ggf. zusätzlich Goserelin bei prämenopausalen Frauen und bei Männern</p>	<p>Die Behandlung mit Ribociclib erfolgt für eine Dauer von 36 Monaten (ca. 39 Zyklen). Die endokrine Therapie erfolgt gemäß Fachinformation ab Randomisierung für 60 Monate.</p> <p>Im Anschluss an die 36 Monate Behandlung mit Ribociclib (oder einem früheren Abbruch der Behandlung) erfolgt eine 30-tägige Nachbeobachtungszeit zur Bewertung der Sicherheit</p> <p>Im Anschluss an die 30-tägige Sicherheitsnachbeobachtung erfolgt eine weitere Nachbeobachtungsphase bis zum Tod, Widerruf der Einwilligung, Lost-to-Follow-up oder Studienende, je nachdem, was früher eintritt.</p>	<p>Multinational (393 Studienzentren in 20 Ländern) Beginn: 07. Dezember 2018 (erster Patient, erste Visite) Ende: laufend, Rekrutierung abgeschlossen</p>	<p><u>Primärer Endpunkt</u> invasiv-krankheitsfreies Überleben (invasive disease-free survival, iDFS) unter Verwendung der Standardized Definitions for Efficacy Endpoints (STEEP)-Kriterien</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte</u> rezidivfreies Überleben (Recurrence-free survival, RFS)</p> <p>fernmetastasenfreies Überleben (Distant disease-free survival, DDFS)</p> <p>Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)</p>

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
		Risk Score, eingestuft als hohes Risiko		<p>Es sind vier Datenschnitte geplant:</p> <ul style="list-style-type: none"> - drei Interimsanalysen jeweils nach Dokumentation von 200, 350 und 425 iDFS-Ereignissen (Datum der Datenschnitte: 03.09.2021, 15.08.2022, 11.01.2023) - Finale iDFS-Analyse nach 500 iDFS-Ereignissen (Datum des Datenschnitts: 21.07.2023) - Anmerkung: Der finale CSR basiert auf dem Datenschnitt vom 11.01.2023 [83]. Für den Datenschnitt vom 21.07.2023 wurde ein Update zum CSR erstellt [84]. - Die im Dossier dargelegten Analysen basieren auf dem Datenschnitt vom 29.04.2024 [85], der auch bei anderen HTA-Instituten für die Bewertung eingereicht 		<p>patientenberichtete Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)</p> <p>Unerwünschte Ereignisse</p> <p><u>Weitere Endpunkte</u> lokoregionales rezidivfreies Überleben (Loco-regional recurrence-free survival, LRRFS)</p>

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
				<p>wurde. Hintergrund ist, dass zum Zeitpunkt dieses Datenschnittes alle Patientinnen die Behandlung mit Ribociclib über eine Dauer von drei Jahren gemäß Studienprotokoll abgeschlossen oder zuvor abgesetzt hatten. Die Daten der iDFS-Analyse nach 500 iDFS-Ereignissen (21.07.2023) sind aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz hinterlegt [86, 87], werden jedoch nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.</p>		

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ribociclib + endokrine Therapie	Endokrine Therapie	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
NATALEE (CLEE011O12301C)	Ribociclib (400 mg entsprechend zwei 200 mg Filmtabletten, einmal täglich an den Tagen 1 bis 21 eines 28-Tage- Zyklus, gefolgt von 7 Tagen ohne Ribociclib (Tage 22 bis 28)) + Letrozol (2,5 mg, oral, täglich kontinuierlich) <u>oder</u> Anastrozol (1 mg, oral, täglich kontinuierlich) <u>bei</u> <u>prämenopausalen</u> <u>Frauen und</u> <u>Männern</u> <u>kombiniert mit</u> Goserelin (3,6 mg, subkutan, einmal alle vier Wochen an Tag 1 ± 3 des 28-Tage-Zyklus)	Letrozol (2,5 mg, oral, täglich kontinuierlich) <u>oder</u> Anastrozol (1 mg, oral, täglich kontinuierlich) <u>bei</u> <u>prämenopausalen</u> <u>Frauen und</u> <u>Männern</u> <u>kombiniert mit</u> Goserelin (3,6 mg, subkutan, einmal alle vier Wochen an Tag 1 ± 3 des 28-Tage-Zyklus)	<p><u>Studienmedikation</u></p> <p>Ribociclib und Letrozol bzw. Anastrozol werden täglich etwa zur gleichen Zeit zusammen verabreicht (mit oder ohne Nahrung). Ein Wechsel von Letrozol zu Anastrozol oder umgekehrt ist in der Studie nicht erlaubt, es sei denn, eine nicht tolerierbare Toxizität, der Wunsch der Patientin oder ein anderes medizinisch wichtiges Ereignis machen einen Wechsel erforderlich.</p> <p>Den Prüfarzten ist gestattet, die Ribociclib-Dosis zu unterbrechen und/oder zu reduzieren, damit die Patientinnen die Behandlung fortsetzen können.</p> <p>Dosisanpassungen werden bei Patientinnen in Betracht gezogen, die das im Protokoll festgelegte Dosierungsschema für Ribociclib nicht tolerieren oder bei denen die klinische Beurteilung des behandelnden Arztes ergibt, dass Dosisunterbrechungen und/oder -reduktionen von Ribociclib empfohlen werden (basierend auf der individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung). Wenn eine zweite Dosisreduktion erforderlich ist, um Ribociclib-bedingte Nebenwirkungen zu behandeln, wird Ribociclib abgesetzt. Eine erneute Eskalation der Dosis ist nicht zulässig.</p> <p>In Fällen, in denen die endokrine Therapie (ET) aufgrund von ET-bedingten unerwünschten Ereignissen eine Unterbrechung von mehr als 4 Wochen erfordert, werden die Risiken/Vorteile einer Studienfortsetzung mit dem klinischen Monitor besprochen.</p> <p><u>Begleitmedikationen</u></p> <p>Medikamente, die zur Behandlung von unerwünschten Ereignissen, von Krebsymptomen sowie von Begleiterkrankungen erforderlich sind und supportive Therapien, wie</p>

Studie	Ribociclib + endokrine Therapie	Endokrine Therapie	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
			<p>Schmerzmittel, Antiemetika und Antidiarrhoika, sind erlaubt.</p> <p><u>Zulässige Begleitmedikation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bisphosphonate/Denosumab (für die Behandlung von Osteoporose und als adjuvante Therapie zur Verringerung eines Knochenrezidivs und zur Verbesserung des Gesundheitszustands bei Brustkrebs) • Systemische Kortikosteroid-Therapie als <ul style="list-style-type: none"> - topische Applikation, inhalative Sprays, Augentropfen oder intraartikuläre Injektionen - Kurzzeittherapie (< 5 Tage) mit einer täglichen Gesamtdosis, die maximal der antiinflammatorischen Potenz von 4 mg Dexamethason entspricht • Hämatopoetische Wachstumsfaktoren (entsprechend lokalen Leitlinien) • Antiemetika zur Behandlung und/oder Vorbeugung von behandlungsbedingter Übelkeit und Erbrechen <p><u>Mit Vorsicht zu verwendende Begleitmedikation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Arzneimittel mit einem möglichen Risiko für QT-Verlängerung und /oder Torsade de pointes • Moderate Inhibitoren und Induktoren von Cytochrom P450 3A4/5 (CYP3A4/5) • Empfindliche Substrate von CYP3A4/5, die keinen engen therapeutischen Index haben

Studie	Ribociclib + endokrine Therapie	Endokrine Therapie	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
			<ul style="list-style-type: none"> • Starke Inhibitoren der Gallensalzexportpumpe • Empfindliche Substrate der Nierentransporter MATE1 (multidrug and toxin extrusion 1) und OCT2 (Organic Cation Transporter 2) • Empfindliche Substrate des BCRP (Breast Cancer Resistance Protein) <p><u>Verbotene Begleitmedikation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Starke Inhibitoren oder Induktoren von CYP3A4/5 • Substrate von CYP3A4/5 mit einem geringen therapeutischen Index • Arzneimittel mit einem bekannten Risiko für eine QT-Verlängerung und Torsade de pointes • Gleichzeitige Anwendung von Tamoxifen oder Toremifen

Im Folgenden werden die Patientencharakteristika der **Subpopulation der postmenopausalen Frauen (A1)** und der **prämenopausalen Frauen (A2)** aufgeführt. Für die Subpopulation der Männer konnte keine geeignete Evidenz mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert werden.

Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulation (Subpopulation postmenopausale Frauen) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zuteilung der Patientinnen (FAS)

NATALEE	Behandlungsgruppen		
	Ribociclib + ET (N = 1.424)	ET (N = 1.420)	Gesamt (N = 2.844)
Randomisiert	1.424	1.420	2.844
Randomisiert, aber nicht behandelt	13 (0,9)	60 (4,2)	73 (2,6)
Behandelt	1.411 (99,1)	1.360 (95,8)	2.771 (97,4)
Behandelt mit Ribociclib	1.409 (98,9)	0 (0,0)	1.409 (49,5)
Behandelt mit NSAI	1.411 (99,1)	1.360 (95,8)	2.771 (97,4)
Behandelt mit Goserelin	5 (0,4)	8 (0,6)	13 (0,5)
Noch in Behandlung	970 (68,1)	892 (62,8)	1.862 (65,5)

NATALEE	Behandlungsgruppen		
	Ribociclib + ET (N = 1.424)	ET (N = 1.420)	Gesamt (N = 2.844)
Absetzen aller Bestandteile der Studienbehandlung	372 (26,1)	461 (32,5)	833 (29,3)
Absetzen von Ribociclib	588 (41,3)	0 (0,0)	588 (20,7)
Absetzen von NSAI	434 (30,5)	461 (32,5)	895 (31,5)
Absetzen von Goserelin	3 (0,2)	4 (0,3)	7 (0,2)
<u>Hauptgrund für das Absetzen von Ribociclib</u>			
Unerwünschtes Ereignis	326 (22,9)	0 (0,0)	326 (11,5)
Tod	5 (0,4)	0 (0,0)	5 (0,2)
Krankheitsrückfall	78 (5,5)	0 (0,0)	78 (2,7)
Keine Nachbeobachtung möglich	6 (0,4)	0 (0,0)	6 (0,2)
Absetzen der endokrinen Therapie	2 (0,1)	0 (0,0)	2 (0,1)
Entscheidung der Patientin, die Behandlung abzubrechen	88 (6,2)	0 (0,0)	88 (3,1)
Entscheidung des Arztes, die Behandlung abzubrechen	16 (1,1)	0 (0,0)	16 (0,6)
Protokollabweichung	3 (0,2)	0 (0,0)	3 (0,1)
Beendigung der Studienteilnahme	49 (3,4)	0 (0,0)	49 (1,7)
Sonstige	15 (1,1)	0 (0,0)	15 (0,5)
<u>Hauptgrund für das Absetzen von NSAI</u>			
Unerwünschtes Ereignis	91 (6,4)	68 (4,8)	159 (5,6)
Tod	7 (0,5)	5 (0,4)	12 (0,4)
Krankheitsrückfall	121 (8,5)	157 (11,1)	278 (9,8)
Keine Nachbeobachtung möglich	10 (0,7)	12 (0,8)	22 (0,8)
Entscheidung der Patientin, die Behandlung abzubrechen	100 (7,0)	87 (6,1)	187 (6,6)
Entscheidung des Arztes, die Behandlung abzubrechen	18 (1,3)	16 (1,1)	34 (1,2)
Protokollabweichung	2 (0,1)	4 (0,3)	6 (0,2)
Beendigung der Studienteilnahme	81 (5,7)	103 (7,3)	184 (6,5)
Sonstige	4 (0,3)	9 (0,6)	13 (0,5)
<u>Hauptgrund für das Absetzen von Goserelin</u>			
Entscheidung der Patientin, die Behandlung abzubrechen	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,0)
Sonstige	2 (0,1)	4 (0,3)	6 (0,2)
Abgeschlossene Behandlung mit Ribociclib	821 (57,7)	0 (0,0)	821 (28,9)
Abgeschlossene Behandlung mit NSAI	7 (0,5)	7 (0,5)	14 (0,5)
Eintritt in die Follow-up-Phase	233 (16,4)	267 (18,8)	500 (17,6)
Ausscheiden aus der Studie	279 (19,6)	323 (22,7)	602 (21,2)
<u>Hauptgrund für den Abbruch der Studie</u>			
Beendigung der Studienteilnahme	167 (11,7)	217 (15,3)	384 (13,5)
Sonstige	2 (0,1)	1 (0,1)	3 (0,1)
Tod	74 (5,2)	75 (5,3)	149 (5,2)
Keine Nachbeobachtung möglich	21 (1,5)	20 (1,4)	41 (1,4)

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

NATALEE	Behandlungsgruppen		
	Ribociclib + ET (N = 1.424)	ET (N = 1.420)	Gesamt (N = 2.844)
Entscheidung des Arztes	14 (1,0)	7 (0,5)	21 (0,7)
Protokollabweichung	1 (0,1)	3 (0,2)	4 (0,1)
ET: endokrine Therapie (Anastrozol/Letrozol); N: Anzahl der Patientinnen gesamt; NSAI: nichtsteroidale Aromatasehemmer			

Tabelle 4-22: Charakterisierung der Studienpopulation (Subpopulation prämenopausale Frauen) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zuteilung der Patientinnen (FAS)

NATALEE	Behandlungsgruppen		
	Ribociclib + ET (N=1.115)	ET (N=1.123)	Gesamt (N=2.238)
Randomisiert	1.115	1.123	2.238
Randomisiert, aber nicht behandelt	9 (0,8)	51 (4,5)	60 (2,7)
Behandelt	1.106 (99,2)	1.072 (95,5)	2.178 (97,3)
Behandelt mit Ribociclib	1.106 (99,2)	2 (0,2)	1.108 (49,5)
Behandelt mit NSAI	1.106 (99,2)	1.072 (95,5)	2.178 (97,3)
Behandelt mit Goserelin	1.088 (97,6)	1.051 (93,6)	2.139 (95,6)
Noch in Behandlung	821 (73,6)	732 (65,2)	1.553 (69,4)
Absetzen aller Bestandteile der Studienbehandlung	212 (19,0)	339 (30,2)	551 (24,6)
Absetzen von Ribociclib	328 (29,4)	2 (0,2)	330 (14,7)
Absetzen von NSAI	282 (25,3)	339 (30,2)	621 (27,7)
Absetzen von Goserelin	386 (34,6)	427 (38,0)	813 (36,3)
<u>Hauptgrund für das Absetzen von Ribociclib</u>			
Unerwünschtes Ereignis	179 (16,1)	0 (0,0)	179 (8,0)
Krankheitsrückfall	49 (4,4)	0 (0,0)	49 (2,2)
Keine Nachbeobachtung möglich	2 (0,2)	0 (0,0)	2 (0,1)
Absetzen der endokrinen Therapie	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,0)
Entscheidung der Patientin, die Behandlung abbrechen	45 (4,0)	0 (0,0)	45 (2,0)
Entscheidung des Arztes, die Behandlung abbrechen	8 (0,7)	0 (0,0)	8 (0,4)
Protokollabweichung	3 (0,3)	1 (0,1)	4 (0,2)
Beendigung der Studienteilnahme	35 (3,1)	0 (0,0)	35 (1,6)
Sonstige	6 (0,5)	1 (0,1)	7 (0,3)
<u>Hauptgrund für das Absetzen von NSAI</u>			
Unerwünschtes Ereignis	44 (3,9)	54 (4,8)	98 (4,4)
Tod	2 (0,2)	1 (0,1)	3 (0,1)
Krankheitsrückfall	75 (6,7)	109 (9,7)	184 (8,2)
Keine Nachbeobachtung möglich	5 (0,4)	8 (0,7)	13 (0,6)

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

NATALEE	Behandlungsgruppen		
	Ribociclib + ET (N=1.115)	ET (N=1.123)	Gesamt (N=2.238)
Entscheidung der Patientin, die Behandlung abzubrechen	69 (6,2)	66 (5,9)	135 (6,0)
Entscheidung des Arztes, die Behandlung abzubrechen	16 (1,4)	20 (1,8)	36 (1,6)
Protokollabweichung	4 (0,4)	3 (0,3)	7 (0,3)
Beendigung der Studienteilnahme	57 (5,1)	74 (6,6)	131 (5,9)
Sonstige	10 (0,9)	4 (0,4)	14 (0,6)
<u>Hauptgrund für das Absetzen von Goserelin</u>			
Unerwünschtes Ereignis	36 (3,2)	41 (3,7)	77 (3,4)
Tod	2 (0,2)	1 (0,1)	3 (0,1)
Krankheitsrückfall	67 (6,0)	97 (8,6)	164 (7,3)
Keine Nachbeobachtung möglich	3 (0,3)	5 (0,4)	8 (0,4)
Entscheidung der Patientin, die Behandlung abzubrechen	62 (5,6)	59 (5,3)	121 (5,4)
Entscheidung des Arztes, die Behandlung abzubrechen	17 (1,5)	17 (1,5)	34 (1,5)
Protokollabweichung	5 (0,4)	3 (0,3)	8 (0,4)
Beendigung der Studienteilnahme	47 (4,2)	64 (5,7)	111 (5,0)
Sonstige	147 (13,2)	140 (12,5)	287 (12,8)
Abgeschlossene Behandlung mit Ribociclib	778 (69,8)	0 (0,0)	778 (34,8)
Abgeschlossene Behandlung mit NSAI	3 (0,3)	1 (0,1)	4 (0,2)
Abgeschlossene Behandlung mit Goserelin	2 (0,2)	1 (0,1)	3 (0,1)
Eintritt in die Follow-up-Phase	142 (12,7)	199 (17,7)	341 (15,2)
Ausscheiden aus der Studie	167 (15,0)	241 (21,5)	408 (18,2)
<u>Hauptgrund für den Abbruch der Studie</u>			
Beendigung der Studienteilnahme	110 (9,9)	171 (15,2)	281 (12,6)
Sonstige	3 (0,3)	3 (0,3)	6 (0,3)
Tod	31 (2,8)	46 (4,1)	77 (3,4)
Keine Nachbeobachtung möglich	9 (0,8)	15 (1,3)	24 (1,1)
Entscheidung des Arztes	10 (0,9)	5 (0,4)	15 (0,7)
Protokollabweichung	3 (0,3)	1 (0,1)	4 (0,2)
Schwangerschaft	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,0)
ET: endokrine Therapie (Anastrozol/Letrozol, ggf. in Kombination mit Goserelin); N: Anzahl der Patientinnen gesamt; NSAI: nichtsteroidale Aromatasehemmer			

Tabelle 4-23: Charakterisierung der Studienpopulation (Subpopulation postmenopausale Frauen) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Demographie (FAS)

NATALEE	Behandlungsgruppen		
	Ribociclib + ET (N = 1.424)	ET (N = 1.420)	Gesamt (N = 2.844)
Altersgruppe 1 bei Randomisierung, n (%)			
< 45	60 (4,2)	58 (4,1)	118 (4,1)
45 bis 54	303 (21,3)	333 (23,5)	636 (22,4)
55 bis 64	658 (46,2)	668 (47,0)	1.326 (46,6)
≥ 65	403 (28,3)	361 (25,4)	764 (26,9)
Altersgruppe 2 bei Randomisierung (Median für die Subpopulation postmenopausale Patientinnen), n (%)			
< Median	639 (44,9)	653 (46,0)	1.292 (45,4)
≥ Median	785 (55,1)	767 (54,0)	1.552 (54,6)
Alter (Jahre) bei Randomisierung			
n	1.424	1.420	2.844
Mittelwert ± SD	59,6 ± 8,46	59,4 ± 8,53	59,5 ± 8,49
Median	60,0	59,0	59,0
Spannweite 1. bis 3. Quartil	54,0 – 65,0	54,0 – 65,0	54,0 – 65,0
Spannweite Minimum bis Maximum	32,0 – 90,0	24,0 – 89,0	24,0 – 90,0
Geschlecht, n (%)			
Weiblich	1.424 (100,0)	1.420 (100,0)	2.844 (100,0)
Abstammung, n (%)			
Indigene Völker Amerikas	1 (0,1)	1 (0,1)	2 (0,1)
Asiatisch	129 (9,1)	134 (9,4)	263 (9,2)
Schwarz oder Afroamerikanisch	25 (1,8)	25 (1,8)	50 (1,8)
Indigene Bevölkerung Hawaiis/anderer pazifischer Inseln	2 (0,1)	0 (0,0)	2 (0,1)
Weiß	1.114 (78,2)	1.103 (77,7)	2.217 (78,0)
Sonstige	73 (5,1)	89 (6,3)	162 (5,7)
Keine Angabe	80 (5,6)	68 (4,8)	148 (5,2)
Ethnie, n (%)			
Hispanisch oder Latino	109 (7,7)	117 (8,2)	226 (7,9)
Nicht Hispanisch oder Latino	1.167 (82,0)	1.159 (81,6)	2.326 (81,8)
Unbekannt	97 (6,8)	101 (7,1)	198 (7,0)
Keine Angabe	51 (3,6)	43 (3,0)	94 (3,3)
Geografische Region, n (%)			
Europa	840 (59,0)	843 (59,4)	1.683 (59,2)
Nordamerika/Australien	406 (28,5)	395 (27,8)	801 (28,2)
Asien	103 (7,2)	108 (7,6)	211 (7,4)
Lateinamerika	75 (5,3)	74 (5,2)	149 (5,2)

NATALEE	Behandlungsgruppen		
	Ribociclib + ET (N = 1.424)	ET (N = 1.420)	Gesamt (N = 2.844)
Gewicht (kg) bei Studienbeginn			
n	1.418	1.414	2.832
Mittelwert ± SD	74,2 ± 16,27	74,1 ± 15,66	74,2 ± 15,97
Median	71,9	72,9	72,0
Spannweite 1. bis 3. Quartil	63,0 – 83,0	63,0 – 83,0	63,0 – 83,0
Spannweite Minimum bis Maximum	40,0 – 166,0	41,8 – 168,9	40,0 – 168,9
Größe (cm) bei Studienbeginn			
n	1.413	1.401	2.814
Mittelwert ± SD	162,1 ± 6,76	161,8 ± 6,77	162,0 ± 6,77
Median	162,0	162,0	162,0
Spannweite 1. bis 3. Quartil	157,5 – 167,0	157,0 – 166,5	157,0 – 167,0
Spannweite Minimum bis Maximum	140,0 – 198,0	140,0 – 191,0	140,0 – 198,0
Body-Mass-Index (kg/m²) bei Studienbeginn			
n	1.410	1.401	2.811
Mittelwert ± SD	28,2 ± 5,81	28,3 ± 5,77	28,3 ± 5,79
Median	27,3	27,6	27,4
Spannweite 1. bis 3. Quartil	24,0 – 31,5	24,2 – 31,7	24,0 – 31,6
Spannweite Minimum bis Maximum	15,6 – 55,5	15,2 – 59,1	15,2 – 59,1
ECOG-Performance-Status bei Studienbeginn, n (%)			
0	1.131 (79,4)	1.148 (80,8)	2.279 (80,1)
1	292 (20,5)	271 (19,1)	563 (19,8)
Keine Angabe	1 (0,1)	1 (0,1)	2 (0,1)
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ET: endokrine Therapie (Anastrozol/Letrozol); kg: Kilogramm, n (%): Anzahl (Anteil) der Patientinnen, N: Anzahl der Patientinnen gesamt; SD: Standardabweichung (standard deviation)			

Tabelle 4-24: Charakterisierung der Studienpopulation (Subpopulation prämenopausale Frauen) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Demographie (FAS)

NATALEE	Behandlungsgruppen		
	Ribociclib + ET (N=1.115)	ET (N=1.123)	Gesamt (N=2.238)
Altersgruppe 1 bei Randomisierung, n (%)			
< 45	551 (49,4)	533 (47,5)	1084 (48,4)
45 bis 54	544 (48,8)	562 (50,0)	1106 (49,4)
55 bis 64	20 (1,8)	28 (2,5)	48 (2,1)
Altersgruppe 2 bei Randomisierung (Median für die Subpopulation prämenopausale Patientinnen), n (%)			
< Median	551 (49,4)	533 (47,5)	1.084 (48,4)

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

NATALEE	Behandlungsgruppen		
	Ribociclib + ET (N=1.115)	ET (N=1.123)	Gesamt (N=2.238)
≥ Median	564 (50,6)	590 (52,5)	1.154 (51,6)
Alter (Jahre) bei Randomisierung			
n	1.115	1.123	2.238
Mittelwert ± SD	44,1 ± 6,10	44,1 ± 6,22	44,1 ± 6,16
Median	45,0	45,0	45,0
Spannweite 1. bis 3. Quartil	40,0 – 49,0	40,0 – 49,0	40,0 – 49,0
Spannweite Minimum bis Maximum	24,0 – 60,0	24,0 – 60,0	24,0 – 60,0
Geschlecht, n (%)			
Weiblich	1.115 (100,0)	1.123 (100,0)	2.238 (100,0)
Abstammung, n (%)			
Indigene Völker Amerikas	3 (0,3)	2 (0,2)	5 (0,2)
Asiatisch	211 (18,9)	200 (17,8)	411 (18,4)
Schwarz oder Afroamerikanisch	16 (1,4)	22 (2,0)	38 (1,7)
Indigene Bevölkerung Hawaiis/anderer pazifischer Inseln	1 (0,1)	1 (0,1)	2 (0,1)
Weiß	754 (67,6)	757 (67,4)	1.511 (67,5)
Sonstige	72 (6,5)	82 (7,3)	154 (6,9)
Keine Angabe	58 (5,2)	59 (5,3)	117 (5,2)
Ethnie, n (%)			
Hispanisch oder Latino	102 (9,1)	105 (9,3)	207 (9,2)
Nicht Hispanisch oder Latino	900 (80,7)	888 (79,1)	1.788 (79,9)
Unbekannt	75 (6,7)	99 (8,8)	174 (7,8)
Keine Angabe	38 (3,4)	31 (2,8)	69 (3,1)
Geografische Region, n (%)			
Europa	661 (59,3)	656 (58,4)	1.317 (58,8)
Nordamerika/Australien	212 (19,0)	215 (19,1)	427 (19,1)
Asien	178 (16,0)	182 (16,2)	360 (16,1)
Lateinamerika	64 (5,7)	70 (6,2)	134 (6,0)
Gewicht (kg) bei Studienbeginn			
n	1.106	1.119	2.225
Mittelwert ± SD	69,9 ± 15,56	69,6 ± 14,60	69,8 ± 15,08
Median	67,0	66,5	66,8
Spannweite 1. bis 3. Quartil	59,0 – 78,6	59,4 – 78,0	59,0 – 78,0
Spannweite Minimum bis Maximum	38,4 – 149,0	41,0 – 131,9	38,4 – 149,0

NATALEE	Behandlungsgruppen		
	Ribociclib + ET (N=1.115)	ET (N=1.123)	Gesamt (N=2.238)
Größe (cm) bei Studienbeginn			
n	1.101	1.112	2.213
Mittelwert ± SD	163,7 ± 6,64	163,8 ± 6,68	163,7 ± 6,66
Median	163,5	164,0	164,0
Spannweite 1. bis 3. Quartil	159,0 – 168,0	159,1 – 168,0	159,0 – 168,0
Spannweite Minimum bis Maximum	145,0 – 186,0	144,0 – 187,0	144,0 – 187,0
Body-Mass-Index (kg/m²) bei Studienbeginn			
n	1.099	1.111	2.210
Mittelwert ± SD	26,1 ± 5,55	26,0 ± 5,28	26,0 ± 5,41
Median	25,1	24,9	25,0
Spannweite 1. bis 3. Quartil	22,1 – 29,0	22,1 – 28,8	22,1 – 28,9
Spannweite Minimum bis Maximum	16,1 – 53,3	15,5 – 50,2	15,5 – 53,3
ECOG-Performance-Status bei Studienbeginn, n (%)			
0	967 (86,7)	976 (86,9)	1.943 (86,8)
1	146 (13,1)	146 (13,0)	292 (13,0)
Keine Angabe	2 (0,2)	1 (0,1)	3 (0,1)
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ET: endokrine Therapie (Anastrozol/Letrozol, ggf. in Kombination mit Goserelin); kg: Kilogramm, n (%): Anzahl (Anteil) der Patientinnen, N: Anzahl der Patientinnen gesamt; SD: Standardabweichung (standard deviation)			

Tabelle 4-25: Charakterisierung der Studienpopulation (Subpopulation postmenopausale Frauen) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Charakteristika der Erkrankung zu Studienbeginn (FAS)

NATALEE	Behandlungsgruppen		
	Ribociclib + ET (N = 1.424)	ET (N = 1.420)	Gesamt (N = 2.844)
Histologischer Differenzierungsgrad			
<u>Bei Diagnose</u>			
G1	124 (8,7)	136 (9,6)	260 (9,1)
G2	817 (57,4)	795 (56,0)	1.612 (56,7)
G3	304 (21,3)	325 (22,9)	629 (22,1)
Gx	21 (1,5)	17 (1,2)	38 (1,3)
Nicht bestimmt	144 (10,1)	135 (9,5)	279 (9,8)
Fehlender Wert	14 (1,0)	12 (0,8)	26 (0,9)
<u>Aus dem Operationspräparat</u>			
G1	102 (7,2)	110 (7,7)	212 (7,5)
G2	849 (59,6)	797 (56,1)	1.646 (57,9)

NATALEE	Behandlungsgruppen		
	Ribociclib + ET (N = 1.424)	ET (N = 1.420)	Gesamt (N = 2.844)
G3	381 (26,8)	420 (29,6)	801 (28,2)
Gx	16 (1,1)	16 (1,1)	32 (1,1)
Nicht bestimmt	75 (5,3)	76 (5,4)	151 (5,3)
Fehlender Wert	1 (0,1)	1 (0,1)	2 (0,1)
TNM-Status			
T-Status			
<u>Bei Diagnose</u>			
T0	2 (0,1)	6 (0,4)	8 (0,3)
T1a	45 (3,2)	34 (2,4)	79 (2,8)
T1b	39 (2,7)	31 (2,2)	70 (2,5)
T1c	207 (14,5)	195 (13,7)	402 (14,1)
T1mi	2 (0,1)	6 (0,4)	8 (0,3)
T2	639 (44,9)	688 (48,5)	1.327 (46,7)
T3	233 (16,4)	241 (17,0)	474 (16,7)
T4a	38 (2,7)	27 (1,9)	65 (2,3)
T4b	55 (3,9)	45 (3,2)	100 (3,5)
T4c	4 (0,3)	2 (0,1)	6 (0,2)
T4d	20 (1,4)	17 (1,2)	37 (1,3)
Tis	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,0)
Tx	114 (8,0)	106 (7,5)	220 (7,7)
Fehlender Wert	25 (1,8)	22 (1,5)	47 (1,7)
<u>Aus dem Operationspräparat</u>			
T0	28 (2,0)	30 (2,1)	58 (2,0)
T1a	60 (4,2)	49 (3,5)	109 (3,8)
T1b	59 (4,1)	60 (4,2)	119 (4,2)
T1c	284 (19,9)	305 (21,5)	589 (20,7)
T1mi	5 (0,4)	7 (0,5)	12 (0,4)
T2	677 (47,5)	667 (47,0)	1.344 (47,3)
T3	223 (15,7)	236 (16,6)	459 (16,1)
T4a	24 (1,7)	22 (1,5)	46 (1,6)
T4b	35 (2,5)	30 (2,1)	65 (2,3)
T4c	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,0)
T4d	5 (0,4)	5 (0,4)	10 (0,4)
Tis	9 (0,6)	4 (0,3)	13 (0,5)
Tx	13 (0,9)	5 (0,4)	18 (0,6)
Fehlender Wert	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,0)

NATALEE	Behandlungsgruppen		
	Ribociclib + ET (N = 1.424)	ET (N = 1.420)	Gesamt (N = 2.844)
N-Status			
<u>Bei Diagnose</u>			
N0	407 (28,6)	445 (31,3)	852 (30,0)
N1	544 (38,2)	549 (38,7)	1.093 (38,4)
N2a	187 (13,1)	156 (11,0)	343 (12,1)
N2b	7 (0,5)	7 (0,5)	14 (0,5)
N3a	58 (4,1)	68 (4,8)	126 (4,4)
N3b	7 (0,5)	9 (0,6)	16 (0,6)
N3c	16 (1,1)	10 (0,7)	26 (0,9)
Nx	169 (11,9)	154 (10,8)	323 (11,4)
Fehlender Wert	29 (2,0)	22 (1,5)	51 (1,8)
<u>Aus dem Operationspräparat</u>			
N0	220 (15,4)	239 (16,8)	459 (16,1)
N0 (i+)	14 (1,0)	9 (0,6)	23 (0,8)
N0 (mol+)	0 (0,0)	3 (0,2)	3 (0,1)
N1a	484 (34,0)	458 (32,3)	942 (33,1)
N1b	12 (0,8)	7 (0,5)	19 (0,7)
N1c	12 (0,8)	25 (1,8)	37 (1,3)
N1mi	59 (4,1)	63 (4,4)	122 (4,3)
N2b	393 (27,6)	378 (26,6)	771 (27,1)
N2c	6 (0,4)	5 (0,4)	11 (0,4)
N3a	212 (14,9)	209 (14,7)	421 (14,8)
N3b	5 (0,4)	12 (0,8)	17 (0,6)
N3c	5 (0,4)	8 (0,6)	13 (0,5)
Nx	1 (0,1)	3 (0,2)	4 (0,1)
Fehlender Wert	1 (0,1)	1 (0,1)	2 (0,1)
M-Status			
<u>Bei Diagnose</u>			
M0	1.424 (100,0)	1.420 (100,0)	2.844 (100,0)
<u>Aus dem Operationspräparat</u>			
Fehlender Wert	1.424 (100,0)	1.420 (100,0)	2.844 (100,0)
Ki67 Score			
<u>Bei Diagnose</u>			

NATALEE	Behandlungsgruppen		
	Ribociclib + ET (N = 1.424)	ET (N = 1.420)	Gesamt (N = 2.844)
n	1.026	1.025	2.051
Mittelwert ± SD	26,3 ± 19,56	26,4 ± 19,50	26,4 ± 19,53
Median	20,0	20,0	20,0
Spannweite 1. bis 3. Quartil	11,0 – 35,0	11,0 – 35,0	11,0 – 35,0
Spannweite Minimum bis Maximum	0,0 – 99,0	0,0 – 95,0	0,0 – 99,0
<u>Aus dem Operationspräparat</u>			
n	689	708	1.397
Mittelwert ± SD	20,8 ± 17,38	22,2 ± 18,23	21,5 ± 17,82
Median	15,0	18,0	17,0
Spannweite 1. bis 3. Quartil	10,0 – 30,0	10,0 – 30,0	10,0 – 30,0
Spannweite Minimum bis Maximum	0,0 – 99,0	0,0 – 90,0	0,0 – 99,0
<u>Bei Diagnose</u>			
≤ 14%	293 (20,6)	285 (20,1)	578 (20,3)
> 14%	733 (51,5)	740 (52,1)	1.473 (51,8)
Fehlender Wert	398 (27,9)	395 (27,8)	793 (27,9)
<u>Aus dem Operationspräparat</u>			
≤ 14%	277 (19,5)	282 (19,9)	559 (19,7)
> 14%	412 (28,9)	426 (30,0)	838 (29,5)
Fehlender Wert	735 (51,6)	712 (50,1)	1.447 (50,9)
<u>Bei Diagnose</u>			
≤ 20%	544 (38,2)	530 (37,3)	1.074 (37,8)
> 20%	482 (33,8)	495 (34,9)	977 (34,4)
Fehlender Wert	398 (27,9)	395 (27,8)	793 (27,9)
<u>Aus dem Operationspräparat</u>			
≤ 20%	447 (31,4)	436 (30,7)	883 (31,0)
> 20%	242 (17,0)	272 (19,2)	514 (18,1)
Fehlender Wert	735 (51,6)	712 (50,1)	1.447 (50,9)
Anatomisches Stadium gemäß AJCC 8th Edition			
IA	0 (0,0)	3 (0,2)	3 (0,1)
IB	6 (0,4)	2 (0,1)	8 (0,3)
IIA	306 (21,5)	315 (22,2)	621 (21,8)
IIB	281 (19,7)	283 (19,9)	564 (19,8)
IIIA	487 (34,2)	476 (33,5)	963 (33,9)
IIIB	100 (7,0)	86 (6,1)	186 (6,5)
IIIC	243 (17,1)	254 (17,9)	497 (17,5)
Fehlender Wert	1 (0,1)	1 (0,1)	2 (0,1)

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

NATALEE	Behandlungsgruppen		
	Ribociclib + ET (N = 1.424)	ET (N = 1.420)	Gesamt (N = 2.844)
Vorherige neo-/adjuvante Chemotherapie			
Nein	215 (15,1)	221 (15,6)	436 (15,3)
Ja	1.209 (84,9)	1.199 (84,4)	2.408 (84,7)
Zeit seit Diagnose			
n	1.407	1.411	2.818
Mittelwert ± SD	11,7 ± 3,73	11,7 ± 3,80	11,7 ± 3,76
Median	11,7	11,6	11,7
Spannweite 1. bis 3. Quartil	9,5 – 14,3	9,5 – 14,2	9,5 – 14,3
Spannweite Minimum bis Maximum	1,1 – 22,8	0,8 – 26,8	0,8 – 26,8
Vorherrschender histologischer Subtyp			
Invasiv duktales Karzinom (nicht-spezifischer Typ)	1.038 (72,9)	1.059 (74,6)	2.097 (73,7)
Invasiv lobuläres Karzinom	293 (20,6)	285 (20,1)	578 (20,3)
Muzinöses Karzinom	9 (0,6)	3 (0,2)	12 (0,4)
Papilläres Karzinom	9 (0,6)	8 (0,6)	17 (0,6)
Tubuläres Karzinom	5 (0,4)	3 (0,2)	8 (0,3)
Sonstige	69 (4,8)	62 (4,4)	131 (4,6)
Fehlender Wert	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,0)
Vorherige Operation			
Axilläre Lymphknotendissektion	1.187 (83,4)	1.178 (83,0)	2.365 (83,2)
Brusterhaltende Operation	614 (43,1)	585 (41,2)	1.199 (42,2)
Mastektomie	865 (60,7)	884 (62,3)	1.749 (61,5)
Sentinel-Lymphknoten-Biopsie	524 (36,8)	516 (36,3)	1.040 (36,6)
Sonstige	77 (5,4)	90 (6,3)	167 (5,9)
Östrogenrezeptor (ER)-Status			
<u>Vor der Operation</u>			
Negativ	4 (0,3)	8 (0,6)	12 (0,4)
Positiv	1.311 (92,1)	1.293 (91,1)	2.604 (91,6)
Fehlender Wert	6 (0,4)	3 (0,2)	9 (0,3)
<u>Aus dem Operationspräparat</u>			
Negativ	1 (0,1)	3 (0,2)	4 (0,1)
Positiv	756 (53,1)	740 (52,1)	1.496 (52,6)
Unbekannt	2 (0,1)	2 (0,1)	4 (0,1)
Fehlender Wert	56 (3,9)	56 (3,9)	112 (3,9)
Progesteronrezeptor (PR)-Status			
<u>Vor der Operation</u>			
Negativ	204 (14,3)	207 (14,6)	411 (14,5)
Positiv	1.101 (77,3)	1.086 (76,5)	2.187 (76,9)

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

NATALEE	Behandlungsgruppen		
	Ribociclib + ET (N = 1.424)	ET (N = 1.420)	Gesamt (N = 2.844)
Unbekannt	10 (0,7)	8 (0,6)	18 (0,6)
Fehlender Wert	6 (0,4)	3 (0,2)	9 (0,3)
<u>Aus dem Operationspräparat</u>			
Negativ	132 (9,3)	141 (9,9)	273 (9,6)
Positiv	623 (43,8)	604 (42,5)	1.227 (43,1)
Unbekannt	5 (0,4)	1 (0,1)	6 (0,2)
Fehlender Wert	55 (3,9)	55 (3,9)	110 (3,9)
Kombinationen ER+PR+ vs. ER+PR- vs. ER-PR+			
ER+/PR+	1.191 (83,6)	1.166 (82,1)	2.357 (82,9)
ER+/PR-	221 (15,5)	241 (17,0)	462 (16,2)
ER-/PR+	1 (0,1)	6 (0,4)	7 (0,2)
Fehlender Wert	11 (0,8)	7 (0,5)	18 (0,6)
AJCC: American Joint Committee on Cancer; ER: Östrogenrezeptor; ET: endokrine Therapie (Anastrozol/Letrozol); i+: morphologischer Nachweis von isolierten Tumorzellen; mi: Mikrometastasen; mol+: nichtmorphologischer Nachweis von isolierten Tumorzellen; n: Anzahl der Patientinnen; N: Anzahl der Patientinnen gesamt; N: Nodalstatus; PR: Progesteronrezeptor; SD: Standardabweichung (standard deviation); T: Tumorkategorie; Tis: Carcinoma in situ; TNM: tumor-node-metastasis			

Tabelle 4-26: Charakterisierung der Studienpopulation (Subpopulation prämenopausale Frauen) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Charakteristika der Erkrankung zu Studienbeginn (FAS)

NATALEE	Behandlungsgruppen		
	Ribociclib + ET (N=1.115)	ET (N=1.123)	Gesamt (N=2.238)
Histologischer Differenzierungsgrad			
<u>Bei Diagnose</u>			
G1	95 (8,5)	103 (9,2)	198 (8,8)
G2	637 (57,1)	653 (58,1)	1.290 (57,6)
G3	210 (18,8)	222 (19,8)	432 (19,3)
Gx	10 (0,9)	15 (1,3)	25 (1,1)
Nicht bestimmt	148 (13,3)	120 (10,7)	268 (12,0)
Fehlender Wert	15 (1,3)	10 (0,9)	25 (1,1)
<u>Aus dem Operationspräparat</u>			
G1	111 (10,0)	107 (9,5)	218 (9,7)
G2	609 (54,6)	630 (56,1)	1.239 (55,4)
G3	297 (26,6)	279 (24,8)	576 (25,7)
Gx	16 (1,4)	14 (1,2)	30 (1,3)

NATALEE	Behandlungsgruppen		
	Ribociclib + ET (N=1.115)	ET (N=1.123)	Gesamt (N=2.238)
Nicht bestimmt	82 (7,4)	91 (8,1)	173 (7,7)
Fehlender Wert	0 (0,0)	2 (0,2)	2 (0,1)
TNM-Status			
T-Status			
<u>Bei Diagnose</u>			
T0	2 (0,2)	1 (0,1)	3 (0,1)
T1a	25 (2,2)	17 (1,5)	42 (1,9)
T1b	21 (1,9)	19 (1,7)	40 (1,8)
T1c	129 (11,6)	134 (11,9)	263 (11,8)
T1mi	1 (0,1)	5 (0,4)	6 (0,3)
T2	536 (48,1)	541 (48,2)	1.077 (48,1)
T3	238 (21,3)	231 (20,6)	469 (21,0)
T4a	30 (2,7)	30 (2,7)	60 (2,7)
T4b	37 (3,3)	40 (3,6)	77 (3,4)
T4c	2 (0,2)	6 (0,5)	8 (0,4)
T4d	13 (1,2)	15 (1,3)	28 (1,3)
Tis	1 (0,1)	3 (0,3)	4 (0,2)
Tx	62 (5,6)	67 (6,0)	129 (5,8)
Fehlender Wert	18 (1,6)	14 (1,2)	32 (1,4)
<u>Aus dem Operationspräparat</u>			
T0	29 (2,6)	24 (2,1)	53 (2,4)
T1a	52 (4,7)	47 (4,2)	99 (4,4)
T1b	61 (5,5)	64 (5,7)	125 (5,6)
T1c	245 (22,0)	213 (19,0)	458 (20,5)
T1mi	7 (0,6)	11 (1,0)	18 (0,8)
T2	477 (42,8)	527 (46,9)	1.004 (44,9)
T3	203 (18,2)	186 (16,6)	389 (17,4)
T4a	13 (1,2)	10 (0,9)	23 (1,0)
T4b	9 (0,8)	18 (1,6)	27 (1,2)
T4d	4 (0,4)	4 (0,4)	8 (0,4)
Tis	7 (0,6)	15 (1,3)	22 (1,0)
Tx	8 (0,7)	4 (0,4)	12 (0,5)
N-Status			
<u>Bei Diagnose</u>			
N0	286 (25,7)	288 (25,6)	574 (25,6)
N1	502 (45,0)	497 (44,3)	999 (44,6)
N2a	133 (11,9)	120 (10,7)	253 (11,3)

NATALEE	Behandlungsgruppen		
	Ribociclib + ET (N=1.115)	ET (N=1.123)	Gesamt (N=2.238)
N2b	4 (0,4)	7 (0,6)	11 (0,5)
N3a	46 (4,1)	56 (5,0)	102 (4,6)
N3b	8 (0,7)	17 (1,5)	25 (1,1)
N3c	14 (1,3)	15 (1,3)	29 (1,3)
Nx	104 (9,3)	110 (9,8)	214 (9,6)
Fehlender Wert	18 (1,6)	13 (1,2)	31 (1,4)
<u>Aus dem Operationspräparat</u>			
N0	139 (12,5)	155 (13,8)	294 (13,1)
N0 (i+)	5 (0,4)	11 (1,0)	16 (0,7)
N0 (mol+)	0 (0,0)	1 (0,1)	1 (0,0)
N1a	411 (36,9)	396 (35,3)	807 (36,1)
N1b	7 (0,6)	6 (0,5)	13 (0,6)
N1c	12 (1,1)	14 (1,2)	26 (1,2)
N1mi	61 (5,5)	65 (5,8)	126 (5,6)
N2b	329 (29,5)	299 (26,6)	628 (28,1)
N2c	3 (0,3)	5 (0,4)	8 (0,4)
N3a	134 (12,0)	154 (13,7)	288 (12,9)
N3b	9 (0,8)	5 (0,4)	14 (0,6)
N3c	4 (0,4)	10 (0,9)	14 (0,6)
Nx	1 (0,1)	2 (0,2)	3 (0,1)
M-Status			
<u>Bei Diagnose</u>			
M0	1.115 (100,0)	1.122 (99,9)	2.237 (100,0)
Fehlender Wert	0 (0,0)	1 (0,1)	1 (0,0)
<u>Aus dem Operationspräparat</u>			
Fehlender Wert	1.115 (100,0)	1.123 (100,0)	2.238 (100,0)
Ki67 Score			
<u>Bei Diagnose</u>			
n	831	877	1.708
Mittelwert ± SD	28,1 ± 20,18	27,9 ± 19,49	28,0 ± 19,82
Median	25,0	22,0	23,5
Spannweite 1. bis 3. Quartil	14,0 – 38,0	14,0 – 37,0	14,0 – 37,5
Spannweite Minimum bis Maximum	0,0 – 97,0	0,0 – 100,0	0,0 – 100,0
<u>Aus dem Operationspräparat</u>			

NATALEE	Behandlungsgruppen		
	Ribociclib + ET (N=1.115)	ET (N=1.123)	Gesamt (N=2.238)
n	579	621	1.200
Mittelwert ± SD	20,3 ± 18,38	19,4 ± 18,08	19,9 ± 18,22
Median	15,0	15,0	15,0
Spannweite 1. bis 3. Quartil	5,0 – 30,0	5,0 – 27,0	5,0 – 30,0
Spannweite Minimum bis Maximum	0,0 – 91,0	0,0 – 98,0	0,0 – 98,0
<u>Bei Diagnose</u>			
≤ 14%	214 (19,2)	221 (19,7)	435 (19,4)
> 14%	617 (55,3)	656 (58,4)	1.273 (56,9)
Fehlender Wert	284 (25,5)	246 (21,9)	530 (23,7)
<u>Aus dem Operationspräparat</u>			
≤ 14%	264 (23,7)	296 (26,4)	560 (25,0)
> 14%	315 (28,3)	325 (28,9)	640 (28,6)
Fehlender Wert	536 (48,1)	502 (44,7)	1.038 (46,4)
<u>Bei Diagnose</u>			
≤ 20%	393 (35,2)	422 (37,6)	815 (36,4)
> 20%	438 (39,3)	455 (40,5)	893 (39,9)
Fehlender Wert	284 (25,5)	246 (21,9)	530 (23,7)
<u>Aus dem Operationspräparat</u>			
≤ 20%	369 (33,1)	427 (38,0)	796 (35,6)
> 20%	210 (18,8)	194 (17,3)	404 (18,1)
Fehlender Wert	536 (48,1)	502 (44,7)	1038 (46,4)
Anatomisches Stadium gemäß AJCC 8th Edition			
IB	3 (0,3)	0 (0,0)	3 (0,1)
IIA	171 (15,3)	203 (18,1)	374 (16,7)
IIB	248 (22,2)	229 (20,4)	477 (21,3)
IIIA	451 (40,4)	416 (37,0)	867 (38,7)
IIIB	67 (6,0)	61 (5,4)	128 (5,7)
IIIC	175 (15,7)	214 (19,1)	389 (17,4)
Vorherige neo-/adjuvante Chemotherapie			
Nein	83 (7,4)	84 (7,5)	167 (7,5)
Ja	1.032 (92,6)	1.039 (92,5)	2.071 (92,5)
Zeit seit Diagnose			
n	1.100	1.109	2.209
Mittelwert ± SD	11,9 ± 3,25	12,0 ± 3,25	11,9 ± 3,25
Median	11,8	11,7	11,8
Spannweite 1. bis 3. Quartil	9,9 – 14,1	10,0 – 14,0	10,0 – 14,1
Spannweite Minimum bis Maximum	0,8 – 22,2	0,8 – 24,3	0,8 – 24,3

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

NATALEE	Behandlungsgruppen		
	Ribociclib + ET (N=1.115)	ET (N=1.123)	Gesamt (N=2.238)
Vorherrschender histologischer Subtyp			
Medulläres Karzinom	1 (0,1)	1 (0,1)	2 (0,1)
Invasiv duktales Karzinom (nicht-spezifischer Typ)	868 (77,8)	880 (78,4)	1.748 (78,1)
Invasiv lobuläres Karzinom	174 (15,6)	174 (15,5)	348 (15,5)
Muzinöses Karzinom	8 (0,7)	14 (1,2)	22 (1,0)
Papilläres Karzinom	9 (0,8)	4 (0,4)	13 (0,6)
Sonstige	55 (4,9)	50 (4,5)	105 (4,7)
Vorherige Operation			
Axilläre Lymphknotendissektion	969 (86,9)	964 (85,8)	1.933 (86,4)
Brusterhaltende Operation	381 (34,2)	391 (34,8)	772 (34,5)
Mastektomie	771 (69,1)	785 (69,9)	1.556 (69,5)
Sentinel-Lymphknoten-Biopsie	402 (36,1)	402 (35,8)	804 (35,9)
Sonstige	62 (5,6)	69 (6,1)	131 (5,9)
Östrogenrezeptor (ER)-Status			
<u>Vor der Operation</u>			
Negativ	4 (0,4)	8 (0,7)	12 (0,5)
Positiv	1.021 (91,6)	1.028 (91,5)	2.049 (91,6)
Unbekannt	0 (0,0)	1 (0,1)	1 (0,0)
Fehlender Wert	8 (0,7)	7 (0,6)	15 (0,7)
<u>Aus dem Operationspräparat</u>			
Negativ	1 (0,1)	2 (0,2)	3 (0,1)
Positiv	610 (54,7)	657 (58,5)	1.267 (56,6)
Unbekannt	1 (0,1)	1 (0,1)	2 (0,1)
Fehlender Wert	45 (4,0)	39 (3,5)	84 (3,8)
Progesteronrezeptor (PR)-Status			
<u>Vor der Operation</u>			
Negativ	81 (7,3)	85 (7,6)	166 (7,4)
Positiv	942 (84,5)	944 (84,1)	1.886 (84,3)
Unbekannt	2 (0,2)	8 (0,7)	10 (0,4)
Fehlender Wert	8 (0,7)	7 (0,6)	15 (0,7)
<u>Aus dem Operationspräparat</u>			
Negativ	103 (9,2)	114 (10,2)	217 (9,7)
Positiv	508 (45,6)	539 (48,0)	1.047 (46,8)
Unbekannt	1 (0,1)	7 (0,6)	8 (0,4)
Fehlender Wert	45 (4,0)	39 (3,5)	84 (3,8)
Kombinationen ER+PR+ vs. ER+PR- vs. ER-PR+			
ER+/PR+	972 (87,2)	959 (85,4)	1.931 (86,3)

NATALEE	Behandlungsgruppen		
	Ribociclib + ET (N=1.115)	ET (N=1.123)	Gesamt (N=2.238)
ER+/PR-	137 (12,3)	149 (13,3)	286 (12,8)
ER-/PR+	2 (0,2)	6 (0,5)	8 (0,4)
Fehlender Wert	4 (0,4)	9 (0,8)	13 (0,6)

AJCC: American Joint Committee on Cancer; ER: Östrogenrezeptor; ET: endokrine Therapie (Anastrozol/Letrozol, ggf. in Kombination mit Goserelin); i+: morphologischer Nachweis von isolierten Tumorzellen; mi: Mikrometastasen; mol+: nichtmorphologischer Nachweis von isolierten Tumorzellen; n: Anzahl der Patientinnen; N: Anzahl der Patientinnen gesamt; N: Nodalstatus; PR: Progesteronrezeptor; SD: Standardabweichung (standard deviation); T: Tumorkategorie; Tis: Carcinoma in situ; TNM: tumor-node-metastasis

Tabelle 4-27: Charakterisierung der Studienpopulation (Subpopulation postmenopausale Frauen) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Behandlungs- und Beobachtungsdauer nach Endpunkt und Studienbehandlung (FAS)

NATALEE	Behandlungsgruppen		
	Ribociclib + ET (N = 1.424)	ET (N = 1.420)	Gesamt (N = 2.844)
Behandlungsdauer (Monate)			
Ribociclib			
n	1.409	0	1.409
Mittelwert ± SD	25,2 ± 14,09	n.d.	25,2 ± 14,09
Median	35,7	n.d.	35,7
Spannweite 1. bis 3. Quartil	8,7 – 35,7	n.d.	8,7 – 35,7
Spannweite Minimum bis Maximum	0,0 – 37,0	n.d.	0,0 – 37,0
NSAI			
n	1.411	1.360	2.771
Mittelwert ± SD	38,8 ± 16,91	38,4 ± 17,51	38,6 ± 17,20
Median	45,0	45,0	45,0
Spannweite 1. bis 3. Quartil	34,5 – 51,3	30,5 – 51,5	32,8 – 51,3
Spannweite Minimum bis Maximum	0,0 – 60,8	0,0 – 60,1	0,0 – 60,8
Goserelin			
n	5	8	13
Mittelwert ± SD	14,5 ± 15,27	17,7 ± 14,71	16,5 ± 14,37
Median	5,5	16,1	13,8
Spannweite 1. bis 3. Quartil	4,6 – 23,8	4,3 – 28,9	4,6 – 27,9
Spannweite Minimum bis Maximum	1,8 – 37,0	0,9 – 42,2	0,9 – 42,2

NATALEE	Behandlungsgruppen		
	Ribociclib + ET (N = 1.424)	ET (N = 1.420)	Gesamt (N = 2.844)
Beobachtungsdauer (Monate) – Wirksamkeit			
Gesamtüberleben			
n	1.424	1.420	2.844
Mittelwert ± SD	40,9 ± 13,94	39,3 ± 15,93	40,1 ± 14,99
Median	44,3	44,2	44,3
Spannweite 1. bis 3. Quartil	38,6 – 49,7	35,9 – 49,7	37,1 – 49,7
Spannweite Minimum bis Maximum	0,1 – 62,7	0,0 – 62,9	0,0 – 62,9
Erstes iDFS-Ereignis			
n	1.424	1.420	2.844
Mittelwert ± SD	38,5 ± 15,60	36,3 ± 17,35	37,4 ± 16,53
Median	44,2	44,2	44,2
Spannweite 1. bis 3. Quartil	33,4 – 49,7	29,9 – 49,7	33,1 – 49,7
Spannweite Minimum bis Maximum	0,0 – 60,9	0,0 – 62,9	0,0 – 62,9
Fernmetastasenfreies Überleben			
n	1.424	1.420	2.844
Mittelwert ± SD	38,6 ± 15,51	36,6 ± 17,25	37,6 ± 16,43
Median	44,2	44,2	44,2
Spannweite 1. bis 3. Quartil	33,6 – 49,7	30,8 – 49,7	33,1 – 49,7
Spannweite Minimum bis Maximum	0,0 – 60,9	0,0 – 62,9	0,0 – 62,9
Beobachtungsdauer (Monate) – EORTC-QLQ-C30 Symptome			
Fatigue			
n	1.325	1.263	2.588
Mittelwert ± SD	39,7 ± 13,70	40,1 ± 13,54	39,9 ± 13,62
Median	44,4	44,4	44,4
Spannweite 1. bis 3. Quartil	33,7 – 49,9	33,6 – 49,9	33,7 – 49,9
Spannweite Minimum bis Maximum	1,2 – 62,8	0,2 – 61,4	0,2 – 62,8
Übelkeit und Erbrechen			
n	1.325	1.263	2.588
Mittelwert ± SD	39,7 ± 13,70	40,1 ± 13,55	39,9 ± 13,62
Median	44,4	44,4	44,4
Spannweite 1. bis 3. Quartil	33,7 – 49,9	33,6 – 49,9	33,7 – 49,9
Spannweite Minimum bis Maximum	1,2 – 62,8	0,2 – 61,4	0,2 – 62,8

NATALEE	Behandlungsgruppen		
	Ribociclib + ET (N = 1.424)	ET (N = 1.420)	Gesamt (N = 2.844)
Schmerz			
n	1.328	1.263	2.591
Mittelwert ± SD	39,7 ± 13,69	40,1 ± 13,55	39,9 ± 13,62
Median	44,4	44,4	44,4
Spannweite 1. bis 3. Quartil	33,7 – 49,9	33,6 – 49,9	33,7 – 49,9
Spannweite Minimum bis Maximum	1,2 – 62,8	0,2 – 61,4	0,2 – 62,8
Dyspnoe			
n	1.322	1.260	2.582
Mittelwert ± SD	39,8 ± 13,68	40,1 ± 13,55	39,9 ± 13,62
Median	44,4	44,4	44,4
Spannweite 1. bis 3. Quartil	33,7 – 49,9	33,6 – 49,9	33,7 – 49,9
Spannweite Minimum bis Maximum	1,2 – 62,8	0,2 – 61,4	0,2 – 62,8
Schlaflosigkeit			
n	1.322	1.261	2.583
Mittelwert ± SD	39,7 ± 13,71	40,2 ± 13,51	39,9 ± 13,61
Median	44,4	44,4	44,4
Spannweite 1. bis 3. Quartil	33,7 – 49,9	33,6 – 49,9	33,7 – 49,9
Spannweite Minimum bis Maximum	1,2 – 62,8	0,2 – 61,4	0,2 – 62,8
Appetitverlust			
n	1.325	1.261	2.586
Mittelwert ± SD	39,7 ± 13,70	40,1 ± 13,55	39,9 ± 13,63
Median	44,4	44,4	44,4
Spannweite 1. bis 3. Quartil	33,7 – 49,9	33,6 – 49,9	33,7 – 49,9
Spannweite Minimum bis Maximum	1,2 – 62,8	0,2 – 61,4	0,2 – 62,8
Obstipation			
n	1.323	1.263	2.586
Mittelwert ± SD	39,8 ± 13,68	40,1 ± 13,55	39,9 ± 13,61
Median	44,4	44,4	44,4
Spannweite 1. bis 3. Quartil	33,7 – 49,9	33,6 – 49,9	33,7 – 49,9
Spannweite Minimum bis Maximum	1,2 – 62,8	0,2 – 61,4	0,2 – 62,8
Diarrhö			
n	1.322	1.259	2.581
Mittelwert ± SD	39,7 ± 13,68	40,1 ± 13,56	39,9 ± 13,62
Median	44,4	44,4	44,4
Spannweite 1. bis 3. Quartil	33,7 – 49,9	33,6 – 49,9	33,7 – 49,9
Spannweite Minimum bis Maximum	1,2 – 62,8	0,2 – 61,4	0,2 – 62,8

NATALEE	Behandlungsgruppen		
	Ribociclib + ET (N = 1.424)	ET (N = 1.420)	Gesamt (N = 2.844)
Beobachtungsdauer (Monate) – EORTC-QLQ-C30 QoL			
Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität			
n	1.322	1.258	2.580
Mittelwert ± SD	39,7 ± 13,68	40,1 ± 13,56	39,9 ± 13,62
Median	44,4	44,4	44,4
Spannweite 1. bis 3. Quartil	33,7 – 49,9	33,6 – 49,9	33,7 – 49,9
Spannweite Minimum bis Maximum	1,2 – 62,8	0,2 – 61,4	0,2 – 62,8
Körperliche Funktion			
n	1.326	1.264	2.590
Mittelwert ± SD	39,7 ± 13,73	40,1 ± 13,54	39,9 ± 13,64
Median	44,4	44,4	44,4
Spannweite 1. bis 3. Quartil	33,7 – 49,9	33,6 – 49,9	33,7 – 49,9
Spannweite Minimum bis Maximum	1,2 – 62,8	0,2 – 61,4	0,2 – 62,8
Rollenfunktion			
n	1.325	1.264	2.589
Mittelwert ± SD	39,7 ± 13,74	40,1 ± 13,54	39,9 ± 13,64
Median	44,4	44,4	44,4
Spannweite 1. bis 3. Quartil	33,7 – 49,9	33,6 – 49,9	33,7 – 49,9
Spannweite Minimum bis Maximum	1,2 – 62,8	0,2 – 61,4	0,2 – 62,8
Emotionale Funktion			
n	1.323	1.259	2.582
Mittelwert ± SD	39,7 ± 13,67	40,1 ± 13,57	39,9 ± 13,62
Median	44,4	44,4	44,4
Spannweite 1. bis 3. Quartil	33,7 – 49,9	33,6 – 49,9	33,7 – 49,9
Spannweite Minimum bis Maximum	1,2 – 62,8	0,2 – 61,4	0,2 – 62,8
Kognitive Funktion			
n	1.322	1.260	2.582
Mittelwert ± SD	39,7 ± 13,68	40,1 ± 13,56	39,9 ± 13,62
Median	44,4	44,4	44,4
Spannweite 1. bis 3. Quartil	33,7 – 49,9	33,6 – 49,9	33,7 – 49,9
Spannweite Minimum bis Maximum	1,2 – 62,8	0,2 – 61,4	0,2 – 62,8
Soziale Funktion			
n	1.323	1.259	2.582
Mittelwert ± SD	39,7 ± 13,67	40,1 ± 13,57	39,9 ± 13,62
Median	44,4	44,4	44,4
Spannweite 1. bis 3. Quartil	33,7 – 49,9	33,6 – 49,9	33,7 – 49,9
Spannweite Minimum bis Maximum	1,2 – 62,8	0,2 – 61,4	0,2 – 62,8

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

NATALEE	Behandlungsgruppen		
	Ribociclib + ET (N = 1.424)	ET (N = 1.420)	Gesamt (N = 2.844)
Beobachtungsdauer (Monate) – EORTC-QLQ-BR23 Symptome			
Nebenwirkungen der systemischen Therapie			
n	1.329	1.257	2.586
Mittelwert ± SD	39,7 ± 13,74	40,1 ± 13,47	39,9 ± 13,61
Median	44,4	44,4	44,4
Spannweite 1. bis 3. Quartil	33,7 – 49,9	33,6 – 49,9	33,7 – 49,9
Spannweite Minimum bis Maximum	1,2 – 62,8	0,2 – 61,4	0,2 – 62,8
Brustsymptome			
n	1.322	1.259	2.581
Mittelwert ± SD	39,7 ± 13,72	40,1 ± 13,51	39,9 ± 13,62
Median	44,4	44,4	44,4
Spannweite 1. bis 3. Quartil	33,7 – 49,9	33,6 – 49,9	33,6 – 49,9
Spannweite Minimum bis Maximum	1,2 – 62,8	0,2 – 61,4	0,2 – 62,8
Armsymptome			
n	1.323	1.261	2.584
Mittelwert ± SD	39,7 ± 13,72	40,1 ± 13,51	39,9 ± 13,61
Median	44,4	44,4	44,4
Spannweite 1. bis 3. Quartil	33,7 – 49,9	33,6 – 49,9	33,6 – 49,9
Spannweite Minimum bis Maximum	1,2 – 62,8	0,2 – 61,4	0,2 – 62,8
Belastung durch Haarausfall			
n	356	351	707
Mittelwert ± SD	36,2 ± 13,83	34,0 ± 14,98	35,1 ± 14,44
Median	39,0	38,8	38,9
Spannweite 1. bis 3. Quartil	28,1 – 45,0	22,5 – 44,8	25,3 – 44,9
Spannweite Minimum bis Maximum	1,2 – 56,2	1,3 – 56,6	1,2 – 56,6
Beobachtungsdauer (Monate) – EORTC-QLQ-BR23 QoL			
Körperbild			
n	1.327	1.254	2.581
Mittelwert ± SD	39,7 ± 13,73	40,1 ± 13,48	39,9 ± 13,61
Median	44,4	44,4	44,4
Spannweite 1. bis 3. Quartil	33,7 – 49,9	33,6 – 49,9	33,7 – 49,9
Spannweite Minimum bis Maximum	1,2 – 62,8	0,2 – 61,4	0,2 – 62,8

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

NATALEE	Behandlungsgruppen		
	Ribociclib + ET (N = 1.424)	ET (N = 1.420)	Gesamt (N = 2.844)
Sexuelle Funktion			
n	1.297	1.221	2.518
Mittelwert ± SD	39,0 ± 14,12	39,9 ± 13,49	39,4 ± 13,82
Median	44,4	44,4	44,4
Spannweite 1. bis 3. Quartil	33,5 – 49,9	33,6 – 49,9	33,5 – 49,9
Spannweite Minimum bis Maximum	1,2 – 62,8	0,2 – 61,4	0,2 – 62,8
Sexueller Genuss			
n	584	513	1.097
Mittelwert ± SD	35,1 ± 14,92	34,5 ± 15,26	34,8 ± 15,08
Median	38,9	38,9	38,9
Spannweite 1. bis 3. Quartil	27,4 – 44,9	22,4 – 47,4	22,8 – 45,1
Spannweite Minimum bis Maximum	1,2 – 62,8	0,5 – 61,4	0,5 – 62,8
Zukunftsperspektive			
n	1.327	1.252	2.579
Mittelwert ± SD	39,7 ± 13,74	40,1 ± 13,47	39,9 ± 13,61
Median	44,4	44,4	44,4
Spannweite 1. bis 3. Quartil	33,7 – 49,9	33,6 – 49,9	33,7 – 49,9
Spannweite Minimum bis Maximum	1,2 – 62,8	0,2 – 61,4	0,2 – 62,8
Beobachtungsdauer (Monate) – EQ-5D VAS			
EQ-5D-VAS			
n	1.323	1.259	2.582
Mittelwert ± SD	39,7 ± 13,69	40,1 ± 13,56	39,9 ± 13,63
Median	44,4	44,4	44,4
Spannweite 1. bis 3. Quartil	33,7 – 49,9	33,6 – 49,9	33,6 – 49,9
Spannweite Minimum bis Maximum	1,2 – 62,8	0,2 – 61,4	0,2 – 62,8
Beobachtungsdauer (Monate) – HADS			
Angst			
n	1.315	1.257	2.572
Mittelwert ± SD	39,7 ± 13,75	40,1 ± 13,59	39,9 ± 13,67
Median	44,4	44,4	44,4
Spannweite 1. bis 3. Quartil	33,7 – 49,9	33,6 – 49,9	33,6 – 49,9
Spannweite Minimum bis Maximum	1,2 – 62,8	0,2 – 61,4	0,2 – 62,8

NATALEE	Behandlungsgruppen		
	Ribociclib + ET (N = 1.424)	ET (N = 1.420)	Gesamt (N = 2.844)
Depression			
n	1.313	1.257	2.570
Mittelwert ± SD	39,7 ± 13,73	40,0 ± 13,59	39,9 ± 13,66
Median	44,4	44,4	44,4
Spannweite 1. bis 3. Quartil	33,7 – 49,9	33,6 – 49,9	33,6 – 49,9
Spannweite Minimum bis Maximum	1,2 – 62,8	0,2 – 61,4	0,2 – 62,8
EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ET: Endokrine Therapie (Anastrozol/Letrozol); HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; iDFS: invasiv-krankheitsfreies Überleben; n: Anzahl der Patientinnen; N: Anzahl der Patientinnen gesamt; n.d.: nicht durchführbar; NSAI: nichtsteroidale Aromatasehemmer; QoL: Lebensqualität (Quality of Life); SD: Standardabweichung (standard deviation), VAS: Visuelle Analog-Skala			

Tabelle 4-28: Charakterisierung der Studienpopulation (Subpopulation prämenopausale Frauen) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Behandlungs- und Beobachtungsdauer nach Endpunkt und Studienbehandlung (FAS)

NATALEE	Behandlungsgruppen		
	Ribociclib + ET (N=1.115)	ET (N=1.123)	Gesamt (N=2.238)
Behandlungsdauer (Monate)			
Ribociclib			
n	1.106	2	1.108
Mittelwert ± SD	28,3 ± 12,82	2,0 ± 2,79	28,2 ± 12,86
Median	35,7	2,0	35,7
Spannweite 1. bis 3. Quartil	24,4 – 35,7	0,1 – 4,0	24,0 – 35,7
Spannweite Minimum bis Maximum	0,0 – 37,0	0,1 – 4,0	0,0 – 37,0
NSAI			
n	1.106	1.072	2.178
Mittelwert ± SD	40,5 ± 14,93	38,1 ± 16,57	39,3 ± 15,80
Median	45,0	44,6	44,8
Spannweite 1. bis 3. Quartil	37,5 – 50,6	31,6 – 50,4	36,9 – 50,5
Spannweite Minimum bis Maximum	0,0 – 60,0	0,0 – 60,0	0,0 – 60,0

NATALEE	Behandlungsgruppen		
	Ribociclib + ET (N=1.115)	ET (N=1.123)	Gesamt (N=2.238)
Goserelin			
n	1088	1051	2139
Mittelwert ± SD	37,2 ± 16,51	35,1 ± 17,58	36,2 ± 17,07
Median	43,4	40,5	42,3
Spannweite 1. bis 3. Quartil	29,6 – 49,7	20,4 – 49,7	24,8 – 49,7
Spannweite Minimum bis Maximum	0,1 – 60,8	0,3 – 60,0	0,1 – 60,8
Beobachtungsdauer (Monate) – Wirksamkeit			
Gesamtüberleben			
n	1.115	1.123	2.238
Mittelwert ± SD	41,9 ± 13,12	39,7 ± 15,45	40,8 ± 14,38
Median	44,4	44,2	44,3
Spannweite 1. bis 3. Quartil	38,1 – 49,8	36,9 – 49,7	37,7 – 49,8
Spannweite Minimum bis Maximum	0,0 – 60,8	0,0 – 61,3	0,0 – 61,3
Erstes iDFS-Ereignis			
n	1.115	1.123	2.238
Mittelwert ± SD	39,2 ± 14,19	36,5 ± 16,38	37,9 ± 15,38
Median	44,2	44,2	44,2
Spannweite 1. bis 3. Quartil	35,7 – 49,7	33,1 – 49,7	33,4 – 49,7
Spannweite Minimum bis Maximum	0,0 – 60,8	0,0 – 59,5	0,0 – 60,8
Fernmetastasenfreies Überleben			
n	1.115	1.123	2.238
Mittelwert ± SD	39,4 ± 14,04	36,6 ± 16,31	38,0 ± 15,28
Median	44,2	44,2	44,2
Spannweite 1. bis 3. Quartil	35,9 – 49,7	33,1 – 49,7	33,4 – 49,7
Spannweite Minimum bis Maximum	0,0 – 60,8	0,0 – 59,5	0,0 – 60,8
Beobachtungsdauer (Monate) – EORTC-QLQ-C30 Symptome			
Fatigue			
n	1.059	1.004	2.063
Mittelwert ± SD	40,3 ± 12,29	39,6 ± 12,88	40,0 ± 12,59
Median	44,4	44,4	44,4
Spannweite 1. bis 3. Quartil	33,8 – 49,9	33,5 – 49,8	33,6 – 49,8
Spannweite Minimum bis Maximum	1,0 – 61,7	0,5 – 61,5	0,5 – 61,7

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

NATALEE	Behandlungsgruppen		
	Ribociclib + ET (N=1.115)	ET (N=1.123)	Gesamt (N=2.238)
Übelkeit und Erbrechen			
n	1.059	1.005	2.064
Mittelwert ± SD	40,3 ± 12,30	39,6 ± 12,88	40,0 ± 12,59
Median	44,4	44,4	44,4
Spannweite 1. bis 3. Quartil	33,8 – 49,9	33,5 – 49,8	33,6 – 49,8
Spannweite Minimum bis Maximum	1,0 – 61,7	0,5 – 61,5	0,5 – 61,7
Schmerz			
n	1.060	1.004	2.064
Mittelwert ± SD	40,3 ± 12,29	39,6 ± 12,89	40,0 ± 12,59
Median	44,4	44,4	44,4
Spannweite 1. bis 3. Quartil	33,8 – 49,9	33,5 – 49,8	33,6 – 49,8
Spannweite Minimum bis Maximum	1,0 – 61,7	0,5 – 61,5	0,5 – 61,7
Dyspnoe			
n	1.057	1.004	2.061
Mittelwert ± SD	40,3 ± 12,24	39,6 ± 12,89	40,0 ± 12,57
Median	44,4	44,4	44,4
Spannweite 1. bis 3. Quartil	33,8 – 49,9	33,5 – 49,8	33,6 – 49,8
Spannweite Minimum bis Maximum	1,0 – 61,7	0,5 – 61,5	0,5 – 61,7
Schlaflosigkeit			
n	1.060	1.005	2.065
Mittelwert ± SD	40,3 ± 12,29	39,6 ± 12,88	40,0 ± 12,58
Median	44,4	44,4	44,4
Spannweite 1. bis 3. Quartil	33,8 – 49,9	33,5 – 49,8	33,6 – 49,8
Spannweite Minimum bis Maximum	1,0 – 61,7	0,5 – 61,5	0,5 – 61,7
Appetitverlust			
n	1.059	1.005	2.064
Mittelwert ± SD	40,3 ± 12,30	39,6 ± 12,88	40,0 ± 12,59
Median	44,4	44,4	44,4
Spannweite 1. bis 3. Quartil	33,8 – 49,9	33,5 – 49,8	33,6 – 49,8
Spannweite Minimum bis Maximum	1,0 – 61,7	0,5 – 61,5	0,5 – 61,7
Obstipation			
n	1.055	1.004	2.059
Mittelwert ± SD	40,3 ± 12,31	39,5 ± 12,90	39,9 ± 12,60
Median	44,4	44,4	44,4
Spannweite 1. bis 3. Quartil	33,8 – 49,9	33,5 – 49,8	33,6 – 49,8
Spannweite Minimum bis Maximum	1,0 – 61,7	0,5 – 61,5	0,5 – 61,7

NATALEE	Behandlungsgruppen		
	Ribociclib + ET (N=1.115)	ET (N=1.123)	Gesamt (N=2.238)
Diarrhö			
n	1.055	1.003	2.058
Mittelwert ± SD	40,3 ± 12,28	39,5 ± 12,92	40,0 ± 12,60
Median	44,4	44,4	44,4
Spannweite 1. bis 3. Quartil	33,8 – 49,9	33,5 – 49,8	33,6 – 49,8
Spannweite Minimum bis Maximum	1,0 – 61,7	0,5 – 61,5	0,5 – 61,7
Beobachtungsdauer (Monate) – EORTC-QLQ-C30 QoL			
Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität			
n	1.056	1.003	2.059
Mittelwert ± SD	40,3 ± 12,28	39,6 ± 12,90	40,0 ± 12,59
Median	44,4	44,4	44,4
Spannweite 1. bis 3. Quartil	33,8 – 49,9	33,5 – 49,8	33,6 – 49,8
Spannweite Minimum bis Maximum	1,0 – 61,7	0,5 – 61,5	0,5 – 61,7
Körperliche Funktion			
n	1.060	1.003	2.063
Mittelwert ± SD	40,3 ± 12,29	39,6 ± 12,84	40,0 ± 12,56
Median	44,4	44,4	44,4
Spannweite 1. bis 3. Quartil	33,8 – 49,9	33,5 – 49,8	33,6 – 49,8
Spannweite Minimum bis Maximum	1,0 – 61,7	0,5 – 61,5	0,5 – 61,7
Rollenfunktion			
n	1.059	1.004	2.063
Mittelwert ± SD	40,3 ± 12,29	39,6 ± 12,86	40,0 ± 12,57
Median	44,4	44,4	44,4
Spannweite 1. bis 3. Quartil	33,8 – 49,9	33,5 – 49,8	33,6 – 49,8
Spannweite Minimum bis Maximum	1,0 – 61,7	0,5 – 61,5	0,5 – 61,7
Emotionale Funktion			
n	1.056	1.003	2.059
Mittelwert ± SD	40,3 ± 12,28	39,6 ± 12,90	40,0 ± 12,59
Median	44,4	44,4	44,4
Spannweite 1. bis 3. Quartil	33,8 – 49,9	33,5 – 49,8	33,6 – 49,8
Spannweite Minimum bis Maximum	1,0 – 61,7	0,5 – 61,5	0,5 – 61,7
Kognitive Funktion			
n	1.056	1.003	2.059
Mittelwert ± SD	40,3 ± 12,28	39,6 ± 12,90	40,0 ± 12,59
Median	44,4	44,4	44,4
Spannweite 1. bis 3. Quartil	33,8 – 49,9	33,5 – 49,8	33,6 – 49,8
Spannweite Minimum bis Maximum	1,0 – 61,7	0,5 – 61,5	0,5 – 61,7

NATALEE	Behandlungsgruppen		
	Ribociclib + ET (N=1.115)	ET (N=1.123)	Gesamt (N=2.238)
Soziale Funktion			
n	1.056	1.002	2.058
Mittelwert ± SD	40,3 ± 12,28	39,6 ± 12,90	40,0 ± 12,59
Median	44,4	44,4	44,4
Spannweite 1. bis 3. Quartil	33,8 – 49,9	33,5 – 49,8	33,6 – 49,8
Spannweite Minimum bis Maximum	1,0 – 61,7	0,5 – 61,5	0,5 – 61,7
Beobachtungsdauer (Monate) – EORTC-QLQ-BR23 Symptome			
Nebenwirkungen der systemischen Therapie			
n	1.060	1.003	2.063
Mittelwert ± SD	40,3 ± 12,29	39,6 ± 12,86	39,9 ± 12,57
Median	44,4	44,4	44,4
Spannweite 1. bis 3. Quartil	33,8 – 49,9	33,5 – 49,8	33,6 – 49,8
Spannweite Minimum bis Maximum	1,0 – 61,7	0,5 – 61,5	0,5 – 61,7
Brustsymptome			
n	1.052	1.001	2.053
Mittelwert ± SD	40,3 ± 12,29	39,5 ± 12,88	39,9 ± 12,58
Median	44,4	44,4	44,4
Spannweite 1. bis 3. Quartil	33,8 – 49,9	33,5 – 49,8	33,6 – 49,8
Spannweite Minimum bis Maximum	1,0 – 61,7	0,5 – 61,5	0,5 – 61,7
Armsymptome			
n	1.054	1.000	2.054
Mittelwert ± SD	40,3 ± 12,28	39,5 ± 12,87	39,9 ± 12,57
Median	44,4	44,4	44,4
Spannweite 1. bis 3. Quartil	33,8 – 49,9	33,5 – 49,8	33,6 – 49,8
Spannweite Minimum bis Maximum	1,0 – 61,7	0,5 – 61,5	0,5 – 61,7
Belastung durch Haarausfall			
n	300	258	558
Mittelwert ± SD	36,0 ± 12,29	36,7 ± 12,89	36,3 ± 12,57
Median	38,9	39,0	38,9
Spannweite 1. bis 3. Quartil	33,2 – 44,5	33,1 – 44,8	33,2 – 44,7
Spannweite Minimum bis Maximum	1,2 – 56,1	1,1 – 55,9	1,1 – 56,1

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

NATALEE	Behandlungsgruppen		
	Ribociclib + ET (N=1.115)	ET (N=1.123)	Gesamt (N=2.238)
Beobachtungsdauer (Monate) – EORTC-QLQ-BR23 QoL			
Körperbild			
n	1.060	1.000	2.060
Mittelwert ± SD	40,3 ± 12,29	39,6 ± 12,81	40,0 ± 12,55
Median	44,4	44,4	44,4
Spannweite 1. bis 3. Quartil	33,8 – 49,9	33,5 – 49,8	33,6 – 49,8
Spannweite Minimum bis Maximum	1,0 – 61,7	0,5 – 61,5	0,5 – 61,7
Sexuelle Funktion			
n	1.047	994	2.041
Mittelwert ± SD	40,1 ± 12,48	39,4 ± 12,90	39,7 ± 12,69
Median	44,4	44,4	44,4
Spannweite 1. bis 3. Quartil	33,7 – 49,8	33,4 – 49,8	33,6 – 49,8
Spannweite Minimum bis Maximum	1,0 – 61,7	0,6 – 61,5	0,6 – 61,7
Sexueller Genuss			
n	630	598	1.228
Mittelwert ± SD	36,8 ± 13,41	35,8 ± 13,93	36,3 ± 13,67
Median	39,1	38,9	39,0
Spannweite 1. bis 3. Quartil	33,1 – 45,2	27,8 – 45,1	28,2 – 45,1
Spannweite Minimum bis Maximum	1,0 – 61,0	0,8 – 56,0	0,8 – 61,0
Zukunftsperspektive			
n	1.058	997	2.055
Mittelwert ± SD	40,3 ± 12,29	39,6 ± 12,84	39,9 ± 12,56
Median	44,4	44,4	44,4
Spannweite 1. bis 3. Quartil	33,8 – 49,9	33,5 – 49,8	33,6 – 49,8
Spannweite Minimum bis Maximum	1,0 – 61,7	0,5 – 61,5	0,5 – 61,7
Beobachtungsdauer (Monate) – EQ-5D VAS			
EQ-5D VAS			
n	1.051	999	2.050
Mittelwert ± SD	40,3 ± 12,26	39,6 ± 12,89	40,0 ± 12,57
Median	44,4	44,4	44,4
Spannweite 1. bis 3. Quartil	33,8 – 49,8	33,5 – 49,8	33,6 – 49,8
Spannweite Minimum bis Maximum	1,0 – 61,0	0,5 – 61,5	0,5 – 61,5

NATALEE	Behandlungsgruppen		
	Ribociclib + ET (N=1.115)	ET (N=1.123)	Gesamt (N=2.238)
Beobachtungsdauer (Monate) – HADS			
Angst			
n	1.046	991	2.037
Mittelwert ± SD	40,2 ± 12,39	39,5 ± 12,87	39,9 ± 12,63
Median	44,4	44,4	44,4
Spannweite 1. bis 3. Quartil	33,8 – 49,8	33,4 – 49,8	33,6 – 49,8
Spannweite Minimum bis Maximum	1,0 – 61,7	0,5 – 61,5	0,5 – 61,7
Depression			
n	1.045	991	2.036
Mittelwert ± SD	40,3 ± 12,35	39,5 ± 12,87	39,9 ± 12,61
Median	44,4	44,4	44,4
Spannweite 1. bis 3. Quartil	33,8 – 49,8	33,4 – 49,8	33,6 – 49,8
Spannweite Minimum bis Maximum	1,0 – 61,7	0,5 – 61,5	0,5 – 61,7
EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ET: Endokrine Therapie (Anastrozol/Letrozol, ggf. in Kombination mit Goserelin); HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; iDFS: invasiv-krankheitsfreies Überleben; n: Anzahl der Patientinnen; N: Anzahl der Patientinnen gesamt; n.d.: nicht durchführbar; NSAI: nichtsteroidale Aromatasehemmer; QoL: Lebensqualität (Quality of Life); SD: Standardabweichung (standard deviation), VAS: Visuelle Analog-Skala			

Tabelle 4-29: Charakterisierung der Studienpopulation (Subpopulation postmenopausale Frauen) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Behandlungs- und Beobachtungsdauer nach Endpunkt und Studienbehandlung (SAF)

NATALEE	Behandlungsgruppen		
	Ribociclib + ET (N = 1.409)	ET (N = 1.362)	Gesamt (N = 2.771)
Behandlungsdauer (Monate)			
Ribociclib			
n	1.409	0	1.409
Mittelwert ± SD	25,2 ± 14,09	n.d.	25,2 ± 14,09
Median	35,7	n.d.	35,7
Spannweite 1. bis 3. Quartil	8,7 – 35,7	n.d.	8,7 – 35,7
Spannweite Minimum bis Maximum	0,0 – 37,0	n.d.	0,0 – 37,0

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

NATALEE	Behandlungsgruppen		
	Ribociclib + ET (N = 1.409)	ET (N = 1.362)	Gesamt (N = 2.771)
NSAI			
n	1.409	1.362	2.771
Mittelwert ± SD	38,9 ± 16,86	38,3 ± 17,55	38,6 ± 17,20
Median	45,0	45,0	45,0
Spannweite 1. bis 3. Quartil	35,2 – 51,3	30,4 – 51,5	32,8 – 51,3
Spannweite Minimum bis Maximum	0,0 – 60,8	0,0 – 60,1	0,0 – 60,8
Goserelin			
n	5	8	13
Mittelwert ± SD	14,5 ± 15,27	17,7 ± 14,71	16,5 ± 14,37
Median	5,5	16,1	13,8
Spannweite 1. bis 3. Quartil	4,6 – 23,8	4,3 – 28,9	4,6 – 27,9
Spannweite Minimum bis Maximum	1,8 – 37,0	0,9 – 42,2	0,9 – 42,2
Beobachtungsdauer (Monate)			
Unerwünschte Ereignisse			
n	1.409	1.362	2.771
Mittelwert ± SD	39,1 ± 16,61	38,5 ± 17,33	38,8 ± 16,96
Median	45,1	45,1	45,1
Spannweite 1. bis 3. Quartil	36,0 – 51,3	31,3 – 51,4	33,3 – 51,3
Spannweite Minimum bis Maximum	0,2 – 61,7	0,0 – 61,0	0,0 – 61,7
ET: endokrine Therapie (Anastrozol/Letrozol); n.d.: nicht durchführbar; n: Anzahl der Patientinnen; N: Anzahl der Patientinnen gesamt; NSAI: nichtsteroidale Aromatasehemmer; SD: Standardabweichung (standard deviation)			

Tabelle 4-30: Charakterisierung der Studienpopulation (Subpopulation prämenopausale Frauen) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Behandlungs- und Beobachtungsdauer nach Endpunkt und Studienbehandlung (SAF)

NATALEE	Behandlungsgruppen		
	Ribociclib + ET (N=1.108)	ET (N=1.070)	Gesamt (N=2.178)
Behandlungsdauer (Monate)			
Ribociclib			
n	1.108	0	1.108
Mittelwert ± SD	28,2 ± 12,86	n.d.	28,2 ± 12,86
Median	35,7	n.d.	35,7
Spannweite 1. bis 3. Quartil	24,0 – 35,7	n.d.	24,0 – 35,7
Spannweite Minimum bis Maximum	0,0 – 37,0	n.d.	0,0 – 37,0

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

NATALEE	Behandlungsgruppen		
	Ribociclib + ET (N=1.108)	ET (N=1.070)	Gesamt (N=2.178)
NSAI			
n	1.108	1.070	2.178
Mittelwert ± SD	40,5 ± 14,92	38,1 ± 16,58	39,3 ± 15,80
Median	45,0	44,6	44,8
Spannweite 1. bis 3. Quartil	37,5 – 50,6	31,5 – 50,4	36,9 – 50,5
Spannweite Minimum bis Maximum	0,0 – 60,0	0,0 – 60,0	0,0 – 60,0
Goserelin			
n	1.090	1.049	2.139
Mittelwert ± SD	37,2 ± 16,52	35,1 ± 17,57	36,2 ± 17,07
Median	43,4	40,5	42,3
Spannweite 1. bis 3. Quartil	29,4 – 49,7	20,7 – 49,7	24,8 – 49,7
Spannweite Minimum bis Maximum	0,1 – 60,8	0,3 – 60,0	0,1 – 60,8
Beobachtungsdauer (Monate)			
Unerwünschte Ereignisse			
n	1.108	1.070	2.178
Mittelwert ± SD	40,7 ± 14,72	38,4 ± 16,32	39,5 ± 15,57
Median	45,0	44,6	44,8
Spannweite 1. bis 3. Quartil	37,7 – 50,7	32,5 – 50,4	37,1 – 50,5
Spannweite Minimum bis Maximum	0,1 – 61,0	0,0 – 60,9	0,0 – 61,0
ET: endokrine Therapie (Anastrozol/Letrozol, ggf. in Kombination mit Goserelin); n.d.: nicht durchführbar; n: Anzahl der Patientinnen; N: Anzahl der Patientinnen gesamt; NSAI: nichtsteroidale Aromatasehemmer; SD: Standardabweichung (standard deviation)			

Tabelle 4-31: Charakterisierung der Studienpopulation (Subpopulation postmenopausale Frauen) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vorherige Krebstherapien (FAS)

NATALEE	Behandlungsgruppen		
	Ribociclib + ET (N = 1.424)	ET (N = 1.420)	Gesamt (N = 2.844)
Patientinnen, die zuvor eine Krebstherapie erhielten	1.424 (100,0)	1.420 (100,0)	2.844 (100,0)
Art der Therapie, n (%)			
Setting, n (%)			
Biologische/zielgerichtete Therapie	1 (0,1)	5 (0,4)	6 (0,2)
Adjuvant	0 (0,0)	2 (0,1)	2 (0,1)
Neoadjuvant	1 (0,1)	4 (0,3)	5 (0,2)
Chemotherapie	1.209 (84,9)	1.199 (84,4)	2.408 (84,7)
Adjuvant	702 (49,3)	705 (49,6)	1.407 (49,5)

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

NATALEE	Behandlungsgruppen		
	Ribociclib + ET (N = 1.424)	ET (N = 1.420)	Gesamt (N = 2.844)
Neoadjuvant	535 (37,6)	524 (36,9)	1.059 (37,2)
Endokrine Therapie	967 (67,9)	979 (68,9)	1.946 (68,4)
Adjuvant	959 (67,3)	969 (68,2)	1.928 (67,8)
Neoadjuvant	60 (4,2)	75 (5,3)	135 (4,7)
Sonstige	2 (0,1)	2 (0,1)	4 (0,1)
Adjuvant	1 (0,1)	1 (0,1)	2 (0,1)
Neoadjuvant	1 (0,1)	1 (0,1)	2 (0,1)
Vorherige Strahlentherapie	1.267 (89,0)	1.259 (88,7)	2.526 (88,8)
Vorherige Operation wegen Brustkrebs	1.424 (100,0)	1.420 (100,0)	2.844 (100,0)
ET: endokrine Therapie (Anastrozol/Letrozol); n (%): Anzahl (Anteil) der Patientinnen, N: Anzahl der Patientinnen gesamt			

Tabelle 4-32: Charakterisierung der Studienpopulation (Subpopulation prämenopausale Frauen) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vorherige Krebstherapien (FAS)

NATALEE	Behandlungsgruppen		
	Ribociclib + ET (N=1.115)	ET (N=1.123)	Gesamt (N=2.238)
Patientinnen, die zuvor eine Krebstherapie erhielten	1.114 (99,9)	1.123 (100,0)	2.237 (100,0)
Art der Therapie, n (%)			
Setting, n (%)			
Biologische/zielgerichtete Therapie	1 (0,1)	4 (0,4)	5 (0,2)
Adjuvant	0 (0,0)	3 (0,3)	3 (0,1)
Neoadjuvant	1 (0,1)	1 (0,1)	2 (0,1)
Chemotherapie	1.032 (92,6)	1.039 (92,5)	2.071 (92,5)
Adjuvant	514 (46,1)	511 (45,5)	1.025 (45,8)
Neoadjuvant	548 (49,1)	568 (50,6)	1.116 (49,9)
Endokrine Therapie	858 (77,0)	822 (73,2)	1.680 (75,1)
Adjuvant	855 (76,7)	813 (72,4)	1.668 (74,5)
Neoadjuvant	73 (6,5)	77 (6,9)	150 (6,7)
Sonstige	8 (0,7)	6 (0,5)	14 (0,6)
Adjuvant	6 (0,5)	4 (0,4)	10 (0,4)
Neoadjuvant	2 (0,2)	2 (0,2)	4 (0,2)
Vorherige Strahlentherapie	1.017 (91,2)	1.038 (92,4)	2.055 (91,8)
Vorherige Operation wegen Brustkrebs	1.114 (99,9)	1.123 (100,0)	2.237 (100,0)
ET: endokrine Therapie (Anastrozol/Letrozol, ggf. in Kombination mit Goserelin); n (%): Anzahl (Anteil) der Patientinnen, N: Anzahl der Patientinnen gesamt			

Tabelle 4-33: Charakterisierung der Studienpopulation (Subpopulation postmenopausale Frauen) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vorherige antineoplastische Medikation nach ATC-Klasse und bevorzugter Bezeichnung (FAS)

NATALEE	Behandlungsgruppen		
	Ribociclib + ET (N = 1.424)	ET (N = 1.420)	Gesamt (N = 2.844)
Patientinnen, die eine vorherige antineoplastische Medikation erhielten	1.329 (93,3)	1.342 (94,5)	2.671 (93,9)
ATC-Klasse, n (%)			
Bevorzugte Bezeichnung, n (%)			
Actinomycine	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,0)
Actinomycine	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,0)
Anthrazykline und verwandte Stoffe	1.056 (74,2)	1.063 (74,9)	2.119 (74,5)
Anthrazykline und verwandte Stoffe	2 (0,1)	0 (0,0)	2 (0,1)
Daunorubicin	0 (0,0)	1 (0,1)	1 (0,0)
Doxorubicin	693 (48,7)	692 (48,7)	1.385 (48,7)
Doxorubicinhydrochlorid	18 (1,3)	12 (0,8)	30 (1,1)
Epirubicin	313 (22,0)	329 (23,2)	642 (22,6)
Epirubicinhydrochlorid	22 (1,5)	15 (1,1)	37 (1,3)
Liposomales Doxorubicin	1 (0,1)	1 (0,1)	2 (0,1)
Liposomales Doxorubicinhydrochlorid	10 (0,7)	10 (0,7)	20 (0,7)
Pegyliertes liposomales Doxorubicinhydrochlorid	0 (0,0)	1 (0,1)	1 (0,0)
Pirarubicin	0 (0,0)	3 (0,2)	3 (0,1)
Pirarubicinhydrochlorid	2 (0,1)	1 (0,1)	3 (0,1)
Antiöstrogene	81 (5,7)	95 (6,7)	176 (6,2)
Fulvestrant	0 (0,0)	1 (0,1)	1 (0,0)
Tamoxifen	81 (5,7)	92 (6,5)	173 (6,1)
Tamoxifencitrat	0 (0,0)	2 (0,1)	2 (0,1)
Antineoplastische Zell- und Genterapie	0 (0,0)	1 (0,1)	1 (0,0)
Talimogene laherparepvec	0 (0,0)	1 (0,1)	1 (0,0)
Aromatasehemmer	930 (65,3)	940 (66,2)	1.870 (65,8)
Anastrozol	326 (22,9)	320 (22,5)	646 (22,7)
Exemestan	21 (1,5)	20 (1,4)	41 (1,4)
Letrozol	618 (43,4)	627 (44,2)	1.245 (43,8)
Bisphosphonate	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,0)
Ibandronsäure	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,0)
Zoledronsäure	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,0)
Kolonie-stimulierende Faktoren	0 (0,0)	1 (0,1)	1 (0,0)
Filgrastim	0 (0,0)	1 (0,1)	1 (0,0)
CDK-Inhibitoren	0 (0,0)	1 (0,1)	1 (0,0)

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

NATALEE	Behandlungsgruppen		
	Ribociclib + ET (N = 1.424)	ET (N = 1.420)	Gesamt (N = 2.844)
Palbociclib	0 (0,0)	1 (0,1)	1 (0,0)
Folsäureanaloge	2 (0,1)	4 (0,3)	6 (0,2)
Methotrexat	2 (0,1)	3 (0,2)	5 (0,2)
Methotrexat (Natrium)	0 (0,0)	1 (0,1)	1 (0,0)
Glukokortikoide	1 (0,1)	1 (0,1)	2 (0,1)
Dexamethason	1 (0,1)	1 (0,1)	2 (0,1)
Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga	24 (1,7)	22 (1,5)	46 (1,6)
Goserelin	13 (0,9)	11 (0,8)	24 (0,8)
Goserelinacetat	6 (0,4)	5 (0,4)	11 (0,4)
Leuprorelin	0 (0,0)	2 (0,1)	2 (0,1)
Leuprorelinacetat	2 (0,1)	4 (0,3)	6 (0,2)
Triptorelin	2 (0,1)	0 (0,0)	2 (0,1)
Triptorelinacetat	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,0)
HER2-Inhibitoren	0 (0,0)	2 (0,1)	2 (0,1)
Pertuzumab	0 (0,0)	1 (0,1)	1 (0,0)
Trastuzumab	0 (0,0)	2 (0,1)	2 (0,1)
Prüfpräparate	1 (0,1)	1 (0,1)	2 (0,1)
Prüfpräparat	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,0)
Sd 101	0 (0,0)	1 (0,1)	1 (0,0)
Stickstofflost-Analoga	1.164 (81,7)	1.157 (81,5)	2.321 (81,6)
Cyclophosphamid	1.164 (81,7)	1.156 (81,4)	2.320 (81,6)
Ifosfamid	0 (0,0)	1 (0,1)	1 (0,0)
Andere antineoplastische Mittel	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,0)
Eribulin	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,0)
Andere Immunstimulanzien	0 (0,0)	1 (0,1)	1 (0,0)
Ubenimex	0 (0,0)	1 (0,1)	1 (0,0)
Andere Immunsuppressiva	0 (0,0)	1 (0,1)	1 (0,0)
Methotrexat	0 (0,0)	1 (0,1)	1 (0,0)
Andere monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate	0 (0,0)	2 (0,1)	2 (0,1)
Tremelimumab	0 (0,0)	2 (0,1)	2 (0,1)
PD-1/PD-L-1-Inhibitoren	1 (0,1)	4 (0,3)	5 (0,2)
Atezolizumab	0 (0,0)	1 (0,1)	1 (0,0)
Durvalumab	0 (0,0)	2 (0,1)	2 (0,1)
Pembrolizumab	1 (0,1)	1 (0,1)	2 (0,1)
Platinverbindungen	21 (1,5)	18 (1,3)	39 (1,4)
Carboplatin	18 (1,3)	13 (0,9)	31 (1,1)

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

NATALEE	Behandlungsgruppen		
	Ribociclib + ET (N = 1.424)	ET (N = 1.420)	Gesamt (N = 2.844)
Cisplatin	3 (0,2)	5 (0,4)	8 (0,3)
Poly(ADP-Ribose)-Polymerase-Inhibitoren	0 (0,0)	1 (0,1)	1 (0,0)
Olaparib	0 (0,0)	1 (0,1)	1 (0,0)
Pyrimidinanaloga	49 (3,4)	63 (4,4)	112 (3,9)
Capecitabin	10 (0,7)	16 (1,1)	26 (0,9)
Fluorouracil	39 (2,7)	47 (3,3)	86 (3,0)
Gemcitabin	1 (0,1)	2 (0,1)	3 (0,1)
Quartäre Ammonium-Verbindungen	0 (0,0)	1 (0,1)	1 (0,0)
Didecyldimethylammoniumchlorid	0 (0,0)	1 (0,1)	1 (0,0)
Taxane	1.136 (79,8)	1.124 (79,2)	2.260 (79,5)
Docetaxel	368 (25,8)	362 (25,5)	730 (25,7)
Paclitaxel	773 (54,3)	770 (54,2)	1.543 (54,3)
Paclitaxel-Liposom	2 (0,1)	1 (0,1)	3 (0,1)
Paclitaxel, als an Albumin gebundene Nanopartikel-Formulierung	23 (1,6)	13 (0,9)	36 (1,3)
Vinca-Alkaloide und Analoga	2 (0,1)	0 (0,0)	2 (0,1)
Vinorelbin	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,0)
Vinorelbin-Tartrat	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,0)
ADP: Adenosindiphosphat; ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem (Anatomical Therapeutic Classification); CDK: Cyclin-abhängige Kinase; ET: endokrine Therapie (Anastrozol/Letrozol); HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; n (%): Anzahl (Anteil) der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen gesamt; PD: programmed cell death protein; PD-L: programmed death-ligand			

Tabelle 4-34: Charakterisierung der Studienpopulation (Subpopulation prämenopausale Frauen) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vorherige antineoplastische Medikation nach ATC-Klasse und bevorzugter Bezeichnung (FAS)

NATALEE	Behandlungsgruppen		
	Ribociclib + ET (N=1.115)	ET (N=1.123)	Gesamt (N=2.238)
Patientinnen, die eine vorherige antineoplastische Medikation erhielten	1.085 (97,3)	1.092 (97,2)	2.177 (97,3)
ATC-Klasse, n (%)			
Bevorzugte Bezeichnung, n (%)			
Anthrazykline und verwandte Stoffe	953 (85,5)	969 (86,3)	1.922 (85,9)
Anthrazykline und verwandte Stoffe	3 (0,3)	4 (0,4)	7 (0,3)
Doxorubicin	630 (56,5)	610 (54,3)	1.240 (55,4)
Doxorubicinhydrochlorid	25 (2,2)	21 (1,9)	46 (2,1)

NATALEE	Behandlungsgruppen		
	Ribociclib + ET (N=1.115)	ET (N=1.123)	Gesamt (N=2.238)
Epirubicin	257 (23,0)	274 (24,4)	531 (23,7)
Epirubicinhydrochlorid	22 (2,0)	39 (3,5)	61 (2,7)
Liposomales Doxorubicin	3 (0,3)	2 (0,2)	5 (0,2)
Liposomales Doxorubicinhydrochlorid	10 (0,9)	14 (1,2)	24 (1,1)
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,0)
Pegyliertes liposomales Doxorubicinhydrochlorid	2 (0,2)	3 (0,3)	5 (0,2)
Pirarubicin	5 (0,4)	5 (0,4)	10 (0,4)
Pirarubicinhydrochlorid	3 (0,3)	3 (0,3)	6 (0,3)
Antiandrogene	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,0)
Enzalutamid	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,0)
Antiöstrogene	262 (23,5)	243 (21,6)	505 (22,6)
Fulvestrant	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,0)
Tamoxifen	254 (22,8)	239 (21,3)	493 (22,0)
Tamoxifencitrat	6 (0,5)	3 (0,3)	9 (0,4)
Toremifen	1 (0,1)	1 (0,1)	2 (0,1)
Aromatasehemmer	672 (60,3)	651 (58,0)	1.323 (59,1)
Anastrozol	149 (13,4)	160 (14,2)	309 (13,8)
Exemestan	112 (10,0)	70 (6,2)	182 (8,1)
Letrozol	453 (40,6)	448 (39,9)	901 (40,3)
Bisphosphonate	3 (0,3)	2 (0,2)	5 (0,2)
Ibandronsäure	0 (0,0)	2 (0,2)	2 (0,1)
Zoledronsäure	1 (0,1)	2 (0,2)	3 (0,1)
Zoledronsäure Monohydrat	2 (0,2)	0 (0,0)	2 (0,1)
Kolonie-stimulierende Faktoren	0 (0,0)	1 (0,1)	1 (0,0)
Filgrastim	0 (0,0)	1 (0,1)	1 (0,0)
Entgiftungsmittel einer antineoplastischen Behandlung	1 (0,1)	2 (0,2)	3 (0,1)
Dexrazoxan Hydrochlorid	1 (0,1)	2 (0,2)	3 (0,1)
Folsäureanaloga	3 (0,3)	1 (0,1)	4 (0,2)
Methotrexat	3 (0,3)	1 (0,1)	4 (0,2)
Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga	650 (58,3)	603 (53,7)	1.253 (56,0)
Buserelin	2 (0,2)	4 (0,4)	6 (0,3)
Goserelin	398 (35,7)	380 (33,8)	778 (34,8)
Goserelinacetat	158 (14,2)	130 (11,6)	288 (12,9)
Leuprorelin	33 (3,0)	16 (1,4)	49 (2,2)
Leuprorelinacetat	48 (4,3)	54 (4,8)	102 (4,6)
Triptorelin	19 (1,7)	9 (0,8)	28 (1,3)

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

NATALEE	Behandlungsgruppen		
	Ribociclib + ET (N=1.115)	ET (N=1.123)	Gesamt (N=2.238)
Triptorelinacetat	18 (1,6)	26 (2,3)	44 (2,0)
Gonadotropin-Releasing-Hormone	1 (0,1)	3 (0,3)	4 (0,2)
Gonadorelin-Diacetat-Tetrahydrat	0 (0,0)	2 (0,2)	2 (0,1)
Leuprorelinacetat	1 (0,1)	1 (0,1)	2 (0,1)
HER2-Inhibitoren	1 (0,1)	2 (0,2)	3 (0,1)
Pertuzumab	0 (0,0)	1 (0,1)	1 (0,0)
Trastuzumab	1 (0,1)	2 (0,2)	3 (0,1)
Trastuzumab Emtansin	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,0)
Prüfpräparate	0 (0,0)	2 (0,2)	2 (0,1)
Prüfpräparat	0 (0,0)	2 (0,2)	2 (0,1)
mTOR-Inhibitoren	0 (0,0)	1 (0,1)	1 (0,0)
Everolimus	0 (0,0)	1 (0,1)	1 (0,0)
Stickstofflost-Analoga	1.008 (90,4)	1.009 (89,8)	2.017 (90,1)
Cyclophosphamid	1.008 (90,4)	1.009 (89,8)	2.017 (90,1)
Andere antineoplastische Mittel	0 (0,0)	1 (0,1)	1 (0,0)
Eribulin	0 (0,0)	1 (0,1)	1 (0,0)
Andere Immunsuppressiva	4 (0,4)	0 (0,0)	4 (0,2)
Methotrexat	4 (0,4)	0 (0,0)	4 (0,2)
PD-1/PD-L-1-Inhibitoren	2 (0,2)	3 (0,3)	5 (0,2)
Durvalumab	1 (0,1)	1 (0,1)	2 (0,1)
Pembrolizumab	1 (0,1)	2 (0,2)	3 (0,1)
Platinverbindungen	20 (1,8)	30 (2,7)	50 (2,2)
Carboplatin	12 (1,1)	24 (2,1)	36 (1,6)
Cisplatin	7 (0,6)	5 (0,4)	12 (0,5)
Lobaplatin	0 (0,0)	1 (0,1)	1 (0,0)
Nedaplatin	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,0)
Poly(ADP-Ribose)-Polymerase-Inhibitoren	2 (0,2)	0 (0,0)	2 (0,1)
Olaparib	2 (0,2)	0 (0,0)	2 (0,1)
Pyrimidinanaloga	60 (5,4)	47 (4,2)	107 (4,8)
Capecitabin	16 (1,4)	16 (1,4)	32 (1,4)
Fluorouracil	45 (4,0)	29 (2,6)	74 (3,3)
Fluorouracil Natrium	0 (0,0)	1 (0,1)	1 (0,0)
Gemcitabin	1 (0,1)	1 (0,1)	2 (0,1)
Taxane	1.004 (90,0)	1.001 (89,1)	2.005 (89,6)
Docetaxel	329 (29,5)	341 (30,4)	670 (29,9)
Paclitaxel	667 (59,8)	665 (59,2)	1.332 (59,5)
Paclitaxel-Liposom	3 (0,3)	4 (0,4)	7 (0,3)

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

NATALEE	Behandlungsgruppen		
	Ribociclib + ET (N=1.115)	ET (N=1.123)	Gesamt (N=2.238)
Paclitaxel, als an Albumin gebundene Nanopartikel-Formulierung	19 (1,7)	21 (1,9)	40 (1,8)
Vinca-Alkaloide und Analoga	0 (0,0)	2 (0,2)	2 (0,1)
Vinorelbin	0 (0,0)	1 (0,1)	1 (0,0)
Vinorelbin-Tartrat	0 (0,0)	1 (0,1)	1 (0,0)
ADP: Adenosindiphosphat; ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem (Anatomical Therapeutic Classification); CDK: Cyclin-abhängige Kinase; ET: endokrine Therapie (Anastrozol/Letrozol, ggf. in Kombination mit Goserelin); HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; mTOR: mammalian Target of Rapamycin; n (%): Anzahl (Anteil) der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen gesamt; PD: programmed cell death protein; PD-L: programmed death-ligand			

Tabelle 4-35: Charakterisierung der Studienpopulation (Subpopulation postmenopausale Frauen) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Krebstherapien nach der Behandlung (FAS)

NATALEE	Behandlungsgruppen		
	Ribociclib + ET (N = 1.424)	ET (N = 1.420)	Gesamt (N = 2.844)
Patientinnen, die nach der Behandlung eine Krebstherapie erhielten	255 (17,9)	283 (19,9)	538 (18,9)
Antineoplastische Medikation nach der Behandlung: ATC-Klasse, n (%)			
Anthrazykline und verwandte Stoffe	10 (0,7)	10 (0,7)	20 (0,7)
Antiöstrogene	83 (5,8)	135 (9,5)	218 (7,7)
Aromatasehemmer	143 (10,0)	133 (9,4)	276 (9,7)
Bisphosphonate	8 (0,6)	6 (0,4)	14 (0,5)
CD20-Inhibitoren	0 (0,0)	1 (0,1)	1 (0,0)
Kombinationen von antineoplastischen Wirkstoffen	1 (0,1)	1 (0,1)	2 (0,1)
CDK-Inhibitoren	32 (2,2)	115 (8,1)	147 (5,2)
Entgiftende Mittel für die antineoplastische Behandlung	4 (0,3)	1 (0,1)	5 (0,2)
EGFR-Inhibitoren	1 (0,1)	1 (0,1)	2 (0,1)
Endokrine Therapie	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,0)
Folsäureanaloga	1 (0,1)	2 (0,1)	3 (0,1)
Folsäure und Derivate	0 (0,0)	2 (0,1)	2 (0,1)
Glukokortikoide	0 (0,0)	1 (0,1)	1 (0,0)
Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga	1 (0,1)	2 (0,1)	3 (0,1)
HER2-Inhibitoren	11 (0,8)	14 (1,0)	25 (0,9)
HER2-Tyrosinkinase-Inhibitoren	1 (0,1)	1 (0,1)	2 (0,1)

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

NATALEE	Behandlungsgruppen		
	Ribociclib + ET (N = 1.424)	ET (N = 1.420)	Gesamt (N = 2.844)
Prüfpräparate	0 (0,0)	1 (0,1)	1 (0,0)
mTOR-Inhibitoren	5 (0,4)	3 (0,2)	8 (0,3)
Stickstofflost-Analoga	9 (0,6)	12 (0,8)	21 (0,7)
Andere alkylierende Mittel	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,0)
Andere antineoplastische Mittel	14 (1,0)	17 (1,2)	31 (1,1)
Andere zytotoxische Antibiotika	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,0)
Andere Medikamente, die die Knochenstruktur und Mineralisierung beeinflussen	12 (0,8)	7 (0,5)	19 (0,7)
Andere Immunsuppressiva	2 (0,1)	2 (0,1)	4 (0,1)
Andere monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate	5 (0,4)	5 (0,4)	10 (0,4)
Andere Proteinkinase-Inhibitoren	3 (0,2)	0 (0,0)	3 (0,1)
PD-1/PD-L-1-Inhibitoren	4 (0,3)	2 (0,1)	6 (0,2)
PI3K-Inhibitoren	6 (0,4)	3 (0,2)	9 (0,3)
Platinverbindungen	16 (1,1)	18 (1,3)	34 (1,2)
Podophyllotoxin-Derivate	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,0)
Poly(ADP-Ribose)-Polymerase-Inhibitoren	3 (0,2)	3 (0,2)	6 (0,2)
Purinanaloga	1 (0,1)	1 (0,1)	2 (0,1)
Pyrimidinanaloga	46 (3,2)	46 (3,2)	92 (3,2)
Retinoide zur Krebsbehandlung	0 (0,0)	1 (0,1)	1 (0,0)
Taxane	33 (2,3)	37 (2,6)	70 (2,5)
Top1-Inhibitoren	3 (0,2)	1 (0,1)	4 (0,1)
Verschiedene	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,0)
VEGF/VEGFR-Inhibitoren	5 (0,4)	5 (0,4)	10 (0,4)
Vinca-Alkaloide und Analoga	6 (0,4)	4 (0,3)	10 (0,4)
Antineoplastische Strahlentherapie/Operation nach der Behandlung, n (%)			
Strahlentherapie	28 (2,0)	17 (1,2)	45 (1,6)
Operation	26 (1,8)	17 (1,2)	43 (1,5)
ADP: Adenosindiphosphat; ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem (Anatomical Therapeutic Classification); CD20: Cluster of differentiation 20; CDK: Cyclin-abhängige Kinase; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (epidermal growth factor receptor); ET: endokrine Therapie (Anastrozol/Letrozol); HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; mTOR: mammalian Target of Rapamycin; n (%): Anzahl (Anteil) der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen gesamt; PD: programmed cell death protein; PD-L: programmed death-ligand; PI3K: Phosphatidylinositol-3-kinase; Top1: Topoisomerase 1; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (vascular endothelial growth factor); VEGFR: VEGF-Rezeptor			

Tabelle 4-36: Charakterisierung der Studienpopulation (Subpopulation prämenopausale Frauen) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Krebstherapien nach der Behandlung (FAS)

NATALEE	Behandlungsgruppen		
	Ribociclib + ET (N=1.115)	ET (N=1.123)	Gesamt (N=2.238)
Patientinnen, die nach der Behandlung eine Krebstherapie erhielten	157 (14,1)	220 (19,6)	377 (16,8)
Antineoplastische Medikation nach der Behandlung: ATC-Klasse, n (%)			
Anthrazykline und verwandte Stoffe	2 (0,2)	4 (0,4)	6 (0,3)
Antiöstrogene	68 (6,1)	110 (9,8)	178 (8,0)
Aromatasehemmer	73 (6,5)	94 (8,4)	167 (7,5)
Bisphosphonate	4 (0,4)	4 (0,4)	8 (0,4)
CDK-Inhibitoren	25 (2,2)	78 (6,9)	103 (4,6)
Folsäureanaloga	0 (0,0)	2 (0,2)	2 (0,1)
Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga	46 (4,1)	65 (5,8)	111 (5,0)
Gonadotropin-Releasing-Hormone	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,0)
HER2-Inhibitoren	5 (0,4)	9 (0,8)	14 (0,6)
mTOR-Inhibitoren	4 (0,4)	1 (0,1)	5 (0,2)
Stickstofflost-Analoga	4 (0,4)	2 (0,2)	6 (0,3)
Andere anti-anämische Präparate	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,0)
Andere antineoplastische Mittel	5 (0,4)	16 (1,4)	21 (0,9)
Andere zytotoxische Antibiotika	0 (0,0)	1 (0,1)	1 (0,0)
Andere Medikamente, die die Knochenstruktur und Mineralisierung beeinflussen	5 (0,4)	7 (0,6)	12 (0,5)
Andere monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate	7 (0,6)	9 (0,8)	16 (0,7)
Andere Proteinkinase-Inhibitoren	3 (0,3)	2 (0,2)	5 (0,2)
PD-1/PD-L-1-Inhibitoren	6 (0,5)	9 (0,8)	15 (0,7)
PI3K-Inhibitoren	3 (0,3)	1 (0,1)	4 (0,2)
Platinverbindungen	16 (1,4)	23 (2,0)	39 (1,7)
Podophyllotoxin-Derivate	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,0)
Poly(ADP-Ribose)-Polymerase-Inhibitoren	4 (0,4)	3 (0,3)	7 (0,3)
Pyrimidinanaloga	24 (2,2)	42 (3,7)	66 (2,9)
Taxane	17 (1,5)	26 (2,3)	43 (1,9)
Nicht spezifizierte pflanzliche und traditionelle Medizin	0 (0,0)	2 (0,2)	2 (0,1)
VEGF/VEGFR-Inhibitoren	2 (0,2)	6 (0,5)	8 (0,4)
Vinca-Alkaloide und Analoga	4 (0,4)	6 (0,5)	10 (0,4)

NATALEE	Behandlungsgruppen		
	Ribociclib + ET (N=1.115)	ET (N=1.123)	Gesamt (N=2.238)
Antineoplastische Strahlentherapie/Operation nach der Behandlung, n (%)			
Strahlentherapie	10 (0,9)	18 (1,6)	28 (1,3)
Operation	18 (1,6)	23 (2,0)	41 (1,8)
ADP: Adenosindiphosphat; ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem (Anatomical Therapeutic Classification); CD20: Cluster of differentiation 20; CDK: Cyclin-abhängige Kinase; ET: endokrine Therapie (Anastrozol/Letrozol, ggf. in Kombination mit Goserelin); HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; mTOR: mammalian Target of Rapamycin; n (%): Anzahl (Anteil) der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen gesamt; PD: programmed cell death protein; PD-L: programmed death-ligand; PI3K: Phosphatidylinositol-3-kinase; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (vascular endothelial growth factor); VEGFR: VEGF-Rezeptor			

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Beschreibung der Studie

Bei der NATALEE handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ribociclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie gegenüber einer alleinigen endokrinen Therapie zur adjuvanten Behandlung von HR-positivem, HER2-negativem frühem Brustkrebs bei prä- und postmenopausalen Frauen sowie Männern.

5.101 prä- und postmenopausale Frauen und Männer wurden im Verhältnis 1:1 unter Verwendung eines Interactive Response Technology (IRT)-Systems randomisiert: 2.549 Patientinnen in den Interventionsarm (Ribociclib + ET) und 2.552 Patientinnen in den Vergleichsarm (ET). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Menopausenstatus (prämenopausale Frauen und Männer vs. postmenopausale Frauen), anatomischer Stadieneinteilung gemäß AJCC 8th Edition (Stadium II vs. III), vorheriger (neo)adjuvanter Chemotherapie (ja vs. nein) und geographischer Region (Nordamerika/Westeuropa/Ozeanien vs. Rest der Welt). Die geplante Behandlungsdauer der Studie betrug 60 Monate.

Die Patientinnen im Interventionsarm erhielten Ribociclib in einer Dosis von 400 mg pro Tag (zwei 200 mg Filmpillen einmal täglich) an den Tagen 1 – 21 eines 28-Tage-Zyklus, gefolgt von 7 Tagen Pause von Ribociclib (Tage 22 – 28).

Sowohl im Interventions- als auch im Vergleichsarm wurde eine endokrine Therapie wie folgt verabreicht:

- *postmenopausale Frauen:*
Letrozol 2,5 mg (oral) einmal täglich und kontinuierlich
oder
Anastrozol 1 mg (oral) einmal täglich und kontinuierlich
- *prämenopausale Frauen und Männer:*
Letrozol 2,5 mg (oral) einmal täglich und kontinuierlich, kombiniert mit Goserelin 3,6 mg (subkutan) einmal alle 4 Wochen
oder
Anastrozol 1 mg (oral) einmal täglich und kontinuierlich, kombiniert mit Goserelin 3,6 mg (subkutan) einmal alle 4 Wochen.

Den primären Endpunkt der Studie NATALEE bildete das invasiv-krankheitsfreie Überleben. Sekundäre Endpunkte umfassten das Gesamtüberleben, fernmetastasenfreie Überleben, die Erhebung unerwünschter Ereignisse sowie die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30.

Die Studienpopulation bestand aus Frauen (mit bekanntem Menopausenstatus zum Zeitpunkt der Randomisierung) und Männern im Alter von mindestens 18 Jahren mit HR-positivem, HER2-negativem frühem Brustkrebs. Es wurden Patientinnen eingeschlossen, die innerhalb von 18 Monaten vor der Randomisierung eine histologisch bestätigte Diagnose von ER- und/oder PR-positivem (HR-positivem), HER2-negativem frühem Brustkrebs (anatomisches Stadium III, IIB, IIA), unabhängig vom Nodalstatus, nach adäquater chirurgischer Resektion und Strahlentherapie (falls indiziert) hatten und die für eine adjuvante ET für einen Zeitraum von mindestens 60 Monaten in Frage kamen. Zum Zeitpunkt der Einwilligungserklärung konnten die Patientinnen bereits eine neoadjuvante und/oder adjuvante ET erhalten haben, aber die Randomisierung sollte innerhalb von 12 Monaten nach dem ursprünglichen Startdatum der ET erfolgt sein. Patientinnen im Stadium IIA, die nodalnegativ waren, mussten entweder Tumorgrad 3 **oder** Tumorgrad 2 mit entweder genomischem Hochrisikoprofil **oder** $Ki67 \geq 20\%$ aufweisen. Alle in Frage kommenden Patientinnen mussten außerdem über eine ausreichende Knochenmark- und Organfunktion verfügen (im Studienprotokoll definiert) sowie über normale Werte im 12-Kanal-EKG, die von einem Zentrallabor bewertet wurden.

Zu den wichtigsten Ausschlusskriterien gehörte eine vorherige Behandlung mit

- einem CDK4/6-Inhibitor
- Tamoxifen, Raloxifen oder Aromatasehemmer zur Chemoprävention von Brustkrebs und/oder zur Behandlung von Osteoporose (innerhalb von 2 Jahren vor der Randomisierung)
- Anthrazyklinen (spezifizierte Dosen von Doxorubicin und Epirubicin)

- systemischen Kortikosteroiden (innerhalb von 2 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung)

Patientinnen, die mit einer anderen antineoplastischen Therapie (mit Ausnahme der adjuvanten ET) behandelt wurden, konnten nicht in die Studie eingeschlossen werden.

Des Weiteren waren ausgeschlossen:

- Patientinnen mit Brustkrebsmetastasen jenseits der regionalen Lymphknoten (Stadium IV gemäß anatomischer Stadieneinteilung nach AJCC 8th Edition) und/oder Anzeichen eines Rezidivs nach kurativer Operation
- Patientinnen, die sich einer größeren Operation, Chemotherapie oder Strahlentherapie unterzogen haben (innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung)
- Patientinnen mit bekannter Hypersensitivität gegen einen der sonstigen Bestandteile von Ribociclib und/oder der ET
- Patientinnen mit klinisch signifikanten, unkontrollierten Herzerkrankungen und/oder Anomalien der kardialen Repolarisation

Die Patienten- sowie Krankheitscharakteristika zu Studienbeginn waren in beiden Studienarmen vergleichbar (Tabelle 4-23 und Tabelle 4-25 für postmenopausale Frauen, Tabelle 4-24 und Tabelle 4-26 für prämenopausale Frauen).

Insgesamt waren vier Datenschnitte geplant: drei Interimsanalysen jeweils nach Dokumentation von 200, 350 und 425 iDFS-Ereignissen (Datum der Datenschnitte: 03.09.2021, 15.08.2022, 11.01.2023) sowie die finale iDFS-Analyse nach 500 iDFS-Ereignissen (Datum des Datenschnitts: 21.07.2023). Anhand der ersten Interimsanalyse sollte überprüft werden, ob die Studie ggf. wegen mangelnder Wirksamkeit vorzeitig abgebrochen werden muss (Futility). Die zweite sowie die dritte Interimsanalyse dienen der Feststellung einer Überlegenheit.

Die im Dossier dargelegten Analysen basieren auf dem Datenschnitt vom 29.04.2024. Zum Zeitpunkt dieses Datenschnitts hatten alle Patientinnen die Behandlung mit Ribociclib über eine Dauer von drei Jahren gemäß Studienprotokoll abgeschlossen oder zuvor abgesetzt. Dieser Datenschnitt wurde ebenfalls bei anderen HTA-Instituten für die Bewertung eingereicht. Die Daten der iDFS-Analyse nach 500 iDFS-Ereignissen (Datenschnitt vom 21.07.2023) sind aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz hinterlegt [86, 87], werden jedoch nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Die Behandlungsdauer für die Behandlung mit einer ET war vergleichbar zwischen den beiden Behandlungsarmen (mediane Behandlungsdauer von 45,0 Monaten in beiden Behandlungsarmen bei den postmenopausalen Patientinnen und von 45,0 bzw. 44,6 Monaten bei den prämenopausalen Patientinnen zum Zeitpunkt des zugrundeliegenden Datenschnitts vom 29.04.2024). Die Behandlungsdauer mit Ribociclib im Interventionsarm betrug in beiden Subpopulationen im Median 35,7 Monate zum Zeitpunkt des zugrundeliegenden Datenschnitts. Die detaillierten Behandlungsdauern für beide Subpopulationen können Tabelle 4-27 bis Tabelle 4-30 entnommen werden.

Die Beobachtungsdauern zwischen den relevanten Endpunkten waren vergleichbar. Die Beobachtungsdauern der einzelnen Endpunkte unterschied sich hinsichtlich der Spannweite des 1. bis 3. Quartils sowie der maximalen Spannweite nur geringfügig zwischen den beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-27 bis Tabelle 4-30).

Relevanz der Studie NATALEE für die vorliegende Nutzenbewertung

Die Ergebnisse können auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da überwiegend weiße Patientinnen (78 % der Subpopulation postmenopausale Frauen und 68 % der prämenopausalen Frauen) eingeschlossen wurden und die Mehrzahl der Patientinnen in Zentren in Europa und Nordamerika/Australien behandelt wurden (Tabelle 4-23, Tabelle 4-24, Tabelle 4-136), d. h. in Ländern, in denen die medizinischen Versorgungsstandards hoch und mit denen in Deutschland weitestgehend vergleichbar sind.

Die Frequenz der Visiten in der Studie NATALEE zur klinischen Evaluation der Patientinnen (nach den STEEP-Kriterien) stimmt weitgehend mit den Empfehlungen zur Nachsorge gemäß der deutschen S3-Leitlinie Mammakarzinom überein [28]. Eine geringfügige Abweichung ergibt sich hinsichtlich des nachstehend aufgeführten Punktes: In der S3-Leitlinie wird eine Nachsorgeuntersuchung (Anamnese, körperliche Untersuchung, Aufklärung) in den ersten drei Jahren nach der lokalen Primärtherapie im vierteljährlichen Abstand empfohlen, wohingegen in der Studie NATALEE eine Untersuchung im Abstand von 12 Wochen nur für die ersten 24 Monate ab Randomisierung und anschließend eine Untersuchung im Abstand von 24 Wochen vorgesehen war. Im Rahmen eines IQWiG-Berichts wurden die Auswirkungen größerer Untersuchungsintervalle in klinischen Studien gegenüber den Leitlinienempfehlungen zur regulären Nachsorge im Anwendungsgebiet des frühen Brustkrebses bewertet. Gemäß dem Abschlussbericht führen größere Intervalle zwischen körperlichen und ggf. bildgebenden Untersuchungen, wie sie im vorliegenden Fall nach Monat 24 in der Studie NATALEE vorkommen, zwar zu einer möglichen Unterdiagnose eines Rezidivs, stellen aber die Patientenrelevanz des krankheitsfreien Überlebens insgesamt nicht in Frage [88].

Eine weitere Abweichung der Studie NATALEE zur S3-Leitlinie ergibt sich hinsichtlich des Einsatzes der Mammasonographie. Diese wird in der Studie NATALEE nur bei klinischem Verdacht auf ein loko-regionäres Rezidiv angewandt, welcher im Rahmen der körperlichen Untersuchung der Brust aufkommt. Dagegen wird die Mammasonographie in der S3-Leitlinie, zusätzlich zur Verdachtsbestätigung, auch ergänzend zur Mammographie und als bildgebendes Verfahren der ipsilateralen Brust nach Mastektomie (mindestens) einmal jährlich empfohlen [28]. Auch diese Abweichung ist aus Sicht von Novartis aufgrund der nachfolgenden Gründe nur von marginaler Bedeutung:

- 1) Gemäß dem Abschnitt „Früherkennung, Mammographiescreening“ der S3-Leitlinie besteht für die Mammasonographie keine ausreichende Evidenz für eine Brustkrebs-Mortalitätsreduktion. Die Sonographie kann zwar im Rahmen der komplementären ergänzenden Diagnostik zu einer Sensitivitätserhöhung führen, bedingt aber aufgrund erhöhter Falsch-Positiv-Raten auch vermehrte Kontrolluntersuchungen sowie eine erhöhte Biopsierate [28]. Entsprechend der

Leitlinie lässt sich diese Einschätzung weitestgehend auch auf die Situation der Nachsorge des Mammakarzinoms übertragen. Weitere Einschränkungen der Mammasonographie im Rahmen der Nachsorge ergeben sich aufgrund von Veränderungen der Brust nach Operation und Strahlentherapie, die zu einer eingeschränkten Beurteilbarkeit sowohl in der Sonographie als auch der Mammographie führen können [28].

- 2) Die Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie (AGO) sieht in ihren Empfehlungen zur Nachsorge bei invasiven und nicht invasiven Karzinomen ebenfalls keine routinemäßige Sonographie der ipsilateralen Brust nach Mastektomie vor [89].

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-37: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
NATALEE	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie NATALEE handelt sich um eine randomisierte offene Phase-III-Studie, die in Übereinstimmung mit den Leitlinien nach ICH GCP und der Deklaration von Helsinki durchgeführt wurde. Die Patientinnen und die behandelnden Personen waren nicht verblindet. Dies wird bei der Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene berücksichtigt. Die Randomisierung wurde adäquat durchgeführt und die Gruppenzuteilung erfolgte zufällig durch ein unabhängiges Datenmanagementunternehmen unter Verwendung eines Interactive Web Response Systems (IWRS). Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im statistischen Analyseplan (SAP) definiert waren oder gemäß Verfo des G-BA berichtet wurden (z. B. die Berechnung der Effektmaße für den Vergleich der Gruppen). Daher wird das Verzerrungspotenzial der Studie NATALEE auf Studienebene insgesamt als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-38: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität ^a	Morbidität ^b	Gesundheitsbezogene Lebensqualität ^c	Unerwünschte Ereignisse
NATALEE	ja	ja	ja	ja
a: Gesamtüberleben b: Invasiv-krankheitsfreies Überleben (iDFS), Fernmetastasenfreies Überleben (DDFS), Krankheitssymptomatik (Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23, HADS), Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) c: Skalen zur Lebensqualität des EORTC QLQ-C30, Skalen zur Lebensqualität des EORTC QLQ-BR23				

In der zugrundeliegenden Nutzenbewertung stellen **postmenopausale Frauen (Subpopulation A1)** und **prämenopausale Frauen (A2)** die bewertungsrelevanten Subpopulationen dar.

Für die Subpopulation der Männer liegt keine Evidenz zum Vergleich von Ribociclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive

Standardabweichung

- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).
7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese

alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

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

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

4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT

Tabelle 4-39: Operationalisierung von „Gesamtüberleben“

Studie	Operationalisierung
NATALEE	<p>Das Gesamtüberleben (overall survival, OS) ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und dem Zeitpunkt des Todes der Patientin, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.</p> <p>Wenn nicht bekannt ist, ob eine Patientin verstorben ist, erfolgt eine Zensierung zum letzten bekannten Zeitpunkt, an dem die Patientin noch lebte (am oder vor dem Datenschnitt).</p> <p>Die Auswertung erfolgt als Ereigniszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Methode. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen wird anhand eines stratifizierten Log-Rank-Tests mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5 % auf der Grundlage der bei der Randomisierung zugewiesenen Strata berechnet. Als Effektschätzer wird das Hazard Ratio (HR) zusammen mit dem dazugehörigen zweiseitigen 95%-Konfidenzintervall anhand eines stratifizierten Cox-Modells auf der Grundlage der bei der Randomisierung zugewiesenen Strata berechnet.</p> <p>Zusätzlich wird der Endpunkt Gesamtüberleben als binärer Endpunkt unabhängig von der Beobachtungszeit analysiert. Angegeben werden die Anzahl und der Prozentsatz der Patientinnen, bei denen bis zum Datenschnitt ein entsprechendes Ereignis („Tod“) auftrat, sowie relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Risikodifferenz (RD) zusammen mit den dazugehörigen zweiseitigen 95%-Konfidenzintervallen und dem p-Wert eines Cochran-Mantel-Haenszel-Tests.</p> <p>Alle Analysen basieren auf dem FAS (Full Analysis Set). Die Analyse erfolgt basierend auf dem Datenschnitt vom 29.04.2024.</p>

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

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

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesamtüberleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NATALEE	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

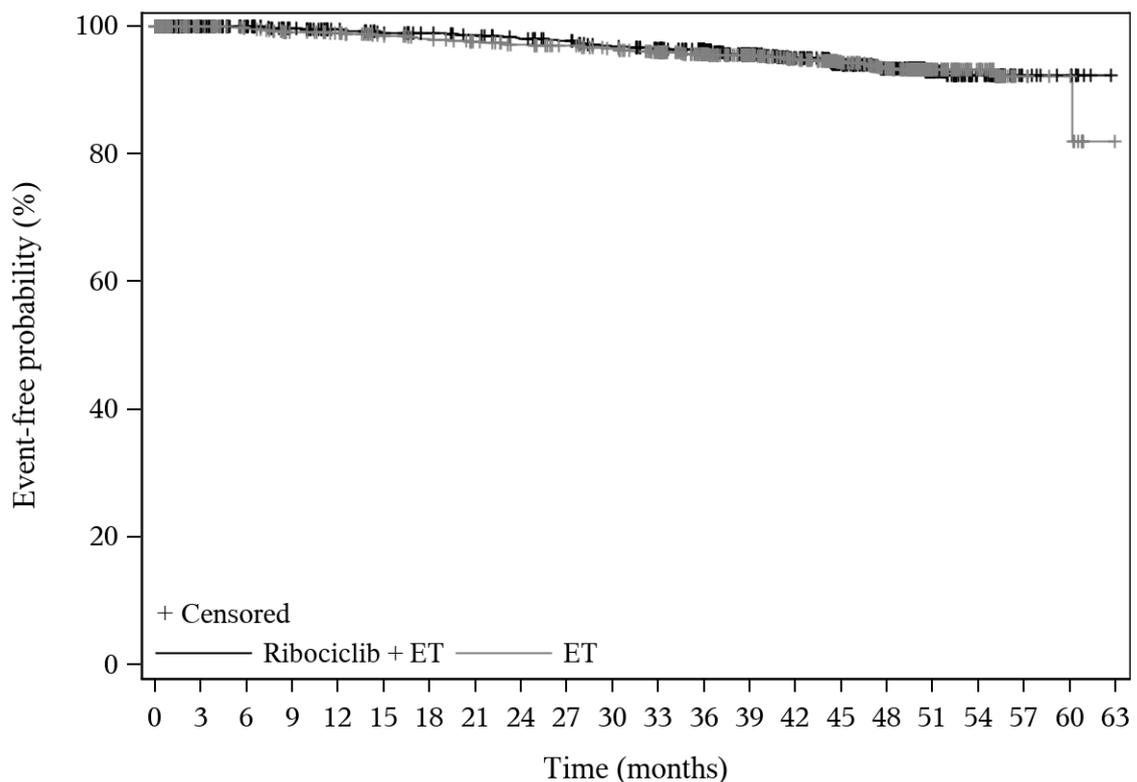
Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich der Ergebnisse dieses Endpunkts auch bei einem offenen Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung durch den Arzt nicht zu erwarten ist. Todesfälle sind grundsätzlich objektive Ereignisse, die von äußeren Einflüssen nicht maßgeblich verzerrt sind. Der Endpunkt ist durch die Dokumentation des Todesdatums eindeutig und einfach zu erfassen, eine Verzerrung bei der Endpunkterhebung kann dadurch ausgeschlossen werden [16]. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Es liegen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Gesamtüberleben als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-41: Ergebnisse für „Gesamtüberleben – Zeit bis zum Ereignis Tod“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

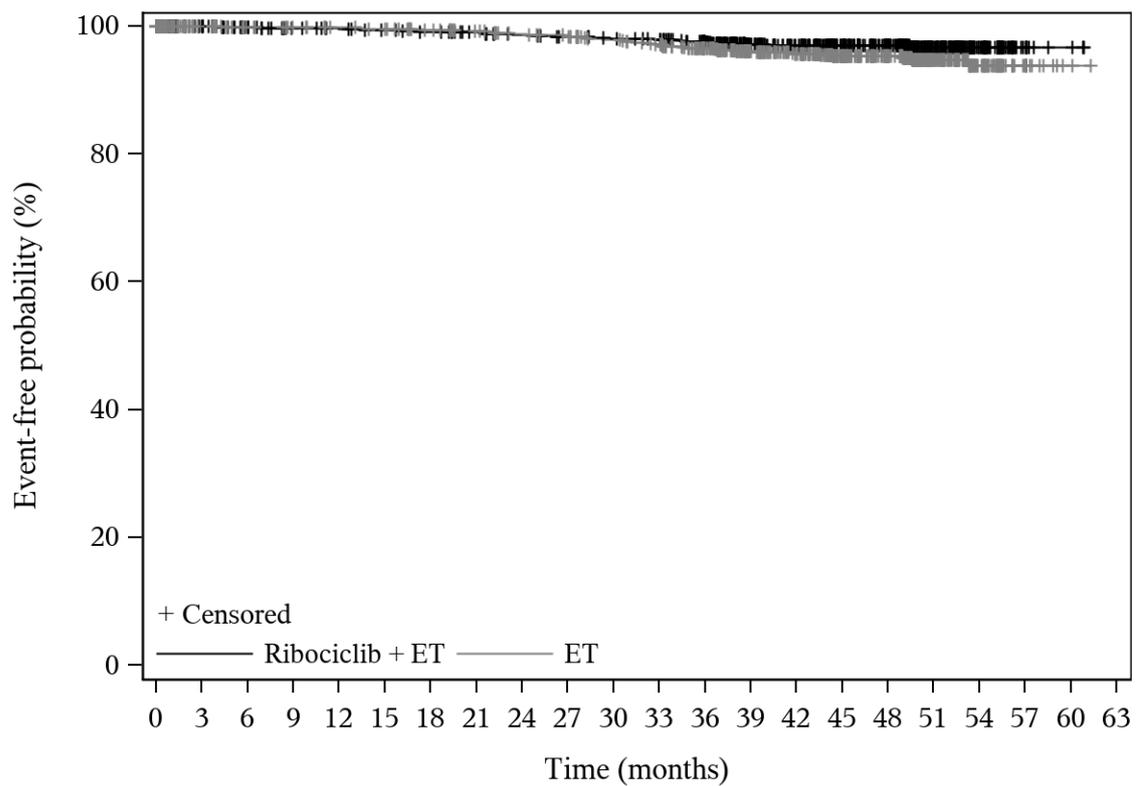
NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	Ribociclib + ET	ET	HR	[95%-KI]	p-Wert
Postmenopausal	N = 1.424	N = 1.420			
N'	1.424	1.420			
Patientinnen mit Ereignis, n (%)					
Tod (jegliche Ursache)	74 (5,2)	75 (5,3)			
Zensierte Patientinnen, n (%)					
Jegliche	1.350 (94,8)	1.345 (94,7)			
Lebend	1.137 (79,8)	1.084 (76,3)			
Keine Nachbeobachtung möglich	213 (15,0)	261 (18,4)			
Perzentile (Monate) [95%-KI]					
25	n.b. [n.b.]	n.b. [n.b.]			
Median	n.b. [n.b.]	n.b. [n.b.]	0,94	[0,68; 1,30]	0,724
Prämenopausal	N = 1.115	N = 1.123			
N'	1.115	1.123			
Patientinnen mit Ereignis, n (%)					
Tod (jegliche Ursache)	31 (2,8)	46 (4,1)			
Zensierte Patientinnen, n (%)					
Jegliche	1084 (97,2)	1077 (95,9)			
Lebend	948 (85,0)	880 (78,4)			
Keine Nachbeobachtung möglich	136 (12,2)	197 (17,5)			
Perzentile (Monate) [95%-KI]					
25	n.b. [n.b.]	n.b. [n.b.]			

NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	Ribociclib + ET	ET	HR	[95%-KI]	p-Wert
Median	n.b. [n.b.]	n.b. [n.b.]	0,63	[0,40; 1,00]	0,049
ET: endokrine Therapie (Anastrozol/Letrozol, ggf. in Kombination mit Goserelin); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n (%): Anzahl (Anteil) der Patientinnen mit Ereignis; N': Anzahl der Patientinnen in der Analyse; N: Anzahl der Patientinnen gesamt; n. b.: nicht berechenbar Analysemethoden: Mediane Zeit bis zum Ereignis und weitere Quartile mittels Kaplan-Meier-Methode, 95%-KI mittels der Methode von Brookmeyer und Crowley mit linearer Transformation. HR mit 95%-KI anhand eines stratifizierten Cox-Modells: Log (Hazard Ratio) = Behandlung Das Modell wurde stratifiziert nach anatomischem Stadium gemäß Stadieneinteilung nach AJCC, vorheriger neo-/adjuvanter Chemotherapie und Region. ET bildete die Referenzgruppe für den Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen. p-Wert aus einem zweiseitigen Log-Rank-Test, stratifiziert nach anatomischem Stadium gemäß Stadieneinteilung nach AJCC, vorheriger neo-/adjuvanter Chemotherapie und Region.					



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 2: Kaplan-Meier-Kurve für "Gesamtüberleben – Zeit bis zum Ereignis Tod" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale 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 3: Kaplan-Meier-Kurve für "Gesamtüberleben – Zeit bis zum Ereignis Tod" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen)

Die Anzahl der Todesfälle war zum Zeitpunkt des für die Auswertung zugrundeliegenden Datenschnitts entsprechend den Erwartungen niedrig.

Für die Subpopulation der postmenopausalen Frauen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen gezeigt werden.

Für die Subpopulation der prämenopausalen Frauen konnte bei der Zeit bis zum Ereignis Tod (jeglicher Ursache) ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten des Interventionsarms gezeigt werden ($p = 0,049$). Das Risiko für das Ereignis konnte um 37 % reduziert werden ($HR = 0,63$; 95%-KI [0,40; 1,00]).

Tabelle 4-42: Ergebnisse für „Gesamtüberleben – binäre Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich			
	Ribociclib + ET	ET	Parameter	Schätzer	[95%-KI]	p-Wert
Postmenopausal	N = 1.424	N = 1.420				
Ereignis, n / N' (%)	74 / 1.424 (5,2)	75 / 1.420 (5,3)	OR	0,99	[0,71; 1,38]	0,938
			RR	0,99	[0,72; 1,35]	
			RD	-0,00	[-0,02; 0,02]	
Prämenopausal	N = 1.115	N = 1.123				
Ereignis, n / N' (%)	31 / 1.115 (2,8)	46 / 1.123 (4,1)	OR	0,66	[0,42; 1,06]	0,082
			RR	0,68	[0,43; 1,05]	
			RD	-0,01	[-0,03; 0,00]	
ET: endokrine Therapie (Anastrozol/Letrozol, ggf. in Kombination mit Goserelin); KI: Konfidenzintervall; N': Anzahl der Patientinnen in der Analyse, n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen gesamt; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz (risk difference); RR: relatives Risiko Analysemethoden: OR, RR, RD mit 95%-KI wurden über die Cochrane-Mantel-Haenszel-Methode geschätzt, stratifiziert nach anatomischem Stadium gemäß der Stadieneinteilung nach AJCC, vorheriger neo-/adjuvanter Chemotherapie und Region. ET bildete die Referenzgruppe für den Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen. p-Wert aus einem zweiseitigen Cochrane-Mantel-Haenszel Chi-Quadratstest, stratifiziert nach anatomischem Stadium gemäß der Stadieneinteilung nach AJCC, vorheriger neo-/adjuvanter Chemotherapie und Region.						

Die ergänzende binäre Analyse ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen im Hinblick auf das Gesamtüberleben, weder in der Subpopulation der postmenopausalen Frauen noch in der Subpopulation der prämenopausalen Frauen.

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

Da nur eine RCT in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Die Ergebnisse können auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da überwiegend weiße Patientinnen (78 % der Subpopulation postmenopausale Frauen und 68 % der prämenopausalen Frauen) eingeschlossen wurden und die Mehrzahl der Patientinnen in Zentren in Europa und Nordamerika/Australien behandelt wurden (Tabelle 4-23, Tabelle 4-24,

Tabelle 4-136), d. h. in Ländern, in denen die medizinischen Versorgungsstandards hoch und mit denen in Deutschland weitestgehend vergleichbar sind.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2 Invasiv-krankheitsfreies Überleben (iDFS) – RCT

Tabelle 4-43: Operationalisierung von „iDFS“

Studie	Operationalisierung
NATALEE	<p>Der kombinierte Endpunkt iDFS wird als primärer Wirksamkeitsendpunkt erhoben. Das iDFS basiert entsprechend den STEEP-Kriterien auf den nachstehend gelisteten Einzelkomponenten und wird als Zeit bis zum ersten Auftreten eines der aufgeführten Ereignisse ab Randomisierung ausgewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tod (jegliche Ursache) • Lokales Brustkrebsrezidiv • Regionäres invasives Brustkrebsrezidiv • Kontralateraler invasiver Brustkrebs • Fernrezidiv • Sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs) <p>Eine Zensurierung erfolgt, wenn vor dem Datenschnitt der Analyse bei der Patientin kein iDFS-Ereignis beobachtet wird. Das Datum der Zensurierung entspricht dem Datum der letzten Untersuchung zur Erhebung eines Rezidivs am oder vor dem Tag des Datenschnitts.</p> <p>Die Auswertung erfolgt als Ereigniszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Methode. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen wird anhand eines stratifizierten Log-Rank-Tests mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5 % auf der Grundlage der bei der Randomisierung zugewiesenen Strata berechnet. Als Effektschätzer wird das Hazard Ratio (HR) zusammen mit dem dazugehörigen zweiseitigen 95%-Konfidenzintervall anhand eines stratifizierten Cox-Modells auf der Grundlage der bei der Randomisierung zugewiesenen Strata berechnet. Für jeden Behandlungsarm werden weiterhin die Häufigkeiten der Einzelkomponenten gemäß den STEEP-Kriterien als absolute Zahlen und Prozentsätze angegeben. Für jede Patientin, bei der ein iDFS-Ereignis auftrat, wird nur das erste aufgetretene Ereignis gezählt. Falls zwei Ereignisse gleichzeitig auftraten, werden beide angegeben.</p> <p>Zusätzlich wird der Endpunkt iDFS als binärer Endpunkt unabhängig von der Beobachtungszeit analysiert. Angegeben werden die Anzahl und der Prozentsatz der Patientinnen, bei denen bis zum Datenschnitt ein entsprechendes iDFS-Ereignis auftrat, sowie relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Risikodifferenz (RD) zusammen mit den dazugehörigen zweiseitigen 95%-Konfidenzintervallen und dem p-Wert eines Cochrane-Mantel-Haenszel-Tests.</p> <p>Alle Analysen basieren auf dem FAS (Full Analysis Set). Die Analyse erfolgt basierend auf dem Datenschnitt vom 29.04.2024.</p>

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

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

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „iDFS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NATALEE	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
iDFS: invasiv-krankheitsfreies Überleben; ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt iDFS wird als niedrig eingestuft. Die Bestätigung eines Rezidivs als iDFS-Ereignis erfolgt durch eine objektive histologische oder zytologische Untersuchung. Eine Beeinflussung der Ergebnisse ist auch bei einem offenen Studiendesign und dem Wissen um die Behandlung durch den Arzt nicht zu erwarten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Es liegen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts iDFS als niedrig eingestuft.

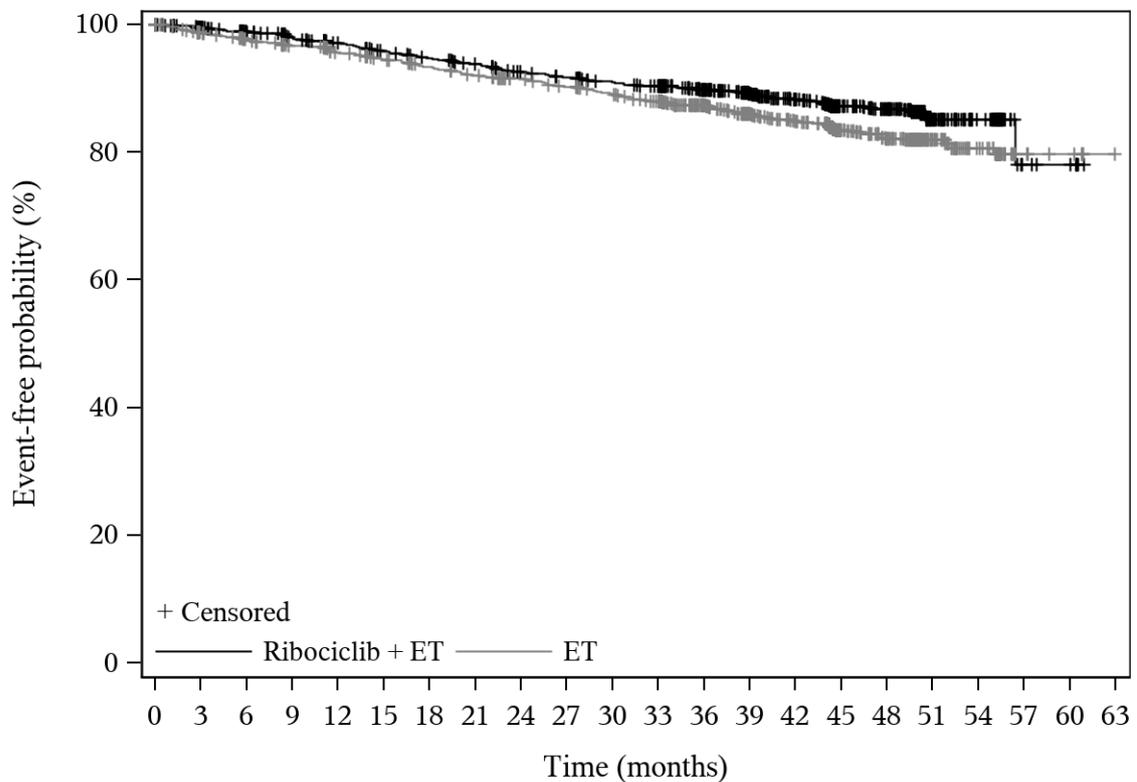
Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „iDFS“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-45: Ergebnisse für „iDFS – Zeit bis zum ersten iDFS-Ereignis“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	Ribociclib + ET	ET	HR	[95%-KI] p-Wert
Postmenopausal	N = 1.424	N = 1.420		
N'	1.424	1.420		
Patientinnen mit Ereignis, n (%)				
Jegliche	164 (11,5)	203 (14,3)		
Tod (jegliche Ursache)	13 (0,9)	8 (0,6)		
Lokales Brustkrebsrezidiv	4 (0,3)	6 (0,4)		
Regionäres invasives Brustkrebsrezidiv	13 (0,9)	31 (2,2)		
Kontralateraler invasiver Brustkrebs	8 (0,6)	4 (0,3)		
Fernrezidiv	110 (7,7)	142 (10,0)		

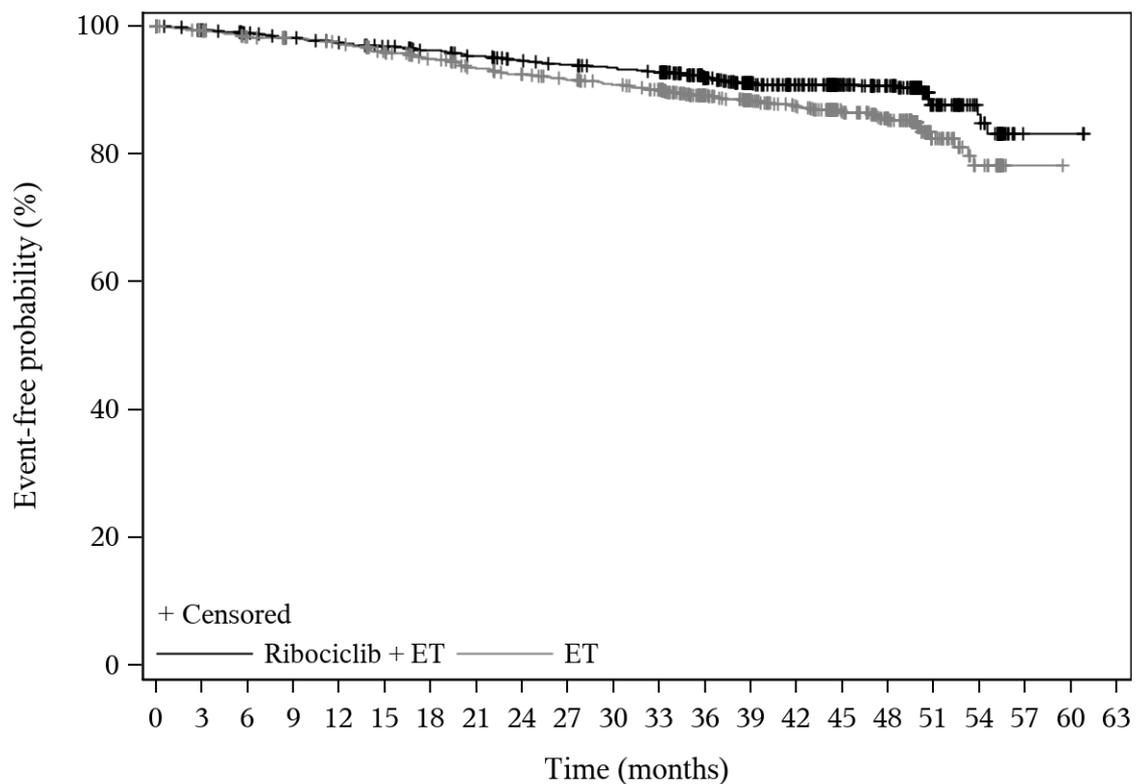
NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	Ribociclib + ET	ET	HR	[95%-KI]	p-Wert
Sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs)	24 (1,7)	27 (1,9)			
Zensierte Patientinnen, n (%)					
Jegliche	1.260 (88,5)	1.217 (85,7)			
Keine Nachbeobachtung möglich	16 (1,1)	19 (1,3)			
Fortlaufend, ohne Ereignis	1.089 (76,5)	994 (70,0)			
Widerruf der Einverständniserklärung	155 (10,9)	204 (14,4)			
Perzentile (Monate) [95%-KI]					
25	n.b. [n.b.]	n.b. [n.b.]			
Median	n.b. [n.b.]	n.b. [n.b.]	0,75	[0,61; 0,92]	0,005
Prämenopausal	N = 1.115	N = 1.123			
N'	1.115	1.123			
Patientinnen mit Ereignis, n (%)					
Jegliche	99 (8,9)	136 (12,1)			
Tod (jegliche Ursache)	4 (0,4)	3 (0,3)			
Lokales Brustkrebsrezidiv	4 (0,4)	3 (0,3)			
Regionäres invasives Brustkrebsrezidiv	12 (1,1)	18 (1,6)			
Kontralateraler invasiver Brustkrebs	3 (0,3)	6 (0,5)			
Fernrezidiv	66 (5,9)	103 (9,2)			
Sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs)	15 (1,3)	13 (1,2)			
Zensierte Patientinnen, n (%)					
Jegliche	1.016 (91,1)	987 (87,9)			
Keine Nachbeobachtung möglich	8 (0,7)	11 (1,0)			
Fortlaufend, ohne Ereignis	908 (81,4)	813 (72,4)			
Widerruf der Einverständniserklärung	100 (9,0)	163 (14,5)			
Perzentile (Monate) [95%-KI]					
25	n.b. [n.b.]	n.b. [n.b.]			
Median	n.b. [n.b.]	n.b. [n.b.]	0,67	[0,52; 0,87]	0,002
ET: endokrine Therapie (Anastrozol/Letrozol, ggf. in Kombination mit Goserelin); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n (%): Anzahl (Anteil) der Patientinnen mit Ereignis; N': Anzahl der Patientinnen in der Analyse; n. b.: Nicht berechenbar; N: Anzahl der Patientinnen gesamt					

NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	Ribociclib + ET	ET	HR	[95%-KI] p-Wert
Analysemethoden: Mediane Zeit bis zum Ereignis und weitere Quartile mittels Kaplan-Meier-Methode, 95%-KI mittels der Methode von Brookmeyer und Crowley mit linearer Transformation. HR mit 95%-KI anhand eines stratifizierten Cox-Modells: Log (Hazard Ratio) = Behandlung Das Modell wurde stratifiziert nach anatomischem Stadium gemäß Stadieneinteilung nach AJCC, vorheriger neo-/adjuvanter Chemotherapie und Region. ET bildete die Referenzgruppe für den Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen. p-Wert aus einem zweiseitigen Log-Rank-Test, stratifiziert nach anatomischem Stadium gemäß Stadieneinteilung nach AJCC, vorheriger neo-/adjuvanter Chemotherapie und Region. Es können mehrere Ereignisse am selben Tag aufgetreten sein. Daher kann die Summe aller Einzelereignisse die Anzahl der Ereignisse übersteigen.				



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-Kurve für "iDFS – Zeit bis zum ersten iDFS-Ereignis" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen)



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 5: Kaplan-Meier-Kurve für "iDFS – Zeit bis zum ersten iDFS-Ereignis" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen)

Die Zeit bis zum ersten iDFS-Ereignis war bei den postmenopausalen Frauen im Interventionsarm gegenüber dem Vergleichsarm signifikant verlängert ($p = 0,005$). Das Risiko für ein Ereignis (lokales Brustkrebsrezidiv, regionäres invasives Brustkrebsrezidiv, kontralateraler invasiver Brustkrebs, Fernrezidiv, sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs), Tod (jegliche Ursache)) konnte um 25 % reduziert werden (HR = 0,75; 95%-KI [0,61; 0,92]).

Ebenso war bei den prämenopausalen Frauen die Zeit bis zum ersten iDFS-Ereignis im Interventionsarm signifikant verlängert ($p = 0,002$). Das Risiko für ein iDFS-Ereignis konnte um 33 % reduziert werden (HR = 0,67; 95%-KI [0,52; 0,87]).

Tabelle 4-46: Ergebnisse für „iDFS – binäre Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich			
	Ribociclib + ET	ET	Parameter	Schätzer	[95%-KI]	p-Wert
Postmenopausal	N = 1.424	N = 1.420				
Ereignis, n / N' (%)	164 / 1.424 (11,5)	203 / 1.420 (14,3)	OR	0,78	[0,62; 0,97]	0,027
			RR	0,81	[0,67; 0,98]	
			RD	-0,03	[-0,05; -0,00]	
Prämenopausal	N = 1.115	N = 1.123				
Ereignis, n / N' (%)	99 / 1.115 (8,9)	136 / 1.123 (12,1)	OR	0,71	[0,54; 0,93]	0,012
			RR	0,73	[0,57; 0,93]	
			RD	-0,03	[-0,06; -0,01]	

ET: endokrine Therapie (Anastrozol/Letrozol, ggf. in Kombination mit Goserelin); KI: Konfidenzintervall; N': Anzahl der Patientinnen in der Analyse; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen gesamt; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz (risk difference); RR: relatives Risiko

Analysemethoden:
OR, RR, RD mit 95%-KI wurden über die Cochrane-Mantel-Haenszel-Methode geschätzt, stratifiziert nach anatomischem Stadium gemäß der Stadieneinteilung nach AJCC, vorheriger neo-/adjuvanter Chemotherapie und Region.
ET bildete die Referenzgruppe für den Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen.
p-Wert aus einem zweiseitigen Cochrane-Mantel-Haenszel Chi-Quadratetest, stratifiziert nach anatomischem Stadium gemäß Stadieneinteilung nach AJCC, vorheriger neo-/adjuvanter Chemotherapie und Region.

In der ergänzenden binären Analyse war der Anteil der Patientinnen mit iDFS-Ereignis in der Subpopulation der postmenopausalen Frauen signifikant niedriger im Interventionsarm als im Vergleichsarm (RR = 0,81; 95%-KI [0,67; 0,98]; p = 0,027).

In der Subpopulation der prämenopausalen Frauen war der Anteil der Patientinnen mit iDFS-Ereignis im Interventionsarm ebenfalls signifikant niedriger als im Vergleichsarm (RR = 0,73; 95%-KI [0,57; 0,93]; p = 0,012).

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

Da nur eine RCT in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Die Ergebnisse können auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da überwiegend weiße Patientinnen (78 % der Subpopulation postmenopausale Frauen und 68 % der prämenopausalen Frauen) eingeschlossen wurden und die Mehrzahl der Patientinnen in Zentren in Europa und Nordamerika/Australien behandelt wurden (Tabelle 4-23, Tabelle 4-24, Tabelle 4-136), d. h. in Ländern, in denen die medizinischen Versorgungsstandards hoch und mit denen in Deutschland weitestgehend vergleichbar sind.

4.3.1.3.1.3 Fernmetastasenfreies Überleben (DDFS) – RCT

Tabelle 4-47: Operationalisierung von „DDFS“

Studie	Operationalisierung
NATALEE	<p>Der kombinierte Endpunkt DDFS basiert entsprechend den STEEP-Kriterien auf den nachstehend gelisteten Einzelkomponenten und wird als Zeit bis zum ersten Auftreten eines der aufgeführten Ereignisse ab Randomisierung ausgewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fernrezidiv • Tod (jegliche Ursache) • Sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs) <p>Eine Zensurierung erfolgt, wenn vor dem Datenschnitt der Analyse bei der Patientin kein DDFS-Ereignis beobachtet wird. Das Datum der Zensurierung entspricht dem Datum der letzten Untersuchung zur Erhebung eines Rezidivs am oder vor dem Tag des Datenschnitts.</p> <p>Die Auswertung erfolgt als Ereigniszeitanalyse mittels Kaplan-Meier-Methode. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen wird anhand eines stratifizierten Log-Rank-Tests mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5 % auf der Grundlage der bei der Randomisierung zugewiesenen Strata berechnet. Als Effektschätzer wird das Hazard Ratio (HR) zusammen mit dem dazugehörigen zweiseitigen 95%-Konfidenzintervall anhand eines stratifizierten Cox-Modells auf der Grundlage der bei der Randomisierung zugewiesenen Strata berechnet. Für jeden Behandlungsarm werden weiterhin die Häufigkeiten der Einzelkomponenten gemäß den STEEP-Kriterien als absolute Zahlen und Prozentsätze angegeben. Für jede Patientin, bei der ein DDFS-Ereignis auftrat, wird nur das erste aufgetretene Ereignis gezählt. Falls zwei Ereignisse gleichzeitig auftraten, werden beide angegeben.</p> <p>Zusätzlich wird der Endpunkt DDFS als binärer Endpunkt unabhängig von der Beobachtungszeit analysiert. Angegeben werden die Anzahl und der Prozentsatz der Patientinnen, bei denen bis zum Datenschnitt ein entsprechendes DDFS-Ereignis auftrat, sowie relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Risikodifferenz (RD) zusammen mit den dazugehörigen zweiseitigen 95%-Konfidenzintervallen und dem p-Wert eines Cochrane-Mantel-Haenszel-Tests.</p> <p>Alle Analysen basieren auf dem FAS (Full Analysis Set). Die Analyse erfolgt basierend auf dem Datenschnitt vom 29.04.2024.</p>

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

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

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

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NATALEE	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
DDFS: fernmetastasenfreies Überleben; ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt DDFS wird als niedrig eingestuft. Die Bestätigung eines Rezidivs als DDFS-Ereignis erfolgt durch eine objektive histologische oder zytologische Untersuchung. Eine Beeinflussung der Ergebnisse ist auch bei einem offenen Studiendesign und dem Wissen um die Behandlung durch den Arzt nicht zu erwarten. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Es liegen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts DDFS als niedrig eingestuft.

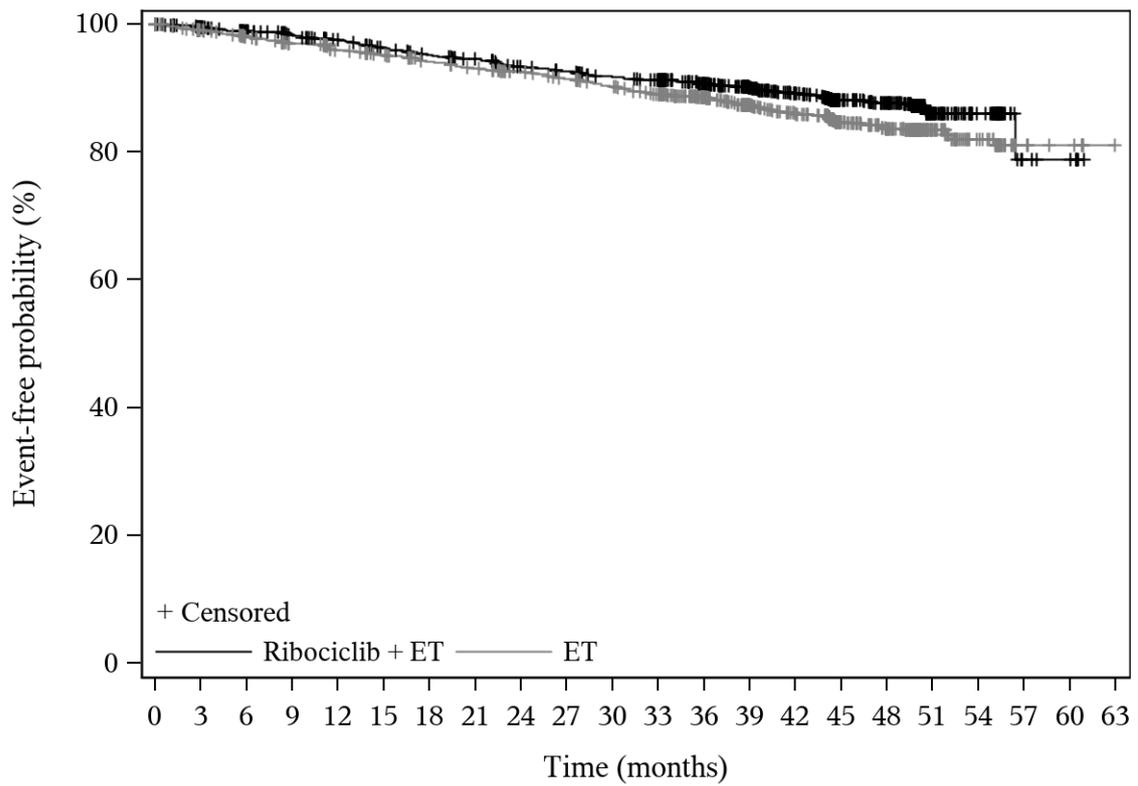
Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „DDFS“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-49: Ergebnisse für „DDFS – Zeit bis zu einem DDFS-Ereignis“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich	
	Ribociclib + ET	ET	HR	[95%-KI] p-Wert
Postmenopausal	N = 1.424	N = 1.420		
N'	1.424	1.420		
Patientinnen mit Ereignis, n (%)				
Jegliche	152 (10,7)	186 (13,1)		
Tod (jegliche Ursache)	15 (1,1)	11 (0,8)		
Fernrezidiv	113 (7,9)	148 (10,4)		
Sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs)	24 (1,7)	27 (1,9)		
Zensierte Patientinnen, n (%)				
Jegliche	1.272 (89,3)	1.234 (86,9)		

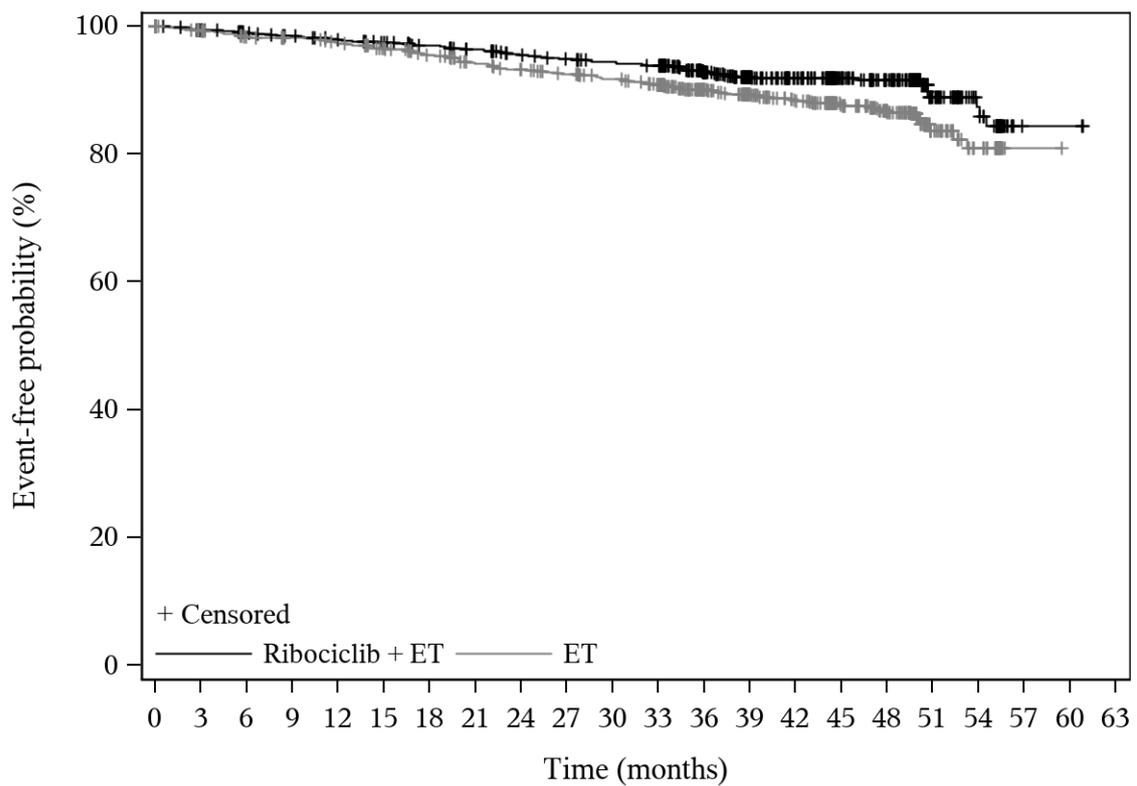
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	Ribociclib + ET	ET	HR	[95%-KI]	p-Wert
Keine Nachbeobachtung möglich	18 (1,3)	20 (1,4)			
Fortlaufend, ohne Ereignis	1.098 (77,1)	1.007 (70,9)			
Widerruf der Einverständniserklärung	156 (11,0)	207 (14,6)			
Perzentile (Monate) [95%-KI]					
25	n.b. [n.b.]	n.b. [n.b.]			
Median	n.b. [n.b.]	n.b. [n.b.]	0,76	[0,61; 0,94]	0,012
Prämenopausal					
	N = 1.115	N = 1.123			
N'	1.115	1.123			
Patientinnen mit Ereignis, n (%)					
Jegliche	88 (7,9)	124 (11,0)			
Tod (jegliche Ursache)	6 (0,5)	5 (0,4)			
Fernrezidiv	67 (6,0)	106 (9,4)			
Sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs)	15 (1,3)	13 (1,2)			
Zensierte Patientinnen, n (%)					
Jegliche	1.027 (92,1)	999 (89,0)			
Keine Nachbeobachtung möglich	8 (0,7)	12 (1,1)			
Fortlaufend, ohne Ereignis	914 (82,0)	822 (73,2)			
Widerruf der Einverständniserklärung	105 (9,4)	165 (14,7)			
Perzentile (Monate) [95%-KI]					
25	n.b. [n.b.]	n.b. [n.b.]			
Median	n.b. [n.b.]	n.b. [n.b.]	0,65	[0,50; 0,86]	0,002
<p>ET: endokrine Therapie (Anastrozol/Letrozol, ggf. in Kombination mit Goserelin); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n (%): Anzahl (Anteil) der Patientinnen mit Ereignis; N': Anzahl der Patientinnen in der Analyse; N: Anzahl der Patientinnen gesamt; n. b.: nicht berechenbar</p> <p>Analysemethoden: Mediane Zeit bis zum Ereignis und weitere Quartile mittels Kaplan-Meier-Methode, 95%-KI mittels der Methode von Brookmeyer und Crowley mit linearer Transformation. HR mit 95%-KI anhand eines stratifizierten Cox-Modells: Log (Hazard Ratio) = Behandlung Das Modell wurde stratifiziert nach anatomischem Stadium gemäß Stadieneinteilung nach AJCC, vorheriger neo-/adjuvanter Chemotherapie und Region. ET bildete die Referenzgruppe für den Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen. p-Wert aus einem zweiseitigen Log-Rank-Test, stratifiziert nach anatomischem Stadium gemäß Stadieneinteilung nach AJCC, vorheriger neo-/adjuvanter Chemotherapie und Region. Es können mehrere Ereignisse am selben Tag aufgetreten sein. Daher kann die Summe aller Einzelereignisse die Anzahl der Ereignisse übersteigen.</p>					



Ribociclib + ET	1424	1306	1257	1215	1174	1139	1033	833	536	96	6
ET	1420	1241	1189	1150	1115	1073	955	776	502	97	6

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für "DDFS – Zeit bis zu einem DDFS-Ereignis" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen)



Ribociclib + ET	1115	1039	1017	992	964	944	815	650	378	59	2
ET	1123	994	975	936	899	869	739	594	351	53	

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für "DDFS – Zeit bis zu einem DDFS-Ereignis" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen)

Die Zeit bis zum Auftreten eines DDFS-Ereignisses (Tod, Fernrezidiv, sekundäres Primärkarzinom) war bei den postmenopausalen Frauen im Interventionsarm gegenüber dem Vergleichsarm signifikant verlängert ($p = 0,012$). Das Risiko für ein DDFS-Ereignis konnte um 24 % reduziert werden ($HR = 0,76$; 95%-KI [0,61; 0,94]).

Für die prämenopausalen Frauen konnte ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten des Interventionsarms gegenüber dem Vergleichsarm im Hinblick auf die Zeit bis zum Auftreten eines DDFS-Ereignisses gezeigt werden ($p = 0,002$). Das Risiko für ein DDFS-Ereignis konnte um 35 % reduziert werden ($HR = 0,65$; 95%-KI [0,50; 0,86]).

Tabelle 4-50: Ergebnisse für „DDFS – binäre Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich			
	Ribociclib + ET	ET	Parameter	Schätzer	[95%-KI]	p-Wert
Postmenopausal	N = 1.424	N = 1.420				

NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich			
	Ribociclib + ET	ET	Parameter	Schätzer	[95%-KI]	p-Wert
Ereignis, n / N' (%)	152 / 1.424 (10,7)	186 / 1.420 (13,1)	OR	0,79	[0,63; 1,00]	0,046
			RR	0,82	[0,67; 1,00]	
			RD	-0,02	[-0,05; -0,00]	
Prämenopausal	N = 1.115	N = 1.123				
Ereignis, n / N' (%)	88 / 1.115 (7,9)	124 / 1.123 (11,0)	OR	0,69	[0,52; 0,92]	0,011
			RR	0,71	[0,55; 0,93]	
			RD	-0,03	[-0,06; -0,01]	

ET: endokrine Therapie (Anastrozol/Letrozol, ggf. in Kombination mit Goserelin); KI: Konfidenzintervall; N': Anzahl der Patientinnen in der Analyse; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen gesamt; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz (risk difference); RR: relatives Risiko

Analysemethoden:
OR, RR, RD mit 95%-KI wurden über die Cochrane-Mantel-Haenszel-Methode geschätzt, stratifiziert nach anatomischem Stadium gemäß AJCC, vorheriger neo-/adjuvanter Chemotherapie und Region.
ET bildete die Referenzgruppe für den Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen.
p-Wert aus einem zweiseitigen Cochrane-Mantel-Haenszel Chi-Quadratetest, stratifiziert nach anatomischem Stadium gemäß AJCC, vorheriger neo-/adjuvanter Chemotherapie und Region.

In der ergänzenden binären Analyse war der Anteil der Patientinnen mit DDFS-Ereignis in der Subpopulation der postmenopausalen Frauen signifikant niedriger im Interventionsarm als im Vergleichsarm (RR = 0,82; 95%-KI [0,67; 1,00]; p = 0,046).

In der Subpopulation der prämenopausalen Frauen war der Anteil der Patientinnen mit DDFS-Ereignis im Interventionsarm ebenfalls signifikant niedriger als im Vergleichsarm (RR = 0,71; 95%-KI [0,55; 0,93]; p = 0,011).

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

Da nur eine RCT in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Die Ergebnisse können auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da überwiegend weiße Patientinnen (78 % der Subpopulation postmenopausale Frauen und 68 % der prämenopausalen Frauen) eingeschlossen wurden und die Mehrzahl der Patientinnen in Zentren in Europa und Nordamerika/Australien behandelt wurden (Tabelle 4-23, Tabelle 4-24,

Tabelle 4-136), d. h. in Ländern, in denen die medizinischen Versorgungsstandards hoch und mit denen in Deutschland weitestgehend vergleichbar sind.

4.3.1.3.1.4 Krankheitssymptomatik anhand der Symptomskala des EORTC QLQ-C30 – RCT

Tabelle 4-51: Operationalisierung von „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“

Studie	Operationalisierung
NATALEE	<p>Der QLQ-C30-Fragebogen der EORTC wurde für die Erfassung der Lebensqualität von Krebspatienten entwickelt. Neben Items zur Lebensqualität beinhaltet er Items zu den häufigsten von Tumorpatienten berichteten Symptomen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö).</p> <p>Zur besseren Vergleichbarkeit werden die Zahlenwerte des Fragebogens jeweils in lineare Werte auf einer Skala von 0 bis 100 transformiert. Bei den für die Erfassung der Krankheitssymptomatik herangezogenen Symptomskalen bzw. Einzel-Items zeigen dabei höhere Werte eine stärker ausgeprägte Symptomatik an.</p> <p>Die Auswertung erfolgt unter Verwendung eines gemischten linearen Modells (mixed model for repeated measures, MMRM) und schließt gemäß dem ITT-Grundsatz sowohl on- als auch off-treatment-Daten ein, wobei die nach einem iDFS-Ereignis erhobenen Werte jeweils regulären Visiten zugeordnet werden. In der Analyse werden alle Zeitpunkte berücksichtigt, zu denen für mindestens 50 Patientinnen je Behandlungsarm Messungen vorlagen. Eine über das MMRM hinausgehende Imputation fehlender Werte erfolgt nicht.</p> <p>Berichtet werden die adjustierten Mittelwertdifferenzen zwischen den Behandlungsarmen über den gesamten Zeitraum inklusive dem 95%-Konfidenzintervall sowie die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) mit dem zugehörigen Konfidenzintervall. Die adjustierten Mittelwerte mit den zugehörigen Standardfehlern zu allen Zeitpunkten werden grafisch dargestellt.</p> <p>In den Anhängen 1 und 2 zu Modul 4 werden zusätzlich die Mittelwerte mit den zugehörigen Standardabweichungen pro Studienarm zu Studienbeginn und zu allen Zeitpunkten sowie die adjustierten Mittelwerte mit den zugehörigen Standardfehlern tabellarisch dargestellt, außerdem die adjustierten Mittelwertdifferenzen zwischen den Behandlungsarmen sowie Hedges' g zu allen Zeitpunkten.</p> <p>Alle Analysen basieren auf dem FAS (Full Analysis Set). Die Analyse erfolgt basierend auf dem Datenschnitt vom 29.04.2024.</p>

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

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

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NATALEE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wird als hoch eingestuft, da der Endpunkterheber (Patientin, da patientenberichteter Endpunkt) nicht verblindet war und die Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts bei einem offenen Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung durch den Endpunkterheber nicht ausgeschlossen werden kann. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Es liegen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) als hoch eingestuft.

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

Tabelle 4-53: Rücklaufquoten (Subpopulation postmenopausale Frauen) zum Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“

	NATALEE			
	Behandlungsgruppen			
	Ribociclib + ET (N = 1.424)		ET (N = 1.420)	
	Rücklaufquote		Rücklaufquote	
	N' (%)	n (%)	N' (%)	n (%)
Baseline	1.424 (100,0)	1.386 (97,3)	1.420 (100,0)	1.376 (96,9)
Woche 13	1.424 (100,0)	1.306 (91,7)	1.420 (100,0)	1.235 (87,0)
Woche 25	1.423 (99,9)	1.248 (87,7)	1.418 (99,9)	1.179 (83,1)
Woche 37	1.420 (99,7)	1.251 (88,1)	1.410 (99,3)	1.172 (83,1)
Woche 49	1.418 (99,6)	1.224 (86,3)	1.408 (99,2)	1.169 (83,0)

NATALEE	Behandlungsgruppen			
	Ribociclib + ET (N = 1.424)		ET (N = 1.420)	
	Rücklaufquote		Rücklaufquote	
	N' (%)	n (%)	N' (%)	n (%)
Woche 61	1.414 (99,3)	1.211 (85,6)	1.404 (98,9)	1.144 (81,5)
Woche 73	1.411 (99,1)	1.202 (85,2)	1.399 (98,5)	1.130 (80,8)
Woche 85	1.409 (98,9)	1.168 (82,9)	1.392 (98,0)	1.114 (80,0)
Woche 97	1.406 (98,7)	1.165 (82,9)	1.387 (97,7)	1.096 (79,0)
Woche 121	1.393 (97,8)	1.116 (80,1)	1.382 (97,3)	1.074 (77,7)
Woche 145	1.379 (96,8)	1.100 (79,8)	1.369 (96,4)	1.039 (75,9)
Woche 169	1.370 (96,2)	939 (68,5)	1.364 (96,1)	893 (65,5)
Woche 193	1.362 (95,6)	792 (58,1)	1.357 (95,6)	750 (55,3)
Woche 217	1.352 (94,9)	497 (36,8)	1.347 (94,9)	494 (36,7)
Woche 241	1.350 (94,8)	93 (6,9)	1.346 (94,8)	96 (7,1)
Woche 265	1.350 (94,8)	6 (0,4)	1.345 (94,7)	4 (0,3)

ET: endokrine Therapie (Anastrozol/Letrozol, ggf. in Kombination mit Goserelin); n (%): Anzahl (Anteil) der Patientinnen mit Ereignis; N' (%): Anzahl (Anteil) der Patientinnen, die bis zur jeweiligen Visite nicht verstorben sind; N: Anzahl der Patientinnen gesamt

Patientinnen mit gültigem Fragebogen (d. h. mindestens ein [Sub-]Score vorhanden) bei der jeweiligen Visite. Eine Patientin gilt zum Zeitpunkt der Visite als nicht verstorben, wenn während der Studie kein Todesfall dokumentiert wurde, oder wenn bei der Visite eine Rückmeldung für diesen PRO vorliegt, oder falls die Patientin verstorben ist und das Sterbedatum nach dem Datum der geplanten Visite liegt.

Die Prozentangaben der Rücklaufquoten beziehen sich auf N' pro Gruppe. Für N' beziehen sich die Prozentangaben auf N pro Gruppe.

Tabelle 4-54: Rücklaufquoten (Subpopulation prämenopausale Frauen) zum Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“

NATALEE	Behandlungsgruppen			
	Ribociclib + ET (N = 1.115)		ET (N = 1.123)	
	Rücklaufquote		Rücklaufquote	
	N' (%)	n (%)	N' (%)	n (%)
Baseline	1.115 (100,0)	1.092 (97,9)	1.123 (100,0)	1.091 (97,2)
Woche 13	1.115 (100,0)	1.046 (93,8)	1.123 (100,0)	987 (87,9)
Woche 25	1.114 (99,9)	999 (89,7)	1.122 (99,9)	942 (84,0)
Woche 37	1.112 (99,7)	1.004 (90,3)	1.122 (99,9)	933 (83,2)
Woche 49	1.112 (99,7)	988 (88,8)	1.121 (99,8)	943 (84,1)
Woche 61	1.109 (99,5)	982 (88,5)	1.119 (99,6)	924 (82,6)
Woche 73	1.107 (99,3)	975 (88,1)	1.118 (99,6)	915 (81,8)
Woche 85	1.106 (99,2)	960 (86,8)	1.117 (99,5)	892 (79,9)

NATALEE	Behandlungsgruppen			
	Ribociclib + ET (N = 1.115)		ET (N = 1.123)	
	N' (%)	Rücklaufquote n (%)	N' (%)	Rücklaufquote n (%)
Woche 97	1.103 (98,9)	952 (86,3)	1.114 (99,2)	879 (78,9)
Woche 121	1.098 (98,5)	919 (83,7)	1.108 (98,7)	858 (77,4)
Woche 145	1.094 (98,1)	918 (83,9)	1.096 (97,6)	825 (75,3)
Woche 169	1.087 (97,5)	740 (68,1)	1.085 (96,6)	696 (64,1)
Woche 193	1.085 (97,3)	620 (57,1)	1.081 (96,3)	581 (53,7)
Woche 217	1.084 (97,2)	353 (32,6)	1.078 (96,0)	331 (30,7)
Woche 241	1.084 (97,2)	59 (5,4)	1.077 (95,9)	54 (5,0)
Woche 265	1.084 (97,2)	2 (0,2)	1.077 (95,9)	1 (0,1)

ET: endokrine Therapie (Anastrozol/Letrozol, ggf. in Kombination mit Goserelin); n (%): Anzahl (Anteil) der Patientinnen mit Ereignis; N' (%): Anzahl (Anteil) der Patientinnen, die bis zur jeweiligen Visite nicht verstorben sind; N: Anzahl der Patientinnen gesamt

Patientinnen mit gültigem Fragebogen (d. h. mindestens ein [Sub-]Score vorhanden) bei der jeweiligen Visite. Eine Patientin gilt zum Zeitpunkt der Visite als nicht verstorben, wenn während der Studie kein Todesfall dokumentiert wurde, oder wenn bei der Visite eine Rückmeldung für diesen PRO vorliegt, oder falls die Patientin verstorben ist und das Sterbedatum nach dem Datum der geplanten Visite liegt.

Die Prozentangaben der Rücklaufquoten beziehen sich auf N' pro Gruppe. Für N' beziehen sich die Prozentangaben auf N pro Gruppe.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) – Veränderung zur Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

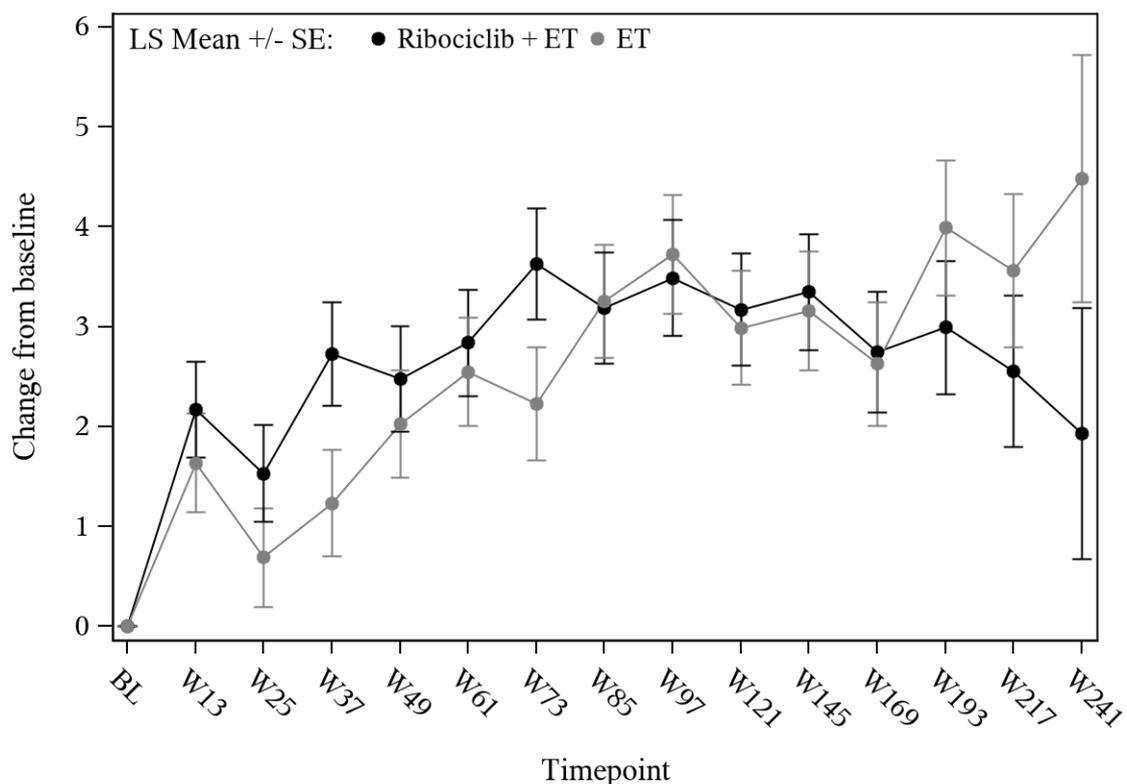
NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich			
	Ribociclib + ET	ET	Parameter	Schätzer	[95%-KI]	p-Wert
QLQ-C30 – Fatigue						
Postmenopausal	N = 1.424	N = 1.420				
N'	1.325	1.263				
Adjustierter Mittelwert (SE)	2,77 (0,42)	2,73 (0,43)	Differenz	0,05	[-1,13; 1,22]	0,939
			Hedges' g	0,00	[-0,07; 0,08]	
Prämenopausal	N = 1.115	N = 1.123				
N'	1.059	1.004				
Adjustierter Mittelwert (SE)	4,11 (0,50)	1,30 (0,51)	Differenz	2,81	[1,40; 4,21]	< 0,001
			Hedges' g	0,17	[0,09; 0,26]	
QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen						
Postmenopausal	N = 1.424	N = 1.420				

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

NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich			
	Ribociclib + ET	ET	Parameter	Schätzer	[95%-KI]	p-Wert
N'	1.325	1.263				
Adjustierter Mittelwert (SE)	1,97 (0,20)	1,09 (0,20)	Differenz	0,88	[0,33; 1,44]	0,002
			Hedges' g	0,12	[0,05; 0,20]	
Prämenopausal	N = 1.115	N = 1.123				
N'	1.059	1.005				
Adjustierter Mittelwert (SE)	2,31 (0,22)	1,29 (0,23)	Differenz	1,02	[0,39; 1,66]	0,002
			Hedges' g	0,14	[0,05; 0,23]	
QLQ-C30 – Schmerzen						
Postmenopausal	N = 1.424	N = 1.420				
N'	1.328	1.263				
Adjustierter Mittelwert (SE)	3,00 (0,46)	4,52 (0,47)	Differenz	-1,52	[-2,82; -0,21]	0,022
			Hedges' g	-0,09	[-0,17; -0,01]	
Prämenopausal	N = 1.115	N = 1.123				
N'	1.060	1.004				
Adjustierter Mittelwert (SE)	3,30 (0,51)	2,52 (0,53)	Differenz	0,78	[-0,66; 2,23]	0,288
			Hedges' g	0,05	[-0,04; 0,13]	
QLQ-C30 – Dyspnoe						
Postmenopausal	N = 1.424	N = 1.420				
N'	1.322	1.260				
Adjustierter Mittelwert (SE)	3,53 (0,42)	3,42 (0,43)	Differenz	0,11	[-1,08; 1,30]	0,853
			Hedges' g	0,01	[-0,07; 0,08]	
Prämenopausal	N = 1.115	N = 1.123				
N'	1.057	1.004				
Adjustierter Mittelwert (SE)	3,49 (0,45)	2,56 (0,47)	Differenz	0,93	[-0,34; 2,20]	0,150
			Hedges' g	0,06	[-0,02; 0,15]	
QLQ-C30 – Schlaflosigkeit						
Postmenopausal	N = 1.424	N = 1.420				
N'	1.322	1.261				
Adjustierter Mittelwert (SE)	2,21 (0,54)	3,43 (0,56)	Differenz	-1,22	[-2,75; 0,30]	0,116
			Hedges' g	-0,06	[-0,14; 0,02]	
Prämenopausal	N = 1.115	N = 1.123				
N'	1.060	1.005				
Adjustierter Mittelwert (SE)	2,67 (0,65)	2,58 (0,67)	Differenz	0,09	[-1,74; 1,91]	0,927
			Hedges' g	0,00	[-0,08; 0,09]	
QLQ-C30 – Appetitverlust						
Postmenopausal	N = 1.424	N = 1.420				

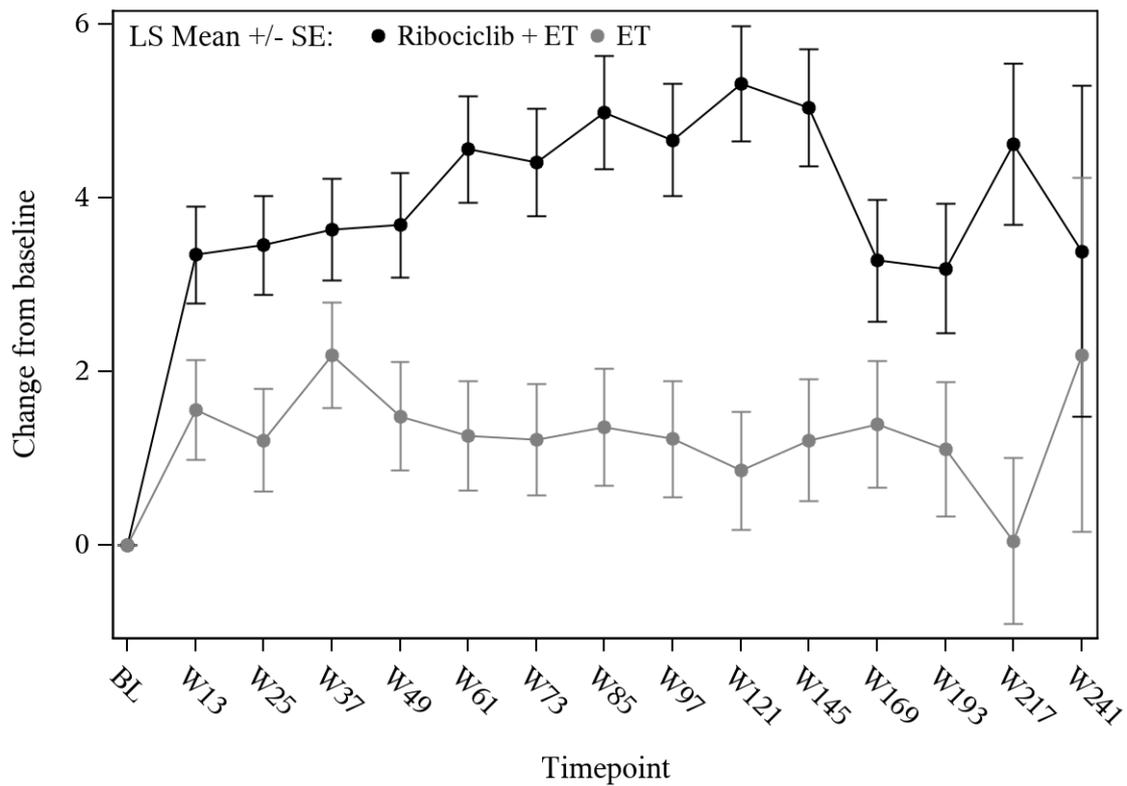
NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich			
	Ribociclib + ET	ET	Parameter	Schätzer	[95%-KI]	p-Wert
N'	1.325	1.261				
Adjustierter Mittelwert (SE)	1,05 (0,35)	0,58 (0,36)	Differenz	0,47	[-0,51; 1,44]	0,349
			Hedges' g	0,04	[-0,04; 0,11]	
Prämenopausal	N = 1.115	N = 1.123				
N'	1.059	1.005				
Adjustierter Mittelwert (SE)	2,24 (0,39)	1,70 (0,40)	Differenz	0,53	[-0,56; 1,63]	0,339
			Hedges' g	0,04	[-0,04; 0,13]	
QLQ-C30 – Obstipation						
Postmenopausal	N = 1.424	N = 1.420				
N'	1.323	1.263				
Adjustierter Mittelwert (SE)	4,11 (0,43)	1,33 (0,44)	Differenz	2,78	[1,57; 3,98]	< 0,001
			Hedges' g	0,18	[0,10; 0,26]	
Prämenopausal	N = 1.115	N = 1.123				
N'	1.055	1.004				
Adjustierter Mittelwert (SE)	4,60 (0,49)	3,06 (0,51)	Differenz	1,54	[0,16; 2,93]	0,029
			Hedges' g	0,10	[0,01; 0,18]	
QLQ-C30 – Diarrhö						
Postmenopausal	N = 1.424	N = 1.420				
N'	1.322	1.259				
Adjustierter Mittelwert (SE)	1,16 (0,28)	1,75 (0,28)	Differenz	-0,58	[-1,36; 0,20]	0,144
			Hedges' g	-0,06	[-0,13; 0,02]	
Prämenopausal	N = 1.115	N = 1.123				
N'	1.055	1.003				
Adjustierter Mittelwert (SE)	2,06 (0,32)	1,70 (0,33)	Differenz	0,37	[-0,54; 1,27]	0,427
			Hedges' g	0,04	[-0,05; 0,12]	

NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	Ribociclib + ET	ET	Parameter	Schätzer	[95%-KI]
ET: endokrine Therapie (Anastrozol/Letrozol, ggf. in Kombination mit Goserelin); KI: Konfidenzintervall; N': Anzahl der Patientinnen in der Analyse; N: Anzahl der Patientinnen gesamt; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; SE: Standardfehler (standard error)					
Analysemethoden: Adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert und Differenz ermittelt anhand eines MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix: Veränderung gegenüber Baseline = Behandlung + Visite + Behandlung * Visite + Baseline-Wert + AJCC Anatomisches Stadium + vorherige neo-/adjuvante Chemotherapie + Region ET bildete die Referenzgruppe für den Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen. Falls das Modell für einen Parameter nicht konvergierte, wurde die Kovarianzstruktur sukzessive vereinfacht (Reihenfolge Toeplitz, autoregressive Struktur erster Ordnung, Compound-Symmetry). Patientinnen mit einem auswertbaren Baseline-Score und mindestens einem auswertbaren Post-Baseline-Score wurden in die Analyse einbezogen. Alle erhobenen Daten wurden in die Analyse einbezogen, einschließlich der Bewertungen zur Bestätigung des ersten Rezidivs und danach, solange es in jeder Behandlungsgruppe mindestens 50 Patientinnen zum Zeitpunkt der Visite gab.					



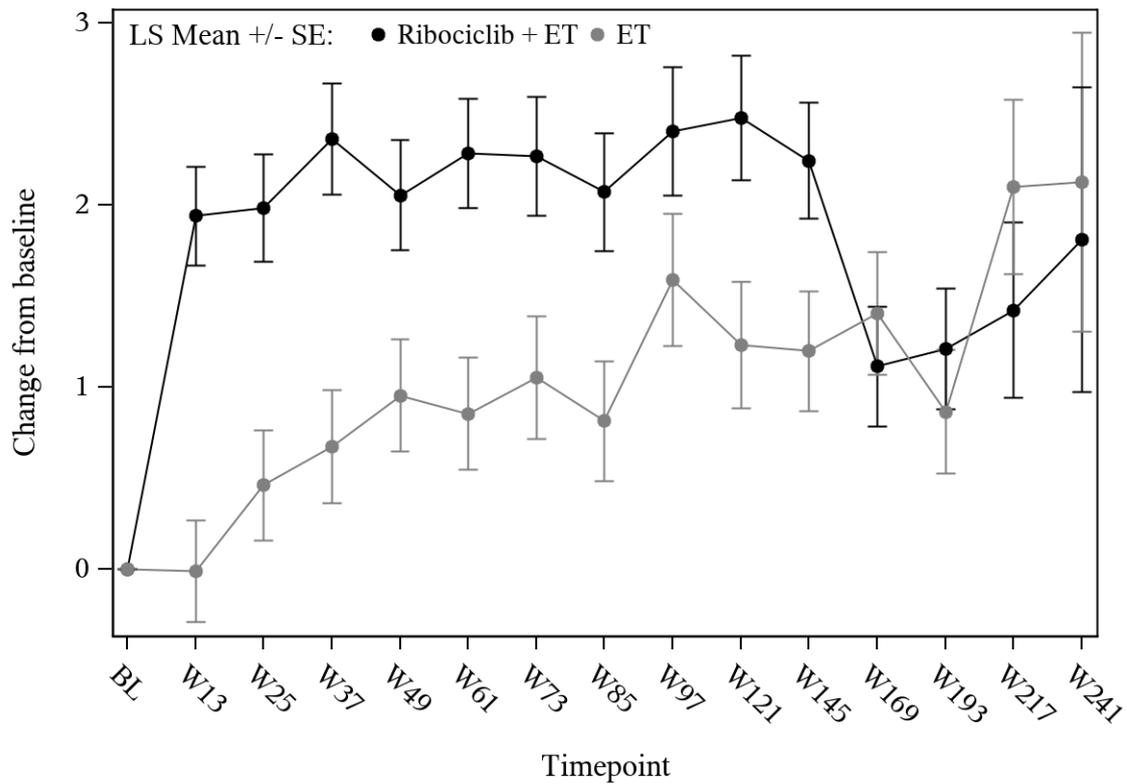
Ribociclib + ET	1325	1270	1219	1215	1188	1176	1168	1131	1129	1081	1068	908	767	478	91
ET	1263	1199	1154	1145	1143	1116	1105	1088	1068	1048	1012	873	735	483	95

Abbildung 8: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Fatigue)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen)



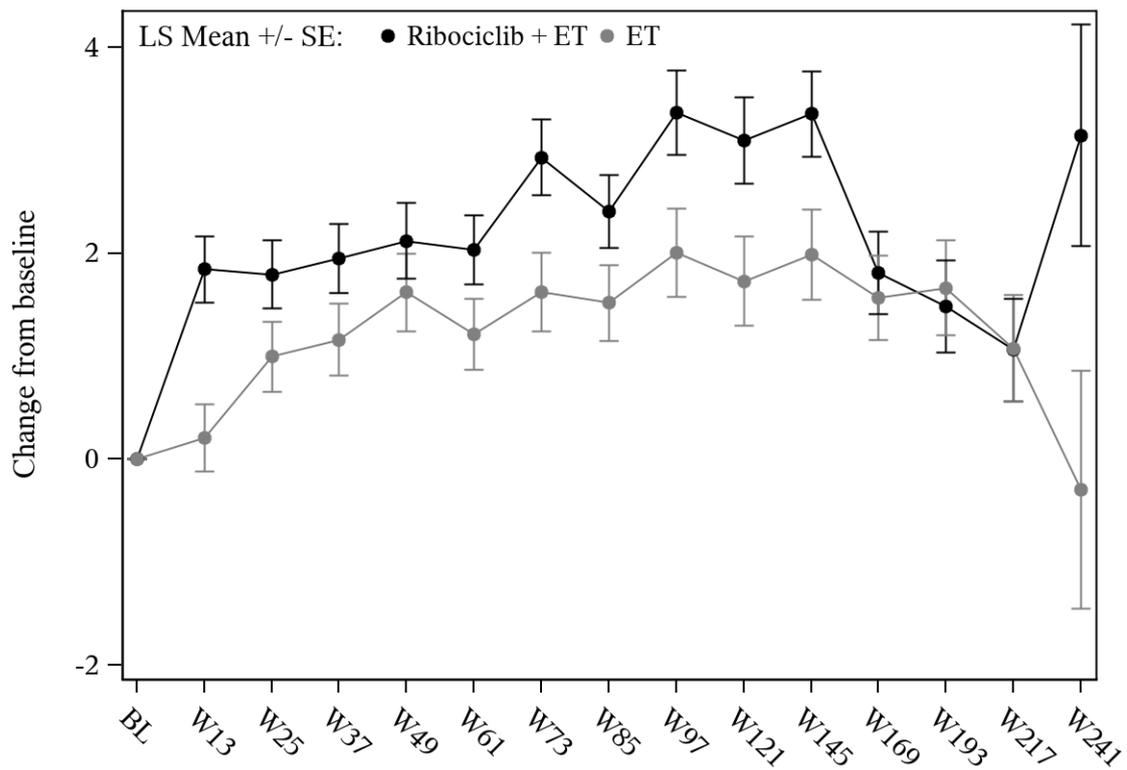
Ribociclib + ET	1059	1027	981	986	973	965	956	943	934	903	900	727	610	344	58
ET	1004	964	921	912	922	903	893	869	859	841	810	681	565	323	51

Abbildung 9: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Fatigue)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen)



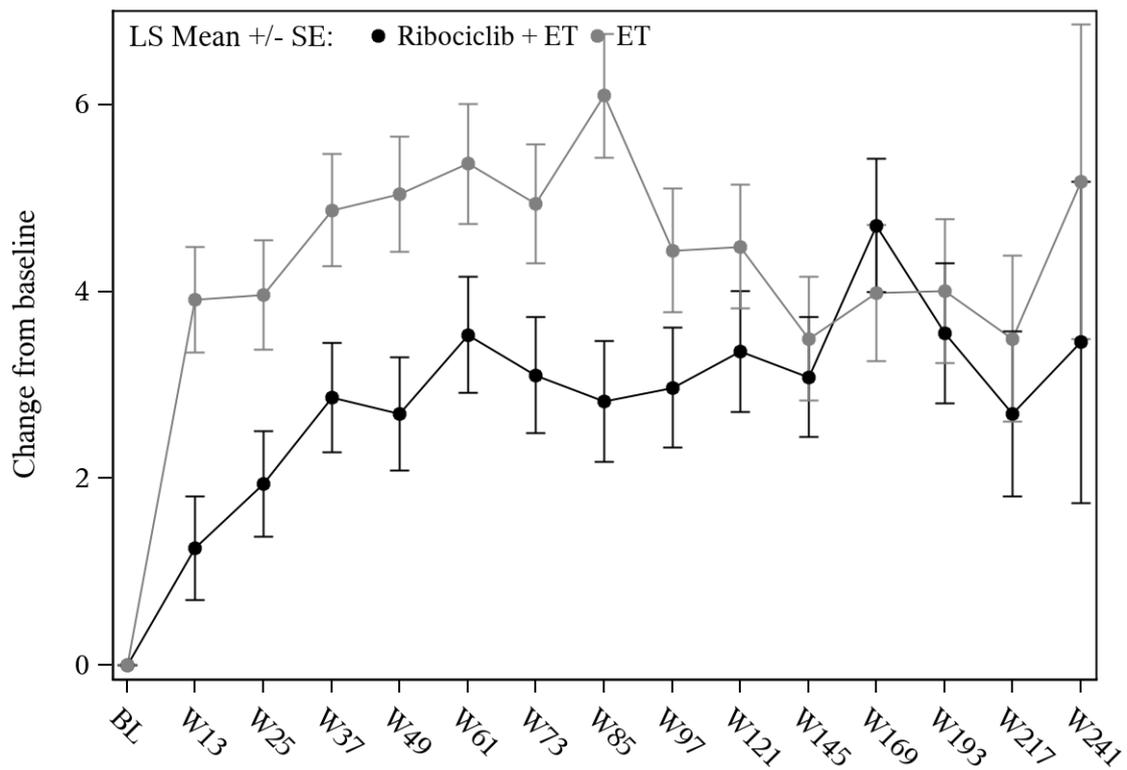
Ribociclib + ET	1325	1269	1219	1214	1187	1176	1168	1130	1130	1081	1068	909	767	478	91
ET	1263	1200	1153	1145	1142	1116	1106	1089	1067	1048	1012	873	735	483	96

Abbildung 10: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen)



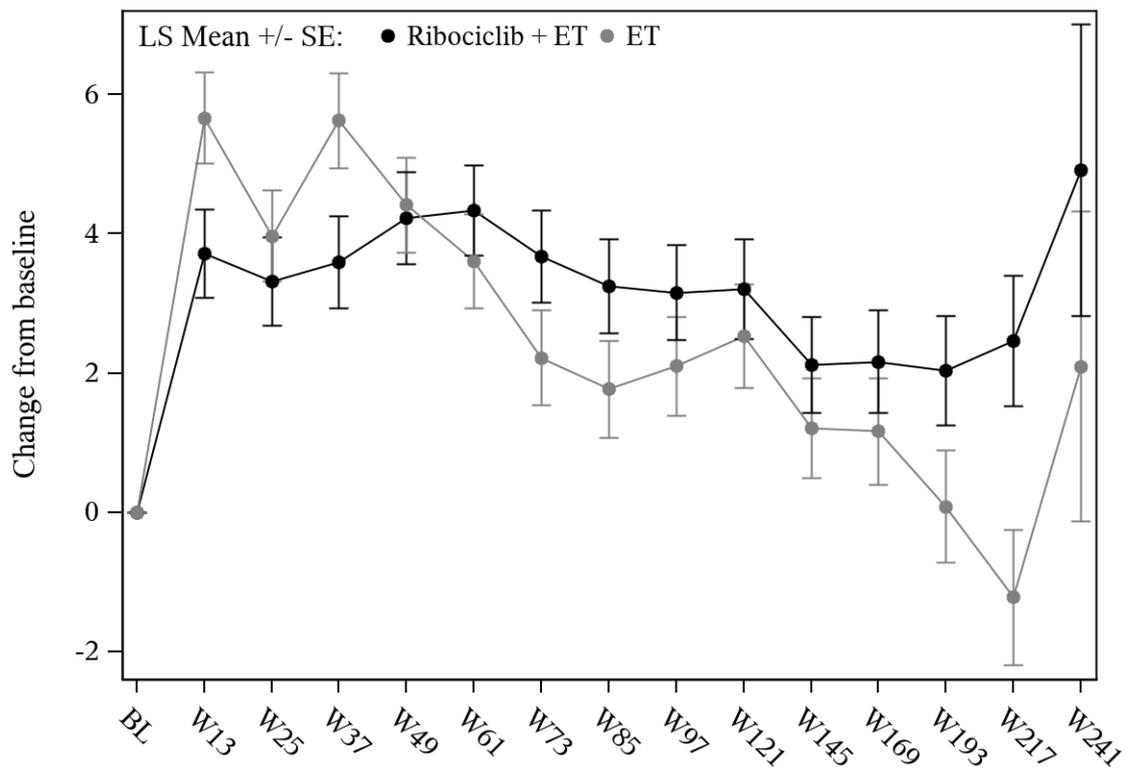
Ribociclib + ET	1059	1028	981	986	973	965	956	944	932	903	900	727	610	344	58
ET	1005	965	922	913	923	904	894	870	860	842	811	683	566	323	51

Abbildung 11: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen)



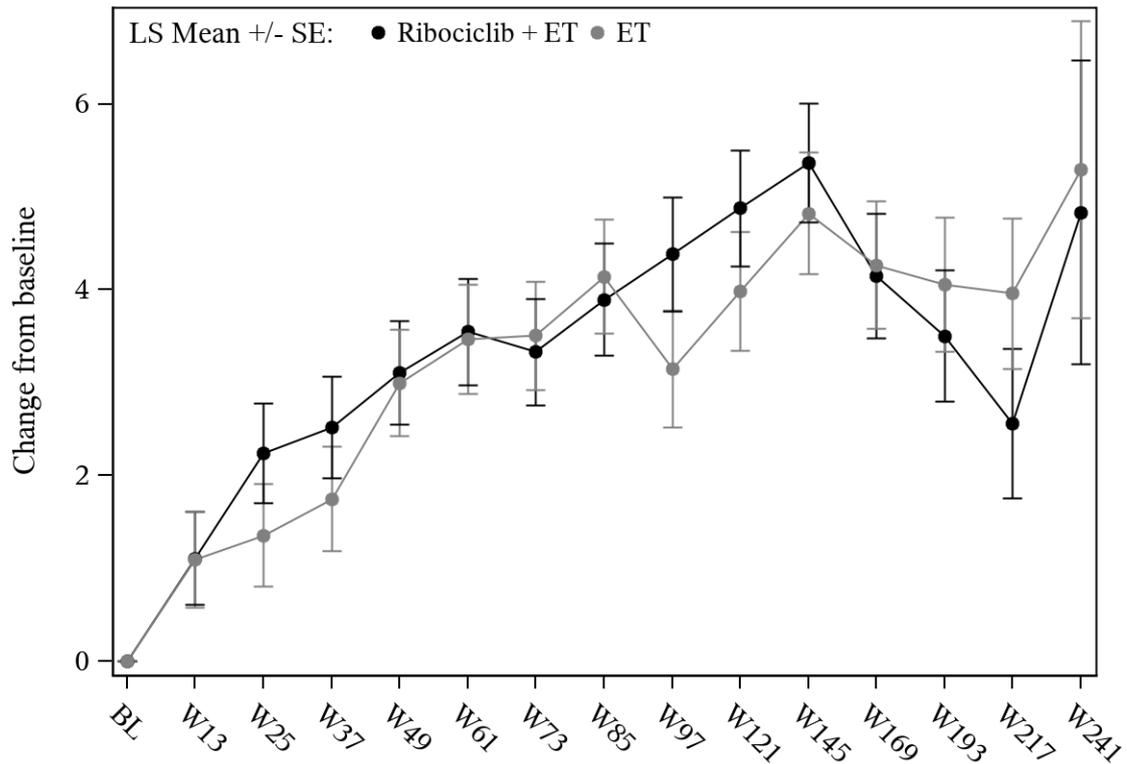
Ribociclib + ET	1328	1273	1223	1219	1192	1179	1171	1135	1133	1087	1071	912	769	480	91
ET	1263	1202	1154	1146	1144	1117	1107	1088	1071	1047	1016	872	736	484	96

Abbildung 12: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Schmerzen)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen)



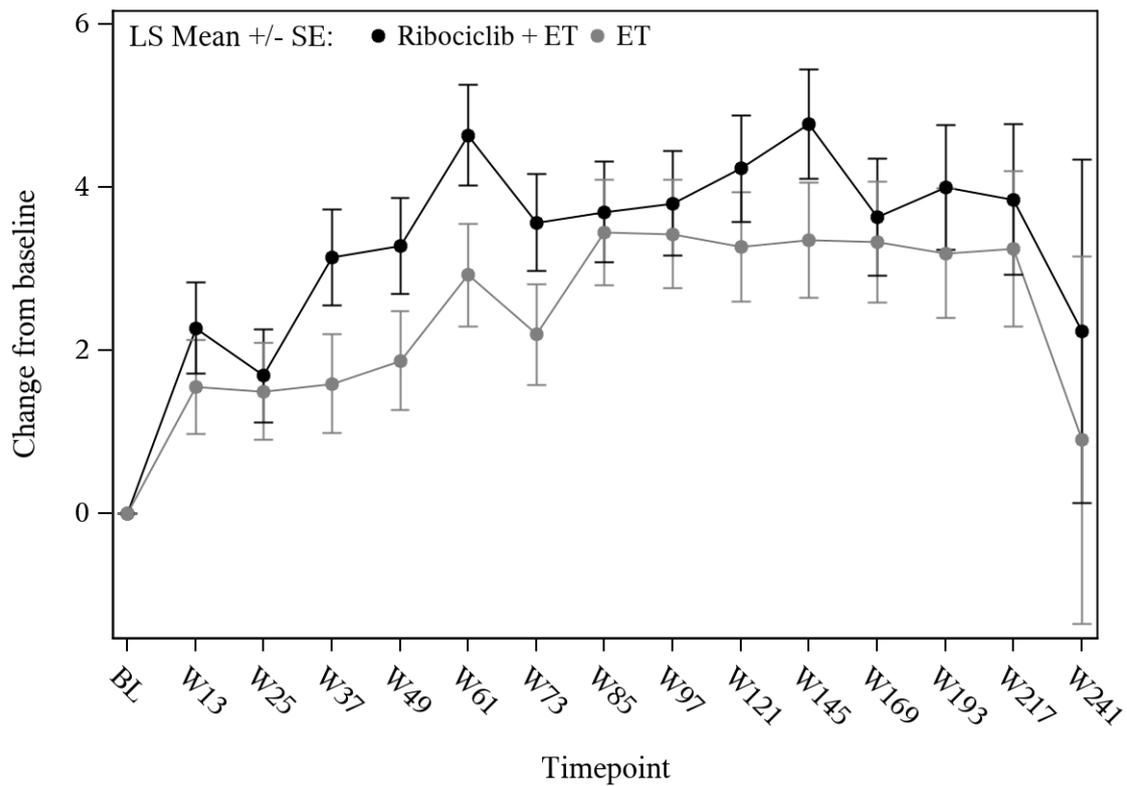
Ribociclib + ET	1060	1029	983	988	974	966	958	944	935	904	901	728	611	345	58
ET	1004	964	921	911	922	903	894	871	860	841	810	682	566	323	52

Abbildung 13: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Schmerzen)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen)



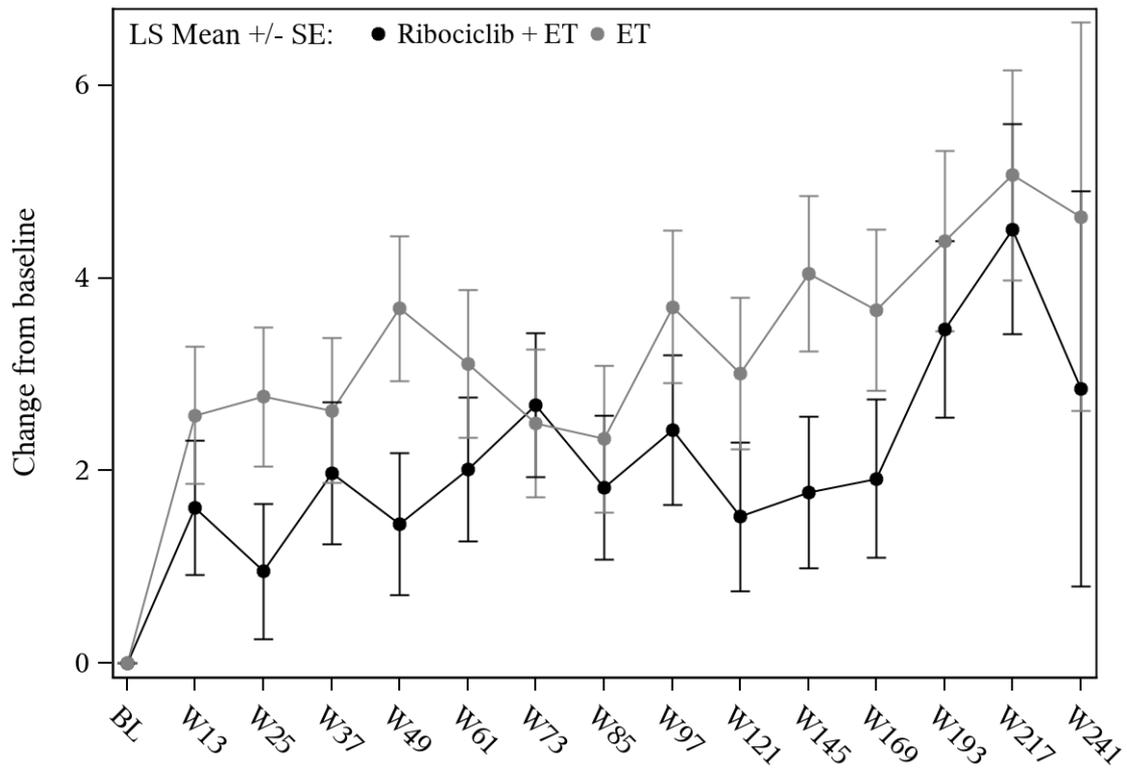
Ribociclib + ET	1322	1267	1216	1210	1181	1172	1164	1128	1126	1077	1062	908	764	477	91
ET	1260	1196	1148	1141	1140	1106	1101	1082	1064	1042	1007	869	732	480	96

Abbildung 14: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen)



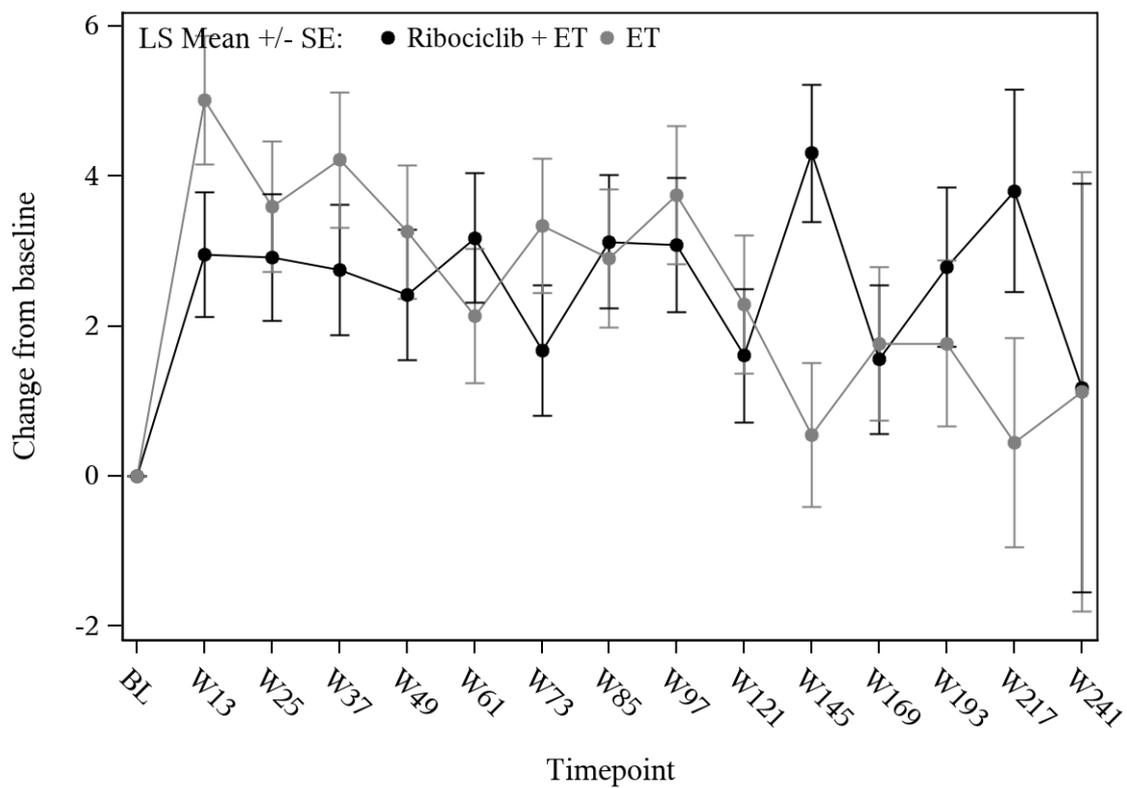
Ribociclib + ET	1057	1024	976	985	971	963	955	943	933	902	898	726	608	343	58
ET	1004	963	919	910	921	903	892	867	859	840	807	682	564	323	51

Abbildung 15: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen)



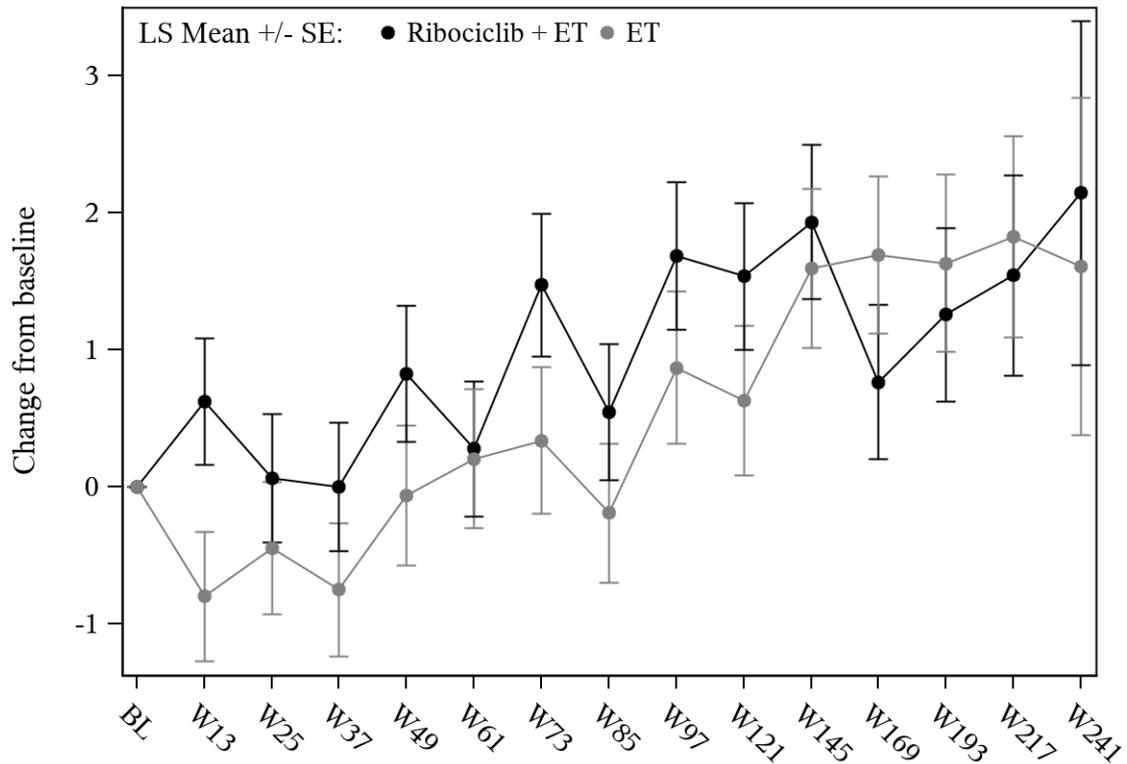
Ribociclib + ET	1322	1264	1210	1210	1181	1173	1164	1125	1126	1078	1063	907	763	475	91
ET	1261	1197	1151	1141	1141	1114	1103	1086	1067	1047	1009	871	735	483	95

Abbildung 16: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen)



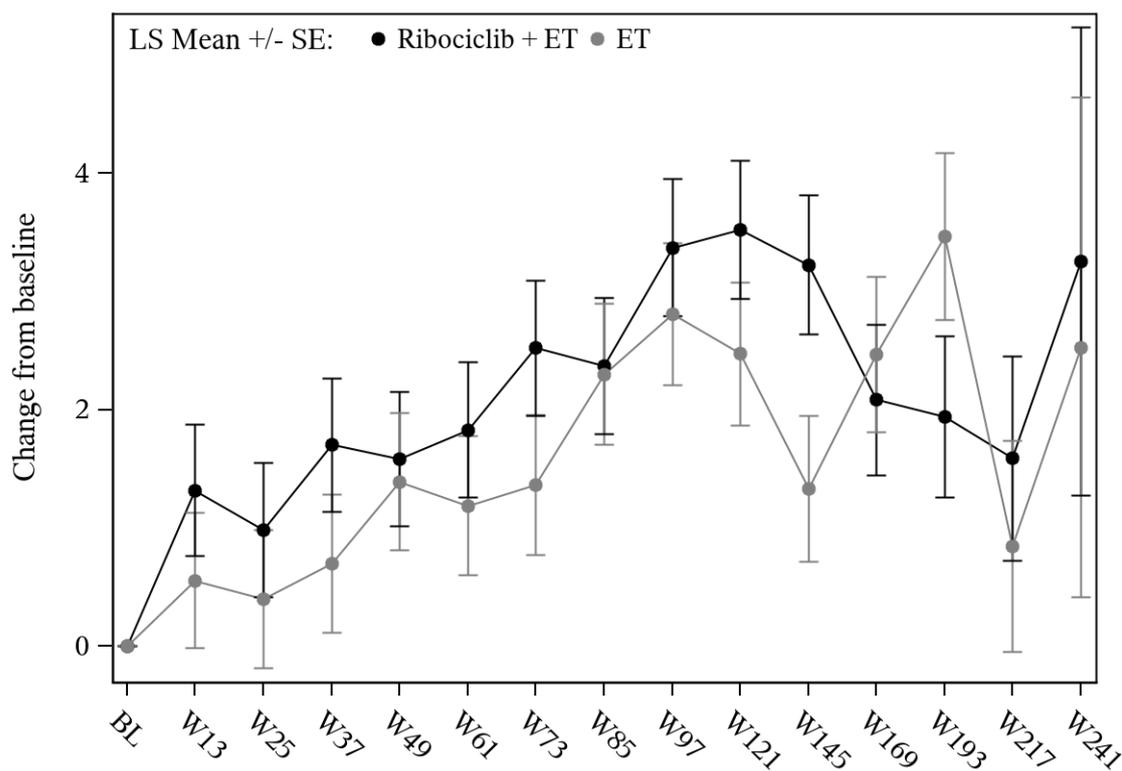
Ribociclib + ET	1060	1027	979	986	971	965	957	943	934	902	898	727	611	345	58
ET	1005	963	921	912	923	904	892	868	860	841	811	683	565	323	51

Abbildung 17: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen)



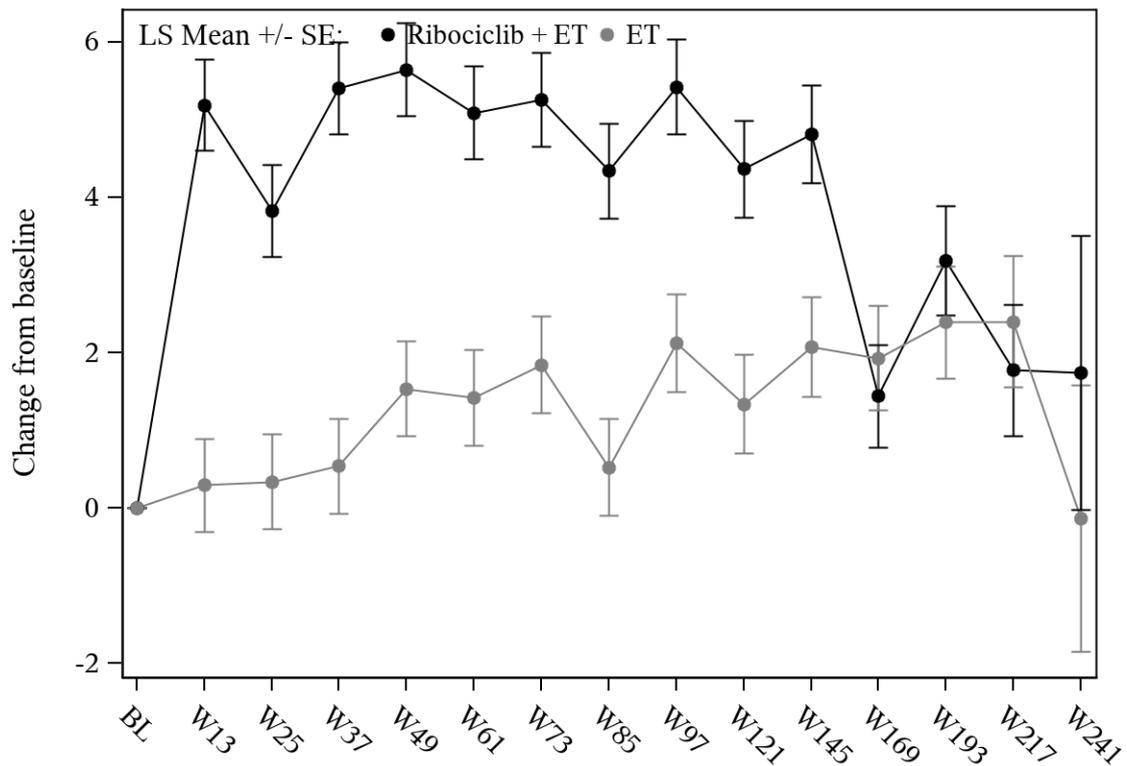
Ribociclib + ET	1325	1266	1215	1213	1184	1172	1167	1129	1129	1080	1065	909	764	477	91
ET	1261	1199	1152	1143	1143	1112	1101	1089	1067	1043	1007	871	734	482	96

Abbildung 18: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen)



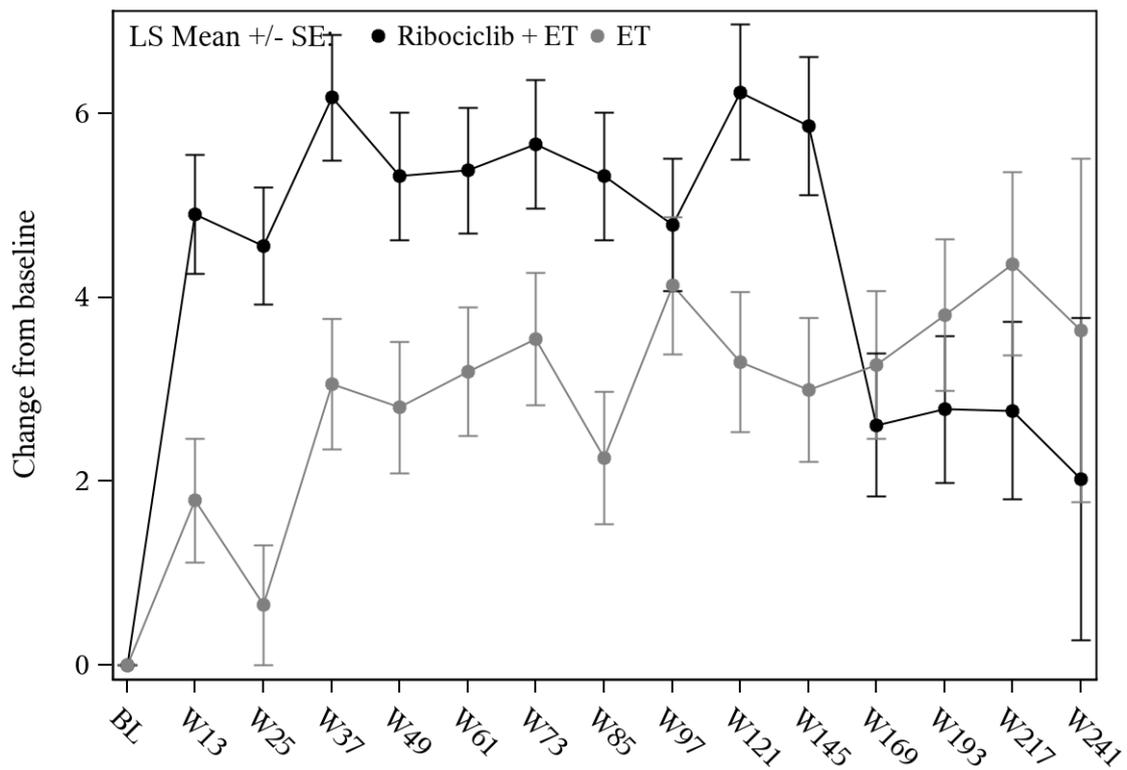
Ribociclib + ET	1059	1028	980	985	970	961	956	943	932	902	897	726	610	344	58
ET	1005	964	917	910	923	904	893	868	858	841	811	681	566	322	51

Abbildung 19: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen)



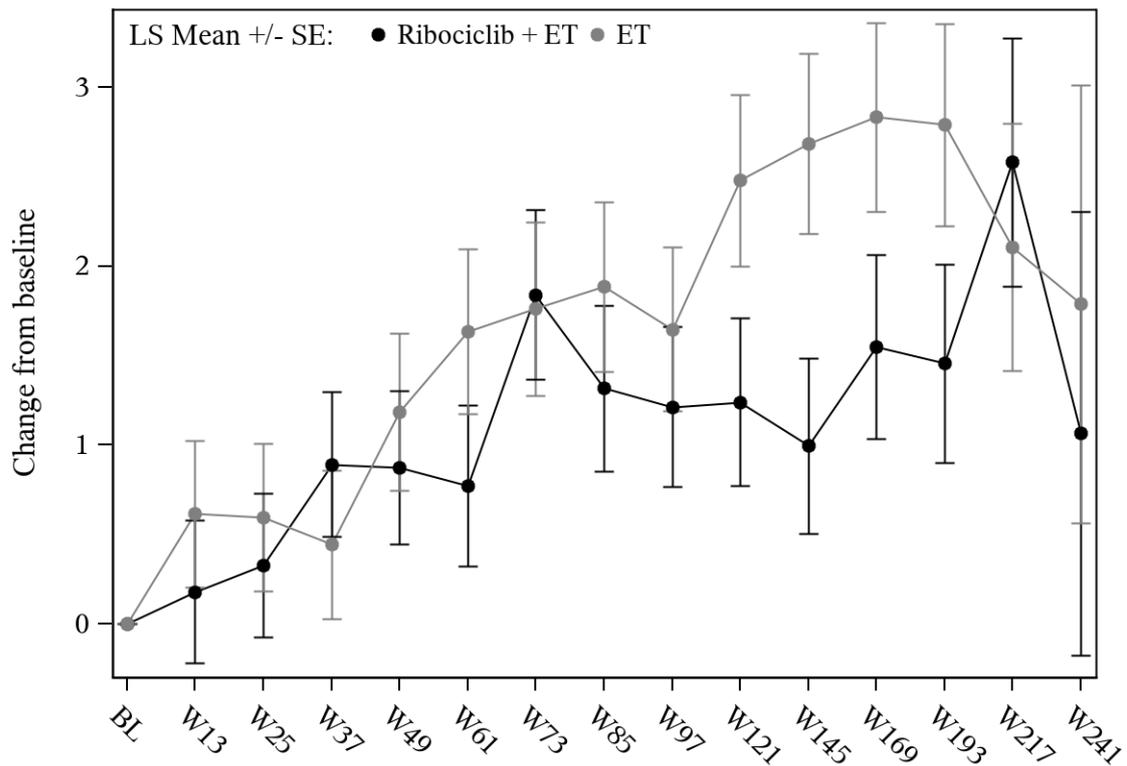
Ribociclib + ET	1323	1267	1213	1211	1183	1171	1165	1127	1128	1078	1066	904	764	478	91
ET	1263	1198	1151	1144	1140	1114	1103	1085	1065	1049	1009	872	734	482	96

Abbildung 20: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Obstipation)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen)



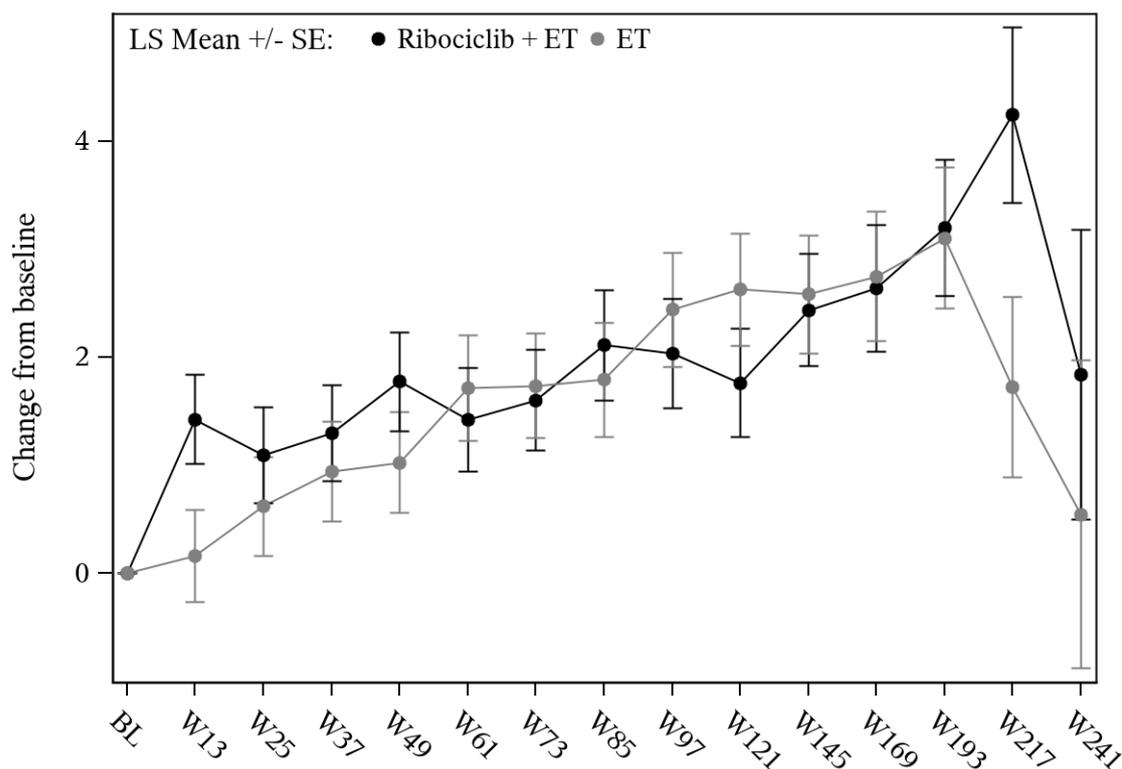
Ribociclib + ET	1055	1022	977	982	969	960	953	936	927	898	896	724	608	343	58
ET	1004	963	922	909	921	903	892	868	859	840	810	680	566	321	51

Abbildung 21: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Obstipation)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen)



Ribociclib + ET	1322	1260	1214	1206	1181	1165	1163	1125	1122	1077	1060	906	763	477	91
ET	1259	1194	1145	1136	1137	1110	1102	1081	1061	1038	1008	867	730	480	94

Abbildung 22: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Diarrhö)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen)



Ribociclib + ET	1055	1022	974	981	967	958	949	935	927	898	895	725	605	344	58
ET	1003	959	914	906	915	900	892	868	855	838	808	680	567	323	51

Abbildung 23: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Diarrhö)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen)

Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden in Tabelle 4-55 nur die adjustierten Mittelwerte des Gesamteffekts mit zugehörigem Standardfehler sowie die adjustierte Mittelwertdifferenz des Gesamteffekts gezeigt. Mittelwerte je Visite mit zugehörigen Standardabweichungen sowie adjustierte Mittelwerte und Mittelwertdifferenzen je Visite für die postmenopausalen sowie prämenopausalen Patientinnen können den Anhängen 1 und 2 zu Modul 4 und Abbildung 8 bis Abbildung 23 entnommen werden.

In der postmenopausalen Subpopulation zeigten sich im Interventionsarm statistisch signifikante Vorteile in der Symptomskala „Schmerzen“ (Mittelwertdifferenz = -1,52; 95%-KI [-2,82; -0,21]; $p = 0,022$) und statistisch signifikante Nachteile in der Symptomskala „Übelkeit und Erbrechen“ (Mittelwertdifferenz = 0,88; 95%-KI [0,33; 1,44]; $p = 0,002$) sowie beim Einzel-Item „Obstipation“ (Mittelwertdifferenz = 2,78; 95%-KI [1,57; 3,98]; $p < 0,001$). Eine klinische Relevanz der beobachteten Effekte lässt sich jedoch für die Subpopulation der postmenopausalen Frauen nicht ableiten, da die Irrelevanzschwelle für keine der Skalen überschritten wurde (Hedges' g [95%-KI]: „Schmerzen“ -0,09 [-0,17; -0,01]; „Übelkeit und Erbrechen“ 0,12 [0,05; 0,20]; „Obstipation“ 0,18 [0,10; 0,26]).

In der prämenopausalen Subpopulation zeigten sich beim EORTC QLQ-C30 statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten des Interventionsarms in den Symptomskalen „Fatigue“ (Mittelwertdifferenz = 2,81; 95%-KI [1,40; 4,21]; $p < 0,001$) und „Übelkeit und Erbrechen“ (Mittelwertdifferenz = 1,02; 95%-KI [0,39; 1,66]; $p = 0,002$) sowie beim Einzel-Item „Obstipation“ (Mittelwertdifferenz = 1,54; 95%-KI [0,16; 2,93]; $p = 0,029$). Eine klinische Relevanz der beobachteten Effekte lässt sich auch für die prämenopausale Subpopulation nicht ableiten, da die Irrelevanzschwelle für keine der Skalen überschritten wurde (Hedges' g [95%-KI]: „Fatigue“ 0,17 [0,09; 0,26]; „Übelkeit und Erbrechen“ 0,14 [0,05; 0,23]; „Obstipation“ 0,10 [0,01; 0,18]).

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

Da nur eine RCT in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Die Ergebnisse können auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da überwiegend weiße Patientinnen (78 % der Subpopulation postmenopausale Frauen und 68 % der prämenopausalen Frauen) eingeschlossen wurden und die Mehrzahl der Patientinnen in Zentren in Europa und Nordamerika/Australien behandelt wurden (Tabelle 4-23, Tabelle 4-24, Tabelle 4-136), d. h. in Ländern, in denen die medizinischen Versorgungsstandards hoch und mit denen in Deutschland weitestgehend vergleichbar sind.

4.3.1.3.1.5 Krankheitssymptomatik anhand der Symptomskala des EORTC QLQ-BR23 – RCT

Tabelle 4-56: Operationalisierung von „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23)“

Studie	Operationalisierung
NATALEE	<p>Der EORTC QLQ-BR23-Fragebogen ist ein validiertes brustkrebsspezifisches Ergänzungsmodul des EORTC QLQ-C30, das unter anderem für die Erkrankung charakteristische Symptome (Brustsymptome, Armsymptome) sowie behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Belastung durch Haarausfall) erfasst.</p> <p>Zur besseren Vergleichbarkeit werden die Zahlenwerte des Fragebogens jeweils in lineare Werte auf einer Skala von 0 bis 100 transformiert. Bei den für die Erfassung der Krankheitssymptomatik herangezogenen Symptomskalen bzw. Einzel-Items zeigen dabei höhere Werte eine stärker ausgeprägte Symptomatik an.</p> <p>Die Auswertung erfolgt unter Verwendung eines gemischten linearen Modells (mixed model for repeated measures, MMRM) und schließt gemäß dem ITT-Grundsatz sowohl on- als auch off-treatment-Daten ein, wobei die nach einem iDFS-Ereignis erhobenen Werte jeweils regulären Visiten zugeordnet werden. In der Analyse werden alle Zeitpunkte berücksichtigt, zu denen für mindestens 50 Patientinnen je Behandlungsarm Messungen vorlagen. Eine über das MMRM hinausgehende Imputation fehlender Werte erfolgt nicht.</p> <p>Berichtet werden die adjustierten Mittelwertdifferenzen zwischen den Behandlungsarmen über den gesamten Zeitraum inklusive dem 95%-Konfidenzintervall sowie die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) mit dem zugehörigen Konfidenzintervall. Die adjustierten Mittelwerte mit den zugehörigen Standardfehlern zu allen Zeitpunkten werden grafisch dargestellt.</p> <p>In den Anhängen 1 und 2 zu Modul 4 werden zusätzlich die Mittelwerte mit den zugehörigen Standardabweichungen pro Studienarm zu Studienbeginn und zu allen Zeitpunkten sowie die adjustierten Mittelwerte mit den zugehörigen Standardfehlern tabellarisch dargestellt, außerdem die adjustierten Mittelwertdifferenzen zwischen den Behandlungsarmen sowie Hedges' g zu allen Zeitpunkten.</p> <p>Alle Analysen basieren auf dem FAS (Full Analysis Set). Die Analyse erfolgt basierend auf dem Datenschnitt vom 29.04.2024.</p>

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

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

Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NATALEE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire- Breast Cancer 23; ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wird als hoch eingestuft, da der Endpunkterheber (Patientin, da patientenberichteter Endpunkt) nicht verblindet war und die Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts bei einem offenen Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung durch den Endpunkterheber nicht ausgeschlossen werden kann. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Es liegen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23) als hoch eingestuft.

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

Tabelle 4-58: Rücklaufquoten (Subpopulation postmenopausale Frauen) zum Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23)“

NATALEE	Behandlungsgruppen			
	Ribociclib + ET (N = 1.424)		ET (N = 1.420)	
	Rücklaufquote		Rücklaufquote	
	N' (%)	n (%)	N' (%)	n (%)
Baseline	1.424 (100,0)	1.388 (97,5)	1.420 (100,0)	1.375 (96,8)
Woche 13	1.424 (100,0)	1.304 (91,6)	1.420 (100,0)	1.233 (86,8)
Woche 25	1.423 (99,9)	1.247 (87,6)	1.419 (99,9)	1.177 (82,9)
Woche 37	1.420 (99,7)	1.249 (88,0)	1.410 (99,3)	1.167 (82,8)
Woche 49	1.418 (99,6)	1.225 (86,4)	1.408 (99,2)	1.168 (83,0)
Woche 61	1.414 (99,3)	1.213 (85,8)	1.404 (98,9)	1.143 (81,4)

NATALEE	Behandlungsgruppen			
	Ribociclib + ET (N = 1.424)		ET (N = 1.420)	
	N' (%)	Rücklaufquote n (%)	N' (%)	Rücklaufquote n (%)
Woche 73	1.411 (99,1)	1.198 (84,9)	1.399 (98,5)	1.131 (80,8)
Woche 85	1.409 (98,9)	1.164 (82,6)	1.392 (98,0)	1.115 (80,1)
Woche 97	1.406 (98,7)	1.164 (82,8)	1.387 (97,7)	1.099 (79,2)
Woche 121	1.393 (97,8)	1.114 (80,0)	1.382 (97,3)	1.071 (77,5)
Woche 145	1.379 (96,8)	1.101 (79,8)	1.369 (96,4)	1.038 (75,8)
Woche 169	1.370 (96,2)	936 (68,3)	1.364 (96,1)	892 (65,4)
Woche 193	1.362 (95,6)	790 (58,0)	1.357 (95,6)	749 (55,2)
Woche 217	1.352 (94,9)	494 (36,5)	1.347 (94,9)	492 (36,5)
Woche 241	1.350 (94,8)	93 (6,9)	1.346 (94,8)	96 (7,1)
Woche 265	1.350 (94,8)	6 (0,4)	1.345 (94,7)	4 (0,3)

ET: endokrine Therapie (Anastrozol/Letrozol, ggf. in Kombination mit Goserelin); n (%): Anzahl (Anteil) der Patientinnen mit Ereignis; N' (%): Anzahl (Anteil) der Patientinnen, die bis zur jeweiligen Visite nicht verstorben sind; N: Anzahl der Patientinnen gesamt

Patientinnen mit gültigem Fragebogen (d. h. mindestens ein [Sub-]Score vorhanden) bei der jeweiligen Visite. Eine Patientin gilt zum Zeitpunkt der Visite als nicht verstorben, wenn während der Studie kein Todesfall dokumentiert wurde, oder wenn bei der Visite eine Rückmeldung für diesen PRO vorliegt, oder falls die Patientin verstorben ist und das Sterbedatum nach dem Datum der geplanten Visite liegt.

Die Prozentangaben der Rücklaufquoten beziehen sich auf N' pro Gruppe. Für N' beziehen sich die Prozentangaben auf N pro Gruppe.

Tabelle 4-59: Rücklaufquoten (Subpopulation prämenopausale Frauen) zum Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23)“

NATALEE	Behandlungsgruppen			
	Ribociclib + ET (N = 1.115)		ET (N = 1.123)	
	N' (%)	Rücklaufquote n (%)	N' (%)	Rücklaufquote n (%)
Baseline	1.114 (99,9)	1.092 (98,0)	1.123 (100,0)	1.089 (97,0)
Woche 13	1.115 (100,0)	1.043 (93,5)	1.123 (100,0)	983 (87,5)
Woche 25	1.114 (99,9)	999 (89,7)	1.122 (99,9)	943 (84,0)
Woche 37	1.112 (99,7)	1.003 (90,2)	1.122 (99,9)	932 (83,1)
Woche 49	1.112 (99,7)	988 (88,8)	1.121 (99,8)	943 (84,1)
Woche 61	1.109 (99,5)	983 (88,6)	1.119 (99,6)	924 (82,6)
Woche 73	1.107 (99,3)	973 (87,9)	1.118 (99,6)	916 (81,9)
Woche 85	1.106 (99,2)	960 (86,8)	1.117 (99,5)	895 (80,1)
Woche 97	1.103 (98,9)	949 (86,0)	1.114 (99,2)	877 (78,7)

NATALEE	Behandlungsgruppen			
	Ribociclib + ET (N = 1.115)		ET (N = 1.123)	
	N' (%)	Rücklaufquote		Rücklaufquote n (%)
n (%)		N' (%)	n (%)	
Woche 121	1.098 (98,5)	919 (83,7)	1.108 (98,7)	857 (77,3)
Woche 145	1.094 (98,1)	915 (83,6)	1.096 (97,6)	821 (74,9)
Woche 169	1.087 (97,5)	742 (68,3)	1.085 (96,6)	695 (64,1)
Woche 193	1.085 (97,3)	619 (57,1)	1.081 (96,3)	579 (53,6)
Woche 217	1.084 (97,2)	354 (32,7)	1.078 (96,0)	329 (30,5)
Woche 241	1.084 (97,2)	59 (5,4)	1.077 (95,9)	54 (5,0)
Woche 265	1.084 (97,2)	2 (0,2)	1.077 (95,9)	1 (0,1)

ET: endokrine Therapie (Anastrozol/Letrozol, ggf. in Kombination mit Goserelin); n (%): Anzahl (Anteil) der Patientinnen mit Ereignis; N' (%): Anzahl (Anteil) der Patientinnen, die bis zur jeweiligen Visite nicht verstorben sind; N: Anzahl der Patientinnen gesamt

Patientinnen mit gültigem Fragebogen (d. h. mindestens ein [Sub-]Score vorhanden) bei der jeweiligen Visite. Eine Patientin gilt zum Zeitpunkt der Visite als nicht verstorben, wenn während der Studie kein Todesfall dokumentiert wurde, oder wenn bei der Visite eine Rückmeldung für diesen PRO vorliegt, oder falls die Patientin verstorben ist und das Sterbedatum nach dem Datum der geplanten Visite liegt.

Die Prozentangaben der Rücklaufquoten beziehen sich auf N' pro Gruppe. Für N' beziehen sich die Prozentangaben auf N pro Gruppe.

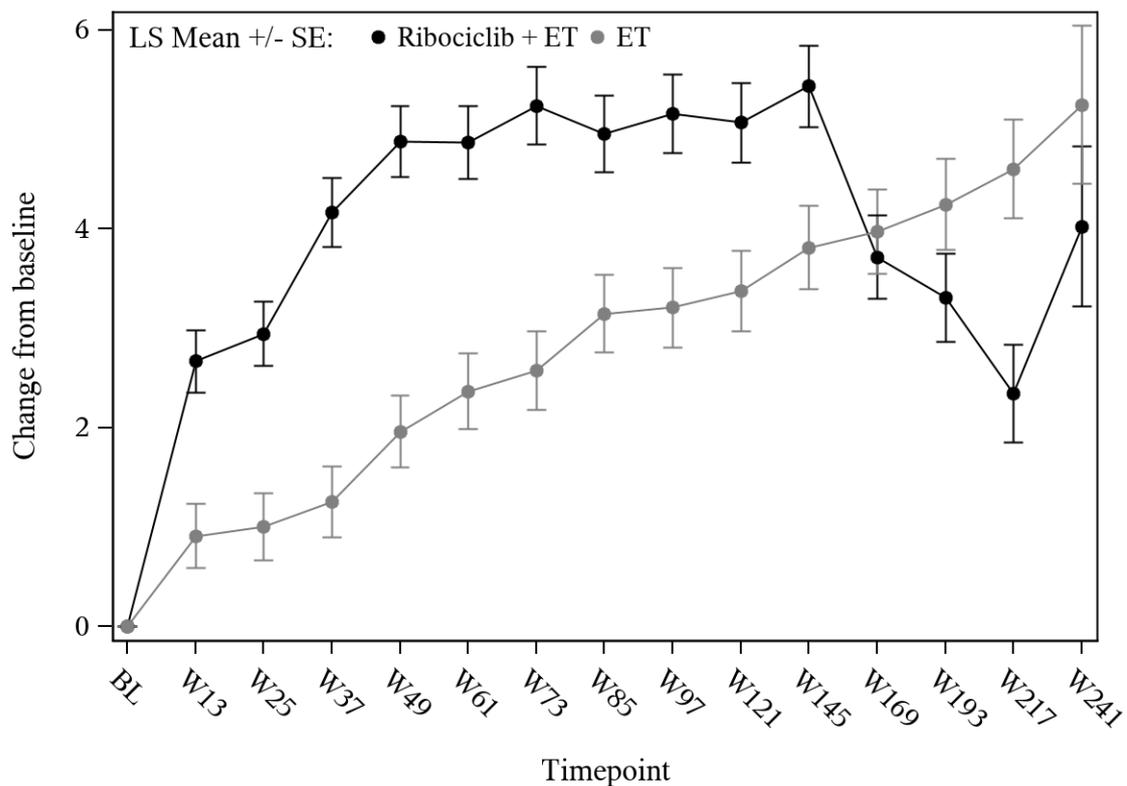
Tabelle 4-60: Ergebnisse für „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23) – Veränderung zur Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich			
	Ribociclib + ET	ET	Parameter	Schätzer	[95%-KI]	p-Wert
QLQ-BR23 – Nebenwirkungen der systemischen Therapie						
Postmenopausal	N = 1.424	N = 1.420				
N'	1.329	1.257				
Adjustierter Mittelwert (SE)	4,20 (0,30)	2,98 (0,31)	Differenz	1,22	[0,37; 2,07]	0,005
			Hedges' g	0,11	[0,03; 0,19]	
Prämenopausal	N = 1.115	N = 1.123				
N'	1.060	1.003				
Adjustierter Mittelwert (SE)	5,78 (0,35)	3,25 (0,36)	Differenz	2,52	[1,53; 3,52]	< 0,001
			Hedges' g	0,22	[0,13; 0,31]	
QLQ-BR23 – Brustsymptome						
Postmenopausal	N = 1.424	N = 1.420				

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

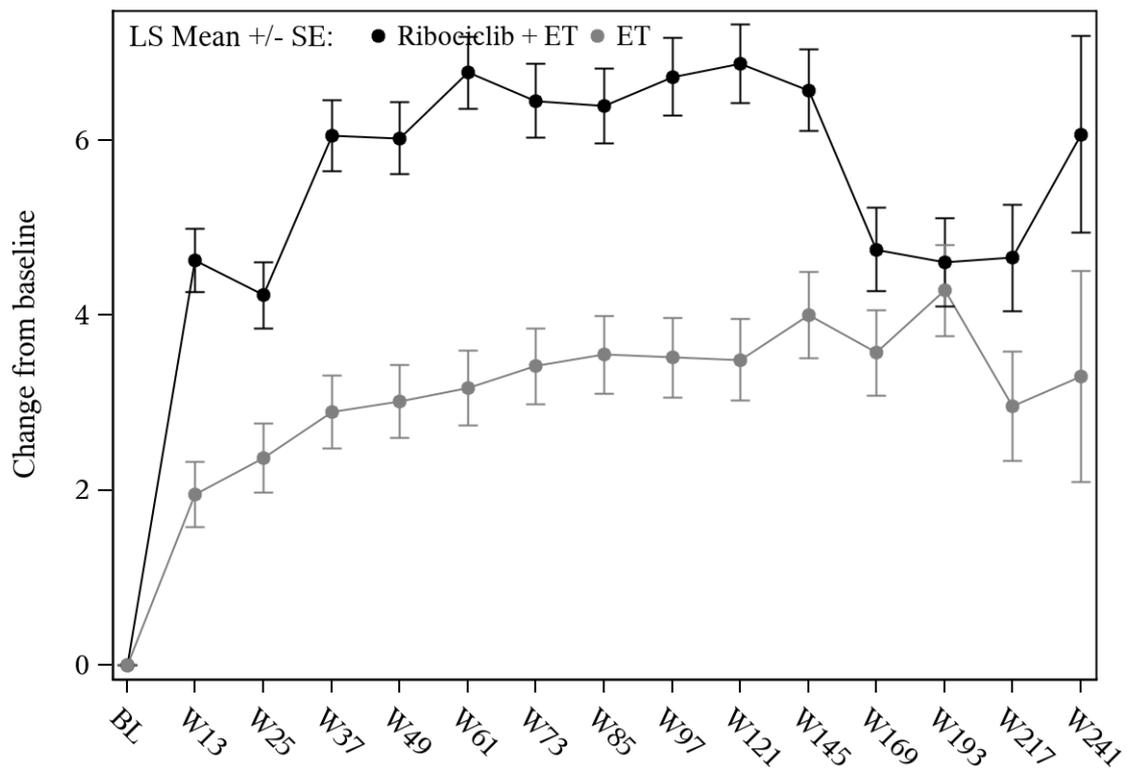
NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich			
	Ribociclib + ET	ET	Parameter	Schätzer	[95%-KI]	p-Wert
N'	1.322	1.259				
Adjustierter Mittelwert (SE)	-5,49 (0,31)	-5,50 (0,32)	Differenz	0,01	[-0,87; 0,89]	0,981
			Hedges' g	0,00	[-0,08; 0,08]	
Prämenopausal	N = 1.115	N = 1.123				
N'	1.052	1.001				
Adjustierter Mittelwert (SE)	-4,80 (0,35)	-5,81 (0,36)	Differenz	1,01	[0,04; 1,99]	0,041
			Hedges' g	0,09	[0,00; 0,18]	
QLQ-BR23 – Armsymptome						
Postmenopausal	N = 1.424	N = 1.420				
N'	1.323	1.261				
Adjustierter Mittelwert (SE)	0,25 (0,41)	-0,33 (0,42)	Differenz	0,58	[-0,58; 1,74]	0,329
			Hedges' g	0,04	[-0,04; 0,12]	
Prämenopausal	N = 1.115	N = 1.123				
N'	1.054	1.000				
Adjustierter Mittelwert (SE)	-0,27 (0,44)	-2,06 (0,46)	Differenz	1,78	[0,54; 3,03]	0,005
			Hedges' g	0,12	[0,04; 0,21]	
QLQ-BR23 - Belastung durch Haarausfall						
Postmenopausal	N = 1.424	N = 1.420				
N'	356	351				
Adjustierter Mittelwert (SE)	3,31 (1,29)	-1,44 (1,33)	Differenz	4,75	[1,11; 8,38]	0,011
			Hedges' g	0,19	[0,05; 0,34]	
Prämenopausal	N = 1.115	N = 1.123				
N'	299	256				
Adjustierter Mittelwert (SE)	4,33 (1,30)	0,86 (1,42)	Differenz	3,47	[-0,33; 7,26]	0,073
			Hedges' g	0,15	[-0,01; 0,32]	
ET: endokrine Therapie (Anastrozol/Letrozol, ggf. in Kombination mit Goserelin); KI: Konfidenzintervall; N' (%): Anzahl (Anteil) der Patientinnen in der Analyse; N: Anzahl der Patientinnen gesamt; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; SE: Standardfehler (standard error)						

NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	Ribociclib + ET	ET	Parameter	Schätzer	[95%-KI]
Analysemethoden: Adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert und Differenz ermittelt anhand eines MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix: Veränderung gegenüber Baseline = Behandlung + Visite + Behandlung * Visite + Baseline-Wert + AJCC Anatomisches Stadium + vorherige neo-/adjuvante Chemotherapie + Region ET bildete die Referenzgruppe für den Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen. Falls das Modell für einen Parameter nicht konvergierte, wurde die Kovarianzstruktur sukzessive vereinfacht (Reihenfolge Toeplitz, autoregressive Struktur erster Ordnung, Compound-Symmetry). Patientinnen mit einem auswertbaren Baseline-Score und mindestens einem auswertbaren Post-Baseline-Score wurden in die Analyse einbezogen. Alle erhobenen Daten wurden in die Analyse einbezogen, einschließlich der Bewertungen zur Bestätigung des ersten Rezidivs und danach, solange es in jeder Behandlungsgruppe mindestens 50 Patientinnen zum Zeitpunkt der Visite gab.					



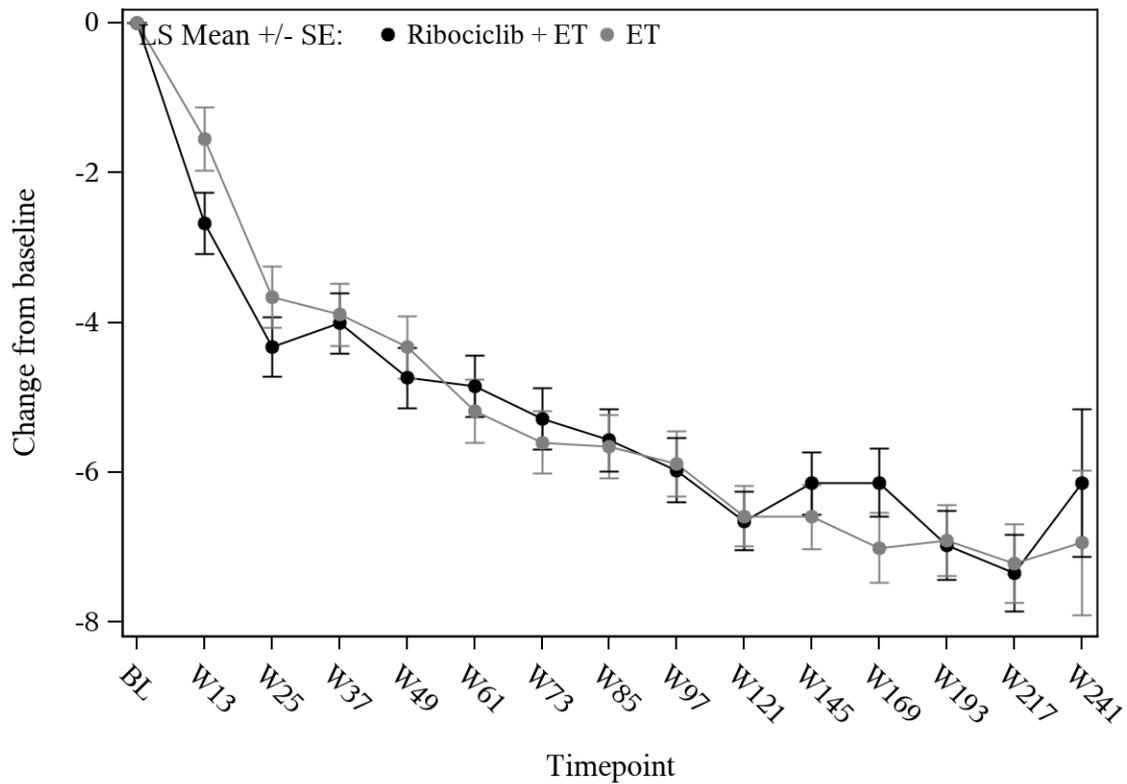
Ribociclib + ET	1329	1272	1221	1217	1191	1180	1166	1131	1130	1083	1071	909	768	479	93
ET	1257	1191	1148	1138	1140	1112	1105	1086	1072	1041	1011	869	730	478	96

Abbildung 24: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Nebenwirkungen der systemischen Therapie)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen)



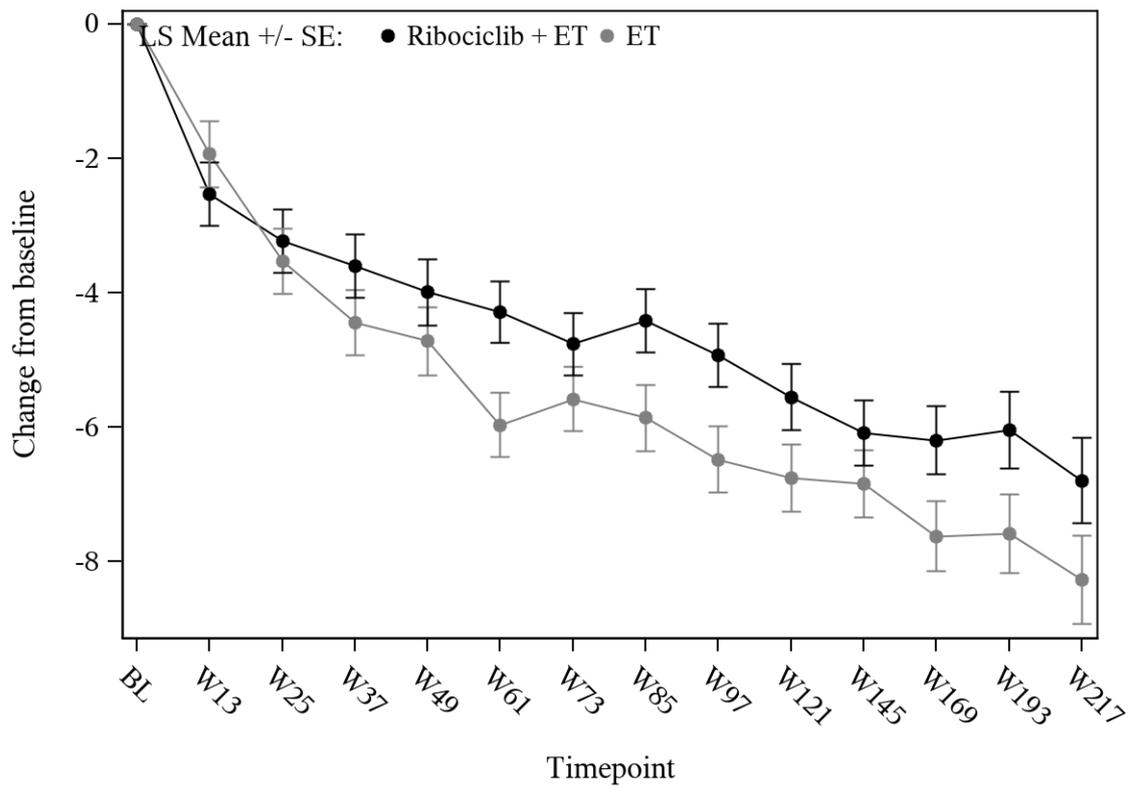
Ribociclib + ET	1060	1025	983	987	973	967	956	945	931	903	898	730	609	346	58
ET	1003	960	922	912	923	904	896	875	855	841	807	682	566	322	50

Abbildung 25: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Nebenwirkungen der systemischen Therapie)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen)



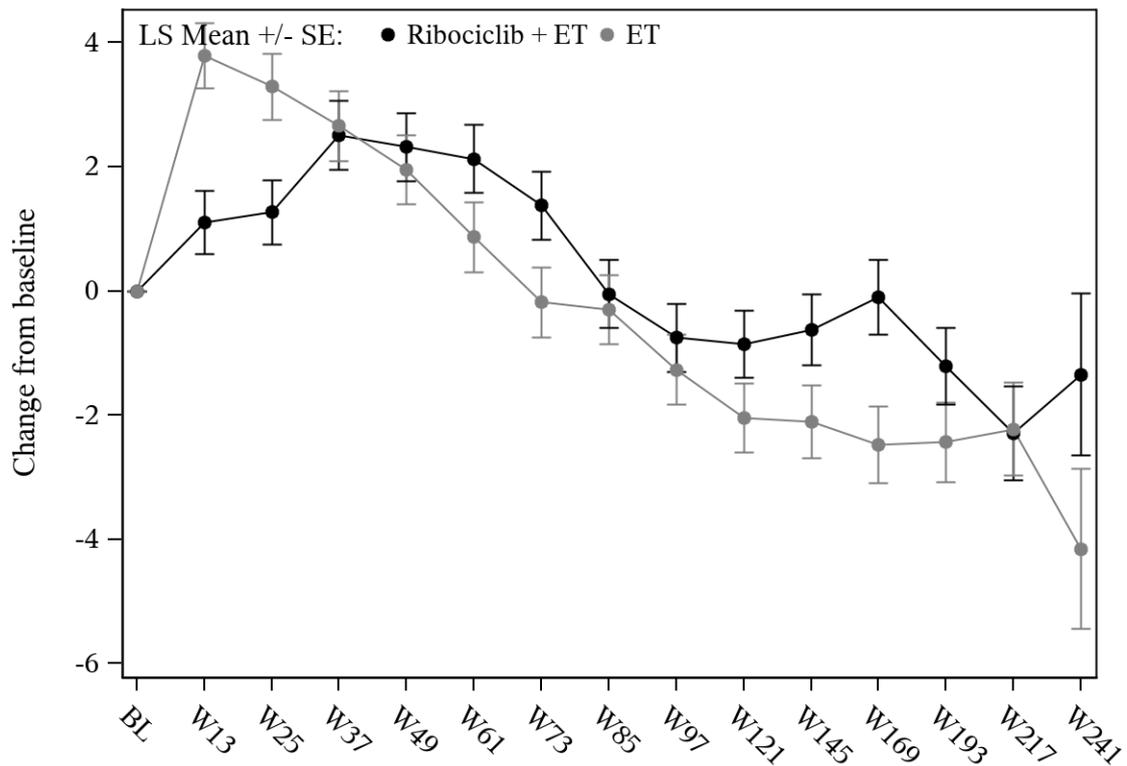
Ribociclib + ET	1322	1259	1212	1199	1175	1169	1155	1118	1118	1074	1059	899	759	475	92
ET	1259	1186	1145	1132	1131	1112	1101	1082	1068	1040	1007	864	724	479	96

Abbildung 26: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Brustsymptome)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen)



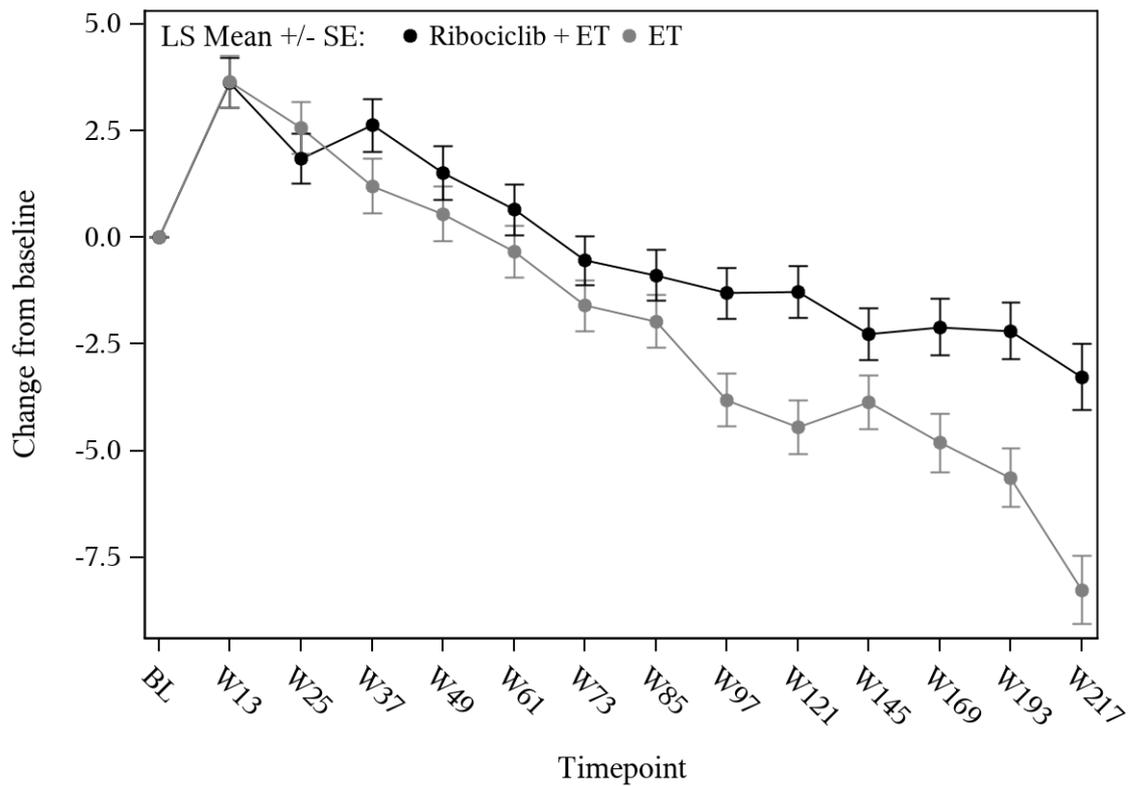
Ribociclib + ET	1052	1015	971	974	963	955	944	931	924	893	889	720	601	340
ET	1001	954	917	903	915	899	892	873	854	837	801	674	562	320

Abbildung 27: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Brustsymptome)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen)



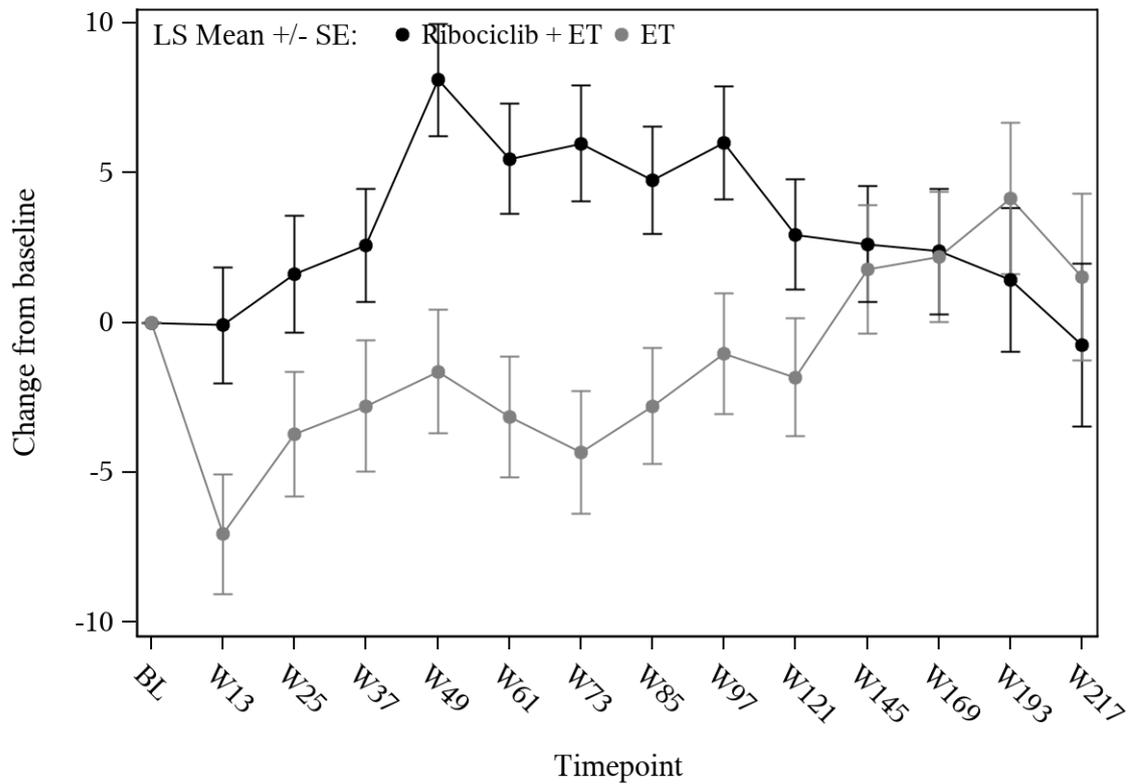
Ribociclib + ET	1323	1259	1213	1201	1178	1170	1157	1120	1118	1077	1062	899	762	475	92
ET	1261	1189	1147	1133	1133	1113	1102	1085	1070	1041	1008	865	727	480	96

Abbildung 28: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Armsymptome)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen)



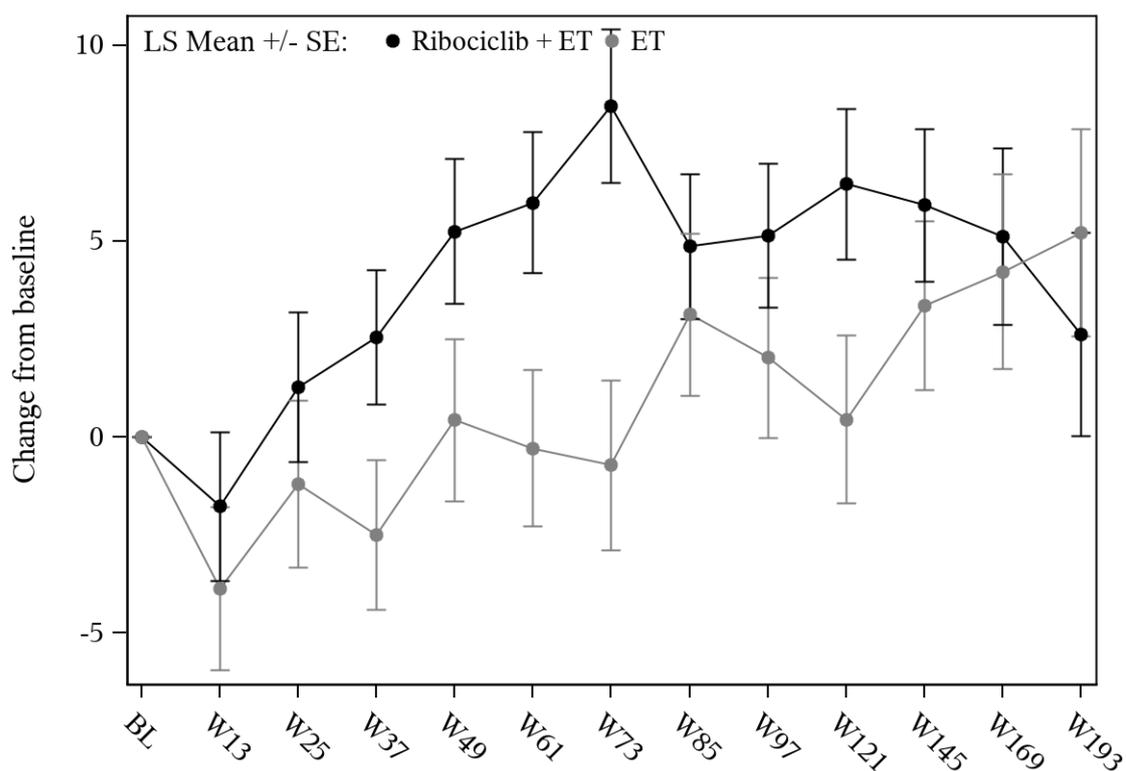
Ribociclib + ET	1054	1017	973	974	965	958	946	933	926	895	894	723	603	341
ET	1000	953	916	901	914	898	892	872	854	837	802	675	562	320

Abbildung 29: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Armsymptome)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen)



Ribociclib + ET	356	190	203	237	233	233	207	214	221	218	222	159	129	76
ET	351	180	177	156	176	177	178	169	184	180	168	148	116	74

Abbildung 30: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Belastung durch Haarausfall)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen)



Ribociclib + ET	299	177	175	205	210	217	200	215	200	197	204	147	91
ET	256	147	141	160	160	173	161	162	153	156	162	120	94

Abbildung 31: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Belastung durch Haarausfall)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen)

Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden in Tabelle 4-60 nur die adjustierten Mittelwerte des Gesamteffekts mit zugehörigem Standardfehler sowie die adjustierte Mittelwertdifferenz des Gesamteffekts gezeigt. Mittelwerte je Visite mit zugehörigen Standardabweichungen sowie adjustierte Mittelwerte und Mittelwertdifferenzen je Visite für die postmenopausalen sowie prämenopausalen Patientinnen können den Anhängen 1 und 2 zu Modul 4 und Abbildung 24 bis Abbildung 31 entnommen werden.

In der postmenopausalen Subpopulation ergaben sich signifikante Unterschiede zu Ungunsten des Interventionsarms für die Symptomskala „Nebenwirkungen der systemischen Therapie“ (Mittelwertdifferenz = 1,22; 95%-KI [0,37; 2,07]; $p = 0,005$) und beim Einzelsymptom „Belastung durch Haarausfall“ (Mittelwertdifferenz = 4,75; 95%-KI [1,11; 8,38]; $p = 0,011$). Gemäß den Anweisungen des Fragebogens sollte die Frage „Belastung durch Haarausfall“ nur beantwortet werden, sofern ein Haarausfall vorlag. Die Frage wurde von 356 Patientinnen im Interventionsarm und 351 Patientinnen im Vergleichsarm beantwortet. In die Auswertung des Einzelsymptoms wurde somit 25 % bzw. 24,7 % der Patientinnen des jeweiligen Arms eingeschlossen. Die Ergebnisse des Einzelsymptoms fließen deshalb nicht in die

Nutzenbewertung mit ein [13]. Des Weiteren lässt sich keine klinische Relevanz der beobachteten Effekte für die Subpopulation der postmenopausalen Frauen ableiten, da die Irrelevanzschwelle für keine der Skalen überschritten wurde (Hedges' g [95%-KI]: „Nebenwirkungen der systemischen Therapie“ 0,11 [0,03; 0,19]; „Belastung durch Haarausfall“ 0,19 [0,05; 0,34]).

In der prämenopausalen Subpopulation ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten des Interventionsarms in den Symptomskalen „Nebenwirkungen der systemischen Therapie“ (Mittelwertdifferenz = 2,52; 95%-KI [1,53; 3,52]; $p < 0,001$), „Brustsymptome“ (Mittelwertdifferenz = 1,01; 95%-KI [0,04; 1,99]; $p = 0,041$) und „Armsymptome“ (Mittelwertdifferenz = 1,78; 95%-KI [0,54; 3,03]; $p = 0,005$). Eine klinische Relevanz der beobachteten Effekte lässt sich auch für die prämenopausale Subpopulation nicht ableiten, da die Irrelevanzschwelle für keine der Skalen überschritten wurde (Hedges' g [95%-KI]: „Nebenwirkungen der systemischen Therapie“ 0,22 [0,13; 0,31]; „Brustsymptome“ 0,09 [0,00; 0,18]; „Armsymptome“ 0,12 [0,04; 0,21]).

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

Da nur eine RCT in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Die Ergebnisse können auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da überwiegend weiße Patientinnen (78 % der Subpopulation postmenopausale Frauen und 68 % der prämenopausalen Frauen) eingeschlossen wurden und die Mehrzahl der Patientinnen in Zentren in Europa und Nordamerika/Australien behandelt wurden (Tabelle 4-23, Tabelle 4-24, Tabelle 4-136), d. h. in Ländern, in denen die medizinischen Versorgungsstandards hoch und mit denen in Deutschland weitestgehend vergleichbar sind.

4.3.1.3.1.6 Krankheitssymptomatik anhand der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) – RCT

Tabelle 4-61: Operationalisierung von „Krankheitssymptomatik (HADS)“

Studie	Operationalisierung
NATALEE	<p>Die HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) ist ein validiertes, patientenberichtetes Instrument zur Erfassung und Bewertung von Depressionen und Angstzuständen. Die Skala besteht aus insgesamt 14 Items, wobei sich sieben Fragen auf die depressive Symptomatik (HADS – Depression) und sieben Fragen auf Angstzustände (HADS – Angst) beziehen. Jede Frage kann mit einem Punktwert von 0 bis 3 bewertet werden, somit kann auf jeder Subskala ein Wert zwischen 0 und 21 erreicht werden. Ein Score von 0 bis 7 wird dabei als Normalbereich angesehen, Werte zwischen 8 und 10 geben einen Hinweis auf das Vorhandensein einer entsprechenden Störung und eine Punktzahl ab 11 zeigt das wahrscheinliche Vorhandensein der jeweiligen Störung an.</p> <p>Die Auswertung erfolgt unter Verwendung eines gemischten linearen Modells (mixed model for repeated measures, MMRM) und schließt gemäß dem ITT-Grundsatz sowohl on- als auch off-treatment-Daten ein, wobei die nach einem iDFS-Ereignis erhobenen Werte jeweils regulären Visiten zugeordnet werden. In der Analyse werden alle Zeitpunkte berücksichtigt, zu denen für mindestens 50 Patientinnen je Behandlungsarm Messungen vorlagen. Eine über das MMRM hinausgehende Imputation fehlender Werte erfolgt nicht.</p> <p>Berichtet werden die adjustierten Mittelwertdifferenzen zwischen den Behandlungsarmen über den gesamten Zeitraum inklusive dem 95%-Konfidenzintervall sowie die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) mit dem zugehörigen Konfidenzintervall. Die adjustierten Mittelwerte mit den zugehörigen Standardfehlern zu allen Zeitpunkten werden grafisch dargestellt.</p> <p>In den Anhängen 1 und 2 zu Modul 4 werden zusätzlich die Mittelwerte mit den zugehörigen Standardabweichungen pro Studienarm zu Studienbeginn und zu allen Zeitpunkten sowie die adjustierten Mittelwerte mit den zugehörigen Standardfehlern tabellarisch dargestellt, außerdem die adjustierten Mittelwertdifferenzen zwischen den Behandlungsarmen sowie Hedges' g zu allen Zeitpunkten.</p> <p>Alle Analysen basieren auf dem FAS (Full Analysis Set). Die Analyse erfolgt basierend auf dem Datenschnitt vom 29.04.2024.</p>

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

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

Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Krankheitssymptomatik (HADS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NATALEE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wird als hoch eingestuft, da der Endpunkterheber (Patientin, da patientenberichteter Endpunkt) nicht verblindet war und die Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts bei einem offenen Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung durch den Endpunkterheber nicht ausgeschlossen werden kann. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Es liegen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Krankheitssymptomatik (HADS) als hoch eingestuft.

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

Tabelle 4-63: Rücklaufquoten (Subpopulation postmenopausale Frauen) zum Endpunkt „Krankheitssymptomatik (HADS)“

NATALEE	Behandlungsgruppen			
	Ribociclib + ET (N = 1.424)		ET (N = 1.420)	
	N' (%)	Rücklaufquote n (%)	N' (%)	Rücklaufquote n (%)
Baseline	1.424 (100,0)	1.371 (96,3)	1.420 (100,0)	1.368 (96,3)
Woche 13	1.424 (100,0)	1.274 (89,5)	1.420 (100,0)	1.206 (84,9)
Woche 25	1.423 (99,9)	1.226 (86,2)	1.418 (99,9)	1.153 (81,3)
Woche 37	1.420 (99,7)	1.232 (86,8)	1.410 (99,3)	1.154 (81,8)
Woche 49	1.418 (99,6)	1.209 (85,3)	1.408 (99,2)	1.152 (81,8)
Woche 61	1.414 (99,3)	1.194 (84,4)	1.404 (98,9)	1.128 (80,3)

NATALEE	Behandlungsgruppen			
	Ribociclib + ET (N = 1.424)		ET (N = 1.420)	
	Rücklaufquote		Rücklaufquote	
	N' (%)	n (%)	N' (%)	n (%)
Woche 73	1.411 (99,1)	1.186 (84,1)	1.399 (98,5)	1.121 (80,1)
Woche 85	1.409 (98,9)	1.158 (82,2)	1.392 (98,0)	1.105 (79,4)
Woche 97	1.406 (98,7)	1.149 (81,7)	1.387 (97,7)	1.087 (78,4)
Woche 121	1.393 (97,8)	1.098 (78,8)	1.382 (97,3)	1.062 (76,8)
Woche 145	1.379 (96,8)	1.083 (78,5)	1.369 (96,4)	1.035 (75,6)
Woche 169	1.370 (96,2)	925 (67,5)	1.364 (96,1)	887 (65,0)
Woche 193	1.362 (95,6)	784 (57,6)	1.357 (95,6)	744 (54,8)
Woche 217	1.352 (94,9)	495 (36,6)	1.347 (94,9)	489 (36,3)
Woche 241	1.350 (94,8)	92 (6,8)	1.346 (94,8)	96 (7,1)
Woche 265	1.350 (94,8)	6 (0,4)	1.345 (94,7)	4 (0,3)

ET: endokrine Therapie (Anastrozol/Letrozol, ggf. in Kombination mit Goserelin); n (%): Anzahl (Anteil) der Patientinnen mit Ereignis; N' (%): Anzahl (Anteil) der Patientinnen, die bis zur jeweiligen Visite nicht verstorben sind; N: Anzahl der Patientinnen gesamt

Patientinnen mit gültigem Fragebogen (d. h. mindestens ein [Sub-]Score vorhanden) bei der jeweiligen Visite. Eine Patientin gilt zum Zeitpunkt der Visite als nicht verstorben, wenn während der Studie kein Todesfall dokumentiert wurde, oder wenn bei der Visite eine Rückmeldung für diesen PRO vorliegt, oder falls die Patientin verstorben ist und das Sterbedatum nach dem Datum der geplanten Visite liegt.

Die Prozentangaben der Rücklaufquoten beziehen sich auf N' pro Gruppe. Für N' beziehen sich die Prozentangaben auf N pro Gruppe.

Tabelle 4-64: Rücklaufquoten (Subpopulation prämenopausale Frauen) zum Endpunkt „Krankheitssymptomatik (HADS)“

NATALEE	Behandlungsgruppen			
	Ribociclib + ET (N = 1.115)		ET (N = 1.123)	
	Rücklaufquote		Rücklaufquote	
	N' (%)	n (%)	N' (%)	n (%)
Baseline	1.115 (100,0)	1.077 (96,6)	1.123 (100,0)	1.077 (95,9)
Woche 13	1.115 (100,0)	1.020 (91,5)	1.123 (100,0)	959 (85,4)
Woche 25	1.114 (99,9)	979 (87,9)	1.122 (99,9)	932 (83,1)
Woche 37	1.112 (99,7)	989 (88,9)	1.122 (99,9)	918 (81,8)
Woche 49	1.112 (99,7)	978 (87,9)	1.121 (99,8)	933 (83,2)
Woche 61	1.109 (99,5)	969 (87,4)	1.119 (99,6)	915 (81,8)
Woche 73	1.107 (99,3)	950 (85,8)	1.118 (99,6)	909 (81,3)

NATALEE	Behandlungsgruppen			
	Ribociclib + ET (N = 1.115)		ET (N = 1.123)	
	N' (%)	Rücklaufquote n (%)	N' (%)	Rücklaufquote n (%)
Woche 85	1.106 (99,2)	945 (85,4)	1.117 (99,5)	885 (79,2)
Woche 97	1.103 (98,9)	944 (85,6)	1.114 (99,2)	867 (77,8)
Woche 121	1.098 (98,5)	909 (82,8)	1.108 (98,7)	851 (76,8)
Woche 145	1.094 (98,1)	911 (83,3)	1.096 (97,6)	815 (74,4)
Woche 169	1.087 (97,5)	739 (68,0)	1.085 (96,6)	689 (63,5)
Woche 193	1.085 (97,3)	616 (56,8)	1.081 (96,3)	576 (53,3)
Woche 217	1.084 (97,2)	350 (32,3)	1.078 (96,0)	331 (30,7)
Woche 241	1.084 (97,2)	59 (5,4)	1.077 (95,9)	53 (4,9)
Woche 265	1.084 (97,2)	2 (0,2)	1.077 (95,9)	1 (0,1)

ET: endokrine Therapie (Anastrozol/Letrozol, ggf. in Kombination mit Goserelin); n (%): Anzahl (Anteil) der Patientinnen mit Ereignis; N' (%): Anzahl (Anteil) der Patientinnen, die bis zur jeweiligen Visite nicht verstorben sind; N: Anzahl der Patientinnen gesamt

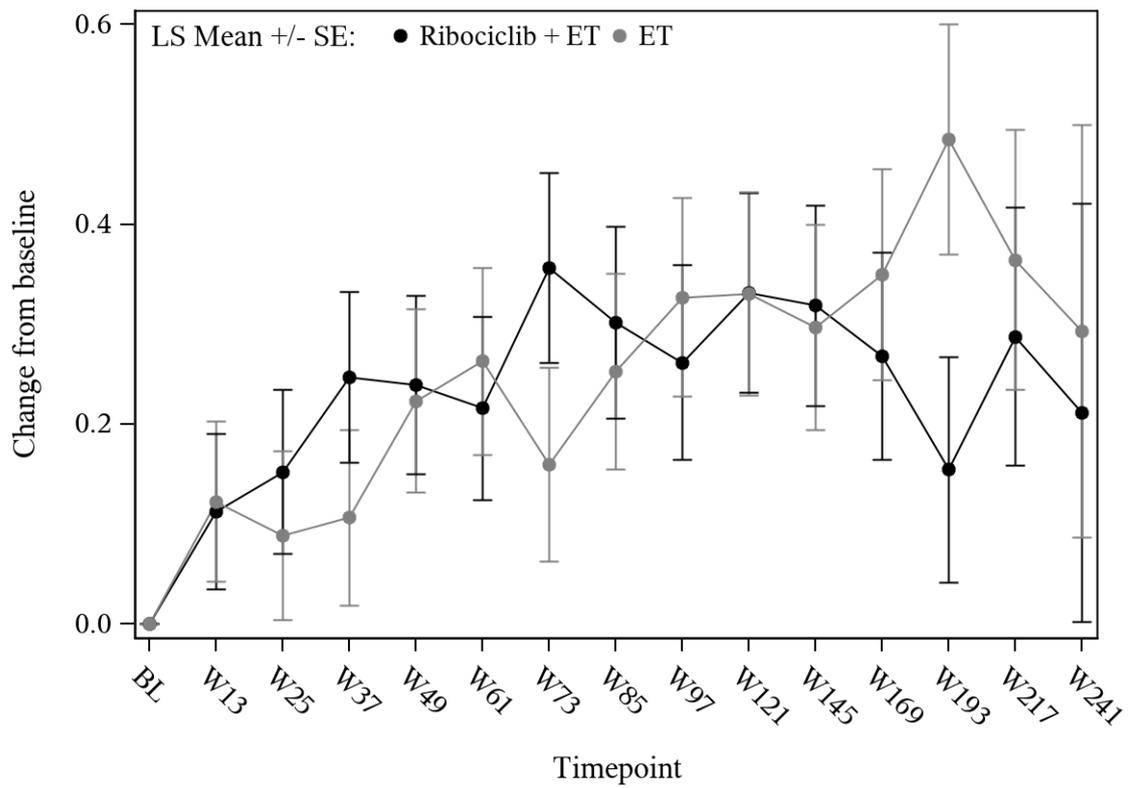
Patientinnen mit gültigem Fragebogen (d. h. mindestens ein [Sub-]Score vorhanden) bei der jeweiligen Visite. Eine Patientin gilt zum Zeitpunkt der Visite als nicht verstorben, wenn während der Studie kein Todesfall dokumentiert wurde, oder wenn bei der Visite eine Rückmeldung für diesen PRO vorliegt, oder falls die Patientin verstorben ist und das Sterbedatum nach dem Datum der geplanten Visite liegt.

Die Prozentangaben der Rücklaufquoten beziehen sich auf N' pro Gruppe. Für N' beziehen sich die Prozentangaben auf N pro Gruppe.

Tabelle 4-65: Ergebnisse für „Krankheitssymptomatik (HADS) – Veränderung zur Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

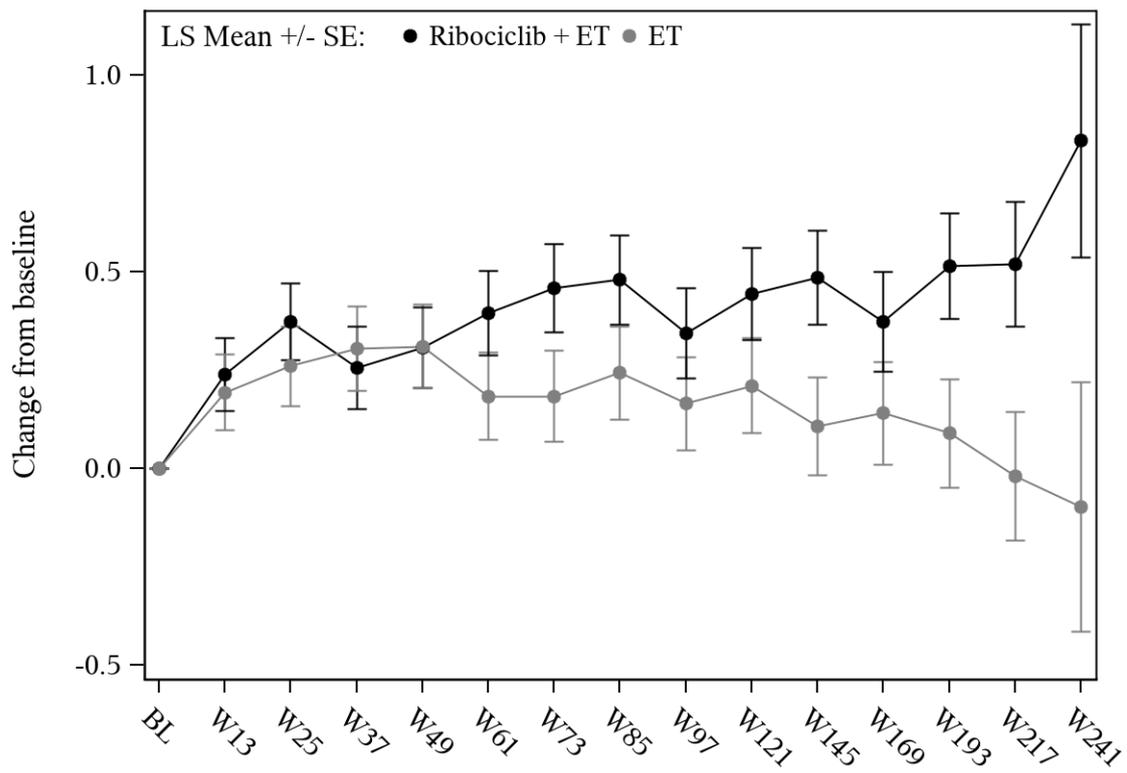
NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich			
	Ribociclib + ET	ET	Parameter	Schätzer	[95%-KI]	p-Wert
HADS – Angst						
Postmenopausal	N = 1.424	N = 1.420				
N'	1.315	1.257				
Adjustierter Mittelwert (SE)	0,25 (0,08)	0,26 (0,08)	Differenz	-0,01	[-0,23; 0,20]	0,892
			Hedges' g	-0,01	[-0,08; 0,07]	
Prämenopausal	N = 1.115	N = 1.123				
N'	1.046	991				
Adjustierter Mittelwert (SE)	0,43 (0,09)	0,16 (0,10)	Differenz	0,27	[0,01; 0,53]	0,043
			Hedges' g	0,09	[0,00; 0,18]	
HADS – Depression						
Postmenopausal	N = 1.424	N = 1.420				

NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich			
	Ribociclib + ET	ET	Parameter	Schätzer	[95%-KI]	p-Wert
N'	1.313	1.257				
Adjustierter Mittelwert (SE)	0,77 (0,07)	0,73 (0,07)	Differenz	0,04	[-0,16; 0,24]	0,677
			Hedges' g	0,02	[-0,06; 0,09]	
Prämenopausal	N = 1.115	N = 1.123				
N'	1.045	991				
Adjustierter Mittelwert (SE)	0,93 (0,08)	0,65 (0,09)	Differenz	0,29	[0,05; 0,52]	0,018
			Hedges' g	0,10	[0,02; 0,19]	
<p>ET: endokrine Therapie (Anastrozol/Letrozol, ggf. in Kombination mit Goserelin); HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; KI: Konfidenzintervall; N': Anzahl der Patientinnen in der Analyse; N: Anzahl der Patientinnen gesamt; SE: Standardfehler (standard error)</p> <p>Analysemethoden: Adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert und Differenz ermittelt anhand eines MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix: Veränderung gegenüber Baseline = Behandlung + Visite + Behandlung * Visite + Baseline-Wert + AJCC Anatomisches Stadium + vorherige neo-/adjuvante Chemotherapie + Region ET bildete die Referenzgruppe für den Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen. Falls das Modell für einen Parameter nicht konvergierte, wurde die Kovarianzstruktur sukzessive vereinfacht (Reihenfolge Toeplitz, autoregressive Struktur erster Ordnung, Compound-Symmetry). Patientinnen mit einem auswertbaren Baseline-Score und mindestens einem auswertbaren Post-Baseline-Score wurden in die Analyse einbezogen. Alle erhobenen Daten wurden in die Analyse einbezogen, einschließlich der Bewertungen zur Bestätigung des ersten Rezidivs und danach, solange es in jeder Behandlungsgruppe mindestens 50 Patientinnen zum Zeitpunkt der Visite gab.</p>						



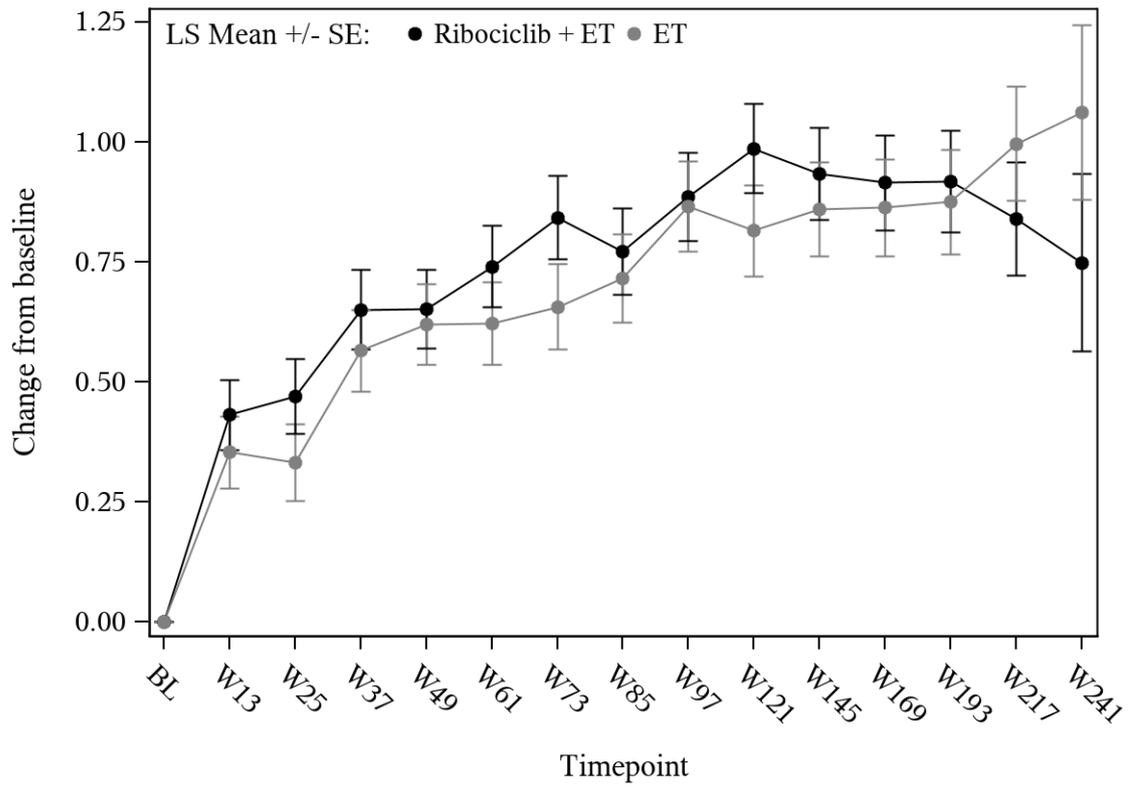
Ribociclib + ET	1315	1232	1189	1190	1167	1153	1144	1118	1106	1059	1044	890	754	475	92
ET	1257	1169	1124	1121	1121	1095	1091	1078	1058	1030	1006	861	724	477	96

Abbildung 32: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (HADS – Angstzustände)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen)



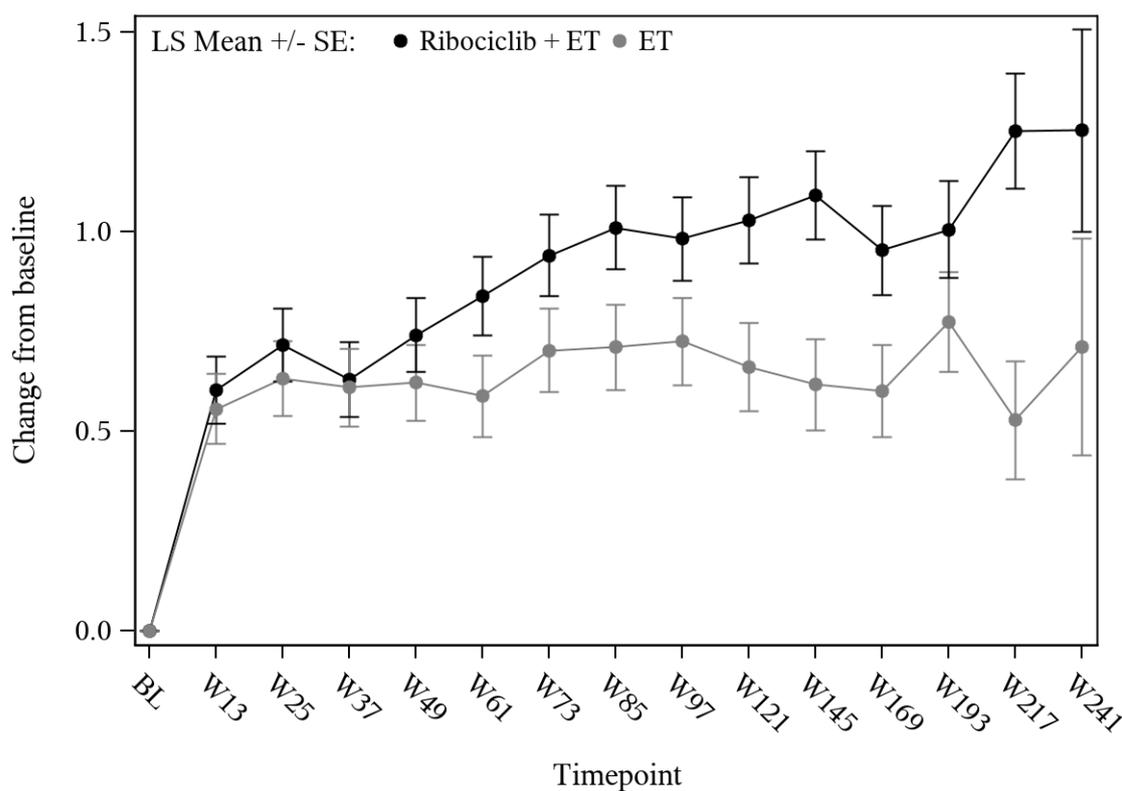
Ribociclib + ET	1046	992	952	961	949	939	921	916	913	884	881	715	601	340	58
ET	991	933	905	890	903	886	879	860	839	825	795	668	556	317	50

Abbildung 33: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (HADS – Angstzustände)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen)



Ribociclib + ET	1313	1229	1188	1186	1164	1151	1144	1114	1105	1058	1040	889	752	474	92
ET	1257	1168	1120	1118	1119	1092	1093	1076	1057	1030	1003	863	724	477	96

Abbildung 34: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (HADS – Depression)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen)



Ribociclib + ET	1045	991	952	962	951	939	921	918	913	882	880	716	601	341	58
ET	991	933	904	889	901	884	879	859	838	825	795	668	556	317	50

Abbildung 35: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (HADS – Depression)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen)

Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden in Tabelle 4-65 nur die adjustierten Mittelwerte des Gesamteffekts mit zugehörigem Standardfehler sowie die adjustierte Mittelwertdifferenz des Gesamteffekts gezeigt. Mittelwerte je Visite mit zugehörigen Standardabweichungen sowie adjustierte Mittelwerte und Mittelwertdifferenzen je Visite für die postmenopausalen sowie prämenopausalen Patientinnen können den Anhängen 1 und 2 zu Modul 4 und Abbildung 32 bis Abbildung 35 entnommen werden.

In der postmenopausalen Subpopulation wurde weder für die Skala „HADS – Angst“ noch für die Skala „HADS – Depression“ ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen festgestellt.

In der prämenopausalen Subpopulation ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten des Interventionsarms in den Skalen „HADS – Angst“ (Mittelwertdifferenz = 0,27; 95%-KI [0,01; 0,53]; $p = 0,043$) und „HADS – Depression“ (Mittelwertdifferenz = 0,29; 95%-KI [0,05; 0,52]; $p = 0,018$). Eine klinische Relevanz der beobachteten Effekte lässt sich jedoch nicht ableiten, da die Irrelevanzschwelle für keine der Skalen überschritten wurde (Hedges' g [95%-KI]: „HADS – Angst“ 0,09 [0,00; 0,18]; „HADS – Depression“ 0,10 [0,02; 0,19]).

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

Da nur eine RCT in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Die Ergebnisse können auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da überwiegend weiße Patientinnen (78 % der Subpopulation postmenopausale Frauen und 68 % der prämenopausalen Frauen) eingeschlossen wurden und die Mehrzahl der Patientinnen in Zentren in Europa und Nordamerika/Australien behandelt wurden (Tabelle 4-23, Tabelle 4-24, Tabelle 4-136), d. h. in Ländern, in denen die medizinischen Versorgungsstandards hoch und mit denen in Deutschland weitestgehend vergleichbar sind.

4.3.1.3.1.7 Gesundheitszustand anhand des EQ-5D-5L VAS – RCT

Tabelle 4-66: Operationalisierung von „Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)“

Studie	Operationalisierung
NATALEE	<p>Die Erhebung des Gesundheitszustandes erfolgte mit Hilfe des Fragebogens EQ-5D-5L. Hierbei handelt es sich um ein validiertes, patientenberichtetes, indikationsübergreifendes Instrument bestehend aus einem deskriptiven System und einer visuellen Analogskala.</p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung wird ausschließlich die visuelle Analogskala herangezogen. Diese umfasst einen Wertebereich von 0 („schlechteste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können“) bis 100 („beste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können“). Durch Einzeichnen einer Markierung kann die Patientin ihren tagesaktuellen Gesundheitszustand bewerten.</p> <p>Die Auswertung erfolgt unter Verwendung eines gemischten linearen Modells (mixed model for repeated measures, MMRM) und schließt gemäß dem ITT-Grundsatz sowohl on- als auch off-treatment-Daten ein, wobei die nach einem iDFS-Ereignis erhobenen Werte jeweils regulären Visiten zugeordnet werden. In der Analyse werden alle Zeitpunkte berücksichtigt, zu denen für mindestens 50 Patientinnen je Behandlungsarm Messungen vorlagen. Eine über das MMRM hinausgehende Imputation fehlender Werte erfolgt nicht.</p> <p>Berichtet werden die adjustierten Mittelwertdifferenzen zwischen den Behandlungsarmen über den gesamten Zeitraum inklusive dem 95%-Konfidenzintervall sowie die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) mit dem zugehörigen Konfidenzintervall. Die adjustierten Mittelwerte mit den zugehörigen Standardfehlern zu allen Zeitpunkten werden grafisch dargestellt.</p> <p>In den Anhängen 1 und 2 zu Modul 4 werden zusätzlich die Mittelwerte mit den zugehörigen Standardabweichungen pro Studienarm zu Studienbeginn und zu allen Zeitpunkten sowie die adjustierten Mittelwerte mit den zugehörigen Standardfehlern tabellarisch dargestellt, außerdem die adjustierten Mittelwertdifferenzen zwischen den Behandlungsarmen sowie Hedges' g zu allen Zeitpunkten.</p> <p>Alle Analysen basieren auf dem FAS (Full Analysis Set). Die Analyse erfolgt basierend auf dem Datenschnitt vom 29.04.2024.</p>

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

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

Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

EQ-5D-5L VAS: visuelle Analogskala des European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level; ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wird als hoch eingestuft, da der Endpunkterheber (Patientin, da patientenberichteter Endpunkt) nicht verblindet war und die Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts bei einem offenen Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung durch den Endpunkterheber nicht ausgeschlossen werden kann. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Es liegen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) als hoch eingestuft.

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

Tabelle 4-68: Rücklaufquoten (Subpopulation postmenopausale Frauen) zum Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)“

NATALEE	Behandlungsgruppen			
	Ribociclib + ET (N = 1.424)		ET (N = 1.420)	
	Rücklaufquote		Rücklaufquote	
	N' (%)	n (%)	N' (%)	n (%)
Baseline	1.424 (100,0)	1.380 (96,9)	1.420 (100,0)	1.371 (96,5)
Woche 13	1.424 (100,0)	1.289 (90,5)	1.420 (100,0)	1.220 (85,9)
Woche 25	1.423 (99,9)	1.238 (87,0)	1.418 (99,9)	1.172 (82,7)
Woche 37	1.420 (99,7)	1.236 (87,0)	1.410 (99,3)	1.153 (81,8)
Woche 49	1.418 (99,6)	1.218 (85,9)	1.408 (99,2)	1.156 (82,1)
Woche 61	1.414 (99,3)	1.203 (85,1)	1.404 (98,9)	1.133 (80,7)

NATALEE	Behandlungsgruppen			
	Ribociclib + ET (N = 1.424)		ET (N = 1.420)	
	Rücklaufquote		Rücklaufquote	
	N' (%)	n (%)	N' (%)	n (%)
Woche 73	1.411 (99,1)	1.189 (84,3)	1.399 (98,5)	1.129 (80,7)
Woche 85	1.409 (98,9)	1.161 (82,4)	1.392 (98,0)	1.110 (79,7)
Woche 97	1.406 (98,7)	1.157 (82,3)	1.387 (97,7)	1.092 (78,7)
Woche 121	1.393 (97,8)	1.110 (79,7)	1.382 (97,3)	1.068 (77,3)
Woche 145	1.379 (96,8)	1.092 (79,2)	1.369 (96,4)	1.032 (75,4)
Woche 169	1.370 (96,2)	936 (68,3)	1.364 (96,1)	894 (65,5)
Woche 193	1.362 (95,6)	787 (57,8)	1.357 (95,6)	746 (55,0)
Woche 217	1.352 (94,9)	493 (36,5)	1.347 (94,9)	491 (36,5)
Woche 241	1.350 (94,8)	90 (6,7)	1.346 (94,8)	95 (7,1)
Woche 265	1.350 (94,8)	6 (0,4)	1.345 (94,7)	3 (0,2)

ET: endokrine Therapie (Anastrozol/Letrozol, ggf. in Kombination mit Goserelin); n (%): Anzahl (Anteil) der Patientinnen mit Ereignis; N' (%): Anzahl (Anteil) der Patientinnen, die bis zur jeweiligen Visite nicht verstorben sind; N: Anzahl der Patientinnen gesamt

Patientinnen mit gültigem Fragebogen (d. h. mindestens ein [Sub-]Score vorhanden) bei der jeweiligen Visite. Eine Patientin gilt zum Zeitpunkt der Visite als nicht verstorben, wenn während der Studie kein Todesfall dokumentiert wurde, oder wenn bei der Visite eine Rückmeldung für diesen PRO vorliegt, oder falls die Patientin verstorben ist und das Sterbedatum nach dem Datum der geplanten Visite liegt.

Die Prozentangaben der Rücklaufquoten beziehen sich auf N' pro Gruppe. Für N' beziehen sich die Prozentangaben auf N pro Gruppe.

Tabelle 4-69: Rücklaufquoten (Subpopulation prämenopausale Frauen) zum Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)“

NATALEE	Behandlungsgruppen			
	Ribociclib + ET (N = 1.115)		ET (N = 1.123)	
	Rücklaufquote		Rücklaufquote	
	N' (%)	n (%)	N' (%)	n (%)
Baseline	1.115 (100,0)	1.083 (97,1)	1.123 (100,0)	1.086 (96,7)
Woche 13	1.115 (100,0)	1.034 (92,7)	1.123 (100,0)	978 (87,1)
Woche 25	1.114 (99,9)	996 (89,4)	1.122 (99,9)	939 (83,7)
Woche 37	1.112 (99,7)	990 (89,0)	1.122 (99,9)	926 (82,5)
Woche 49	1.112 (99,7)	981 (88,2)	1.121 (99,8)	941 (83,9)
Woche 61	1.109 (99,5)	980 (88,4)	1.119 (99,6)	918 (82,0)
Woche 73	1.107 (99,3)	964 (87,1)	1.118 (99,6)	909 (81,3)

NATALEE	Behandlungsgruppen			
	Ribociclib + ET (N = 1.115)		ET (N = 1.123)	
	N' (%)	Rücklaufquote n (%)	N' (%)	Rücklaufquote n (%)
Woche 85	1.106 (99,2)	955 (86,3)	1.117 (99,5)	888 (79,5)
Woche 97	1.103 (98,9)	947 (85,9)	1.114 (99,2)	876 (78,6)
Woche 121	1.098 (98,5)	911 (83,0)	1.108 (98,7)	852 (76,9)
Woche 145	1.094 (98,1)	910 (83,2)	1.096 (97,6)	820 (74,8)
Woche 169	1.087 (97,5)	738 (67,9)	1.085 (96,6)	693 (63,9)
Woche 193	1.085 (97,3)	619 (57,1)	1.081 (96,3)	581 (53,7)
Woche 217	1.084 (97,2)	350 (32,3)	1.078 (96,0)	331 (30,7)
Woche 241	1.084 (97,2)	59 (5,4)	1.077 (95,9)	55 (5,1)
Woche 265	1.084 (97,2)	2 (0,2)	1.077 (95,9)	1 (0,1)

ET: endokrine Therapie (Anastrozol/Letrozol, ggf. in Kombination mit Goserelin); n (%): Anzahl (Anteil) der Patientinnen mit Ereignis; N' (%): Anzahl (Anteil) der Patientinnen, die bis zur jeweiligen Visite nicht verstorben sind; N: Anzahl der Patientinnen gesamt

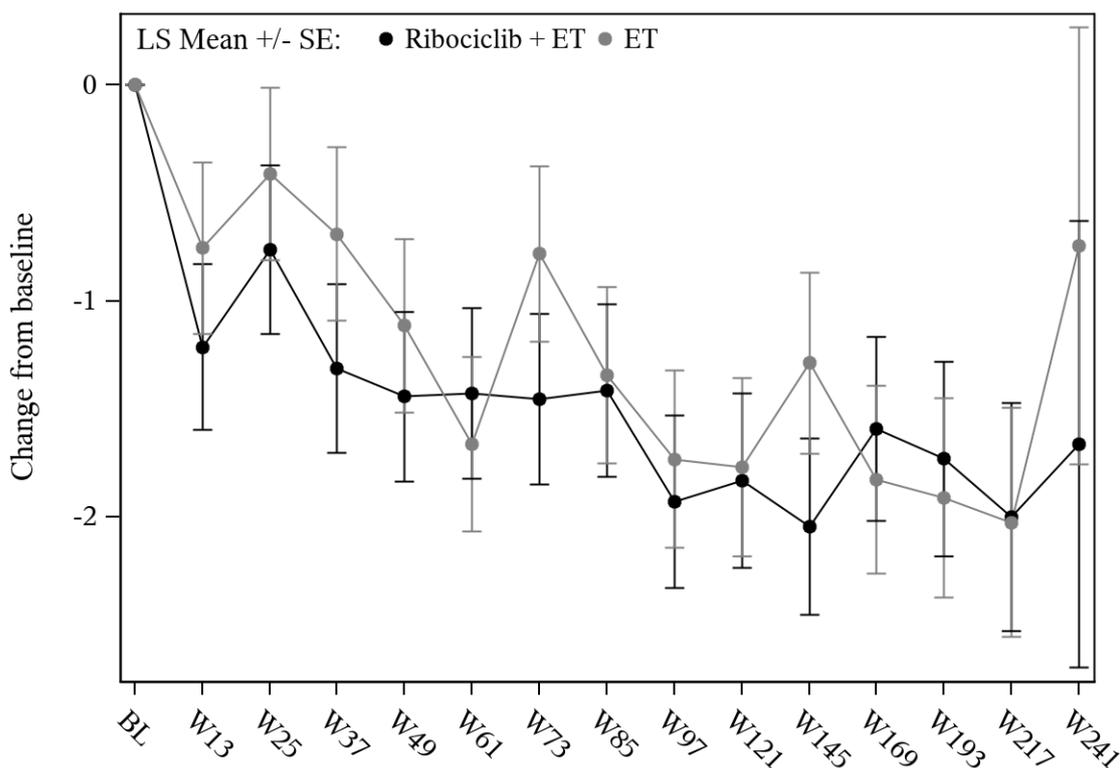
Patientinnen mit gültigem Fragebogen (d. h. mindestens ein [Sub-]Score vorhanden) bei der jeweiligen Visite. Eine Patientin gilt zum Zeitpunkt der Visite als nicht verstorben, wenn während der Studie kein Todesfall dokumentiert wurde, oder wenn bei der Visite eine Rückmeldung für diesen PRO vorliegt, oder falls die Patientin verstorben ist und das Sterbedatum nach dem Datum der geplanten Visite liegt.

Die Prozentangaben der Rücklaufquoten beziehen sich auf N' pro Gruppe. Für N' beziehen sich die Prozentangaben auf N pro Gruppe.

Tabelle 4-70: Ergebnisse für „Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) – Veränderung zur Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

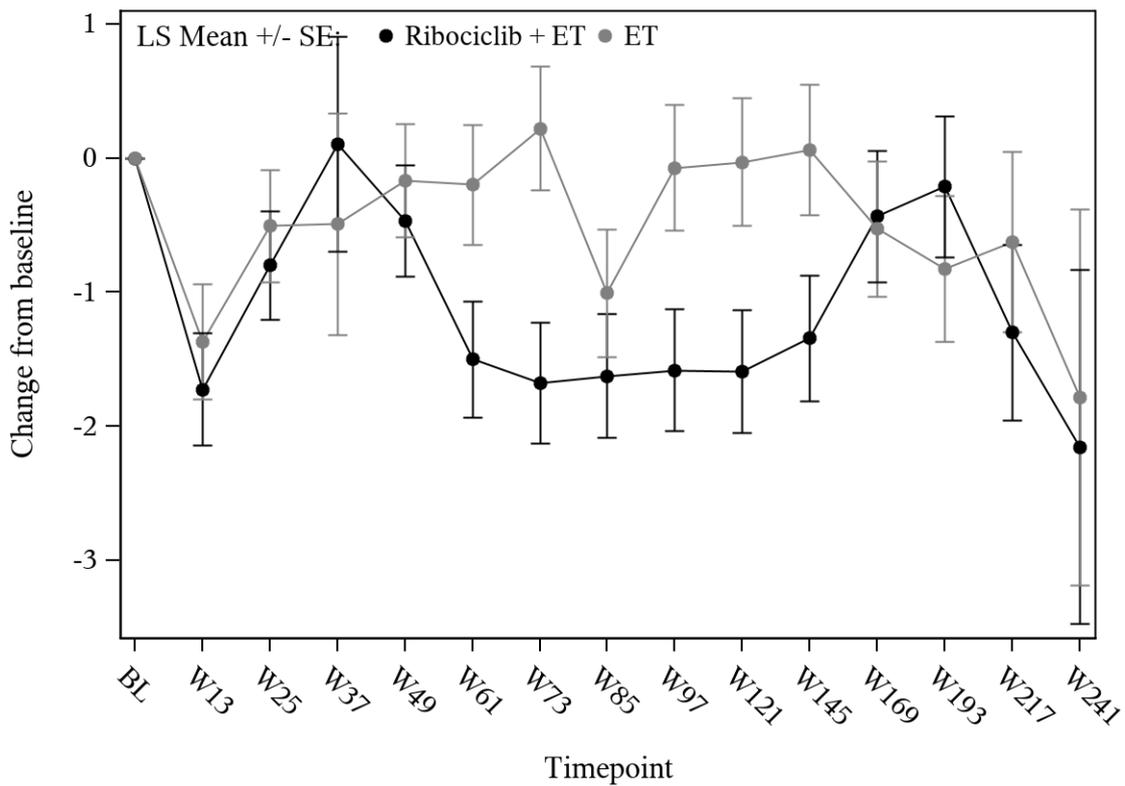
NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich			
	Ribociclib + ET	ET	Parameter	Schätzer	[95%-KI]	p-Wert
Gesundheitszustand						
Postmenopausal	N = 1.424	N = 1.420				
N'	1.323	1.259				
Adjustierter Mittelwert (SE)	-1,56 (0,31)	-1,29 (0,31)	Differenz	-0,27	[-1,13; 0,59]	0,540
			Hedges' g	-0,02	[-0,10; 0,05]	
Prämenopausal	N = 1.115	N = 1.123				
N'	1.051	999				
Adjustierter Mittelwert (SE)	-1,16 (0,37)	-0,52 (0,39)	Differenz	-0,64	[-1,70; 0,41]	0,232
			Hedges' g	-0,05	[-0,14; 0,03]	

NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	Ribociclib + ET	ET	Parameter	Schätzer	[95%-KI]
EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level; ET: endokrine Therapie (Anastrozol/Letrozol, ggf. in Kombination mit Goserelin); KI: Konfidenzintervall; N': Anzahl der Patientinnen in der Analyse; N: Anzahl der Patientinnen gesamt; SE: Standardfehler (standard error); VAS: visuelle Analogskala					
Analysemethoden: Adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert und Differenz ermittelt anhand eines MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix: Veränderung gegenüber Baseline = Behandlung + Visite + Behandlung * Visite + Baseline-Wert + AJCC Anatomisches Stadium + vorherige neo-/adjuvante Chemotherapie + Region ET bildete die Referenzgruppe für den Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen. Falls das Modell für einen Parameter nicht konvergierte, wurde die Kovarianzstruktur sukzessive vereinfacht (Reihenfolge Toeplitz, autoregressive Struktur erster Ordnung, Compound-Symmetry). Patientinnen mit einem auswertbaren Baseline-Score und mindestens einem auswertbaren Post-Baseline-Score wurden in die Analyse einbezogen. Alle erhobenen Daten wurden in die Analyse einbezogen, einschließlich der Bewertungen zur Bestätigung des ersten Rezidivs und danach, solange es in jeder Behandlungsgruppe mindestens 50 Patientinnen zum Zeitpunkt der Visite gab.					



Ribociclib + ET	1323	1254	1208	1200	1184	1168	1154	1124	1121	1078	1060	908	764	477	90
ET	1259	1184	1143	1125	1129	1103	1102	1082	1064	1040	1007	870	728	480	95

Abbildung 36: Verlaufskurve für "Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen)



Ribociclib + ET	1051	1010	974	967	960	956	942	934	925	891	888	721	604	341	57
ET	999	953	915	905	918	895	886	868	856	833	804	678	567	324	52

Abbildung 37: Verlaufskurve für "Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen)

Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden in Tabelle 4-70 nur die adjustierten Mittelwerte des Gesamteffekts mit zugehörigem Standardfehler sowie die adjustierte Mittelwertdifferenz des Gesamteffekts gezeigt. Mittelwerte je Visite mit zugehörigen Standardabweichungen sowie adjustierte Mittelwerte und Mittelwertdifferenzen je Visite für die postmenopausalen sowie prämenopausalen Patientinnen können den Anhängen 1 und 2 zu Modul 4 und Abbildung 36 sowie Abbildung 37 entnommen werden.

Im Hinblick auf den aktuellen Gesundheitszustand erhoben über EQ-5D-5L VAS wurde weder in der postmenopausalen Subpopulation noch in der prämenopausalen Subpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen festgestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum

einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine RCT in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Die Ergebnisse können auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da überwiegend weiße Patientinnen (78 % der Subpopulation postmenopausale Frauen und 68 % der prämenopausalen Frauen) eingeschlossen wurden und die Mehrzahl der Patientinnen in Zentren in Europa und Nordamerika/Australien behandelt wurden (Tabelle 4-23, Tabelle 4-24, Tabelle 4-136), d. h. in Ländern, in denen die medizinischen Versorgungsstandards hoch und mit denen in Deutschland weitestgehend vergleichbar sind.

4.3.1.3.1.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der Skala zur Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 – RCT

Tabelle 4-71: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“

Studie	Operationalisierung
NATALEE	<p>Neben den zuvor beschriebenen Symptomskalen enthält der EORTC QLQ-C30-Fragebogen eine Globalskala (allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität) und fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion), über die die wichtigsten Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben werden.</p> <p>Zur besseren Vergleichbarkeit werden die Zahlenwerte des Fragebogens jeweils in lineare Werte auf einer Skala von 0 bis 100 transformiert. Bei den für die Erfassung der Lebensqualität herangezogenen Global- bzw. Funktionsskalen geben höhere Werte ein höheres Funktionslevel und eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität an.</p> <p>Die Auswertung erfolgt unter Verwendung eines gemischten linearen Modells (mixed model for repeated measures, MMRM) und schließt gemäß dem ITT-Grundsatz sowohl on- als auch off-treatment-Daten ein, wobei die nach einem iDFS-Ereignis erhobenen Werte jeweils regulären Visiten zugeordnet werden. In der Analyse werden alle Zeitpunkte berücksichtigt, zu denen für mindestens 50 Patientinnen je Behandlungsarm Messungen vorlagen. Eine über das MMRM hinausgehende Imputation fehlender Werte erfolgt nicht.</p> <p>Berichtet werden die adjustierten Mittelwertdifferenzen zwischen den Behandlungsarmen über den gesamten Zeitraum inklusive dem 95%-Konfidenzintervall sowie die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) mit dem zugehörigen Konfidenzintervall. Die adjustierten Mittelwerte mit den zugehörigen Standardfehlern zu allen Zeitpunkten werden grafisch dargestellt.</p> <p>In den Anhängen 1 und 2 zu Modul 4 werden zusätzlich die Mittelwerte mit den zugehörigen Standardabweichungen pro Studienarm zu Studienbeginn und zu allen Zeitpunkten sowie die adjustierten Mittelwerte mit den zugehörigen Standardfehlern tabellarisch dargestellt, außerdem die adjustierten Mittelwertdifferenzen zwischen den Behandlungsarmen sowie Hedges' g zu allen Zeitpunkten.</p> <p>Alle Analysen basieren auf dem FAS (Full Analysis Set). Die Analyse erfolgt basierend auf dem Datenschnitt vom 29.04.2024.</p>

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

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

Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NATALEE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wird als hoch eingestuft, da der Endpunkterheber (Patientin, da patientenberichteter Endpunkt) nicht verblindet war und die Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts bei einem offenen Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung durch den Endpunkterheber nicht ausgeschlossen werden kann. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Es liegen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) als hoch eingestuft.

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

Tabelle 4-73: Rücklaufquoten (Subpopulation postmenopausale Frauen) zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“

NATALEE	Behandlungsgruppen			
	Ribociclib + ET (N = 1.424)		ET (N = 1.420)	
	Rücklaufquote		Rücklaufquote	
	N' (%)	n (%)	N' (%)	n (%)
Baseline	1.424 (100,0)	1.387 (97,4)	1.420 (100,0)	1.377 (97,0)
Woche 13	1.424 (100,0)	1.306 (91,7)	1.420 (100,0)	1.235 (87,0)
Woche 25	1.423 (99,9)	1.248 (87,7)	1.419 (99,9)	1.180 (83,2)
Woche 37	1.420 (99,7)	1.251 (88,1)	1.410 (99,3)	1.172 (83,1)
Woche 49	1.418 (99,6)	1.224 (86,3)	1.408 (99,2)	1.169 (83,0)
Woche 61	1.414 (99,3)	1.211 (85,6)	1.404 (98,9)	1.144 (81,5)
Woche 73	1.411 (99,1)	1.202 (85,2)	1.399 (98,5)	1.130 (80,8)
Woche 85	1.409 (98,9)	1.168 (82,9)	1.392 (98,0)	1.114 (80,0)
Woche 97	1.406 (98,7)	1.165 (82,9)	1.387 (97,7)	1.096 (79,0)
Woche 121	1.393 (97,8)	1.116 (80,1)	1.382 (97,3)	1.074 (77,7)
Woche 145	1.379 (96,8)	1.100 (79,8)	1.369 (96,4)	1.039 (75,9)
Woche 169	1.370 (96,2)	939 (68,5)	1.364 (96,1)	893 (65,5)
Woche 193	1.362 (95,6)	791 (58,1)	1.357 (95,6)	750 (55,3)
Woche 217	1.352 (94,9)	497 (36,8)	1.347 (94,9)	494 (36,7)
Woche 241	1.350 (94,8)	93 (6,9)	1.346 (94,8)	96 (7,1)
Woche 265	1.350 (94,8)	6 (0,4)	1.345 (94,7)	4 (0,3)

ET: endokrine Therapie (Anastrozol/Letrozol, ggf. in Kombination mit Goserelin); n (%): Anzahl (Anteil) der Patientinnen mit Ereignis; N' (%): Anzahl (Anteil) der Patientinnen, die bis zur jeweiligen Visite nicht verstorben sind; N: Anzahl der Patientinnen gesamt

Patientinnen mit gültigem Fragebogen (d. h. mindestens ein [Sub-]Score vorhanden) bei der jeweiligen Visite. Eine Patientin gilt zum Zeitpunkt der Visite als nicht verstorben, wenn während der Studie kein Todesfall dokumentiert wurde, oder wenn bei der Visite eine Rückmeldung für diesen PRO vorliegt, oder falls die Patientin verstorben ist und das Sterbedatum nach dem Datum der geplanten Visite liegt.

Die Prozentangaben der Rücklaufquoten beziehen sich auf N' pro Gruppe. Für N' beziehen sich die Prozentangaben auf N pro Gruppe.

Tabelle 4-74: Rücklaufquoten (Subpopulation prämenopausale Frauen) zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“

NATALEE	Behandlungsgruppen			
	Ribociclib + ET (N = 1.115)		ET (N = 1.123)	
	Rücklaufquote		Rücklaufquote	
	N' (%)	n (%)	N' (%)	n (%)
Baseline	1.115 (100,0)	1.092 (97,9)	1.123 (100,0)	1.091 (97,2)
Woche 13	1.115 (100,0)	1.046 (93,8)	1.123 (100,0)	987 (87,9)
Woche 25	1.114 (99,9)	999 (89,7)	1.122 (99,9)	942 (84,0)
Woche 37	1.112 (99,7)	1.004 (90,3)	1.122 (99,9)	933 (83,2)
Woche 49	1.112 (99,7)	988 (88,8)	1.121 (99,8)	943 (84,1)
Woche 61	1.109 (99,5)	982 (88,5)	1.119 (99,6)	925 (82,7)
Woche 73	1.107 (99,3)	975 (88,1)	1.118 (99,6)	915 (81,8)
Woche 85	1.106 (99,2)	960 (86,8)	1.117 (99,5)	892 (79,9)
Woche 97	1.103 (98,9)	952 (86,3)	1.114 (99,2)	879 (78,9)
Woche 121	1.098 (98,5)	919 (83,7)	1.108 (98,7)	858 (77,4)
Woche 145	1.094 (98,1)	918 (83,9)	1.096 (97,6)	825 (75,3)
Woche 169	1.087 (97,5)	740 (68,1)	1.085 (96,6)	696 (64,1)
Woche 193	1.085 (97,3)	620 (57,1)	1.081 (96,3)	581 (53,7)
Woche 217	1.084 (97,2)	353 (32,6)	1.078 (96,0)	331 (30,7)
Woche 241	1.084 (97,2)	59 (5,4)	1.077 (95,9)	54 (5,0)
Woche 265	1.084 (97,2)	2 (0,2)	1.077 (95,9)	1 (0,1)

ET: endokrine Therapie (Anastrozol/Letrozol, ggf. in Kombination mit Goserelin); n (%): Anzahl (Anteil) der Patientinnen mit Ereignis; N' (%): Anzahl (Anteil) der Patientinnen, die bis zur jeweiligen Visite nicht verstorben sind; N: Anzahl der Patientinnen gesamt

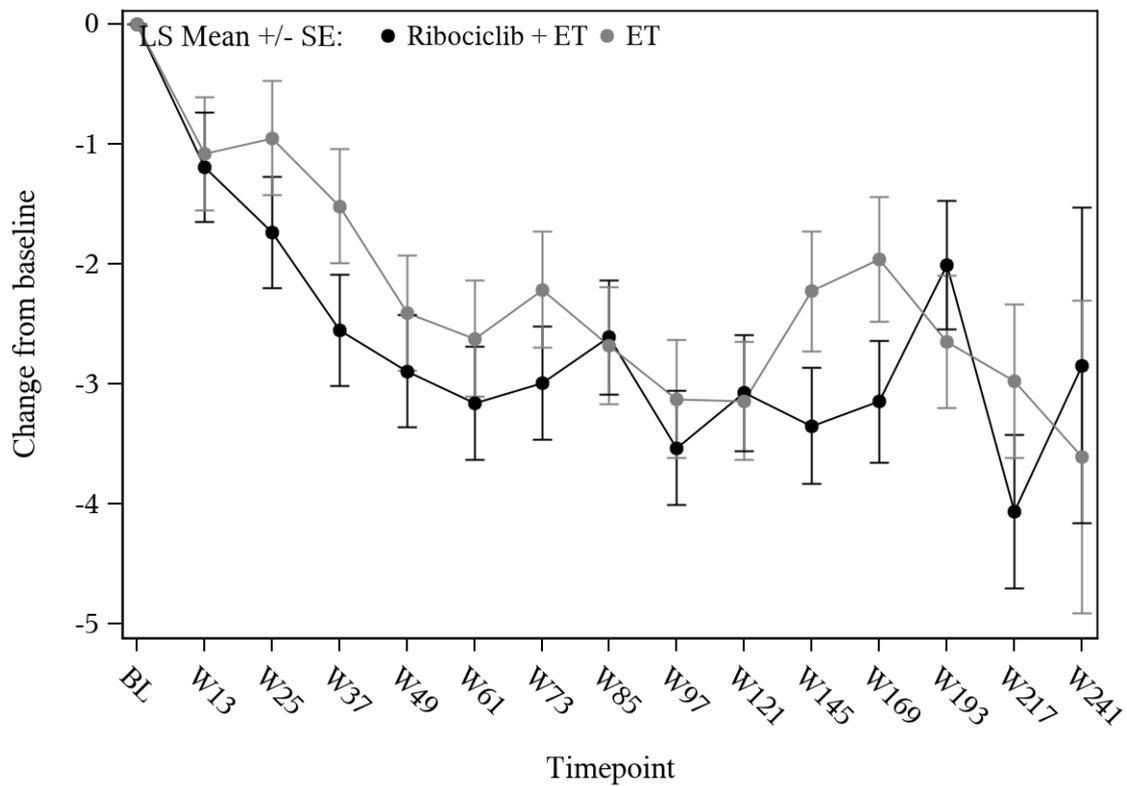
Patientinnen mit gültigem Fragebogen (d. h. mindestens ein [Sub-]Score vorhanden) bei der jeweiligen Visite. Eine Patientin gilt zum Zeitpunkt der Visite als nicht verstorben, wenn während der Studie kein Todesfall dokumentiert wurde, oder wenn bei der Visite eine Rückmeldung für diesen PRO vorliegt, oder falls die Patientin verstorben ist und das Sterbedatum nach dem Datum der geplanten Visite liegt.

Die Prozentangaben der Rücklaufquoten beziehen sich auf N' pro Gruppe. Für N' beziehen sich die Prozentangaben auf N pro Gruppe.

Tabelle 4-75: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) – Veränderung zur Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

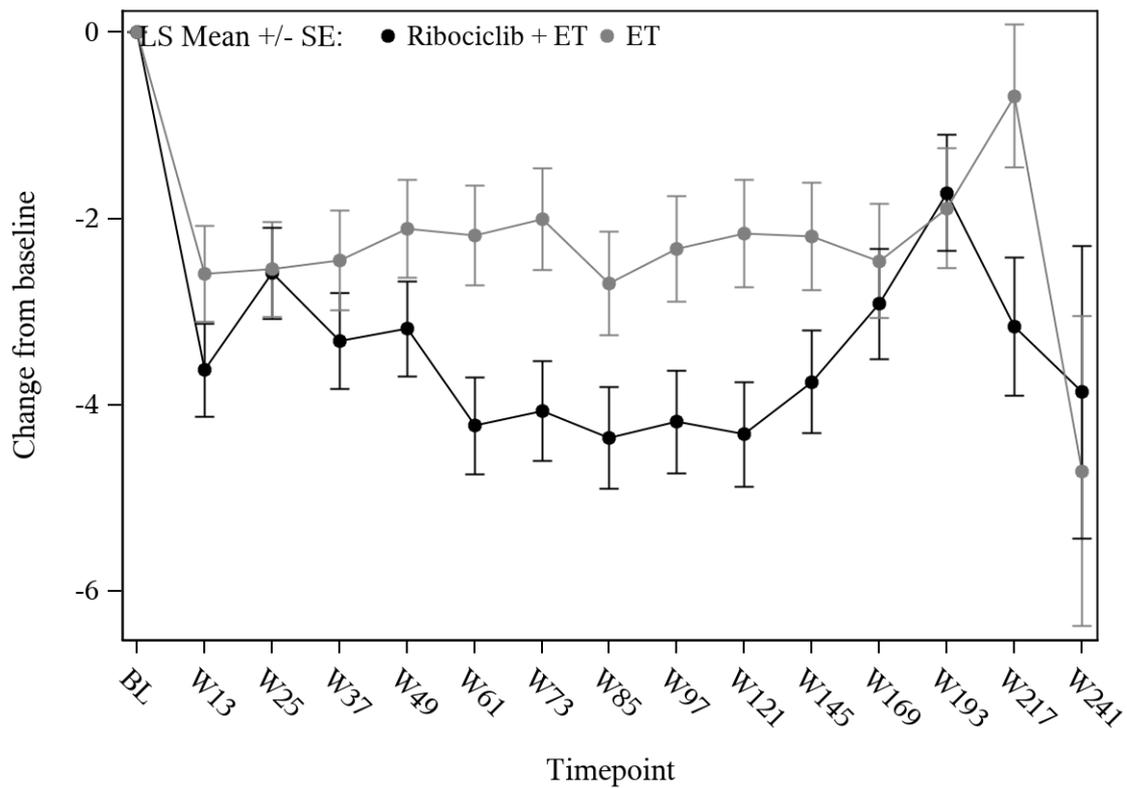
NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich			
	Ribociclib + ET	ET	Parameter	Schätzer	[95%-KI]	p-Wert
QLQ-C30 – allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität						
Postmenopausal	N = 1.424	N = 1.420				
N'	1.322	1.258				
Adjustierter Mittelwert (SE)	-2,80 (0,35)	-2,37 (0,35)	Differenz	-0,43	[-1,40; 0,54]	0,388
			Hedges' g	-0,03	[-0,11; 0,04]	
Prämenopausal	N = 1.115	N = 1.123				
N'	1.056	1.003				
Adjustierter Mittelwert (SE)	-3,52 (0,41)	-2,36 (0,42)	Differenz	-1,16	[-2,31; -0,02]	0,047
			Hedges' g	-0,09	[-0,17; -0,00]	
QLQ-C30 – Körperliche Funktion						
Postmenopausal	N = 1.424	N = 1.420				
N'	1.326	1.264				
Adjustierter Mittelwert (SE)	-2,15 (0,33)	-2,80 (0,33)	Differenz	0,64	[-0,27; 1,56]	0,168
			Hedges' g	0,05	[-0,02; 0,13]	
Prämenopausal	N = 1.115	N = 1.123				
N'	1.060	1.003				
Adjustierter Mittelwert (SE)	-1,51 (0,33)	-0,28 (0,34)	Differenz	-1,22	[-2,15; -0,30]	0,010
			Hedges' g	-0,11	[-0,20; -0,03]	
QLQ-C30 – Rollenfunktion						
Postmenopausal	N = 1.424	N = 1.420				
N'	1.325	1.264				
Adjustierter Mittelwert (SE)	-2,96 (0,43)	-3,54 (0,44)	Differenz	0,57	[-0,63; 1,78]	0,353
			Hedges' g	0,04	[-0,04; 0,11]	
Prämenopausal	N = 1.115	N = 1.123				
N'	1.059	1.004				
Adjustierter Mittelwert (SE)	-2,89 (0,50)	-1,25 (0,52)	Differenz	-1,64	[-3,06; -0,22]	0,023
			Hedges' g	-0,10	[-0,19; -0,01]	
QLQ-C30 – Emotionale Funktion						
Postmenopausal	N = 1.424	N = 1.420				
N'	1.323	1.259				
Adjustierter Mittelwert (SE)	-2,82 (0,40)	-3,80 (0,41)	Differenz	0,98	[-0,14; 2,10]	0,088
			Hedges' g	0,07	[-0,01; 0,14]	
Prämenopausal	N = 1.115	N = 1.123				
N'	1.056	1.003				

NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich			
	Ribociclib + ET	ET	Parameter	Schätzer	[95%-KI]	p-Wert
Adjustierter Mittelwert (SE)	-5,84 (0,49)	-5,36 (0,50)	Differenz	-0,48	[-1,85; 0,89]	0,494
			Hedges' g	-0,03	[-0,12; 0,06]	
QLQ-C30 – Kognitive Funktion						
Postmenopausal	N = 1.424	N = 1.420				
N'	1.322	1.260				
Adjustierter Mittelwert (SE)	-4,51 (0,40)	-5,14 (0,41)	Differenz	0,62	[-0,50; 1,75]	0,278
			Hedges' g	0,04	[-0,03; 0,12]	
Prämenopausal	N = 1.115	N = 1.123				
N'	1.056	1.003				
Adjustierter Mittelwert (SE)	-6,24 (0,51)	-5,18 (0,53)	Differenz	-1,05	[-2,49; 0,38]	0,150
			Hedges' g	-0,06	[-0,15; 0,02]	
QLQ-C30 – Soziale Funktion						
Postmenopausal	N = 1.424	N = 1.420				
N'	1.323	1.259				
Adjustierter Mittelwert (SE)	0,41 (0,30)	0,46 (0,31)	Differenz	-0,05	[-0,90; 0,80]	0,911
			Hedges' g	-0,00	[-0,08; 0,07]	
Prämenopausal	N = 1.115	N = 1.123				
N'	1.056	1.002				
Adjustierter Mittelwert (SE)	-0,20 (0,51)	1,88 (0,53)	Differenz	-2,08	[-3,52; -0,64]	0,005
			Hedges' g	-0,12	[-0,21; -0,04]	
<p>ET: endokrine Therapie (Anastrozol/Letrozol, ggf. in Kombination mit Goserelin); KI: Konfidenzintervall; N': Anzahl der Patientinnen in der Analyse; N: Anzahl der Patientinnen gesamt; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; SE: Standardfehler (standard error)</p> <p>Analysemethoden: Adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert und Differenz ermittelt anhand eines MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix: Veränderung gegenüber Baseline = Behandlung + Visite + Behandlung * Visite + Baseline-Wert + AJCC Anatomisches Stadium + vorherige neo-/adjuvante Chemotherapie + Region ET bildete die Referenzgruppe für den Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen. Falls das Modell für einen Parameter nicht konvergierte, wurde die Kovarianzstruktur sukzessive vereinfacht (Reihenfolge Toeplitz, autoregressive Struktur erster Ordnung, Compound-Symmetry). Patientinnen mit einem auswertbaren Baseline-Score und mindestens einem auswertbaren Post-Baseline-Score wurden in die Analyse einbezogen. Alle erhobenen Daten wurden in die Analyse einbezogen, einschließlich der Bewertungen zur Bestätigung des ersten Rezidivs und danach, solange es in jeder Behandlungsgruppe mindestens 50 Patientinnen zum Zeitpunkt der Visite gab.</p>						



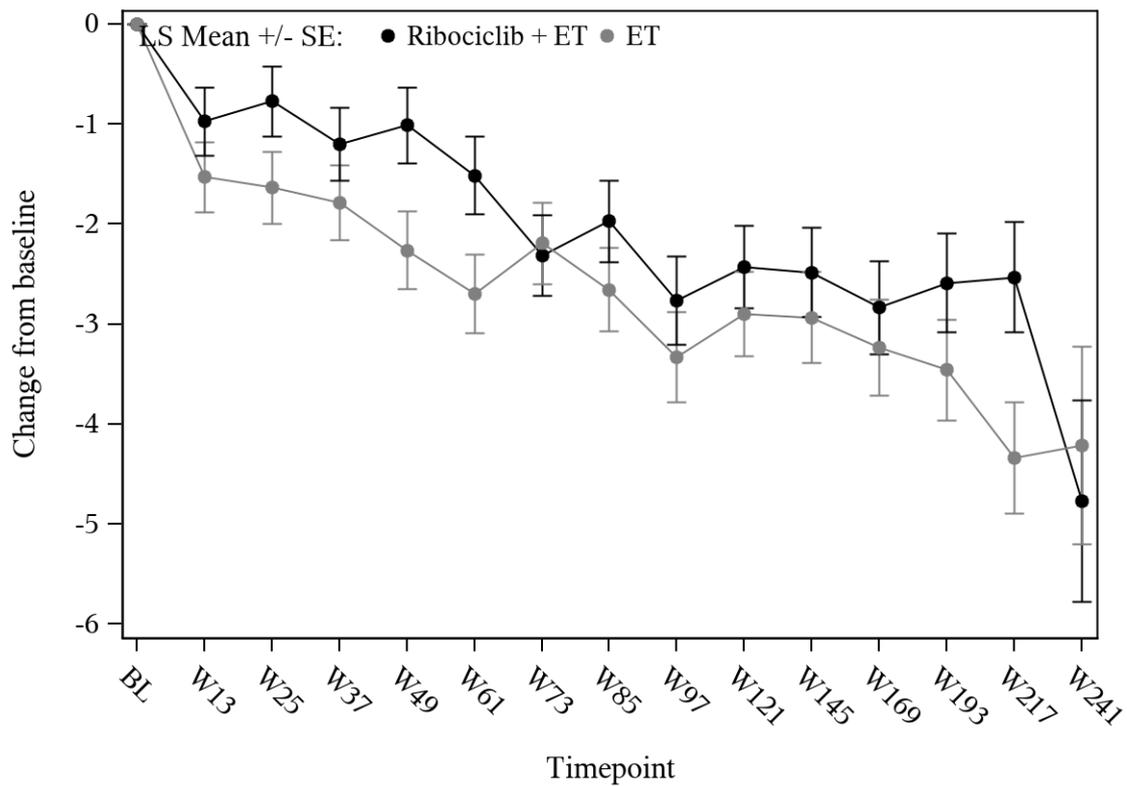
Ribociclib + ET	1322	1262	1215	1212	1183	1166	1163	1128	1124	1078	1060	906	763	478	91
ET	1258	1195	1145	1135	1134	1107	1103	1080	1062	1040	1006	865	729	479	93

Abbildung 38: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen)



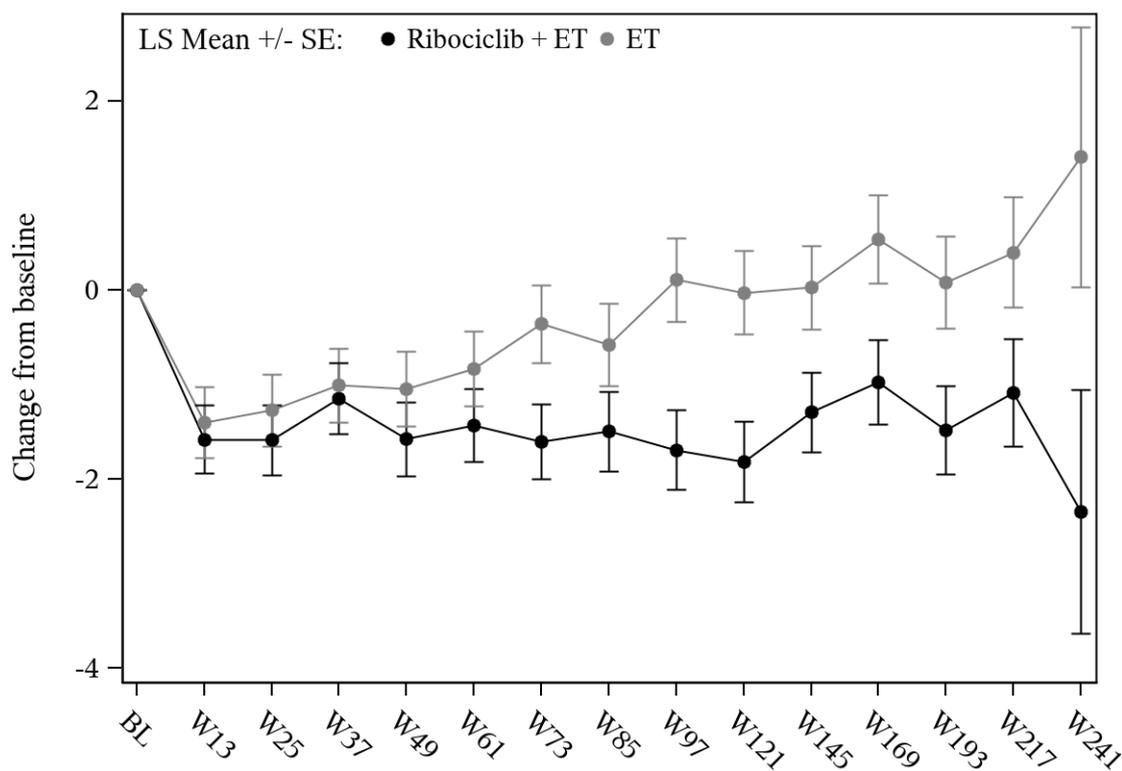
Ribociclib + ET	1056	1025	976	982	967	961	953	938	928	897	896	725	606	344	58
ET	1003	956	916	907	915	901	892	869	856	838	808	679	567	323	52

Abbildung 39: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen)



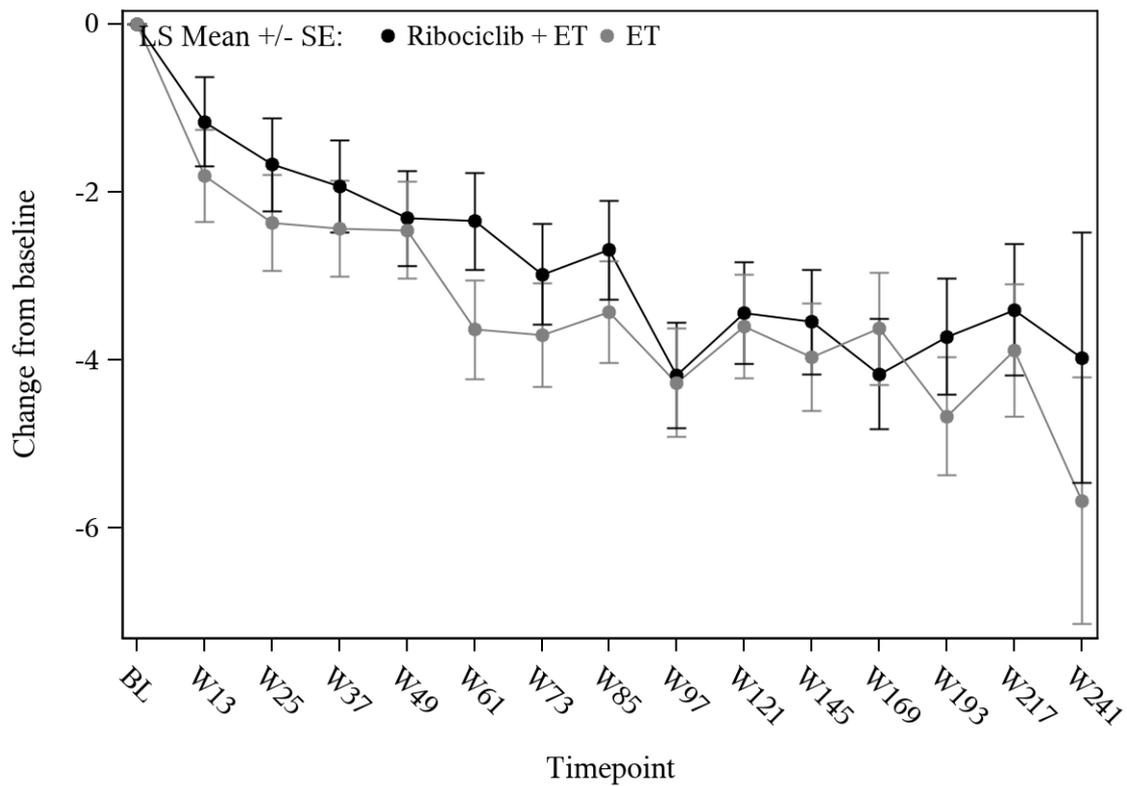
Ribociclib + ET	1326	1270	1217	1213	1187	1174	1167	1128	1127	1080	1067	908	766	478	91
ET	1264	1201	1155	1144	1145	1114	1105	1088	1069	1045	1013	872	736	480	96

Abbildung 40: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – körperliche Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen)



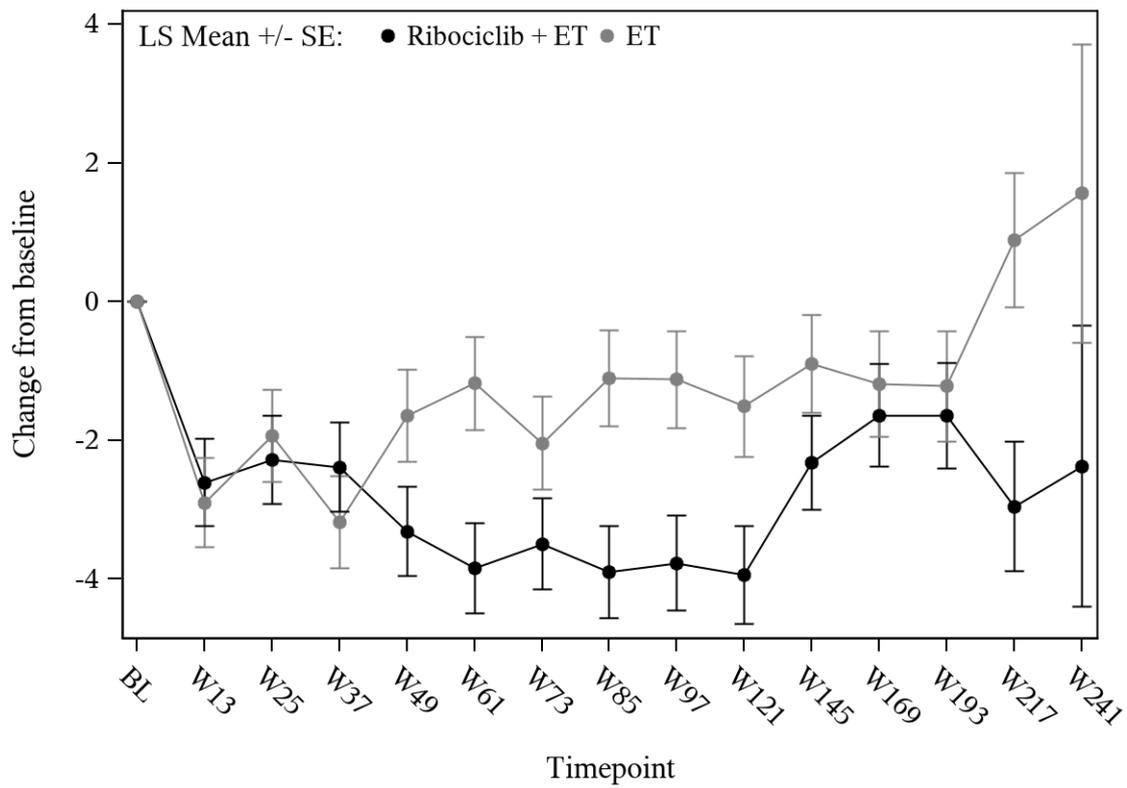
Ribociclib + ET	1060	1029	982	987	974	966	957	944	935	904	900	728	611	344	58
ET	1003	963	922	912	923	904	893	869	859	841	810	681	565	323	51

Abbildung 41: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – körperliche Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen)



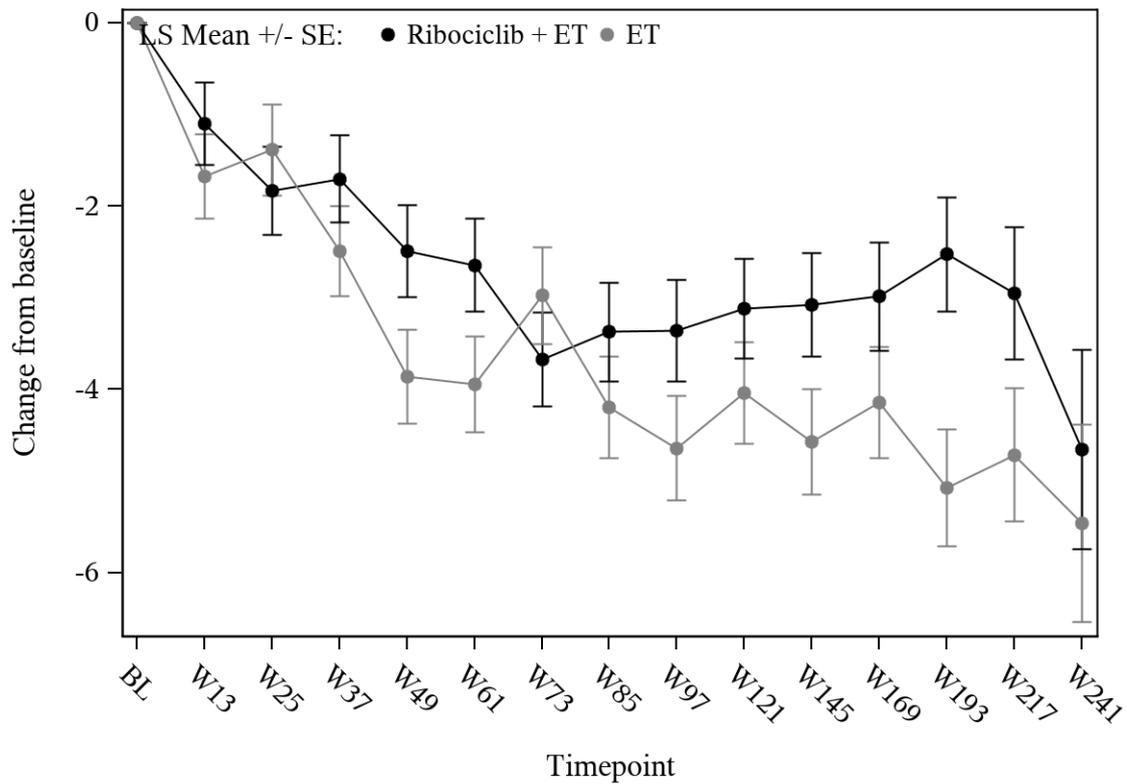
Ribociclib + ET	1325	1269	1218	1214	1186	1175	1166	1131	1128	1081	1065	908	765	479	91
ET	1264	1200	1154	1145	1145	1116	1107	1089	1067	1049	1014	874	737	483	95

Abbildung 42: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen)



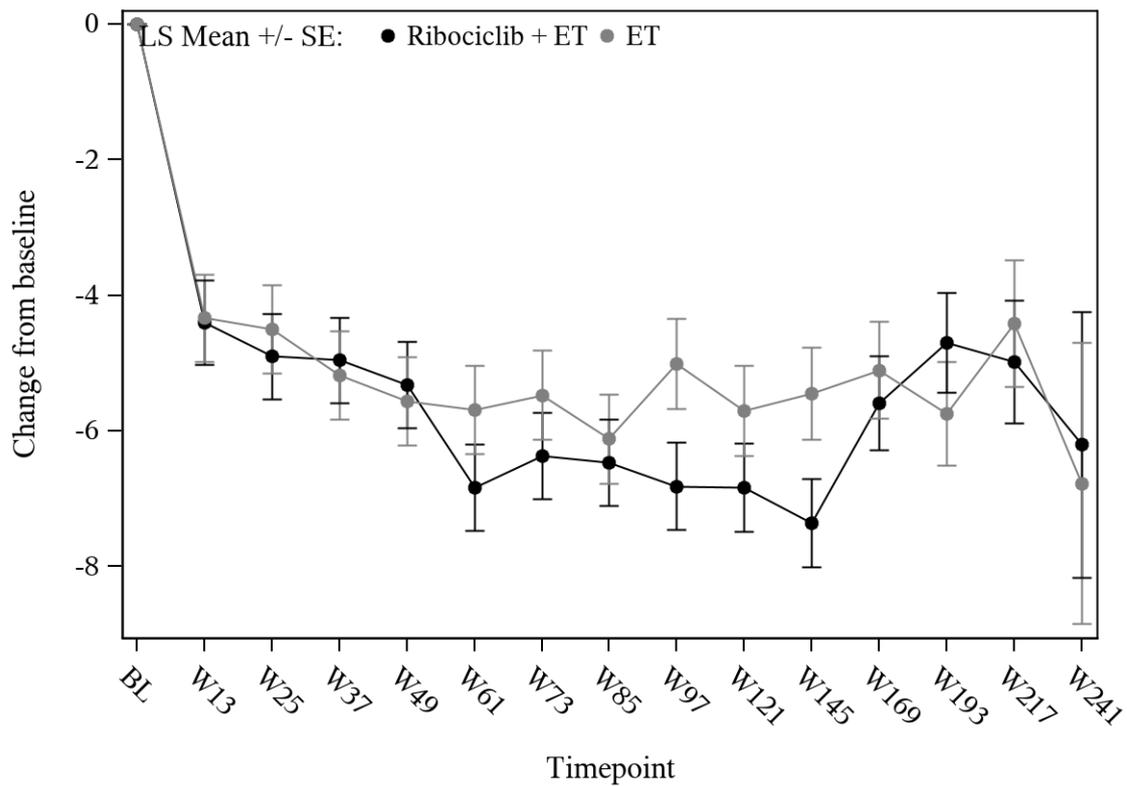
Ribociclib + ET	1059	1027	981	986	972	965	956	944	934	903	900	727	610	344	58
ET	1004	964	921	912	922	903	894	869	860	842	811	683	565	323	52

Abbildung 43: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen)



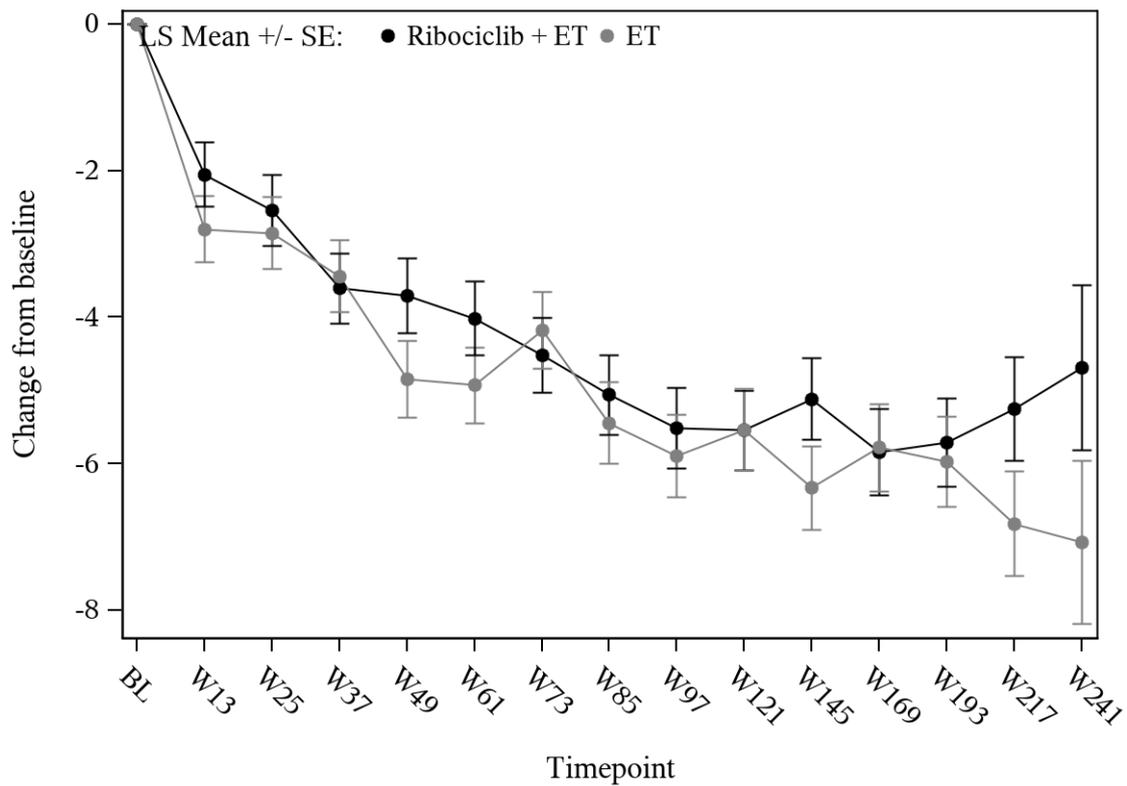
Ribociclib + ET	1323	1264	1217	1214	1184	1169	1166	1130	1126	1081	1063	907	764	478	91
ET	1259	1195	1147	1138	1136	1110	1104	1081	1062	1040	1009	867	730	480	94

Abbildung 44: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – emotionale Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen)



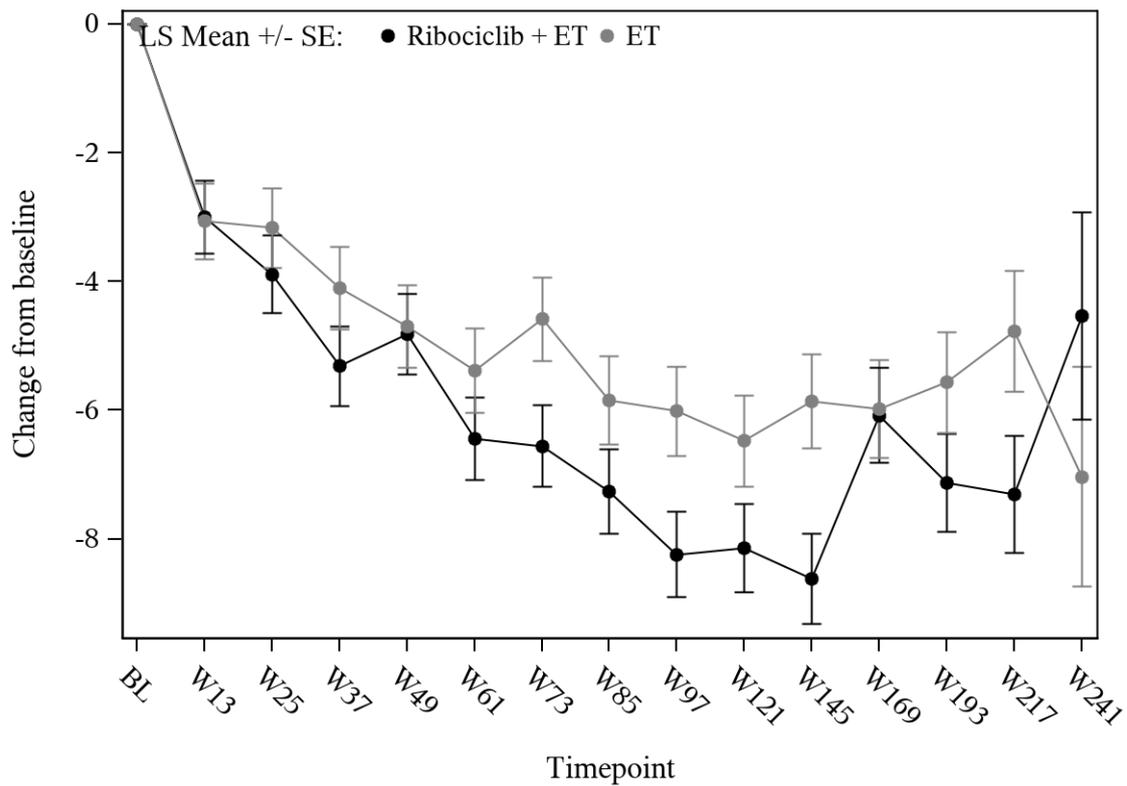
Ribociclib + ET	1056	1024	976	982	968	961	952	940	930	898	896	725	606	344	58
ET	1003	958	918	906	916	901	892	869	856	839	808	679	567	323	52

Abbildung 45: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – emotionale Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen)



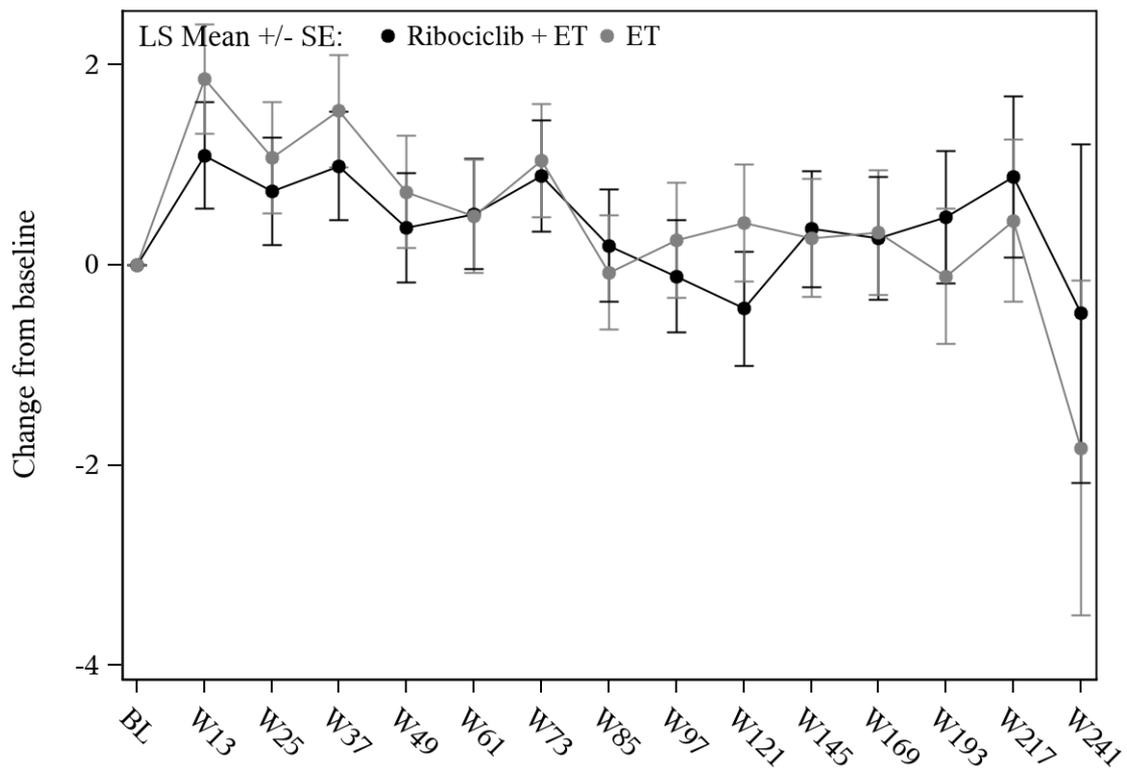
Ribociclib + ET	1322	1263	1216	1213	1183	1168	1165	1129	1125	1080	1062	906	764	478	91
ET	1260	1196	1148	1139	1137	1111	1105	1081	1064	1042	1010	869	731	481	94

Abbildung 46: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – kognitive Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen)



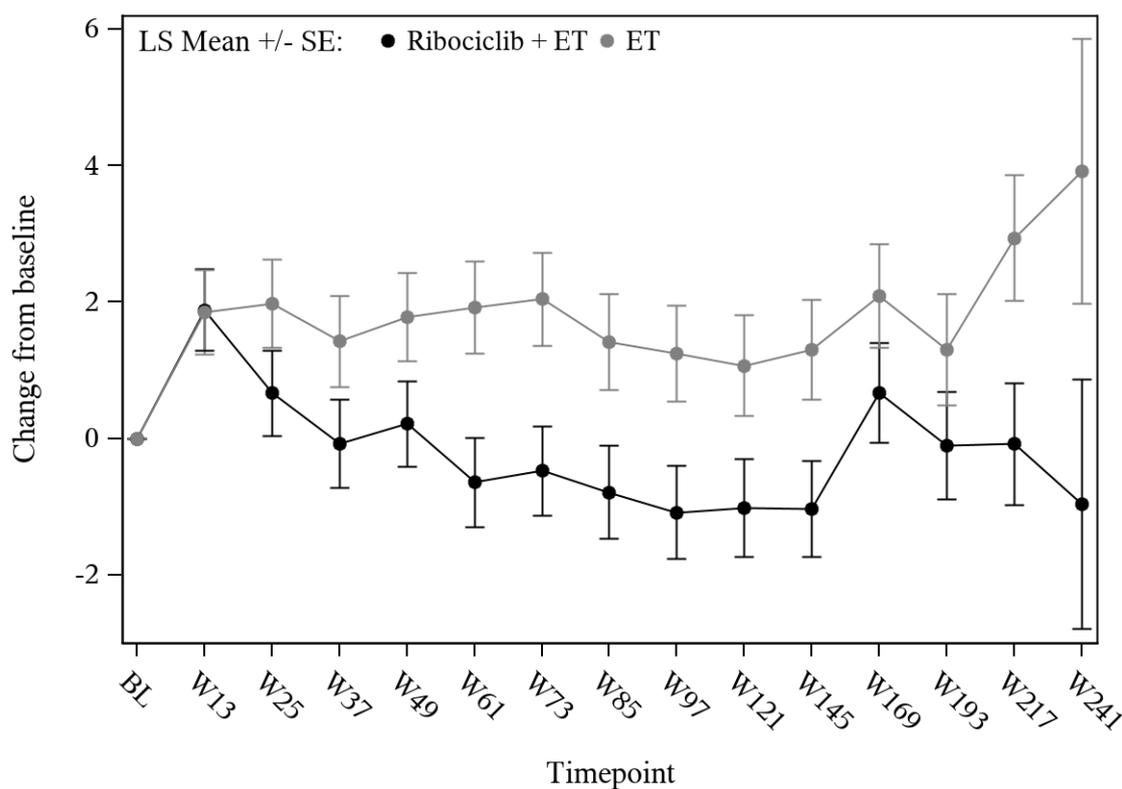
Ribociclib + ET	1056	1024	976	982	968	961	952	940	930	899	896	725	606	344	58
ET	1003	959	918	907	916	901	892	869	856	839	808	679	567	323	52

Abbildung 47: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – kognitive Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen)



Ribociclib + ET	1323	1264	1217	1213	1181	1169	1166	1130	1126	1081	1062	907	764	478	91
ET	1259	1194	1147	1137	1135	1110	1104	1081	1060	1038	1009	867	730	480	94

Abbildung 48: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – soziale Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen)



Ribociclib + ET	1056	1024	976	982	968	961	952	940	929	897	896	725	606	344	58
ET	1002	957	916	906	915	900	891	868	855	838	807	677	566	323	52

Abbildung 49: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – soziale Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen)

Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden in Tabelle 4-75 nur die adjustierten Mittelwerte des Gesamteffekts mit zugehörigem Standardfehler sowie die adjustierte Mittelwertdifferenz des Gesamteffekts gezeigt. Mittelwerte je Visite mit zugehörigen Standardabweichungen sowie adjustierte Mittelwerte und Mittelwertdifferenzen je Visite für die postmenopausalen sowie prämenopausalen Patientinnen können den Anhängen 1 und 2 zu Modul 4 und Abbildung 38 bis Abbildung 49 entnommen werden.

In der postmenopausalen Subpopulation wurde weder für die Globalskala noch für die fünf Funktionsskalen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen festgestellt.

In der prämenopausalen Subpopulation ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten des Interventionsarms in den Skalen „allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität“ (Mittelwertdifferenz = -1,16; 95%-KI [-2,31; -0,02]; $p = 0,047$), „körperliche Funktion“ (Mittelwertdifferenz = -1,22; 95%-KI [-2,15; -0,30]; $p = 0,010$), „Rollenfunktion“ (Mittelwertdifferenz = -1,64; 95%-KI [-3,06; -0,22]; $p = 0,023$)

und soziale Funktion (Mittelwertdifferenz = -2,08; 95%-KI [-3,52; -0,64]; $p = 0,005$). Eine klinische Relevanz der beobachteten Effekte lässt sich jedoch nicht ableiten, da die Irrelevanzschwelle für keine der Skalen überschritten wurde (Hedges' g [95%-KI]: „allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität“ -0,09 [-0,17; -0,00]; „körperliche Funktion“ -0,11 [-0,20; -0,03]; „Rollenfunktion“ -0,10 [-0,19; -0,01]; „soziale Funktion“ -0,12 [-0,21; -0,04]).

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

Da nur eine RCT in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Die Ergebnisse können auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da überwiegend weiße Patientinnen (78 % der Subpopulation postmenopausale Frauen und 68 % der prämenopausalen Frauen) eingeschlossen wurden und die Mehrzahl der Patientinnen in Zentren in Europa und Nordamerika/Australien behandelt wurden (Tabelle 4-23, Tabelle 4-24, Tabelle 4-136), d. h. in Ländern, in denen die medizinischen Versorgungsstandards hoch und mit denen in Deutschland weitestgehend vergleichbar sind.

4.3.1.3.1.9 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der Skala zur Lebensqualität des EORTC QLQ- BR23 – RCT

Tabelle 4-76: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ- BR23)“

Studie	Operationalisierung
NATALEE	<p>Der EORTC QLQ-BR23 ist ein validiertes brustkrebspezifisches Ergänzungsmodul des EORTC QLQ-C30, das neben den Symptomskalen auch Funktionsskalen mit Items zur Erfassung der Lebensqualität beinhaltet. Diese umfassen Fragen zum Körperbild, zur sexuellen Funktion, zum sexuellen Genuss und zur Zukunftsperspektive.</p> <p>Zur besseren Vergleichbarkeit werden die Zahlenwerte des Fragebogens jeweils in lineare Werte auf einer Skala von 0 bis 100 transformiert, wobei höhere Werte eine bessere Lebensqualität anzeigen.</p> <p>Die Auswertung erfolgt unter Verwendung eines gemischten linearen Modells (mixed model for repeated measures, MMRM) und schließt gemäß dem ITT-Grundsatz sowohl on- als auch off-treatment-Daten ein, wobei die nach einem iDFS-Ereignis erhobenen Werte jeweils regulären Visiten zugeordnet werden. In der Analyse werden alle Zeitpunkte berücksichtigt, zu denen für mindestens 50 Patientinnen je Behandlungsarm Messungen vorlagen. Eine über das MMRM hinausgehende Imputation fehlender Werte erfolgt nicht.</p> <p>Berichtet werden die adjustierten Mittelwertdifferenzen zwischen den Behandlungsarmen über den gesamten Zeitraum inklusive dem 95%-Konfidenzintervall sowie die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) mit dem zugehörigen Konfidenzintervall. Die adjustierten Mittelwerte mit den zugehörigen Standardfehlern zu allen Zeitpunkten werden grafisch dargestellt.</p> <p>In den Anhängen 1 und 2 zu Modul 4 werden zusätzlich die Mittelwerte mit den zugehörigen Standardabweichungen pro Studienarm zu Studienbeginn und zu allen Zeitpunkten sowie die adjustierten Mittelwerte mit den zugehörigen Standardfehlern tabellarisch dargestellt, außerdem die adjustierten Mittelwertdifferenzen zwischen den Behandlungsarmen sowie Hedges' g zu allen Zeitpunkten.</p> <p>Alle Analysen basieren auf dem FAS (Full Analysis Set). Die Analyse erfolgt basierend auf dem Datenschnitt vom 29.04.2024.</p>

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

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

Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-BR23)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NATALEE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire- Breast Cancer 23; ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wird als hoch eingestuft, da der Endpunkterheber (Patientin, da patientenberichteter Endpunkt) nicht verblindet war und die Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts bei einem offenen Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung durch den Endpunkterheber nicht ausgeschlossen werden kann. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Es liegen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23) als hoch eingestuft.

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

Tabelle 4-78: Rücklaufquoten (Subpopulation postmenopausale Frauen) zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23)“

NATALEE	Behandlungsgruppen			
	Ribociclib + ET (N = 1.424)		ET (N = 1.420)	
	Rücklaufquote		Rücklaufquote	
	N' (%)	n (%)	N' (%)	n (%)
Baseline	1.424 (100,0)	1.386 (97,3)	1.420 (100,0)	1.370 (96,5)
Woche 13	1.424 (100,0)	1.302 (91,4)	1.420 (100,0)	1.228 (86,5)
Woche 25	1.423 (99,9)	1.246 (87,6)	1.419 (99,9)	1.177 (82,9)
Woche 37	1.420 (99,7)	1.249 (88,0)	1.410 (99,3)	1.166 (82,7)
Woche 49	1.418 (99,6)	1.223 (86,2)	1.408 (99,2)	1.166 (82,8)
Woche 61	1.414 (99,3)	1.212 (85,7)	1.404 (98,9)	1.142 (81,3)

NATALEE	Behandlungsgruppen			
	Ribociclib + ET (N = 1.424)		ET (N = 1.420)	
	Rücklaufquote		Rücklaufquote	
	N' (%)	n (%)	N' (%)	n (%)
Woche 73	1.411 (99,1)	1.197 (84,8)	1.399 (98,5)	1.131 (80,8)
Woche 85	1.409 (98,9)	1.164 (82,6)	1.392 (98,0)	1.114 (80,0)
Woche 97	1.406 (98,7)	1.161 (82,6)	1.387 (97,7)	1.099 (79,2)
Woche 121	1.393 (97,8)	1.111 (79,8)	1.382 (97,3)	1.068 (77,3)
Woche 145	1.379 (96,8)	1.101 (79,8)	1.369 (96,4)	1.037 (75,7)
Woche 169	1.370 (96,2)	935 (68,2)	1.364 (96,1)	891 (65,3)
Woche 193	1.362 (95,6)	788 (57,9)	1.357 (95,6)	749 (55,2)
Woche 217	1.352 (94,9)	493 (36,5)	1.347 (94,9)	489 (36,3)
Woche 241	1.350 (94,8)	93 (6,9)	1.346 (94,8)	96 (7,1)
Woche 265	1.350 (94,8)	6 (0,4)	1.345 (94,7)	4 (0,3)

ET: endokrine Therapie (Anastrozol/Letrozol, ggf. in Kombination mit Goserelin); n (%): Anzahl (Anteil) der Patientinnen mit Ereignis; N' (%): Anzahl (Anteil) der Patientinnen, die bis zur jeweiligen Visite nicht verstorben sind; N: Anzahl der Patientinnen gesamt

Patientinnen mit gültigem Fragebogen (d. h. mindestens ein [Sub-]Score vorhanden) bei der jeweiligen Visite. Eine Patientin gilt zum Zeitpunkt der Visite als nicht verstorben, wenn während der Studie kein Todesfall dokumentiert wurde, oder wenn bei der Visite eine Rückmeldung für diesen PRO vorliegt, oder falls die Patientin verstorben ist und das Sterbedatum nach dem Datum der geplanten Visite liegt.

Die Prozentangaben der Rücklaufquoten beziehen sich auf N' pro Gruppe. Für N' beziehen sich die Prozentangaben auf N pro Gruppe.

Tabelle 4-79: Rücklaufquoten (Subpopulation prämenopausale Frauen) zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23)“

NATALEE	Behandlungsgruppen			
	Ribociclib + ET (N = 1.115)		ET (N = 1.123)	
	Rücklaufquote		Rücklaufquote	
	N' (%)	n (%)	N' (%)	n (%)
Baseline	1.115 (100,0)	1.092 (97,9)	1.123 (100,0)	1.089 (97,0)
Woche 13	1.115 (100,0)	1.041 (93,4)	1.123 (100,0)	983 (87,5)
Woche 25	1.114 (99,9)	999 (89,7)	1.122 (99,9)	942 (84,0)
Woche 37	1.112 (99,7)	1.002 (90,1)	1.122 (99,9)	932 (83,1)
Woche 49	1.112 (99,7)	987 (88,8)	1.121 (99,8)	943 (84,1)
Woche 61	1.109 (99,5)	983 (88,6)	1.119 (99,6)	924 (82,6)
Woche 73	1.107 (99,3)	972 (87,8)	1.118 (99,6)	915 (81,8)

NATALEE	Behandlungsgruppen			
	Ribociclib + ET (N = 1.115)		ET (N = 1.123)	
	N' (%)	Rücklaufquote n (%)	N' (%)	Rücklaufquote n (%)
Woche 85	1.106 (99,2)	959 (86,7)	1.117 (99,5)	894 (80,0)
Woche 97	1.103 (98,9)	948 (85,9)	1.114 (99,2)	873 (78,4)
Woche 121	1.098 (98,5)	917 (83,5)	1.108 (98,7)	857 (77,3)
Woche 145	1.094 (98,1)	915 (83,6)	1.096 (97,6)	820 (74,8)
Woche 169	1.087 (97,5)	741 (68,2)	1.085 (96,6)	693 (63,9)
Woche 193	1.085 (97,3)	618 (57,0)	1.081 (96,3)	578 (53,5)
Woche 217	1.084 (97,2)	354 (32,7)	1.078 (96,0)	329 (30,5)
Woche 241	1.084 (97,2)	59 (5,4)	1.077 (95,9)	54 (5,0)
Woche 265	1.084 (97,2)	2 (0,2)	1.077 (95,9)	1 (0,1)

ET: endokrine Therapie (Anastrozol/Letrozol, ggf. in Kombination mit Goserelin); n (%): Anzahl (Anteil) der Patientinnen mit Ereignis; N' (%): Anzahl (Anteil) der Patientinnen, die bis zur jeweiligen Visite nicht verstorben sind; N: Anzahl der Patientinnen gesamt

Patientinnen mit gültigem Fragebogen (d. h. mindestens ein [Sub-]Score vorhanden) bei der jeweiligen Visite. Eine Patientin gilt zum Zeitpunkt der Visite als nicht verstorben, wenn während der Studie kein Todesfall dokumentiert wurde, oder wenn bei der Visite eine Rückmeldung für diesen PRO vorliegt, oder falls die Patientin verstorben ist und das Sterbedatum nach dem Datum der geplanten Visite liegt.

Die Prozentangaben der Rücklaufquoten beziehen sich auf N' pro Gruppe. Für N' beziehen sich die Prozentangaben auf N pro Gruppe.

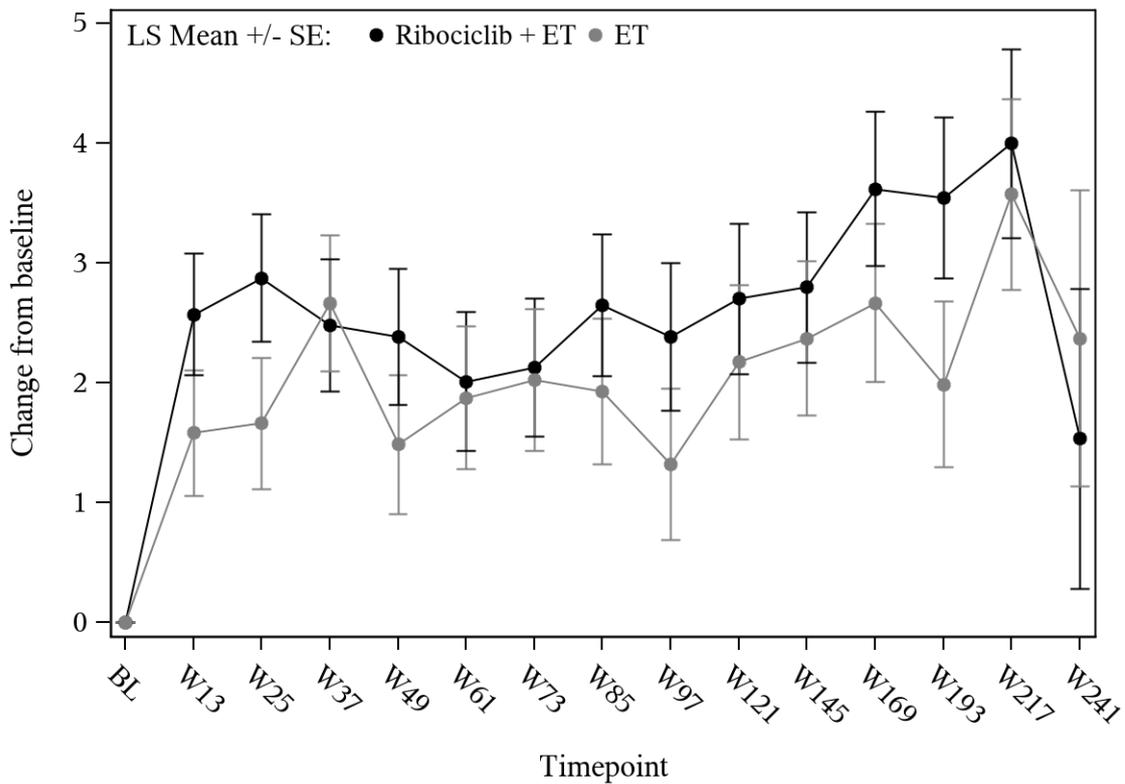
Tabelle 4-80: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23) – Veränderung zur Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich			
	Ribociclib + ET	ET	Parameter	Schätzer	[95%-KI]	p-Wert
QLQ-BR23 – Körperbild						
Postmenopausal	N = 1.424	N = 1.420				
N'	1.327	1.254				
Adjustierter Mittelwert (SE)	2,69 (0,47)	2,12 (0,49)	Differenz	0,57	[-0,76; 1,90]	0,401
			Hedges' g	0,03	[-0,04; 0,11]	
Prämenopausal	N = 1.115	N = 1.123				
N'	1.060	1.000				
Adjustierter Mittelwert (SE)	2,12 (0,58)	3,46 (0,60)	Differenz	-1,35	[-2,98; 0,29]	0,106
			Hedges' g	-0,07	[-0,16; 0,02]	
QLQ-BR23 – Sexuelle Funktion						
Postmenopausal	N = 1.424	N = 1.420				

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

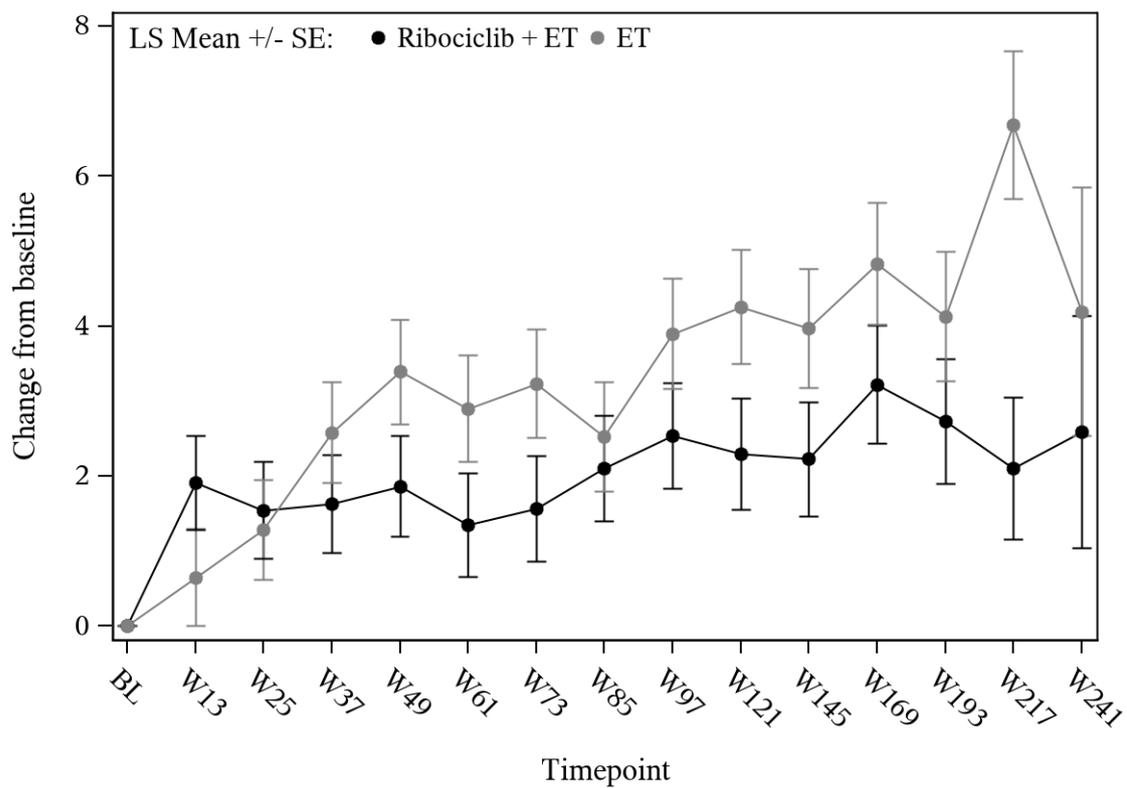
NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich			
	Ribociclib + ET	ET	Parameter	Schätzer	[95%-KI]	p-Wert
N'	1.297	1.221				
Adjustierter Mittelwert (SE)	-1,94 (0,36)	-2,06 (0,37)	Differenz	0,12	[-0,88; 1,13]	0,808
			Hedges' g	0,01	[-0,07; 0,09]	
Prämenopausal	N = 1.115	N = 1.123				
N'	1.047	994				
Adjustierter Mittelwert (SE)	-4,99 (0,44)	-4,42 (0,46)	Differenz	-0,57	[-1,82; 0,68]	0,372
			Hedges' g	-0,04	[-0,13; 0,05]	
QLQ-BR23 – Sexueller Genuss						
Postmenopausal	N = 1.424	N = 1.420				
N'	583	513				
Adjustierter Mittelwert (SE)	-6,27 (0,77)	-5,66 (0,82)	Differenz	-0,61	[-2,82; 1,60]	0,586
			Hedges' g	-0,03	[-0,15; 0,09]	
Prämenopausal	N = 1.115	N = 1.123				
N'	630	598				
Adjustierter Mittelwert (SE)	-10,17 (0,78)	-9,48 (0,81)	Differenz	-0,69	[-2,90; 1,52]	0,541
			Hedges' g	-0,03	[-0,15; 0,08]	
QLQ-BR23 – Zukunftsperspektive						
Postmenopausal	N = 1.424	N = 1.420				
N'	1.327	1.252				
Adjustierter Mittelwert (SE)	9,08 (0,53)	8,14 (0,54)	Differenz	0,94	[-0,55; 2,43]	0,215
			Hedges' g	0,05	[-0,03; 0,13]	
Prämenopausal	N = 1.115	N = 1.123				
N'	1.058	997				
Adjustierter Mittelwert (SE)	9,99 (0,67)	11,31 (0,70)	Differenz	-1,32	[-3,21; 0,58]	0,174
			Hedges' g	-0,06	[-0,15; 0,03]	
ET: endokrine Therapie (Anastrozol/Letrozol, ggf. in Kombination mit Goserelin); KI: Konfidenzintervall; N': Anzahl der Patientinnen in der Analyse; N: Anzahl der Patientinnen gesamt; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; SE: Standardfehler (standard error)						

NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	Ribociclib + ET	ET	Parameter	Schätzer	[95%-KI]
Analysemethoden: Adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert und Differenz ermittelt anhand eines MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix: Veränderung gegenüber Baseline = Behandlung + Visite + Behandlung * Visite + Baseline-Wert + AJCC Anatomisches Stadium + vorherige neo-/adjuvante Chemotherapie + Region ET bildete die Referenzgruppe für den Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen. Falls das Modell für einen Parameter nicht konvergierte, wurde die Kovarianzstruktur sukzessive vereinfacht (Reihenfolge Toeplitz, autoregressive Struktur erster Ordnung, Compound-Symmetry). Patientinnen mit einem auswertbaren Baseline-Score und mindestens einem auswertbaren Post-Baseline-Score wurden in die Analyse einbezogen. Alle erhobenen Daten wurden in die Analyse einbezogen, einschließlich der Bewertungen zur Bestätigung des ersten Rezidivs und danach, solange es in jeder Behandlungsgruppe mindestens 50 Patientinnen zum Zeitpunkt der Visite gab.					



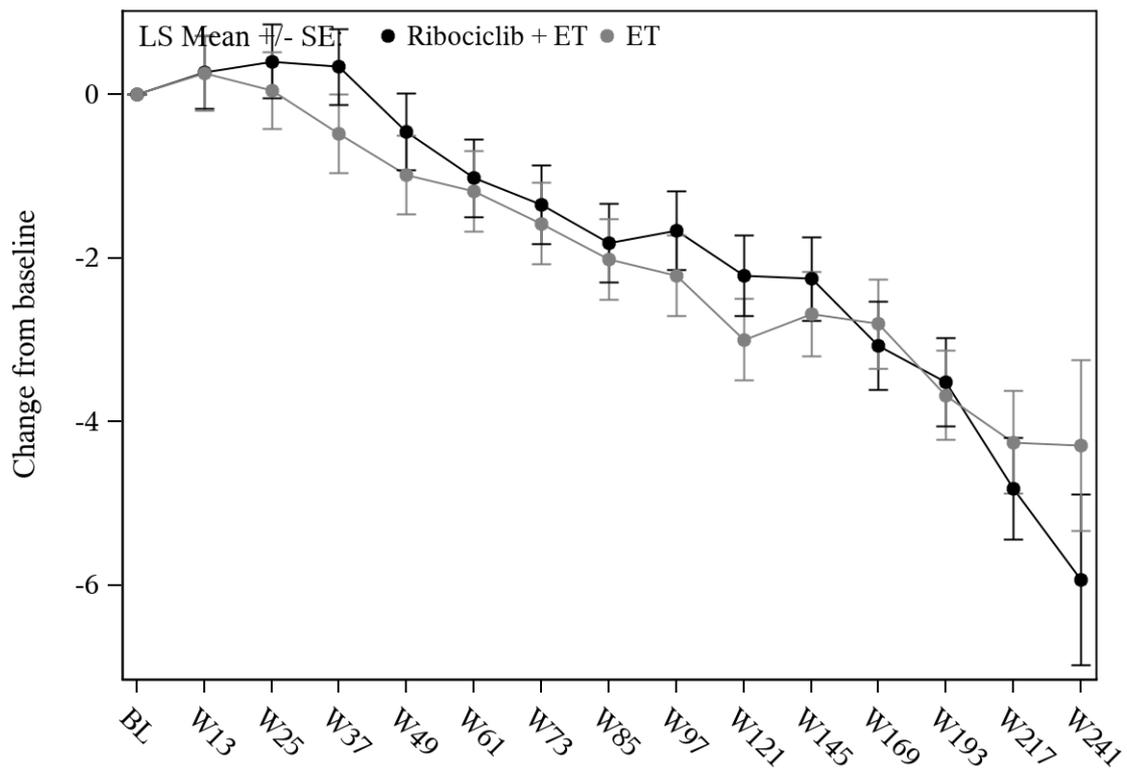
Ribociclib + ET	1327	1265	1218	1212	1190	1177	1164	1128	1127	1080	1070	905	766	479	92
ET	1254	1184	1145	1133	1136	1106	1101	1083	1070	1037	1009	866	728	475	96

Abbildung 50: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23 – Körperbild)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen)



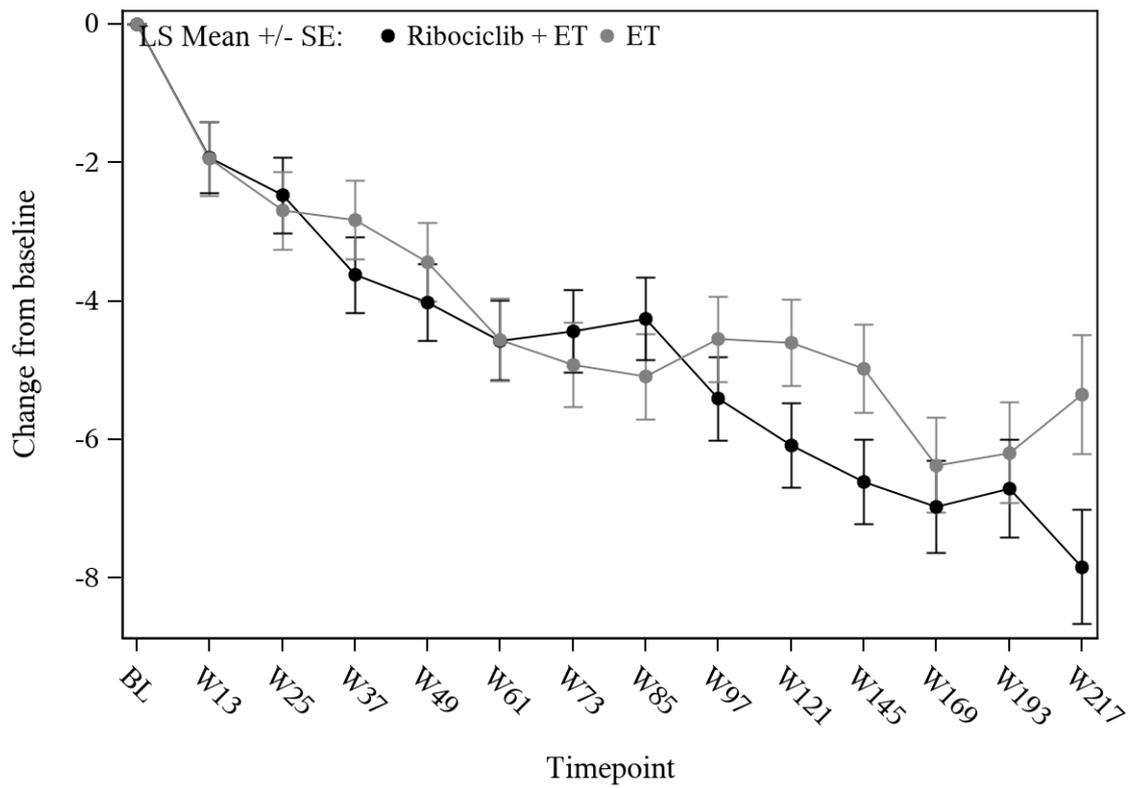
Ribociclib + ET	1060	1021	981	986	973	966	955	943	931	901	898	728	608	346	58
ET	1000	956	918	908	918	899	892	874	853	840	806	680	565	322	50

Abbildung 51: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23 – Körperbild)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen)



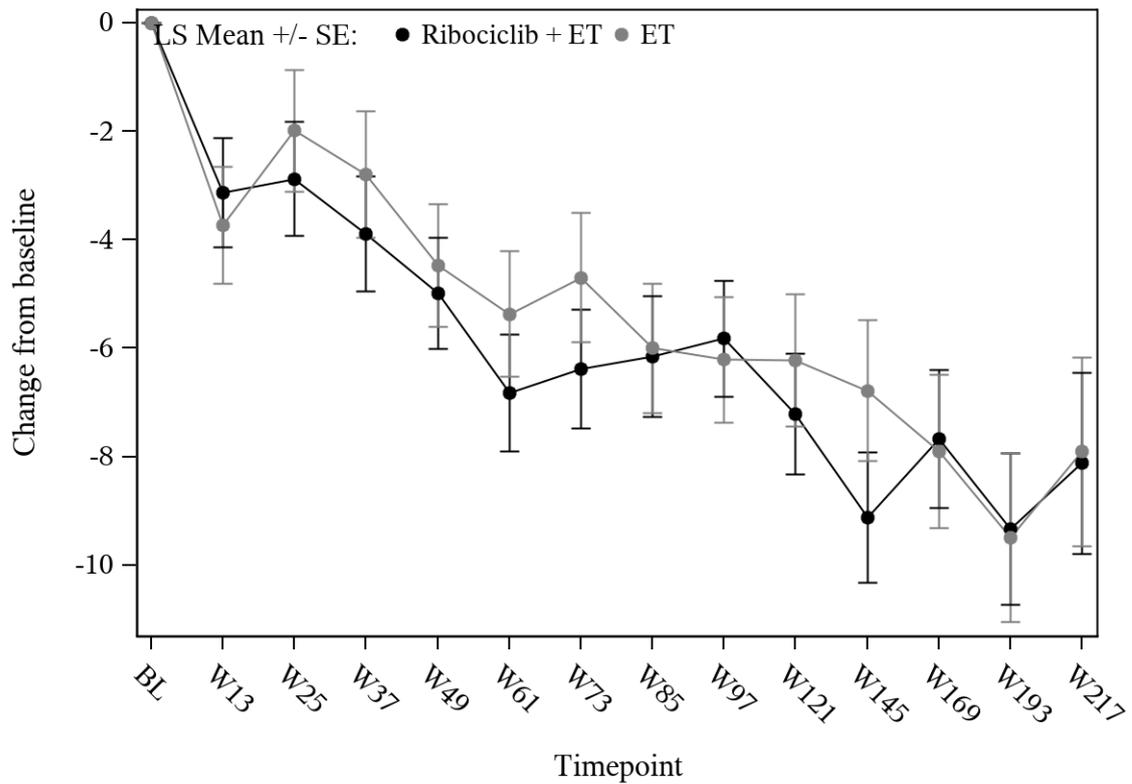
Ribociclib + ET	1297	1225	1177	1165	1136	1115	1103	1067	1067	1017	1003	852	710	444	89
ET	1221	1142	1099	1091	1097	1071	1054	1035	1021	989	959	817	686	450	90

Abbildung 52: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23 – sexuelle Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen)



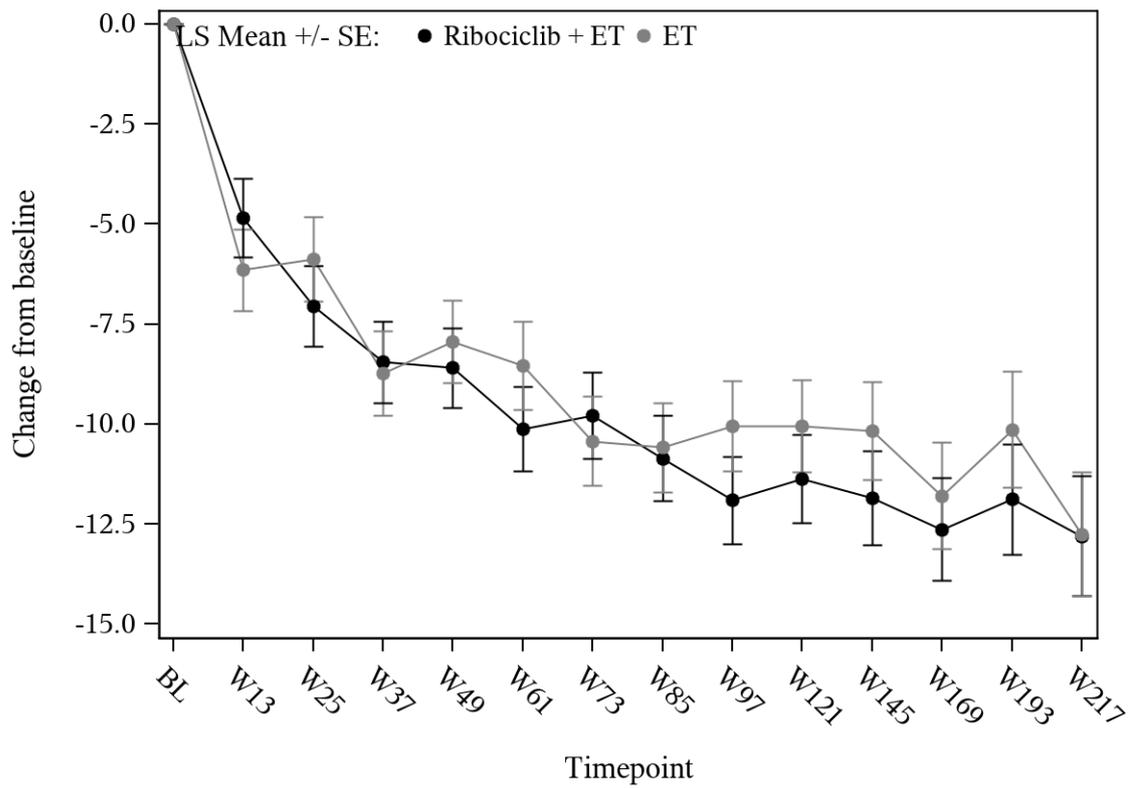
Ribociclib + ET	1047	1007	967	962	956	950	939	924	911	882	875	706	598	339
ET	994	945	904	898	910	891	884	859	842	825	794	669	553	312

Abbildung 53: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23 – sexuelle Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen)



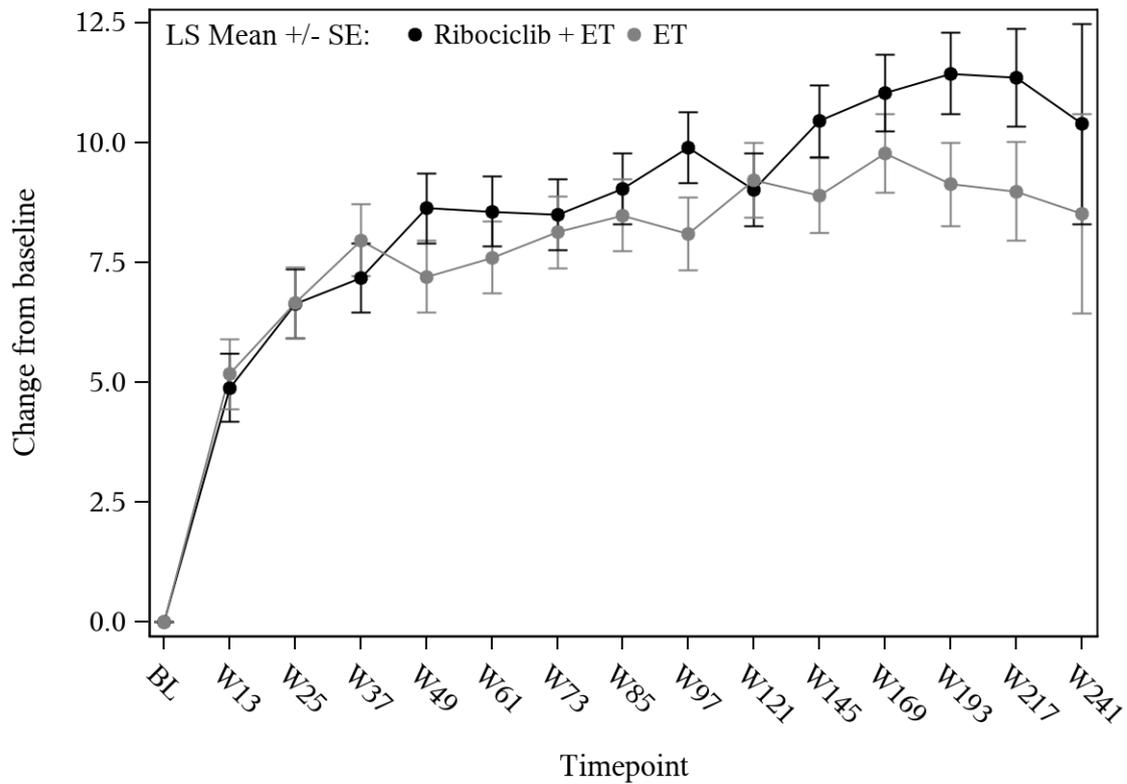
Ribociclib + ET	583	439	415	414	418	399	389	368	372	351	333	283	231	130
ET	513	388	361	334	337	335	326	321	307	288	281	220	180	125

Abbildung 54: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23 – sexueller Genuss)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen)



Ribociclib + ET	630	509	483	470	474	459	458	454	437	422	409	302	262	144
ET	598	470	442	451	449	417	423	401	410	392	365	284	231	136

Abbildung 55: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23 – sexueller Genuss)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen)



Ribociclib + ET	1327	1260	1214	1209	1184	1173	1156	1125	1123	1074	1066	904	765	478	93
ET	1252	1178	1137	1130	1130	1096	1097	1077	1064	1032	1002	864	726	472	95

Abbildung 56: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23 – Zukunftsperspektive)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen)

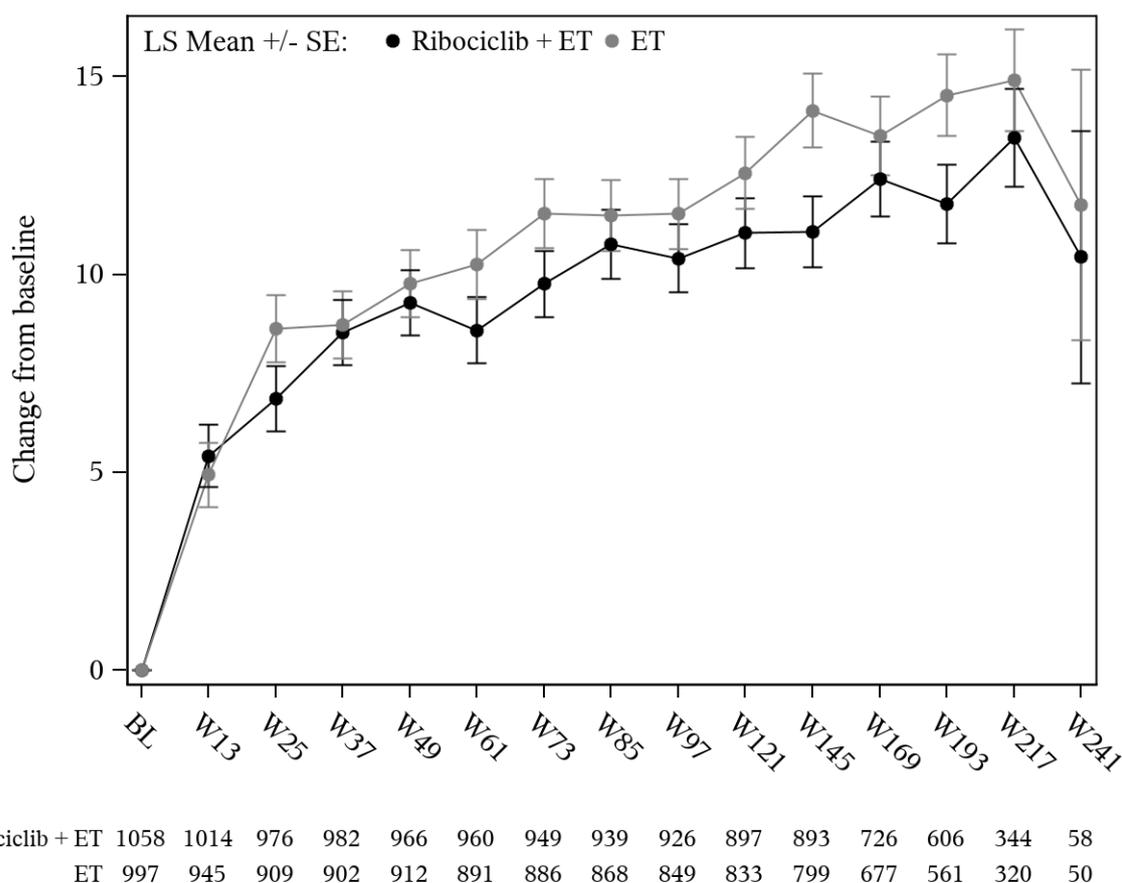


Abbildung 57: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23 – Zukunftsperspektive)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen)

Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden in Tabelle 4-80 nur die adjustierten Mittelwerte des Gesamteffekts mit zugehörigem Standardfehler sowie die adjustierte Mittelwertdifferenz des Gesamteffekts gezeigt. Mittelwerte je Visite mit zugehörigen Standardabweichungen sowie adjustierte Mittelwerte und Mittelwertdifferenzen je Visite für die postmenopausalen sowie prämenopausalen Patientinnen können den Anhängen 1 und 2 zu Modul 4 und Abbildung 50 bis Abbildung 57 entnommen werden.

In der postmenopausalen Subpopulation wurde weder für die Skalen „Körperbild“ und „sexuelle Funktion“ noch für die Einzel-Items „sexueller Genuss“ und „Zukunftsperspektive“ ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen festgestellt.

In der prämenopausalen Subpopulation ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.

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

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine RCT in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Die Ergebnisse können auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da überwiegend weiße Patientinnen (78 % der Subpopulation postmenopausale Frauen und 68 % der prämenopausalen Frauen) eingeschlossen wurden und die Mehrzahl der Patientinnen in Zentren in Europa und Nordamerika/Australien behandelt wurden (Tabelle 4-23, Tabelle 4-24, Tabelle 4-136), d. h. in Ländern, in denen die medizinischen Versorgungsstandards hoch und mit denen in Deutschland weitestgehend vergleichbar sind.

4.3.1.3.1.10 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Tabelle 4-81: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
NATALEE	<p>Der Endpunkt umfasst folgende Operationalisierungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse (UE) • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) • Unerwünschte Ereignisse mit Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad ≥ 3 • Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (unabhängig vom Schweregrad, SUE, UE CTCAE-Grad ≥ 3) <ul style="list-style-type: none"> - Myelosuppression (Neutropenie, Leukopenie, Anämie, Thrombozytopenie, andere) - Infektionen - Hepatobiliäre Toxizität - Verlängerung des QT-Intervalls - Nierentoxizität - Lungentoxizität (Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis) - Reproduktionstoxizität - Zweiter Primärtumor <p>Zusätzlich werden die unerwünschten Ereignisse nach einzelnen Systemorganklassen (System Organ Class, SOC) und Preferred Terms (PT) gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)-Kodierung (Version 21.1) ausgewertet. Die Ergebnisse sind in den Anhängen 1 und 2 basierend auf nachstehenden Kriterien dargestellt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads: <ul style="list-style-type: none"> - Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen in mindestens einem Behandlungsarm aufgetreten waren, ODER - Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und bei mindestens 1 % der Patientinnen in einem Behandlungsarm aufgetreten waren • Für schwere (CTCAE-Grad 3/4) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse:

- Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen in mindestens einem Behandlungsarm aufgetreten waren, ODER
- Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und bei mindestens 1 % der Patientinnen in einem Behandlungsarm aufgetreten waren
- Abbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse auf SOC/PT-Ebene werden vollständig dargestellt (deskriptiv)

In die statistischen Analysen werden alle behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse ab dem Datum der ersten Verabreichung der Studienbehandlung bis 30 Tage nach dem Datum der letzten tatsächlichen Verabreichung der Studienbehandlung (einschließlich des Start- und Stoppdatums) einbezogen. Zum Vergleich der beiden Behandlungsarme werden das Odds Ratio (OR), das Relative Risiko (RR) sowie die Risikodifferenz (RD) berechnet. Bei keinen Ereignissen in nur einem Behandlungsarm wird zur Schätzung des OR/RR ein Patient mit 0,5 Ereignissen zu jedem Behandlungsarm hinzugefügt. Im Falle von keinen Ereignissen in beiden Behandlungsarmen wird kein Behandlungsvergleich durchgeführt.

Alle Analysen basieren auf dem SAF (Safety Set). Die Analyse erfolgt basierend auf dem Datenschnitt vom 29.04.2024.

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

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

Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NATALEE	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich der Ergebnisse dieses Endpunkts auch bei einem offenen Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung durch den Arzt nicht zu erwarten ist. Alle unerwünschten Ereignisse, die unter der Therapie mit der Studienmedikation bzw. innerhalb von 30 Tagen nach der Einnahme der letzten Dosis auftraten, wurden unter Verwendung von MedDRA kodiert und unabhängig von ihrem vermuteten Kausalzusammenhang mit der Behandlung dargestellt. Das ITT-Prinzip wurde

adäquat umgesetzt. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Es liegen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-83: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich			
	Ribociclib + ET	ET	Parameter	Schätzer	[95%-KI]	p-Wert
Postmenopausal	N = 1.409	N = 1.362				
Unerwünschte Ereignisse, n (%)	1.376 (97,7)	1.183 (86,9)	OR	6,31	[4,32; 9,22]	< 0,001
			RR	1,12	[1,10; 1,15]	< 0,001
			RD	0,11	[0,09; 0,13]	< 0,001
Unerwünschte Ereignisse Grad ≥ 3 , n (%)	883 (62,7)	280 (20,6)	OR	6,49	[5,47; 7,69]	< 0,001
			RR	3,05	[2,73; 3,41]	< 0,001
			RD	0,42	[0,39; 0,45]	< 0,001
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, n (%)	229 (16,3)	162 (11,9)	OR	1,44	[1,16; 1,79]	0,001
			RR	1,37	[1,13; 1,65]	0,001
			RD	0,04	[0,02; 0,07]	< 0,001
Unerwünschte Ereignisse, die zur Beendigung der Therapie mit Ribociclib führten, n (%)	330 (23,4)	n.d.	OR	n.d.		
			RR	n.d.		
			RD	n.d.		
Unerwünschte Ereignisse, die zur Beendigung der Therapie mit NSAI führten, n (%)	94 (6,7)	68 (5,0)	OR	1,36	[0,99; 1,88]	0,061
			RR	1,34	[0,99; 1,81]	0,061
			RD	0,02	[-0,00; 0,03]	0,059
Unerwünschte Ereignisse, die zur Beendigung der Therapie mit jeglicher Komponente führten, n (%)	340 (24,1)	68 (5,0)	OR	6,05	[4,61; 7,95]	< 0,001
			RR	4,83	[3,77; 6,20]	< 0,001
			RD	0,19	[0,17; 0,22]	< 0,001
Prämenopausal	N = 1.108	N = 1.070				
Unerwünschte Ereignisse, n (%)	1.093 (98,6)	964 (90,1)	OR	8,01	[4,63; 13,85]	< 0,001
			RR	1,09	[1,07; 1,12]	< 0,001
			RD	0,09	[0,07; 0,10]	< 0,001
Unerwünschte Ereignisse Grad ≥ 3 , n (%)	734 (66,2)	200 (18,7)	OR	8,54	[7,00; 10,40]	< 0,001
			RR	3,54	[3,11; 4,04]	< 0,001
			RD	0,48	[0,44; 0,51]	< 0,001

NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich			
	Ribociclib + ET	ET	Parameter	Schätzer	[95%-KI]	p-Wert
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, n (%)	145 (13,1)	105 (9,8)	OR	1,38	[1,06; 1,81]	0,017
			RR	1,33	[1,05; 1,69]	0,017
			RD	0,03	[0,01; 0,06]	0,016
Unerwünschte Ereignisse, die zur Beendigung der Therapie mit Ribociclib führten, n (%)	178 (16,1)	n.d.	OR	n.d.		
			RR	n.d.		
			RD	n.d.		
Unerwünschte Ereignisse, die zur Beendigung der Therapie mit NSAI führten, n (%)	45 (4,1)	55 (5,1)	OR	0,78	[0,52; 1,17]	0,230
			RR	0,79	[0,54; 1,16]	0,230
			RD	-0,01	[-0,03; 0,01]	0,230
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung mit Goserelin führten, n (%)	39 (3,5)	44 (4,1)	OR	0,85	[0,55; 1,32]	0,471
			RR	0,86	[0,56; 1,31]	0,471
			RD	-0,01	[-0,02; 0,01]	0,471
Unerwünschte Ereignisse, die zur Beendigung der Therapie mit jeglicher Komponente führten, n (%)	190 (17,1)	60 (5,6)	OR	3,48	[2,57; 4,72]	< 0,001
			RR	3,06	[2,32; 4,04]	< 0,001
			RD	0,12	[0,09; 0,14]	< 0,001
ET: endokrine Therapie (Anastrozol/Letrozol, ggf. in Kombination mit Goserelin); KI: Konfidenzintervall; n (%): Anzahl (Anteil) der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen gesamt; n. d.: nicht durchführbar; NSAI: nichtsteroidale Aromatasehemmer; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz (risk difference); RR: relatives Risiko Analysemethoden: OR mit 95%-KI nach Wald und p-Wert aus logistischem Regressionsmodell: Logit (Proportion) = Behandlung RR und RD mit 95%-KI nach Wald und p-Wert wurden direkt berechnet. Im Falle von Nullzellen in einem Behandlungsarm wurden zu allen Zellen jeweils 0,5 Ereignisse hinzugefügt. ET bildete die Referenzgruppe für den Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen.						

Hinsichtlich der Gesamtraten unerwünschter Ereignisse ergaben sich in der Subpopulation der postmenopausalen Patientinnen statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten des Interventionsarms bei jeglichen unerwünschten Ereignissen (RR = 1,12; 95%-KI [1,10; 1,15]; $p < 0,001$), unerwünschten Ereignissen CTCAE-Grad ≥ 3 (RR = 3,05; 95%-KI [2,73; 3,41]; $p < 0,001$), schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (RR = 1,37; 95%-KI [1,13; 1,65]; $p = 0,001$) sowie unerwünschten Ereignissen, die zur Beendigung der Therapie mit jeglicher Komponente führten (RR = 4,83; 95%-KI [3,77; 6,20]; $p < 0,001$).

In der prämenopausalen Subpopulation zeigten sich ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten des Interventionsarms bei jeglichen unerwünschten Ereignissen (RR = 1,09; 95%-KI [1,07; 1,12]; $p < 0,001$), unerwünschten Ereignissen CTCAE Grad ≥ 3 (RR = 3,54; 95%-KI [3,11; 4,04]; $p < 0,001$), schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (RR = 1,33; 95%-KI [1,05; 1,69]; $p = 0,017$) sowie unerwünschten Ereignissen, die zur

Beendigung der Therapie mit jeglicher Komponente führten (RR = 3,06; 95%-KI [2,32; 4,04]; $p < 0,001$).

Tabelle 4-84: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Myelosuppression)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich			
	Ribociclib + ET	ET	Parameter	Schätzer	[95%-KI]	p-Wert
Myelosuppression – Anämie						
Postmenopausal, n / N (%)	137 / 1.409 (9,7)	45 / 1.362 (3,3)	OR	3,15	[2,23; 4,45]	< 0,001
			RR	2,94	[2,12; 4,09]	< 0,001
			RD	0,06	[0,05; 0,08]	< 0,001
Prämenopausal, n / N (%)	85 / 1.108 (7,7)	35 / 1.070 (3,3)	OR	2,46	[1,64; 3,68]	< 0,001
			RR	2,35	[1,60; 3,45]	< 0,001
			RD	0,04	[0,03; 0,06]	< 0,001
Schwerwiegende Myelosuppression – Anämie						
Postmenopausal, n / N (%)	3 / 1.409 (0,2)	3 / 1.362 (0,2)	OR	0,97	[0,19; 4,80]	0,967
			RR	0,97	[0,20; 4,78]	0,967
			RD	-0,00	[-0,00; 0,00]	0,967
Prämenopausal, n / N (%)	0 / 1.108 (0,0)	0 / 1.070 (0,0)	OR	n. b.		
			RR	n. b.		
			RD	n. b.		
Myelosuppression – Anämie Grad ≥ 3						
Postmenopausal, n / N (%)	6 / 1.409 (0,4)	7 / 1.362 (0,5)	OR	0,83	[0,28; 2,47]	0,735
			RR	0,83	[0,28; 2,46]	0,735
			RD	-0,00	[-0,01; 0,00]	0,735
Prämenopausal, n / N (%)	3 / 1.108 (0,3)	1 / 1.070 (0,1)	OR	2,90	[0,30; 27,94]	0,357
			RR	2,90	[0,30; 27,81]	0,357
			RD	0,00	[-0,00; 0,01]	0,330
Myelosuppression - Leukopenie						
Postmenopausal, n / N (%)	342 / 1.409 (24,3)	45 / 1.362 (3,3)	OR	9,38	[6,80; 12,93]	< 0,001
			RR	7,35	[5,43; 9,93]	< 0,001
			RD	0,21	[0,19; 0,23]	< 0,001
Prämenopausal, n / N (%)	256 / 1.108 (23,1)	68 / 1.070 (6,4)	OR	4,43	[3,34; 5,87]	< 0,001
			RR	3,64	[2,82; 4,69]	< 0,001
			RD	0,17	[0,14; 0,20]	< 0,001
Myelosuppression – Leukopenie Grad ≥ 3						
Postmenopausal, n / N (%)	104 / 1.409 (7,4)	6 / 1.362 (0,4)	OR	18,01	[7,88; 41,15]	< 0,001
			RR	16,76	[7,38; 38,02]	< 0,001

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

NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich			
	Ribociclib + ET	ET	Parameter	Schätzer	[95%-KI]	p-Wert
			RD	0,07	[0,06; 0,08]	< 0,001
Prämenopausal, n / N (%)	99 / 1.108 (8,9)	4 / 1.070 (0,4)	OR	26,14	[9,59; 71,27]	< 0,001
			RR	23,90	[8,83; 64,71]	< 0,001
			RD	0,09	[0,07; 0,10]	< 0,001
Myelosuppression – Neutropenie						
Postmenopausal, n / N (%)	845 / 1.409 (60,0)	44 / 1.362 (3,2)	OR	44,88	[32,63; 61,72]	< 0,001
			RR	18,56	[13,84; 24,90]	< 0,001
			RD	0,57	[0,54; 0,59]	< 0,001
Prämenopausal, n / N (%)	739 / 1.108 (66,7)	66 / 1.070 (6,2)	OR	30,46	[23,05; 40,25]	< 0,001
			RR	10,81	[8,53; 13,71]	< 0,001
			RD	0,61	[0,57; 0,64]	< 0,001
Schwerwiegende Myelosuppression – Neutropenie						
Postmenopausal, n / N (%)	2 / 1.409 (0,1)	0 / 1.362 (0,0)	OR	n. b.	n. b.	n. b.
			RR	4,83	[0,23; 100,58]	0,309
			RD	0,00	[-0,00; 0,00]	0,157
Prämenopausal, n / N (%)	1 / 1.108 (0,1)	0 / 1.070 (0,0)	OR	n. b.	n. b.	n. b.
			RR	2,90	[0,12; 71,04]	0,515
			RD	0,00	[-0,00; 0,00]	0,317
Myelosuppression – Neutropenie Grad ≥ 3						
Postmenopausal, n / N (%)	558 / 1.409 (39,6)	7 / 1.362 (0,5)	OR	>99,99	[59,91; >99,99]	< 0,001
			RR	77,06	[36,70; 161,78]	< 0,001
			RD	0,39	[0,37; 0,42]	< 0,001
Prämenopausal, n / N (%)	561 / 1.108 (50,6)	14 / 1.070 (1,3)	OR	77,36	[45,07; >99,99]	< 0,001
			RR	38,70	[22,92; 65,33]	< 0,001
			RD	0,49	[0,46; 0,52]	< 0,001
Myelosuppression – Sonstige						
Postmenopausal, n / N (%)	1 / 1.409 (0,1)	1 / 1.362 (0,1)	OR	0,97	[0,06; 15,47]	0,981
			RR	0,97	[0,06; 15,44]	0,981
			RD	-0,00	[-0,00; 0,00]	0,981
Prämenopausal, n / N (%)	0 / 1.108 (0,0)	0 / 1.070 (0,0)	OR	n. b.		
			RD	n. b.		
			RR	n. b.		
Schwerwiegende Myelosuppression – Sonstige						
Postmenopausal, n / N (%)	1 / 1.409 (0,1)	0 / 1.362 (0,0)	OR	n. b.	n. b.	n. b.
			RD	2,90	[0,12; 71,13]	0,514
			RR	0,00	[-0,00; 0,00]	0,317
	0 / 1.108	0 / 1.070	OR	n. b.		

NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich			
	Ribociclib + ET	ET	Parameter	Schätzer	[95%-KI]	p-Wert
Prämenopausal, n / N (%)	(0,0)	(0,0)	RD	n. b.		
			RR	n. b.		
Myelosuppression – Sonstige Grad ≥ 3						
Postmenopausal, n / N (%)	1 / 1.409 (0,1)	1 / 1.362 (0,1)	OR	0,97	[0,06; 15,47]	0,981
			RR	0,97	[0,06; 15,44]	0,981
			RD	-0,00	[-0,00; 0,00]	0,981
Prämenopausal, n / N (%)	0 / 1.108 (0,0)	0 / 1.070 (0,0)	OR	n. b.		
			RR	n. b.		
			RD	n. b.		
Myelosuppression – Thrombozytopenie						
Postmenopausal, n / N (%)	106 / 1.409 (7,5)	29 / 1.362 (2,1)	OR	3,74	[2,46; 5,68]	< 0,001
			RR	3,53	[2,36; 5,29]	< 0,001
			RD	0,05	[0,04; 0,07]	< 0,001
Prämenopausal, n / N (%)	58 / 1.108 (5,2)	26 / 1.070 (2,4)	OR	2,22	[1,39; 3,55]	< 0,001
			RR	2,15	[1,37; 3,40]	< 0,001
			RD	0,03	[0,01; 0,04]	< 0,001
Myelosuppression – Thrombozytopenie Grad ≥ 3						
Postmenopausal, n / N (%)	3 / 1.409 (0,2)	1 / 1.362 (0,1)	OR	2,90	[0,30; 27,95]	0,356
			RR	2,90	[0,30; 27,84]	0,356
			RD	0,00	[-0,00; 0,00]	0,330
Prämenopausal, n / N (%)	2 / 1.108 (0,2)	2 / 1.070 (0,2)	OR	0,97	[0,14; 6,87]	0,972
			RR	0,97	[0,14; 6,84]	0,972
			RD	-0,00	[-0,00; 0,00]	0,972
<p>ET: endokrine Therapie (Anastrozol/Letrozol, ggf. in Kombination mit Goserelin); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen gesamt; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz (risk difference); RR: relatives Risiko</p> <p>Analysemethoden: OR mit 95%-KI nach Wald und p-Wert aus logistischem Regressionsmodell: Logit (Proportion) = Behandlung RR und RD mit 95%-KI nach Wald und p-Wert wurden direkt berechnet. Im Falle von Nullzellen in einem Behandlungsarm wurden zu allen Zellen jeweils 0,5 Ereignisse hinzugefügt. ET bildete die Referenzgruppe für den Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen.</p>						

In der Subpopulation der postmenopausalen Frauen traten im Interventionsarm signifikant häufiger die nachfolgend gelisteten myelosuppressiven unerwünschten Ereignisse jeglichen Schweregrads auf als im Vergleichsarm: Anämien (RR = 2,94; 95%-KI [2,12; 4,09]; $p < 0,001$), Leukopenien (RR = 7,35; 95%-KI [5,43; 9,93]; $p < 0,001$), Neutropenien (RR = 18,56; 95%-KI [13,84; 24,90]; $p < 0,001$) sowie Thrombozytopenien (RR = 3,53;

95%-KI [2,36; 5,29]; $p < 0,001$). Ebenfalls bestand im Interventionsarm ein höheres Risiko für eine Leukopenie CTCAE Grad ≥ 3 (RR = 16,76; 95%-KI [7,38; 38,02]; $p < 0,001$) und eine Neutropenie CTCAE Grad ≥ 3 (RR = 77,06; 95%-KI [36,70; 161,78]; $p < 0,001$).

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch in der prämenopausalen Subpopulation. So traten im Interventionsarm signifikant häufiger Anämien (RR = 2,35; 95%-KI [1,60; 3,45]; $p < 0,001$), Leukopenien (RR = 3,64; 95%-KI [2,82; 4,69]; $p < 0,001$), Neutropenien (RR = 10,81; 95%-KI [8,53; 13,71]; $p < 0,001$) sowie Thrombozytopenien (RR = 2,15; 95% KI [1,37; 3,40]; $p < 0,001$) auf. Ebenfalls bestand im Interventionsarm ein höheres Risiko für eine Leukopenie CTCAE Grad ≥ 3 (RR = 23,90; 95%-KI [8,83; 64,71]; $p < 0,001$) und eine Neutropenie CTCAE Grad ≥ 3 (RR = 38,70; 95%-KI [22,92; 65,33]; $p < 0,001$).

Tabelle 4-85: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Infektionen)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich			
	Ribociclib + ET	ET	Parameter	Schätzer	[95%-KI]	p-Wert
Infektionen						
Postmenopausal, n / N (%)	698 / 1.409 (49,5)	481 / 1.362 (35,3)	OR	1,80	[1,54; 2,09]	< 0,001
			RR	1,40	[1,28; 1,53]	< 0,001
			RD	0,14	[0,11; 0,18]	< 0,001
Prämenopausal, n / N (%)	581 / 1.108 (52,4)	423 / 1.070 (39,5)	OR	1,69	[1,42; 2,00]	< 0,001
			RR	1,33	[1,21; 1,46]	< 0,001
			RD	0,13	[0,09; 0,17]	< 0,001
Schwerwiegende Infektionen						
Postmenopausal, n / N (%)	82 / 1.409 (5,8)	46 / 1.362 (3,4)	OR	1,77	[1,22; 2,56]	0,002
			RR	1,72	[1,21; 2,45]	0,003
			RD	0,02	[0,01; 0,04]	0,002
Prämenopausal, n / N (%)	50 / 1.108 (4,5)	29 / 1.070 (2,7)	OR	1,70	[1,07; 2,70]	0,026
			RR	1,67	[1,06; 2,61]	0,026
			RD	0,02	[0,00; 0,03]	0,024
Infektionen Grad ≥ 3						
Postmenopausal, n / N (%)	90 / 1.409 (6,4)	51 / 1.362 (3,7)	OR	1,75	[1,23; 2,49]	0,002
			RR	1,71	[1,22; 2,39]	0,002
			RD	0,03	[0,01; 0,04]	0,001
Prämenopausal, n / N (%)	57 / 1.108 (5,1)	29 / 1.070 (2,7)	OR	1,95	[1,23; 3,07]	0,004
			RR	1,90	[1,22; 2,94]	0,004
			RD	0,02	[0,01; 0,04]	0,003

NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich			
	Ribociclib + ET	ET	Parameter	Schätzer	[95%-KI]	p-Wert
ET: endokrine Therapie (Anastrozol/Letrozol, ggf. in Kombination mit Goserelin); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen gesamt; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz (risk difference); RR: relatives Risiko						
Analysemethoden: OR mit 95%-KI nach Wald und p-Wert aus logistischem Regressionsmodell: Logit (Proportion) = Behandlung RR und RD mit 95%-KI nach Wald und p-Wert wurden direkt berechnet. Im Falle von Nullzellen in einem Behandlungsarm wurden zu allen Zellen jeweils 0,5 Ereignisse hinzugefügt. ET bildete die Referenzgruppe für den Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen.						

In der Subpopulation der postmenopausalen Frauen traten im Interventionsarm signifikant häufiger Infektionen jeglichen Schweregrads (RR = 1,40; 95%-KI [1,28; 1,53]; $p < 0,001$), schwerwiegende Infektionen (RR = 1,72; 95%-KI [1,21; 2,45]; $p = 0,003$) sowie Infektionen CTCAE Grad ≥ 3 (RR = 1,71; 95%-KI [1,22; 2,39]; $p = 0,002$) auf als im Vergleichsarm.

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch in der prämenopausalen Subpopulation. So traten im Interventionsarm signifikant häufiger Infektionen jeglichen Schweregrads (RR = 1,33; 95%-KI [1,21; 1,46]; $p < 0,001$), schwerwiegende Infektionen (RR = 1,67; 95%-KI [1,06; 2,61]; $p = 0,026$) sowie Infektionen CTCAE Grad ≥ 3 (RR = 1,90; 95%-KI [1,22; 2,94]; $p = 0,004$) auf als im Vergleichsarm.

Tabelle 4-86: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (hepatobiliäre Toxizität)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich			
	Ribociclib + ET	ET	Parameter	Schätzer	[95%-KI]	p-Wert
Hepatobiliäre Toxizität						
Postmenopausal, n / N (%)	403 / 1.409 (28,6)	152 / 1.362 (11,2)	OR	3,19	[2,60; 3,91]	< 0,001
			RR	2,56	[2,16; 3,04]	< 0,001
			RD	0,17	[0,15; 0,20]	< 0,001
Prämenopausal, n / N (%)	270 / 1.108 (24,4)	125 / 1.070 (11,7)	OR	2,44	[1,93; 3,07]	< 0,001
			RR	2,09	[1,72; 2,53]	< 0,001
			RD	0,13	[0,10; 0,16]	< 0,001
Schwerwiegende hepatobiliäre Toxizität						
Postmenopausal, n / N (%)	16 / 1.409 (1,1)	2 / 1.362 (0,1)	OR	7,81	[1,79; 34,02]	0,006
			RR	7,73	[1,78; 33,57]	0,006
			RD	0,01	[0,00; 0,02]	0,001
Prämenopausal, n / N (%)	10 / 1.108 (0,9)	3 / 1.070 (0,3)	OR	3,24	[0,89; 11,80]	0,075
			RR	3,22	[0,89; 11,66]	0,075

NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich			
	Ribociclib + ET	ET	Parameter	Schätzer	[95%-KI]	p-Wert
			RD	0,01	[-0,00; 0,01]	0,057
Hepatobiliäre Toxizität Grad ≥ 3						
Postmenopausal, n / N (%)	142 / 1.409 (10,1)	21 / 1.362 (1,5)	OR	7,16	[4,50; 11,39]	< 0,001
			RR	6,54	[4,16; 10,27]	< 0,001
			RD	0,09	[0,07; 0,10]	< 0,001
Prämenopausal, n / N (%)	75 / 1.108 (6,8)	21 / 1.070 (2,0)	OR	3,63	[2,22; 5,93]	< 0,001
			RR	3,45	[2,14; 5,55]	< 0,001
			RD	0,05	[0,03; 0,07]	< 0,001
ET: endokrine Therapie (Anastrozol/Letrozol, ggf. in Kombination mit Goserelin); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen gesamt; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz (risk difference); RR: relatives Risiko Analysemethoden: OR mit 95%-KI nach Wald und p-Wert aus logistischem Regressionsmodell: Logit (Proportion) = Behandlung RR und RD mit 95%-KI nach Wald und p-Wert wurden direkt berechnet. Im Falle von Nullzellen in einem Behandlungsarm wurden zu allen Zellen jeweils 0,5 Ereignisse hinzugefügt. ET bildete die Referenzgruppe für den Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen.						

In der Subpopulation der postmenopausalen Frauen traten im Interventionsarm signifikant häufiger eine hepatobiliäre Toxizität jeglichen Schweregrads (RR = 2,56; 95%-KI [2,16; 3,04]; $p < 0,001$), eine schwerwiegende hepatobiliäre Toxizität (RR = 7,73; 95%-KI [1,78; 33,57]; $p = 0,006$) sowie eine hepatobiliäre Toxizität CTCAE-Grad ≥ 3 (RR = 6,54; 95%-KI [4,16; 10,27]; $p < 0,001$) auf als im Vergleichsarm.

Auch in der prämenopausalen Subpopulation traten im Interventionsarm signifikant häufiger eine hepatobiliäre Toxizität jeglichen Schweregrads (RR = 2,09; 95%-KI [1,72; 2,53]; $p < 0,001$) sowie eine hepatobiliäre Toxizität CTCAE-Grad ≥ 3 (RR = 3,45; 95%-KI [2,14; 5,55]; $p < 0,001$) auf.

Tabelle 4-87: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Verlängerung des QT-Intervalls)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich			
	Ribociclib + ET	ET	Parameter	Schätzer	[95%-KI]	p-Wert
QT-Intervall verlängert						
Postmenopausal, n / N (%)	68 / 1.409 (4,8)	17 / 1.362 (1,2)	OR	4,01	[2,35; 6,86]	< 0,001
			RR	3,87	[2,28; 6,54]	< 0,001
			RD	0,04	[0,02; 0,05]	< 0,001

NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich			
	Ribociclib + ET	ET	Parameter	Schätzer	[95%-KI]	p-Wert
Prämenopausal, n / N (%)	67 / 1.108 (6,0)	21 / 1.070 (2,0)	OR	3,21	[1,95; 5,29]	< 0,001
			RR	3,08	[1,90; 4,99]	< 0,001
			RD	0,04	[0,02; 0,06]	< 0,001
Schwerwiegende Verlängerung des QT-Intervalls						
Postmenopausal, n / N (%)	3 / 1.409 (0,2)	1 / 1.362 (0,1)	OR	2,90	[0,30; 27,95]	0,356
			RR	2,90	[0,30; 27,84]	0,356
			RD	0,00	[-0,00; 0,00]	0,330
Prämenopausal, n / N (%)	4 / 1.108 (0,4)	1 / 1.070 (0,1)	OR	3,87	[0,43; 34,71]	0,226
			RR	3,86	[0,43; 34,50]	0,226
			RD	0,00	[-0,00; 0,01]	0,187
Verlängerung des QT-Intervalls Grad ≥ 3						
Postmenopausal, n / N (%)	12 / 1.409 (0,9)	8 / 1.362 (0,6)	OR	1,45	[0,59; 3,57]	0,414
			RR	1,45	[0,59; 3,54]	0,414
			RD	0,00	[-0,00; 0,01]	0,410
Prämenopausal, n / N (%)	13 / 1.108 (1,2)	9 / 1.070 (0,8)	OR	1,40	[0,60; 3,29]	0,440
			RR	1,39	[0,60; 3,25]	0,441
			RD	0,00	[-0,01; 0,01]	0,437
ET: endokrine Therapie (Anastrozol/Letrozol, ggf. in Kombination mit Goserelin); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen gesamt; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz (risk difference); RR: relatives Risiko Analysemethoden: OR mit 95%-KI nach Wald und p-Wert aus logistischem Regressionsmodell: Logit (Proportion) = Behandlung RR und RD mit 95%-KI nach Wald und p-Wert wurden direkt berechnet. Im Falle von Nullzellen in einem Behandlungsarm wurden zu allen Zellen jeweils 0,5 Ereignisse hinzugefügt. ET bildete die Referenzgruppe für den Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen.						

In der Subpopulation der postmenopausalen Frauen traten im Interventionsarm signifikant häufiger Verlängerungen des QT-Intervalls (RR = 3,87; 95%-KI [2,28; 6,54]; $p < 0,001$) auf als im Vergleichsarm.

Auch in der prämenopausalen Subpopulation traten im Interventionsarm signifikant häufiger Verlängerungen des QT-Intervalls auf (RR = 3,08; 95%-KI [1,90; 4,99]; $p < 0,001$).

Tabelle 4-88: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Nierentoxizität)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich			
	Ribociclib + ET	ET	Parameter	Schätzer	[95%-KI]	p-Wert
Nierentoxizität						
Postmenopausal, n / N (%)	119 / 1.409 (8,4)	52 / 1.362 (3,8)	OR	2,32	[1,66; 3,25]	< 0,001
			RR	2,21	[1,61; 3,04]	< 0,001
			RD	0,05	[0,03; 0,06]	< 0,001
Prämenopausal, n / N (%)	33 / 1.108 (3,0)	10 / 1.070 (0,9)	OR	3,25	[1,60; 6,63]	0,001
			RR	3,19	[1,58; 6,43]	0,001
			RD	0,02	[0,01; 0,03]	< 0,001
Schwerwiegende Nierentoxizität						
Postmenopausal, n / N (%)	2 / 1.409 (0,1)	1 / 1.362 (0,1)	OR	1,93	[0,18; 21,36]	0,590
			RR	1,93	[0,18; 21,30]	0,590
			RD	0,00	[-0,00; 0,00]	0,581
Prämenopausal, n / N (%)	0 / 1.108 (0,0)	0 / 1.070 (0,0)	OR	n. b.		
			RR	n. b.		
			RD	n. b.		
Nierentoxizität Grad ≥ 3						
Postmenopausal, n / N (%)	7 / 1.409 (0,5)	0 / 1.362 (0,0)	OR	n. b.	n. b.	n. b.
			RR	14,50	[0,83; 253,63]	0,067
			RD	0,00	[0,00; 0,01]	0,008
Prämenopausal, n / N (%)	0 / 1.108 (0,0)	0 / 1.070 (0,0)	OR	n. b.		
			RR	n. b.		
			RD	n. b.		
ET: endokrine Therapie (Anastrozol/Letrozol, ggf. in Kombination mit Goserelin); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen gesamt; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz (risk difference); RR: relatives Risiko						
Analysemethoden:						
OR mit 95%-KI nach Wald und p-Wert aus logistischem Regressionsmodell: Logit (Proportion) = Behandlung						
RR und RD mit 95%-KI nach Wald und p-Wert wurden direkt berechnet. Im Falle von Nullzellen in einem Behandlungsarm wurden zu allen Zellen jeweils 0,5 Ereignisse hinzugefügt.						
ET bildete die Referenzgruppe für den Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen.						

In der Subpopulation der postmenopausalen Frauen trat im Interventionsarm signifikant häufiger eine Nierentoxizität (RR = 2,21; 95%-KI [1,61; 3,04]; p < 0,001) auf als im Vergleichsarm.

Auch in der prämenopausalen Subpopulation trat im Interventionsarm signifikant häufiger eine Nierentoxizität auf (RR = 3,19; 95%-KI [1,58; 6,43]; p = 0,001).

Tabelle 4-89: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Lungentoxizität)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich			
	Ribociclib + ET	ET	Parameter	Schätzer	[95%-KI]	p-Wert
Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis						
Postmenopausal, n / N (%)	25 / 1.409 (1,8)	16 / 1.362 (1,2)	OR	1,52	[0,81; 2,86]	0,194
			RR	1,51	[0,81; 2,82]	0,195
			RD	0,01	[-0,00; 0,01]	0,190
Prämenopausal, n / N (%)	16 / 1.108 (1,4)	5 / 1.070 (0,5)	OR	3,12	[1,14; 8,55]	0,027
			RR	3,09	[1,14; 8,41]	0,027
			RD	0,01	[0,00; 0,02]	0,018
Schwerwiegende interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis						
Postmenopausal, n / N (%)	0 / 1.409 (0,0)	0 / 1.362 (0,0)	OR	n. b.		
			RR	n. b.		
			RD	n. b.		
Prämenopausal, n / N (%)	2 / 1.108 (0,2)	1 / 1.070 (0,1)	OR	1,93	[0,18; 21,35]	0,591
			RR	1,93	[0,18; 21,27]	0,591
			RD	0,00	[-0,00; 0,00]	0,582
Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis Grad ≥ 3						
Postmenopausal, n / N (%)	0 / 1.409 (0,0)	0 / 1.362 (0,0)	OR	n. b.		
			RR	n. b.		
			RD	n. b.		
Prämenopausal, n / N (%)	0 / 1.108 (0,0)	2 / 1.070 (0,2)	OR	n. b.	n. b.	n. b.
			RR	0,19	[0,01; 4,02]	0,288
			RD	-0,00	[-0,00; 0,00]	0,157
ET: endokrine Therapie (Anastrozol/Letrozol, ggf. in Kombination mit Goserelin); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen gesamt; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz (risk difference); RR: relatives Risiko Analysemethoden: OR mit 95%-KI nach Wald und p-Wert aus logistischem Regressionsmodell: Logit (Proportion) = Behandlung RR und RD mit 95%-KI nach Wald und p-Wert wurden direkt berechnet. Im Falle von Nullzellen in einem Behandlungsarm wurden zu allen Zellen jeweils 0,5 Ereignisse hinzugefügt. ET bildete die Referenzgruppe für den Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen.						

In der Subpopulation der postmenopausalen Frauen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen im Hinblick auf das Ereignis interstitielle Lungenerkrankung/ Pneumonitis.

In der prämenopausalen Subpopulation trat im Interventionsarm signifikant häufiger eine interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis auf (RR = 3,09; 95%-KI [1,14; 8,41]; p = 0,027).

Tabelle 4-90: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Reproduktionstoxizität)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich			
	Ribociclib + ET	ET	Parameter	Schätzer	[95%-KI]	p-Wert
Reproduktive Toxizität						
Postmenopausal, n / N (%)	3 / 1.409 (0,2)	4 / 1.362 (0,3)	OR	0,72	[0,16; 3,24]	0,673
			RR	0,72	[0,16; 3,23]	0,673
			RD	-0,00	[-0,00; 0,00]	0,673
Prämenopausal, n / N (%)	1 / 1.108 (0,1)	3 / 1.070 (0,3)	OR	0,32	[0,03; 3,09]	0,326
			RR	0,32	[0,03; 3,09]	0,326
			RD	-0,00	[-0,01; 0,00]	0,304
Schwerwiegende reproduktive Toxizität						
Postmenopausal, n / N (%)	1 / 1.409 (0,1)	2 / 1.362 (0,1)	OR	0,48	[0,04; 5,33]	0,553
			RR	0,48	[0,04; 5,32]	0,553
			RD	-0,00	[-0,00; 0,00]	0,546
Prämenopausal, n / N (%)	0 / 1.108 (0,0)	1 / 1.070 (0,1)	OR	n.b.	n.b.	n.b.
			RR	0,32	[0,01; 7,89]	0,487
			RD	-0,00	[-0,00; 0,00]	0,317
Reproduktive Toxizität Grad ≥ 3						
Postmenopausal, n / N (%)	1 / 1.409 (0,1)	2 / 1.362 (0,1)	OR	0,48	[0,04; 5,33]	0,553
			RR	0,48	[0,04; 5,32]	0,553
			RD	-0,00	[-0,00; 0,00]	0,546
Prämenopausal, n / N (%)	0 / 1.108 (0,0)	0 / 1.070 (0,0)	OR	n.b.		
			RR	n.b.		
			RD	n.b.		
ET: endokrine Therapie (Anastrozol/Letrozol, ggf. in Kombination mit Goserelin); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen gesamt; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz (risk difference); RR: relatives Risiko						
Analysemethoden: OR mit 95%-KI nach Wald und p-Wert aus logistischem Regressionsmodell: Logit (Proportion) = Behandlung RR und RD mit 95%-KI nach Wald und p-Wert wurden direkt berechnet. Im Falle von Nullzellen in einem Behandlungsarm wurden zu allen Zellen jeweils 0,5 Ereignisse hinzugefügt. ET bildete die Referenzgruppe für den Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen.						

In beiden Subpopulationen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen im Hinblick auf reproduktive Toxizität, schwerwiegende reproduktive Toxizität sowie reproduktive Toxizität CTCAE-Grad ≥ 3 .

Tabelle 4-91: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Zweiter Primärtumor)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich			
	Ribociclib + ET	ET	Parameter	Schätzer	[95%-KI]	p-Wert
Zweiter Primärtumor						
Postmenopausal, n / N (%)	32 / 1.409 (2,3)	36 / 1.362 (2,6)	OR	0,86	[0,53; 1,39]	0,527
			RR	0,86	[0,54; 1,38]	0,527
			RD	-0,00	[-0,02; 0,01]	0,527
Prämenopausal, n / N (%)	21 / 1.108 (1,9)	17 / 1.070 (1,6)	OR	1,20	[0,63; 2,28]	0,585
			RR	1,19	[0,63; 2,25]	0,585
			RD	0,00	[-0,01; 0,01]	0,584
Schwerwiegender zweiter Primärtumor						
Postmenopausal, n / N (%)	23 / 1.409 (1,6)	25 / 1.362 (1,8)	OR	0,89	[0,50; 1,57]	0,682
			RR	0,89	[0,51; 1,56]	0,682
			RD	-0,00	[-0,01; 0,01]	0,682
Prämenopausal, n / N (%)	13 / 1.108 (1,2)	12 / 1.070 (1,1)	OR	1,05	[0,48; 2,30]	0,910
			RR	1,05	[0,48; 2,28]	0,910
			RD	0,00	[-0,01; 0,01]	0,910
Zweiter Primärtumor Grad ≥ 3						
Postmenopausal, n / N (%)	20 / 1.409 (1,4)	22 / 1.362 (1,6)	OR	0,88	[0,48; 1,61]	0,673
			RR	0,88	[0,48; 1,60]	0,673
			RD	-0,00	[-0,01; 0,01]	0,673
Prämenopausal, n / N (%)	14 / 1.108 (1,3)	11 / 1.070 (1,0)	OR	1,23	[0,56; 2,73]	0,607
			RR	1,23	[0,56; 2,70]	0,607
			RD	0,00	[-0,01; 0,01]	0,605
ET: endokrine Therapie (Anastrozol/Letrozol, ggf. in Kombination mit Goserelin); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen gesamt; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz (risk difference); RR: relatives Risiko Analysemethoden: OR mit 95%-KI nach Wald und p-Wert aus logistischem Regressionsmodell: Logit (Proportion) = Behandlung RR und RD mit 95%-KI nach Wald und p-Wert wurden direkt berechnet. Im Falle von Nullzellen in einem Behandlungsarm wurden zu allen Zellen jeweils 0,5 Ereignisse hinzugefügt. ET bildete die Referenzgruppe für den Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen.						

In beiden Subpopulationen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen im Hinblick auf zweite Primärtumore, schwerwiegende zweite Primärtumore sowie zweite Primärtumore Grad ≥ 3 .

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind die Tabellen der unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT für die beiden Subpopulationen in den Anhängen 1 und 2 zu Modul 4 dargestellt.

In der Subpopulation der **postmenopausalen Frauen** ergaben sich signifikante Unterschiede hinsichtlich unerwünschter Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 zu Ungunsten des Interventionsarms für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (PT: Neutropenie, Leukopenie), SOC Untersuchungen (PT: Neutrophilenzahl erniedrigt, Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Leukozytenzahl erniedrigt), SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, SOC Erkrankungen des Nervensystems, SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (PT: Fatigue) sowie für die SOC Leber- und Gallenerkrankungen.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort sowie der SOC Leber- und Gallenerkrankungen traten signifikant häufiger im Interventionsarm auf.

In der **prämenopausalen Subpopulation** ergaben sich im Hinblick auf unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 signifikante Unterschiede zum Nachteil des Interventionsarms für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (PT: Neutropenie, Leukopenie), SOC Untersuchungen (PT: Neutrophilenzahl erniedrigt, Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Leukozytenzahl erniedrigt), SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sowie für die SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie der SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse traten signifikant häufiger im Interventionsarm auf.

Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT

Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind die Tabellen der Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT für die beiden Subpopulationen in den Anhängen 1 und 2 zu Modul 4 dargestellt.

In beiden Subpopulationen führten unerwünschte Ereignisse der SOC Untersuchungen am häufigsten zum Therapieabbruch der Behandlung mit Ribociclib bzw. jeglicher Komponente (im Interventionsarm).

Einordnung der unerwünschten Ereignisse

Das beschriebene Nebenwirkungsprofil von Ribociclib ist den Anwendern und medizinischen Experten durch die Erfahrung aus mehreren klinischen Studien sowie durch die jahrelange Anwendung bei fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs bekannt. Es traten in der Studie NATALEE unter Ribociclib keine neuen Safety-Signale auf. Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass Ribociclib als Add-on-Therapie zur endokrinen Therapie verabreicht wird. Die Hinzunahme eines weiteren Arzneimittels führt naturgemäß zu weiteren Nebenwirkungen, sodass bei der Bewertung dieser Nebenwirkungen eine medizinisch differenzierte Betrachtung notwendig ist.

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

Da nur eine RCT in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Die Ergebnisse können auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da überwiegend weiße Patientinnen (78 % der Subpopulation postmenopausale Frauen und 68 % der prämenopausalen Frauen) eingeschlossen wurden und die Mehrzahl der Patientinnen in Zentren in Europa und Nordamerika/Australien behandelt wurden (Tabelle 4-23, Tabelle 4-24, Tabelle 4-136), d. h. in Ländern, in denen die medizinischen Versorgungsstandards hoch und mit denen in Deutschland weitestgehend vergleichbar sind.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.

¹⁶ unbesetzt

- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

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

Tabelle 4-92 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (postmenopausale Frauen sowie prämenopausale Frauen)

NATALEE																					
	Region	Geografische Region	Alterskategorie 1	Alterskategorie 2 (Median) ^a	Abstammung	BMI beim Screening	Anatomische Stadien II vs. III nach AJCC	Anatomische Stadien nach AJCC	Tumorstatus ^b	Nodalstatus	Histologischer Differenzierungsgrad	Histologischer Subtyp	Ki67-Status aus dem chirurgischen Präparat	Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus ^c	Art des nichtsteroidalen Aromatasehemmers	Vorherige neo/adjuvante Chemotherapie	Vorherige adjuvante Chemotherapie	Vorherige neoadjuvante Chemotherapie	Vorherige endokrine Therapie	Vorherige Mastektomie	Vorherige Strahlentherapie
Gesamt-überleben	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○
iDFS	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	n.d.	●	●	●	●	●	●	○
DDFS	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
EORTC QLQ-C30	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○
EORTC QLQ-BR23	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○
EQ-5D-5L VAS	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○
HADS	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	○	○	○	○	○	○	○
UE	○	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○	○	n.d.	●	●	○	○	○	○	●
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: nicht durchführbar																					

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

NATALEE	
Region	
Geografische Region	
Alterskategorie 1	
Alterskategorie 2 (Median)^a	
Abstammung	
BMI beim Screening	
Anatomische Stadien II vs. III nach AJCC	
Anatomische Stadien nach AJCC	
Tumorstatus^b	
Nodalstatus	
Histologischer Differenzierungsgrad	
Histologischer Subtyp	
Ki67-Status aus dem chirurgischen Präparat	
Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus^c	
Art des nichtsteroidalen Aromatasehemmers	
Vorherige neo/adjuvante Chemotherapie	
Vorherige adjuvante Chemotherapie	
Vorherige neoadjuvante Chemotherapie	
Vorherige endokrine Therapie	
Vorherige Mastektomie	
Vorherige Strahlentherapie	

^a Median innerhalb der betrachteten Subpopulation, also entweder der prämenopausalen Frauen (A2) oder der postmenopausalen Frauen (A1)

^b Die Subgruppenanalyse nach Tumorstatus wurde nur für die Subpopulation der postmenopausalen Frauen (A1) durchgeführt, weil es in der Subpopulation der prämenopausalen Frauen (A2) Subgruppen mit < 10 Patientinnen gab.

^c Die Subgruppenanalyse nach Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus (ER+PR+ vs. ER-PR+ vs. ER+PR-) wurde nicht durchgeführt, da es Subgruppen mit < 10 Patientinnen gab (Tabelle 4-97).

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-93 und Tabelle 4-94 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

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

Tabelle 4-93: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen der postmenopausalen Frauen (A1) je Endpunkt für die Studie NATALEE – Teil 1

NATALEE	Subgruppenfaktor					
	Region	Geografische Region	Alterskategorie 1 bei Randomisierung	Alterskategorie 2 (Median der postmenopausale n Frauen)	Abstammung	BMI beim Screening
Gesamtüberleben / Rezidive: Ereigniszeitanalyse						
Gesamtüberleben	0,545	0,328	0,520	0,632	0,239	0,055
iDFS	0,298	0,102	0,414	0,437	0,090	0,142
Krankheitssymptomatik						
QLQ-C30 – Fatigue	0,117	n.b.	0,886	0,337	0,965	0,939
QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen	0,918	0,472	0,473	0,417	n.b.	0,580
QLQ-C30 – Schmerzen	0,929	0,217	0,533	0,319	0,521	0,856
QLQ-C30 – Dyspnoe	0,139	0,948	0,683	0,120	0,761	0,410
QLQ-C30 – Schlaflosigkeit	0,227	0,654	0,699	0,220	0,952	0,819
QLQ-C30 – Appetitverlust	0,652	n.b.	n.b.	0,213	0,566	0,747
QLQ-C30 – Obstipation	0,552	0,181	0,973	n.b.	0,900	0,959
QLQ-C30 – Diarrhö	0,509	0,468	n.b.	0,646	0,238	0,081
QLQ-BR23 – Nebenwirkungen der systemischen Therapie	0,609	0,224	0,055	0,009	0,663	0,519
QLQ-BR23 – Brustsymptome	0,499	0,258	0,885	0,176	0,320	0,077
QLQ-BR23 – Armsymptome	0,671	0,268	0,053	0,061	0,176	0,356
QLQ-BR23 - Belastung durch Haarausfall	0,397	0,910	0,508	0,396	0,624	0,837
HADS – Angst	0,791	0,307	0,395	0,007	0,073	0,085
HADS – Depression	0,798	n.b.	0,297	0,041	0,822	0,965
Gesundheitszustand						
EQ-5D-5L – Gesundheitszustand	0,437	n.b.	0,111	0,008	0,703	0,305
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
QLQ-C30 – allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität	0,803	0,696	0,164	0,027	0,775	0,457

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

	Subgruppenfaktor					
	Region	Geografische Region	Alterskategorie 1 bei Randomisierung	Alterskategorie 2 (Median der postmenopausale n Frauen)	Abstammung	BMI beim Screening
NATALEE						
QLQ-C30 – Körperliche Funktion	0,960	0,718	0,402	0,224	0,618	0,642
QLQ-C30 – Rollenfunktion	0,889	0,523	0,581	0,217	0,577	0,945
QLQ-C30 – Emotionale Funktion	0,758	0,312	0,524	0,020	0,406	n.b.
QLQ-C30 – Kognitive Funktion	0,765	0,366	0,851	0,020	0,550	0,987
QLQ-C30 – Soziale Funktion	0,534	0,802	0,522	0,065	0,951	0,880
QLQ-BR23 – Körperbild	0,987	0,841	0,904	0,166	0,859	0,970
QLQ-BR23 – Sexuelle Funktion	0,920	0,962	0,071	0,295	0,764	0,014
QLQ-BR23 – Sexueller Genuss	0,985	0,094	0,710	0,718	0,915	0,038
QLQ-BR23 – Zukunftsperspektive	0,142	0,673	n.b.	0,537	0,811	0,219
Unerwünschte Ereignisse						
Gesamtrat jeglicher UE						
Jegliche UE	0,770	0,633	0,538	0,693	n.b.	0,947
UE Grad ≥ 3	0,962	0,081	0,328	0,679	< 0,001	< 0,001
Jegliche SUE	0,846	0,629	0,776	0,290	0,438	0,301
UE, die zur Beendigung der Therapie mit NSAI führten	0,901	0,245	0,770	0,438	0,555	0,841
UE, die zur Beendigung der Therapie mit jeglicher Komponente führten	0,093	0,504	0,415	0,062	0,564	0,837
UE von besonderem Interesse						
Hepatobiliäre Toxizität	0,131	0,375	0,040	0,102	0,958	0,038
Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis	0,164	0,359	0,850	0,682	0,536	0,411
Infektionen	0,854	0,454	0,009	0,013	0,627	0,542
Myelosuppression – Anämie	0,811	0,872	0,978	0,874	0,338	0,757
Myelosuppression – Leukopenie	0,277	0,023	0,859	0,831	0,705	0,277
Myelosuppression – Neutropenie	0,247	0,475	0,652	0,072	0,203	0,315

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

	Subgruppenfaktor					
	Region	Geografische Region	Alterskategorie 1 bei Randomisierung	Alterskategorie 2 (Median der postmenopausale n Frauen)	Abstammung	BMI beim Screening
NATALEE						
Myelosuppression – Thrombozytopenie	0,193	0,513	0,539	0,399	0,445	0,323
QT-Intervall verlängert	0,035	0,562	0,381	0,802	n.b.	0,458
Nierentoxizität	0,323	0,197	0,545	0,919	0,624	0,437
Zweiter Primärtumor	0,862	0,371	0,039	0,025	0,321	0,568
BMI: Body-Mass-Index; EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; iDFS: invasive disease-free survival, invasiv-krankheitsfreies Überleben; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n.b.: nicht berechenbar; n. d.: nicht durchführbar; NSAI: nichtsteroidale Aromatasehemmer; PT: Preferred Term nach MedDRA; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE : Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis						

Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind die Ergebnisse der Interaktionsterme der unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT in Anhang 1 zu Modul 4 dargestellt.

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

Tabelle 4-94: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen der postmenopausalen Frauen (A1) je Endpunkt für die Studie NATALEE – Teil 2

NATALEE	Subgruppenfaktor													
	Anatomische Stadien II vs. III nach AJCC	Anatomische Stadien nach AJCC	Tumorstatus	Nodalstatus	Histologischer Differenzierungsgrad	Histologischer Subtyp	Ki67-Status aus dem Operationspräparat	Art des nichtsteroidalen Aromatasehemmers	Vorherige neo/adjuvante Chemotherapie	Vorherige adjuvante Chemotherapie	Vorherige neoadjuvante Chemotherapie	Vorherige endokrine Therapie	Vorherige Mastektomie	Vorherige Strahlentherapie
Gesamtüberleben / Rezidive: Ereigniszeitanalyse														
Gesamtüberleben	0,477	0,183	0,938	0,942	0,266	0,547	0,608	0,713	0,620	0,653	0,970	0,171	0,173	0,866
iDFS	0,830	0,353	0,983	0,499	0,529	0,929	0,701	0,583	0,653	0,069	0,037	0,692	0,069	0,577
Krankheitssymptomatik														
QLQ-C30 – Fatigue	0,008	0,188	n.d.	0,436	0,393	0,657	0,362	0,133	0,775	0,479	0,687	0,775	0,019	0,883
QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen	0,657	0,488	n.d.	0,180	0,543	0,057	0,109	0,814	0,571	0,348	0,355	0,185	0,395	0,167
QLQ-C30 – Schmerzen	0,051	n.b.	n.d.	0,770	0,006	0,887	0,644	0,991	0,311	0,835	0,368	0,492	0,495	0,026
QLQ-C30 – Dyspnoe	0,155	0,108	n.d.	0,531	0,312	0,940	0,664	< 0,001	0,623	0,564	0,253	0,264	0,016	0,513
QLQ-C30 – Schlaflosigkeit	0,218	0,168	n.d.	0,709	0,423	0,247	0,336	0,268	0,404	0,931	0,684	0,669	0,725	0,535
QLQ-C30 – Appetitverlust	0,461	0,112	n.d.	0,698	0,934	n.b.	0,409	0,014	0,194	0,730	0,324	0,337	0,073	0,519
QLQ-C30 – Obstipation	0,665	0,965	n.d.	0,627	0,394	0,684	0,642	0,832	0,513	0,572	0,518	0,925	0,029	0,453
QLQ-C30 – Diarrhö	0,351	0,367	n.d.	0,534	0,323	0,535	0,276	0,401	0,794	0,750	n.b.	0,296	0,590	n.b.
QLQ-BR23 – Nebenwirkungen der systemischen Therapie	0,198	0,613	n.d.	0,813	0,739	n.b.	0,344	0,049	0,227	0,331	0,566	0,995	0,052	0,734
QLQ-BR23 – Brustsymptome	0,098	0,096	n.d.	0,414	0,992	0,398	0,857	0,024	0,569	0,318	0,864	0,459	0,007	0,323
QLQ-BR23 – Armsymptome	0,069	0,366	n.d.	0,477	0,581	0,571	0,430	0,843	0,086	0,188	0,858	0,581	0,705	0,039

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

	Subgruppenfaktor													
	Anatomische Stadien II vs. III nach AJCC	Anatomische Stadien nach AJCC	Tumorstatus	Nodalstatus	Histologischer Differenzierungsgrad	Histologischer Subtyp	Ki67-Status aus dem Operationspräparat	Art des nichtsteroidalen Aromataschenners	Vorherige neo/adjuvante Chemotherapie	Vorherige adjuvante Chemotherapie	Vorherige neoadjuvante Chemotherapie	Vorherige endokrine Therapie	Vorherige Mastektomie	Vorherige Strahlentherapie
NATALEE														
QLQ-BR23 - Belastung durch Haarausfall	0,275	0,487	n.d.	0,282	0,561	0,618	0,185	0,834	0,163	0,417	0,298	0,509	0,141	0,605
HADS – Angst	0,152	0,157	n.d.	0,634	0,532	0,347	0,710	0,717	0,578	0,266	0,081	0,343	0,085	0,447
HADS – Depression	0,184	0,494	n.d.	0,427	0,134	0,028	0,554	0,773	0,668	0,341	0,074	0,035	0,383	0,126
Gesundheitszustand														
EQ5D – Gesundheitszustand	0,463	n.b.	n.d.	0,265	0,691	0,203	0,958	0,912	0,567	0,848	0,920	0,450	0,250	0,650
Gesundheitsbezogene Lebensqualität														
QLQ-C30 – allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität	0,352	0,539	n.d.	0,666	0,726	0,181	0,901	0,134	n.b.	0,166	0,380	0,399	0,773	0,693
QLQ-C30 – Körperliche Funktion	0,319	0,432	n.d.	0,840	0,107	0,320	0,854	0,427	0,959	0,578	0,336	0,024	0,821	0,401
QLQ-C30 – Rollenfunktion	0,152	n.b.	n.d.	0,890	0,160	0,767	0,873	0,672	0,604	0,988	0,897	0,061	0,400	0,383
QLQ-C30 – Emotionale Funktion	0,035	0,185	n.d.	0,696	0,563	0,144	0,629	0,610	0,726	0,190	0,071	0,824	0,071	0,587
QLQ-C30 – Kognitive Funktion	0,039	0,276	n.d.	0,503	0,240	0,275	0,261	0,043	0,075	0,805	0,049	0,395	0,043	0,912
QLQ-C30 – Soziale Funktion	0,197	0,736	n.d.	0,731	0,905	0,322	0,013	0,835	0,449	0,554	0,138	0,399	0,368	0,607
QLQ-BR23 – Körperbild	0,221	0,587	n.d.	0,243	0,219	0,243	0,912	0,630	0,340	0,940	0,725	0,323	0,269	0,756
QLQ-BR23 – Sexuelle Funktion	0,221	0,967	n.d.	0,677	0,395	0,876	0,239	0,713	0,213	0,155	0,022	0,091	0,049	n.b.

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

	Subgruppenfaktor													
	Anatomische Stadien II vs. III nach AJCC	Anatomische Stadien nach AJCC	Tumorstatus	Nodalstatus	Histologischer Differenzierungsgrad	Histologischer Subtyp	Ki67-Status aus dem Operationspräparat	Art des nichtsteroidalen Aromataschemmers	Vorherige neo/adjuvante Chemotherapie	Vorherige adjuvante Chemotherapie	Vorherige neoadjuvante Chemotherapie	Vorherige endokrine Therapie	Vorherige Mastektomie	Vorherige Strahlentherapie
NATALEE														
QLQ-BR23 – Sexueller Genuss	0,855	0,998	n.d.	0,849	0,148	0,890	0,634	0,119	0,937	0,809	0,808	0,276	0,772	0,283
QLQ-BR23 – Zukunftsperspektive	0,279	0,748	n.d.	0,246	0,671	0,162	0,609	0,091	0,585	0,610	0,988	0,875	0,608	0,808
Unerwünschte Ereignisse														
Gesamtrat jeglicher UE														
Jegliche UE	0,231	0,629	0,982	0,715	0,397	0,443	0,170	0,214	0,092	0,583	0,034	0,038	0,184	0,879
UE Grad ≥ 3	0,654	0,909	0,755	0,515	0,500	0,244	0,479	0,748	0,005	0,799	0,043	0,061	0,908	0,621
Jegliche SUE	0,650	0,069	0,188	0,453	0,454	0,436	0,350	0,080	0,891	0,921	0,308	0,593	0,017	0,396
UE, die zur Beendigung der Therapie mit NSAI führten	0,504	0,416	0,545	0,357	0,537	0,644	0,293	0,367	0,374	0,318	0,898	0,566	0,776	0,267
UE, die zur Beendigung der Therapie mit jeglicher Komponente führten	0,617	0,642	0,513	0,560	0,520	0,831	0,559	0,015	0,720	0,909	0,737	0,990	0,716	0,102
UE von besonderem Interesse														
Hepatobiliäre Toxizität	0,276	0,514	0,357	0,748	0,685	0,055	0,836	0,434	0,957	0,399	0,309	0,159	0,671	0,267
Interstitielle Lungenerkrankung/ Pneumonitis	0,789	0,654	0,424	0,463	0,581	0,450	0,602	0,431	0,072	0,981	0,025	0,219	0,629	0,406
Infektionen	0,012	0,037	0,136	0,936	0,458	0,913	0,202	0,332	0,026	0,592	0,018	0,934	0,522	0,233
Myelosuppression – Anämie	0,308	0,352	0,857	0,742	0,945	0,804	0,875	0,575	0,108	0,680	0,255	0,693	0,557	0,724

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

NATALEE	Subgruppenfaktor													
	Anatomische Stadien II vs. III nach AJCC	Anatomische Stadien nach AJCC	Tumorstatus	Nodalstatus	Histologischer Differenzierungsgrad	Histologischer Subtyp	Ki67-Status aus dem Operationspräparat	Art des nichtsteroidalen Aromataschemmers	Vorherige neo/adjuvante Chemotherapie	Vorherige adjuvante Chemotherapie	Vorherige neoadjuvante Chemotherapie	Vorherige endokrine Therapie	Vorherige Mastektomie	Vorherige Strahlentherapie
Myelosuppression – Leukopenie	0,206	0,522	0,998	0,323	0,538	0,762	0,122	0,683	0,997	0,643	0,624	0,983	0,740	0,679
Myelosuppression – Neutropenie	0,609	0,766	0,715	0,476	0,560	0,381	0,999	0,811	0,266	0,134	0,121	0,726	0,942	0,638
Myelosuppression – Thrombozytopenie	0,872	0,706	0,752	0,299	0,156	0,535	0,540	0,775	0,004	0,715	0,013	0,096	0,188	0,093
QT-Intervall verlängert	0,066	0,194	n.b.	0,363	0,790	0,072	0,039	0,823	0,070	0,240	0,029	0,058	0,805	0,807
Nierentoxizität	0,396	0,483	0,053	0,174	0,929	0,957	0,801	0,139	0,717	0,951	0,846	0,190	0,158	0,622
Zweiter Primärtumor	0,668	0,960	0,616	0,727	0,592	0,792	0,469	0,685	0,374	0,075	0,020	0,299	0,090	0,163

AJCC: American Joint Committee on Cancer; BMI: Body-Mass-Index; EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; iDFS: invasive disease-free survival, invasiv-krankheitsfreies Überleben; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n.b.: nicht berechenbar; n.d.: nicht durchführbar; NSAI: nichtsteroidale Aromatasehemmer; PT: Preferred Term nach MedDRA; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE : Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis

Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind die Ergebnisse der Interaktionsterme der unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT in Anhang 1 zu Modul 4 dargestellt.

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

Tabelle 4-95: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen der prämenopausalen Frauen (A2) je Endpunkt für die Studie NATALEE – Teil 1

NATALEE	Subgruppenfaktor					
	Region	Geografische Region	Alterskategorie 1	Alterskategorie 2 (Median der prämenopausalen Frauen)	Abstammung	BMI beim Screening
Gesamtüberleben / Rezidive: Ereigniszeitanalyse						
Gesamtüberleben	0,817	0,965	0,801	0,698	0,132	0,767
iDFS	0,247	0,630	0,625	0,818	0,176	0,290
Krankheitssymptomatik						
QLQ-C30 – Fatigue	0,005	n.b.	0,990	n.b.	0,267	0,175
QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen	0,027	n.b.	0,493	0,425	0,912	0,170
QLQ-C30 – Schmerzen	0,049	0,076	0,939	0,945	0,998	0,617
QLQ-C30 – Dyspnoe	0,297	0,723	0,679	0,804	0,750	0,610
QLQ-C30 – Schlaflosigkeit	0,011	0,012	0,992	0,579	0,584	0,242
QLQ-C30 – Appetitverlust	0,343	0,996	n.b.	0,663	0,867	0,276
QLQ-C30 – Obstipation	0,065	0,731	n.b.	0,518	0,968	0,962
QLQ-C30 – Diarrhö	0,297	0,151	n.b.	0,129	0,009	0,781
QLQ-BR23 – Nebenwirkungen der systemischen Therapie	0,050	0,389	n.b.	0,213	0,687	0,290
QLQ-BR23 – Brustsymptome	0,746	0,202	0,487	0,305	0,982	0,203
QLQ-BR23 – Armsymptome	0,130	0,167	n.b.	0,765	0,346	0,950
QLQ-BR23 - Belastung durch Haarausfall	0,082	0,392	0,871	0,902	0,896	0,551
HADS – Angst	0,014	0,300	n.b.	0,382	0,712	0,140
HADS – Depression	0,562	n.b.	0,855	0,781	0,453	0,272
Gesundheitszustand						
EQ-5D-5L – Gesundheitszustand	0,431	0,299	0,620	0,754	0,132	0,546
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
QLQ-C30 – allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität	0,430	n.b.	n.b.	0,396	0,750	0,214

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

	Subgruppenfaktor					
	Region	Geografische Region	Alterskategorie 1	Alterskategorie 2 (Median der prämenopausalen Frauen)	Abstammung	BMI beim Screening
NATALEE						
QLQ-C30 – Körperliche Funktion	0,028	0,233	0,911	0,994	0,805	0,277
QLQ-C30 – Rollenfunktion	0,030	0,056	n.b.	0,114	0,874	0,435
QLQ-C30 – Emotionale Funktion	0,012	0,305	n.b.	0,681	0,712	0,579
QLQ-C30 – Kognitive Funktion	0,110	0,841	0,893	0,903	0,821	0,334
QLQ-C30 – Soziale Funktion	0,144	0,617	0,795	0,795	0,515	0,651
QLQ-BR23 – Körperbild	0,169	0,661	0,909	0,914	0,929	0,724
QLQ-BR23 – Sexuelle Funktion	0,799	0,450	0,392	0,815	0,378	0,767
QLQ-BR23 – Sexueller Genuss	0,287	0,782	0,860	0,627	0,655	0,737
QLQ-BR23 – Zukunftsperspektive	0,072	0,328	n.b.	0,511	0,946	0,624
Unerwünschte Ereignisse						
Gesamtrat jeglicher UE						
Jegliche UE	0,372	0,719	0,329	0,763	n.b.	0,684
UE Grad ≥ 3	0,233	0,003	0,304	0,203	0,004	< 0,001
Jegliche SUE	0,810	0,211	0,945	0,745	0,021	0,843
UE, die zur Beendigung der Therapie mit NSAI führten	0,339	0,519	0,161	0,536	0,356	0,839
UE, die zur Beendigung der Therapie mit Goserelin führten	0,183	0,916	0,088	0,123	0,242	0,995
UE, die zur Beendigung der Therapie mit jeglicher Komponente führten	< 0,001	0,037	0,571	0,976	0,094	0,882
UE von besonderem Interesse						
Hepatobiliäre Toxizität	0,548	0,979	0,402	0,394	0,453	0,451
Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis	0,674	n.d.	0,114	0,209	0,646	0,855
Infektionen	0,013	0,015	0,069	0,089	0,841	0,492
Myelosuppression – Anämie	0,328	0,837	0,716	0,926	0,562	0,097
Myelosuppression – Leukopenie	0,366	0,429	0,715	0,490	0,599	0,132

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

	Subgruppenfaktor					
	Region	Geografische Region	Alterskategorie 1	Alterskategorie 2 (Median der prämenopausalen Frauen)	Abstammung	BMI beim Screening
NATALEE						
Myelosuppression – Neutropenie	0,101	0,489	0,961	0,939	0,247	0,501
Myelosuppression – Thrombozytopenie	0,640	0,119	0,796	0,507	0,064	0,048
QT-Intervall verlängert	0,136	0,609	0,407	0,522	0,165	0,889
Nierentoxizität	0,022	0,661	0,338	0,344	n.b.	0,307
Zweiter Primärtumor	0,754	0,961	0,483	0,290	0,511	0,117
BMI: Body-Mass-Index; EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; iDFS: invasive disease-free survival, invasiv-krankheitsfreies Überleben; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n.b.: nicht berechenbar; n. d.: nicht durchführbar; NSAI: nichtsteroidale Aromatasehemmer; PT: Preferred Term nach MedDRA; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE : Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis						

Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind die Ergebnisse der Interaktionsterme der unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT in Anhang 2 zu Modul 4 dargestellt.

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

Tabelle 4-96: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen der prämenopausalen Frauen (A2) je Endpunkt für die Studie NATALEE – Teil 2

NATALEE	Subgruppenfaktor													
	Anatomische Stadien II vs. III nach AJCC	Anatomische Stadien nach AJCC	Tumorstatus	Nodalstatus	Histologischer Differenzierungsgrad	Histologischer Subtyp	Ki67-Status aus dem Operationspräparat	Art des nichtsteroidalen Aromatasehemmers	Vorherige neo/adjuvante Chemotherapie	Vorherige adjuvante Chemotherapie	Vorherige neoadjuvante Chemotherapie	Vorherige endokrine Therapie	Vorherige Mastektomie	Vorherige Strahlentherapie
Gesamtüberleben / Rezidive: Ereigniszeitanalyse														
Gesamtüberleben	0,501	0,999	n.d.	0,982	0,261	0,539	0,706	0,714	0,363	0,566	0,760	0,607	0,962	0,212
iDFS	0,462	0,304	n.d.	0,085	0,547	0,183	0,476	0,377	0,127	0,574	0,273	0,418	0,528	0,300
Krankheitssymptomatik														
QLQ-C30 – Fatigue	< 0,001	< 0,001	n.d.	0,164	0,084	0,474	0,236	0,059	0,145	0,771	0,642	0,522	0,021	0,614
QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen	0,003	n.b.	n.d.	0,685	0,788	n.b.	0,390	0,242	0,822	0,105	0,143	0,694	0,542	0,474
QLQ-C30 – Schmerzen	< 0,001	< 0,001	n.d.	0,606	0,854	0,810	0,935	0,099	0,547	0,415	0,679	0,019	0,013	0,629
QLQ-C30 – Dyspnoe	0,035	0,020	n.d.	0,057	0,857	n.b.	0,836	0,316	n.b.	0,104	0,133	n.b.	0,460	0,584
QLQ-C30 – Schlaflosigkeit	0,009	0,072	n.d.	0,973	0,395	0,208	0,415	0,117	0,733	0,586	0,254	0,963	0,218	0,597
QLQ-C30 – Appetitverlust	0,294	n.b.	n.d.	0,617	0,838	0,428	0,907	0,524	0,291	0,242	0,407	0,521	n.b.	0,309
QLQ-C30 – Obstipation	< 0,001	0,003	n.d.	0,810	0,955	n.b.	0,408	0,279	0,008	0,192	0,548	0,850	0,038	0,510
QLQ-C30 – Diarrhö	0,165	0,171	n.d.	0,788	0,966	0,052	0,928	0,371	0,044	0,999	0,359	0,625	0,638	0,351
QLQ-BR23 – Nebenwirkungen der systemischen Therapie	0,002	0,005	n.d.	0,398	0,474	0,705	0,550	n.b.	0,258	0,947	0,851	0,999	0,128	0,569
QLQ-BR23 – Brustsymptome	0,020	0,029	n.d.	0,991	0,655	0,932	0,067	0,250	0,186	0,764	0,684	0,962	0,522	0,047
QLQ-BR23 – Armsymptome	0,148	0,353	n.d.	0,871	0,509	0,314	0,612	0,380	0,687	0,103	0,188	0,384	0,596	0,822

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

	Subgruppenfaktor													
	Anatomische Stadien II vs. III nach AJCC	Anatomische Stadien nach AJCC	Tumorstatus	Nodalstatus	Histologischer Differenzierungsgrad	Histologischer Subtyp	Ki67-Status aus dem Operationspräparat	Art des nichtsteroidalen Aromataschemmers	Vorherige neo/adjuvante Chemotherapie	Vorherige adjuvante Chemotherapie	Vorherige neoadjuvante Chemotherapie	Vorherige endokrine Therapie	Vorherige Mastektomie	Vorherige Strahlentherapie
NATALEE														
QLQ-BR23 - Belastung durch Haarausfall	0,342	0,764	n.d.	0,742	0,630	0,620	0,322	0,358	0,807	0,939	0,756	0,168	0,068	0,986
HADS – Angst	0,004	0,024	n.d.	0,011	0,416	n.b.	0,180	0,298	0,443	0,413	0,561	0,673	0,001	0,370
HADS – Depression	0,040	n.b.	n.d.	0,234	0,635	0,329	0,912	0,389	0,440	0,835	0,488	0,578	0,007	0,850
Gesundheitszustand														
EQ5D – Gesundheitszustand	0,012	0,022	n.d.	0,022	0,311	n.b.	0,439	n.b.	0,164	0,674	0,488	0,634	< 0,001	0,479
Gesundheitsbezogene Lebensqualität														
QLQ-C30 – allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität	0,040	0,004	n.d.	0,011	0,354	0,579	0,434	0,064	0,450	0,967	0,845	0,874	0,003	0,789
QLQ-C30 – Körperliche Funktion	0,011	0,070	n.d.	0,942	0,224	n.b.	0,804	0,406	0,922	0,833	0,810	0,646	0,233	0,699
QLQ-C30 – Rollenfunktion	< 0,001	< 0,001	n.d.	0,264	0,523	0,954	0,807	0,029	n.b.	0,539	0,949	0,423	0,034	0,407
QLQ-C30 – Emotionale Funktion	0,005	0,035	n.d.	0,048	0,435	0,218	0,110	0,628	0,638	0,579	0,601	0,558	0,005	0,701
QLQ-C30 – Kognitive Funktion	0,002	0,010	n.d.	0,006	0,324	0,173	0,359	0,390	0,080	0,487	n.b.	0,726	0,073	0,151
QLQ-C30 – Soziale Funktion	0,071	n.b.	n.d.	0,729	0,655	n.b.	0,403	0,583	0,955	0,877	0,645	0,666	0,031	0,747
QLQ-BR23 – Körperbild	0,459	0,577	n.d.	0,696	0,586	n.b.	0,694	0,519	0,590	0,822	0,891	0,671	0,053	0,910
QLQ-BR23 – Sexuelle Funktion	0,242	0,632	n.d.	0,819	0,029	0,423	0,125	0,315	0,891	0,668	0,718	0,436	0,931	0,390

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

	Subgruppenfaktor													
	Anatomische Stadien II vs. III nach AJCC	Anatomische Stadien nach AJCC	Tumorstatus	Nodalstatus	Histologischer Differenzierungsgrad	Histologischer Subtyp	Ki67-Status aus dem Operationspräparat	Art des nichtsteroidalen Aromataschenners	Vorherige neo/adjuvante Chemotherapie	Vorherige adjuvante Chemotherapie	Vorherige neoadjuvante Chemotherapie	Vorherige endokrine Therapie	Vorherige Mastektomie	Vorherige Strahlentherapie
NATALEE														
QLQ-BR23 – Sexueller Genuss	0,692	0,312	n.d.	0,307	0,651	0,410	0,689	0,578	0,616	0,076	0,252	0,870	0,932	0,938
QLQ-BR23 – Zukunftsperspektive	0,025	0,167	n.d.	0,008	0,696	0,811	0,684	0,730	0,395	0,371	0,940	0,882	0,011	0,876
Unerwünschte Ereignisse														
Gesamtrat jeglicher UE														
Jegliche UE	0,271	0,713	n.d.	n.b.	0,978	0,589	0,274	0,465	n.b.	0,360	0,442	0,521	0,598	0,808
UE Grad ≥ 3	0,126	0,238	n.d.	0,826	0,728	0,327	0,925	0,483	0,327	0,558	0,871	0,326	0,666	0,550
Jegliche SUE	0,326	0,174	n.d.	0,384	0,715	0,014	0,973	0,901	0,113	0,631	0,291	0,640	0,762	0,462
UE, die zur Beendigung der Therapie mit NSAI führten	0,167	0,510	n.d.	0,110	0,720	0,431	0,886	0,209	0,379	0,958	0,470	0,728	0,224	0,904
UE, die zur Beendigung der Therapie mit Goserelin führten	0,165	0,638	n.d.	0,123	0,685	0,290	0,476	0,478	0,127	0,635	0,447	0,576	0,429	0,643
UE, die zur Beendigung der Therapie mit jeglicher Komponente führten	0,298	0,432	n.d.	0,161	0,507	0,306	0,660	0,539	0,784	0,566	0,181	0,099	0,470	0,289
UE von besonderem Interesse														
Hepatobiliäre Toxizität	0,379	0,011	n.d.	0,046	0,315	0,113	0,725	0,679	0,421	0,066	0,018	0,793	0,439	0,408
Interstitielle Lungenerkrankung/ Pneumonitis	n.b.	n.b.	n.d.	n.b.	0,923	0,909	0,642	n.b.	n.b.	0,393	0,400	0,836	0,480	n.b.
Infektionen	0,314	0,134	n.d.	0,205	0,755	0,448	0,283	0,849	0,947	0,648	0,739	0,811	0,916	0,967

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

NATALEE	Subgruppenfaktor													
	Anatomische Stadien II vs. III nach AJCC	Anatomische Stadien nach AJCC	Tumorstatus	Nodalstatus	Histologischer Differenzierungsgrad	Histologischer Subtyp	Ki67-Status aus dem Operationspräparat	Art des nichtsteroidalen Aromataschenners	Vorherige neo/adjuvante Chemotherapie	Vorherige adjuvante Chemotherapie	Vorherige neoadjuvante Chemotherapie	Vorherige endokrine Therapie	Vorherige Mastektomie	Vorherige Strahlentherapie
Myelosuppression – Anämie	0,606	0,681	n.d.	0,837	0,187	0,914	0,027	0,247	0,165	0,631	0,211	0,348	0,300	0,305
Myelosuppression – Leukopenie	0,476	0,729	n.d.	0,610	0,499	0,632	0,448	0,685	0,943	0,237	0,650	0,506	0,785	0,426
Myelosuppression – Neutropenie	0,239	0,275	n.d.	0,211	0,997	0,156	0,848	0,250	0,553	0,788	0,879	0,199	0,279	0,048
Myelosuppression – Thrombozytopenie	0,361	0,667	n.d.	0,734	0,167	0,627	0,887	0,323	0,138	0,178	0,829	0,008	0,498	0,057
QT-Intervall verlängert	0,110	0,411	n.d.	0,433	0,523	0,268	0,452	0,236	0,736	0,004	0,015	0,874	0,460	0,028
Nierentoxizität	0,487	0,746	n.d.	n.b.	0,072	0,942	0,589	0,263	0,608	0,973	0,919	0,199	0,283	0,485
Zweiter Primärtumor	0,718	0,183	n.d.	0,687	0,610	0,306	0,964	0,771	0,819	0,761	0,592	0,205	0,942	0,923

AJCC: American Joint Committee on Cancer; BMI: Body-Mass-Index; EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; iDFS: invasive disease-free survival, invasiv-krankheitsfreies Überleben; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n.b.: nicht berechenbar; n. d.: nicht durchführbar; NSAI: nichtsteroidale Aromatasehemmer; PT: Preferred Term nach MedDRA; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE : Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis

Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind die Ergebnisse der Interaktionsterme der unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT in Anhang 2 zu Modul 4 dargestellt.

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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

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

Die Subgruppenanalysen der postmenopausalen sowie prämenopausalen Frauen erfolgten entsprechend der in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Methodik.

Im Folgenden werden Subgruppenanalysen für diejenigen Subgruppenmerkmale dargestellt, bei denen der **Interaktionstest zum Signifikanzniveau von 0,05 signifikant** war. Eine zusammenfassende Einordnung der Ergebnisse findet in Abschnitt 4.3.1.3.2.10 statt.

Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant war, können Anhang 1 für postmenopausale Frauen (A1) sowie Anhang 2 für prämenopausale Frauen (A2) entnommen werden. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen der unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT sind aus Gründen der Übersichtlichkeit ebenfalls ausschließlich in den Anhängen zu Modul 4 dargestellt.

Tabelle 4-97: Charakterisierung der Studienpopulation (Subpopulation postmenopausale Frauen) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Größe der Subgruppen

NATALEE	Behandlungsgruppen		
	Ribociclib + ET (N = 1.424)	ET (N = 1.420)	Gesamt (N = 2.844)
Region, n (%)			
NA/WE/O	913 (64,1)	902 (63,5)	1.815 (63,8)
ROW	511 (35,9)	518 (36,5)	1.029 (36,2)
Geografische Region, n (%)			
Europa	840 (59,0)	843 (59,4)	1.683 (59,2)

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

NATALEE	Behandlungsgruppen		
	Ribociclib + ET (N = 1.424)	ET (N = 1.420)	Gesamt (N = 2.844)
Nordamerika/Australien	406 (28,5)	395 (27,8)	801 (28,2)
Asien	103 (7,2)	108 (7,6)	211 (7,4)
Lateinamerika	75 (5,3)	74 (5,2)	149 (5,2)
Altersgruppe 1 bei Randomisierung, n (%)			
< 45	60 (4,2)	58 (4,1)	118 (4,1)
45 bis 54	303 (21,3)	333 (23,5)	636 (22,4)
55 bis 64	658 (46,2)	668 (47,0)	1.326 (46,6)
≥ 65	403 (28,3)	361 (25,4)	764 (26,9)
Altersgruppe 2 bei Randomisierung, n (%)			
< Median	639 (44,9)	653 (46,0)	1.292 (45,4)
≥ Median	785 (55,1)	767 (54,0)	1.552 (54,6)
Abstammung, n (%)			
Asiatisch	129 (9,1)	134 (9,4)	263 (9,2)
Nicht asiatisch	1.215 (85,3)	1.218 (85,8)	2.433 (85,5)
Fehlende Werte	80 (5,6)	68 (4,8)	148 (5,2)
BMI bei der Screening-Visite, n (%)			
≥ 25	945 (66,4)	969 (68,2)	1.914 (67,3)
< 25	465 (32,7)	432 (30,4)	897 (31,5)
Fehlende Werte	14 (1,0)	19 (1,3)	33 (1,2)
Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation, n (%)			
Stadium I	6 (0,4)	5 (0,4)	11 (0,4)
Stadium II	587 (41,2)	598 (42,1)	1.185 (41,7)
Stadium III	830 (58,3)	816 (57,5)	1.646 (57,9)
Fehlende Werte	1 (0,1)	1 (0,1)	2 (0,1)
Anatomische Stadien, n (%)			
IA	0 (0,0)	3 (0,2)	3 (0,1)
IB	6 (0,4)	2 (0,1)	8 (0,3)
IIA	306 (21,5)	315 (22,2)	621 (21,8)
IIB	281 (19,7)	283 (19,9)	564 (19,8)
IIIA	487 (34,2)	476 (33,5)	963 (33,9)
IIIB	100 (7,0)	86 (6,1)	186 (6,5)
IIIC	243 (17,1)	254 (17,9)	497 (17,5)
Fehlende Werte	1 (0,1)	1 (0,1)	2 (0,1)
Tumor-Status, n (%)			
T0	5 (0,4)	5 (0,4)	10 (0,4)
T1-T3	1.302 (91,4)	1.312 (92,4)	2.614 (91,9)

NATALEE	Behandlungsgruppen		
	Ribociclib + ET (N = 1.424)	ET (N = 1.420)	Gesamt (N = 2.844)
> T3	113 (7,9)	101 (7,1)	214 (7,5)
Fehlende Werte	4 (0,3)	2 (0,1)	6 (0,2)
Nodalstatus, n (%)			
N0	191 (13,4)	208 (14,6)	399 (14,0)
N1-N3	1.230 (86,4)	1.210 (85,2)	2.440 (85,8)
Fehlende Werte	3 (0,2)	2 (0,1)	5 (0,2)
Histologischer Differenzierungsgrad zum Zeitpunkt der Operation, n (%)			
Grad 1	102 (7,2)	110 (7,7)	212 (7,5)
Grad 2	849 (59,6)	797 (56,1)	1.646 (57,9)
Grad 3	381 (26,8)	420 (29,6)	801 (28,2)
Fehlende Werte	92 (6,5)	93 (6,5)	185 (6,5)
Histologischer Subtyp, n (%)			
Duktal	1.038 (72,9)	1.059 (74,6)	2.097 (73,7)
Lobulär	293 (20,6)	285 (20,1)	578 (20,3)
Sonstige	92 (6,5)	76 (5,4)	168 (5,9)
Fehlende Werte	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,0)
Ki67-Status aus dem Operationspräparat, n (%)			
Ki67 ≤ 20	667 (46,8)	656 (46,2)	1.323 (46,5)
Ki67 > 20	493 (34,6)	536 (37,7)	1.029 (36,2)
Fehlende Werte	264 (18,5)	228 (16,1)	492 (17,3)
ER+PR+ vs. ER-PR+ vs. ER+RP, n (%)			
ER+/PR+	1.191 (83,6)	1.166 (82,1)	2.357 (82,9)
ER-/PR+	1 (0,1)	6 (0,4)	7 (0,2)
ER+/PR-	221 (15,5)	241 (17,0)	462 (16,2)
Fehlende Werte	11 (0,8)	7 (0,5)	18 (0,6)
Art des NSAI, n (%)			
Letrozol	908 (63,8)	894 (63,0)	1.802 (63,4)
Anastrozol	503 (35,3)	466 (32,8)	969 (34,1)
Fehlende Werte	13 (0,9)	60 (4,2)	73 (2,6)
Vorherige neo/adjuvante Chemotherapie, n (%)			
Ja	1.209 (84,9)	1.199 (84,4)	2.408 (84,7)
Nein	215 (15,1)	221 (15,6)	436 (15,3)
Vorherige adjuvante Chemotherapie, n (%)			
Ja	702 (49,3)	705 (49,6)	1.407 (49,5)
Nein	722 (50,7)	715 (50,4)	1.437 (50,5)

NATALEE	Behandlungsgruppen		
	Ribociclib + ET (N = 1.424)	ET (N = 1.420)	Gesamt (N = 2.844)
Vorherige neoadjuvante Chemotherapie, n (%)			
Ja	535 (37,6)	524 (36,9)	1.059 (37,2)
Nein	889 (62,4)	896 (63,1)	1.785 (62,8)
Vorherige endokrine Therapie, n (%)			
Ja	967 (67,9)	979 (68,9)	1.946 (68,4)
Nein	457 (32,1)	441 (31,1)	898 (31,6)
Vorherige Mastektomie, n (%)			
Ja	865 (60,7)	884 (62,3)	1.749 (61,5)
Nein	559 (39,3)	536 (37,7)	1.095 (38,5)
Vorherige Strahlentherapie, n (%)			
Ja	1.267 (89,0)	1.259 (88,7)	2.526 (88,8)
Nein	157 (11,0)	161 (11,3)	318 (11,2)
AJCC: American Joint Committee on Cancer; BMI: Body-Mass-Index; ER: Östrogenrezeptor; ET: endokrine Therapie (Anastrozol/Letrozol, ggf. in Kombination mit Goserelin); n (%): Anzahl (Anteil) der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen gesamt; N: Nodalstatus; NA: Nordamerika; NSAI: nichtsteroidale Aromatasehemmer; O: Ozeanien; PR: Progesteronrezeptor; ROW: Rest der Welt (rest of the world); T: Tumorkategorie; WE: Westeuropa			

Tabelle 4-98: Charakterisierung der Studienpopulation (Subpopulation prämenopausale Frauen) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Größe der Subgruppen

NATALEE	Behandlungsgruppen		
	Ribociclib + ET (N=1.115)	ET (N=1.123)	Gesamt (N=2.238)
Region, n (%)			
NA/WE/O	644 (57,8)	660 (58,8)	1.304 (58,3)
ROW	471 (42,2)	463 (41,2)	934 (41,7)
Geografische Region, n (%)			
Europa	661 (59,3)	656 (58,4)	1.317 (58,8)
Nordamerika/Australien	212 (19,0)	215 (19,1)	427 (19,1)
Asien	178 (16,0)	182 (16,2)	360 (16,1)
Lateinamerika	64 (5,7)	70 (6,2)	134 (6,0)
Altersgruppe 1 bei Randomisierung, n (%)			
< 45	551 (49,4)	533 (47,5)	1.084 (48,4)
45 bis 54	544 (48,8)	562 (50,0)	1.106 (49,4)
55 bis 64	20 (1,8)	28 (2,5)	48 (2,1)
Altersgruppe 2 bei Randomisierung, n (%) (Median für die Subpopulation prämenopausale Frauen)			
< Median	551 (49,4)	533 (47,5)	1.084 (48,4)

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

NATALEE	Behandlungsgruppen		
	Ribociclib + ET (N=1.115)	ET (N=1.123)	Gesamt (N=2.238)
≥ Median	564 (50,6)	590 (52,5)	1.154 (51,6)
Abstammung, n (%)			
Asiatisch	211 (18,9)	200 (17,8)	411 (18,4)
Nicht asiatisch	846 (75,9)	864 (76,9)	1.710 (76,4)
Fehlende Werte	58 (5,2)	59 (5,3)	117 (5,2)
BMI bei der Screening-Visite, n (%)			
≥ 25	554 (49,7)	545 (48,5)	1.099 (49,1)
< 25	545 (48,9)	566 (50,4)	1.111 (49,6)
Fehlende Werte	16 (1,4)	12 (1,1)	28 (1,3)
Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation, n (%)			
Stadium I	3 (0,3)	0 (0,0)	3 (0,1)
Stadium II	419 (37,6)	432 (38,5)	851 (38,0)
Stadium III	693 (62,2)	691 (61,5)	1.384 (61,8)
Anatomische Stadien, n (%)			
IB	3 (0,3)	0 (0,0)	3 (0,1)
IIA	171 (15,3)	203 (18,1)	374 (16,7)
IIB	248 (22,2)	229 (20,4)	477 (21,3)
IIIA	451 (40,4)	416 (37,0)	867 (38,7)
IIIB	67 (6,0)	61 (5,4)	128 (5,7)
IIIC	175 (15,7)	214 (19,1)	389 (17,4)
Tumor-Status, n (%)			
T0	3 (0,3)	1 (0,1)	4 (0,2)
T1-T3	1.034 (92,7)	1.041 (92,7)	2.075 (92,7)
> T3	75 (6,7)	78 (6,9)	153 (6,8)
Fehlende Werte	3 (0,3)	3 (0,3)	6 (0,3)
Nodalstatus, n (%)			
N0	92 (8,3)	119 (10,6)	211 (9,4)
N1-N3	1.023 (91,7)	1.001 (89,1)	2.024 (90,4)
Fehlende Werte	0 (0,0)	3 (0,3)	3 (0,1)
Histologischer Differenzierungsgrad zum Zeitpunkt der Operation, n (%)			
Grad 1	111 (10,0)	107 (9,5)	218 (9,7)
Grad 2	609 (54,6)	630 (56,1)	1.239 (55,4)
Grad 3	297 (26,6)	279 (24,8)	576 (25,7)
Fehlende Werte	98 (8,8)	107 (9,5)	205 (9,2)
Histologischer Subtyp, n (%)			
Duktal	868 (77,8)	880 (78,4)	1.748 (78,1)
Lobulär	174 (15,6)	174 (15,5)	348 (15,5)

NATALEE	Behandlungsgruppen		
	Ribociclib + ET (N=1.115)	ET (N=1.123)	Gesamt (N=2.238)
Sonstige	73 (6,5)	69 (6,1)	142 (6,3)
Ki67-Status aus dem Operationspräparat, n (%)			
Ki67 ≤ 20	530 (47,5)	576 (51,3)	1.106 (49,4)
Ki67 > 20	424 (38,0)	396 (35,3)	820 (36,6)
Fehlende Werte	161 (14,4)	151 (13,4)	312 (13,9)
ER+PR+ vs. ER-PR+ vs. ER+RP, n (%)			
ER+/PR+	972 (87,2)	959 (85,4)	1.931 (86,3)
ER-/PR+	2 (0,2)	6 (0,5)	8 (0,4)
ER+/PR-	137 (12,3)	149 (13,3)	286 (12,8)
Fehlende Werte	4 (0,4)	9 (0,8)	13 (0,6)
Art des NSAI, n (%)			
Letrozol	808 (72,5)	774 (68,9)	1.582 (70,7)
Anastrozol	298 (26,7)	298 (26,5)	596 (26,6)
Fehlende Werte	9 (0,8)	51 (4,5)	60 (2,7)
Vorherige neo/adjuvante Chemotherapie, n (%)			
Ja	1.032 (92,6)	1.039 (92,5)	2.071 (92,5)
Nein	83 (7,4)	84 (7,5)	167 (7,5)
Vorherige adjuvante Chemotherapie, n (%)			
Ja	514 (46,1)	511 (45,5)	1.025 (45,8)
Nein	601 (53,9)	612 (54,5)	1.213 (54,2)
Vorherige neoadjuvante Chemotherapie, n (%)			
Ja	548 (49,1)	568 (50,6)	1.116 (49,9)
Nein	567 (50,9)	555 (49,4)	1.122 (50,1)
Vorherige endokrine Therapie, n (%)			
Ja	858 (77,0)	822 (73,2)	1.680 (75,1)
Nein	257 (23,0)	301 (26,8)	558 (24,9)
Vorherige Mastektomie, n (%)			
Ja	771 (69,1)	785 (69,9)	1.556 (69,5)
Nein	344 (30,9)	338 (30,1)	682 (30,5)
Vorherige Strahlentherapie, n (%)			
Ja	1.017 (91,2)	1.038 (92,4)	2.055 (91,8)
Nein	98 (8,8)	85 (7,6)	183 (8,2)
AJCC: American Joint Committee on Cancer; BMI: Body-Mass-Index; ER: Östrogenrezeptor; ET: endokrine Therapie (Anastrozol/Letrozol, ggf. in Kombination mit Goserelin); n (%): Anzahl (Anteil) der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen gesamt; N: Nodalstatus; NA: Nordamerika; NSAI: nichtsteroidale Aromatasehemmer; O: Ozeanien; PR: Progesteronrezeptor; ROW: Rest der Welt (rest of the world); T: Tumorkategorie; WE: Westeuropa			

4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen zum Gesamtüberleben – RCT

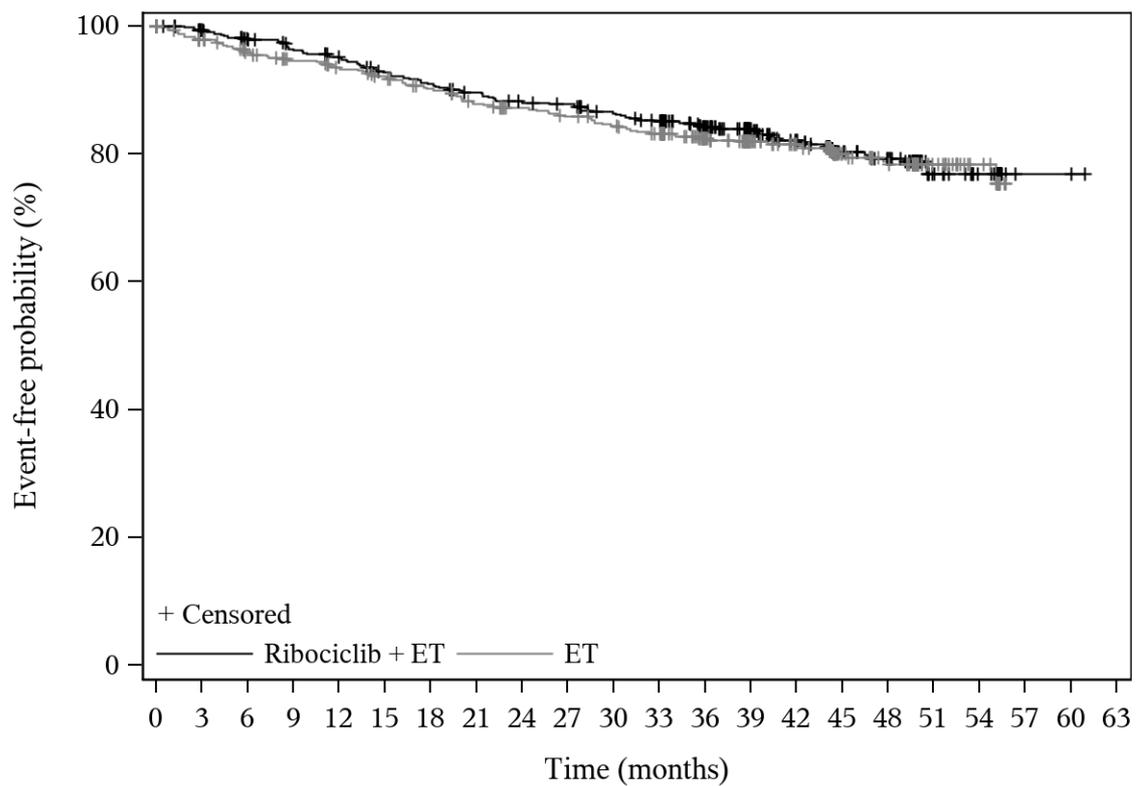
Es ergaben sich weder für die Subpopulation der postmenopausalen Frauen noch für die Subpopulation der prämenopausalen Frauen signifikante Interaktionstests.

4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalyse zum invasiv-krankheitsfreien Überleben (iDFS) – RCT

Für die Subpopulation der **postmenopausalen Frauen** ergab sich nachfolgender signifikanter Interaktionstest für den Endpunkt „iDFS – Zeit bis zum ersten iDFS-Ereignis“:

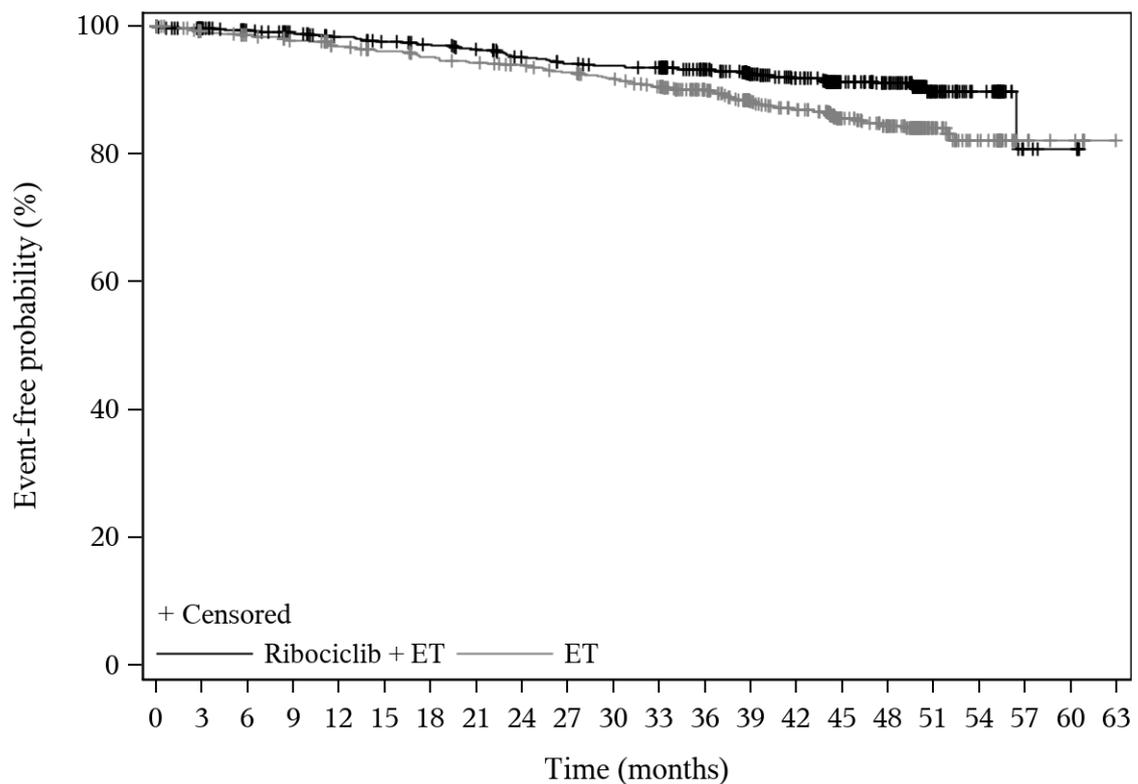
Tabelle 4-99: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für „iDFS – Zeit bis zum ersten iDFS-Ereignis“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen)

NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	Ribociclib + ET (N = 1.424)	ET (N = 1.420)	HR	[95% KI]	p-Wert
Zeit bis zum ersten iDFS-Ereignis					
	n / N' (%)	n / N' (%)			
Vorherige neoadjuvante Chemotherapie					
Interaktionstest	p = 0,037				
Ja	93 / 535 (17,4)	89 / 524 (17,0)	0,94	[0,70; 1,25]	0,666
Nein	71 / 889 (8,0)	114 / 896 (12,7)	0,60	[0,45; 0,81]	< 0,001
ET: endokrine Therapie (Anastrozol/Letrozol); iDFS: invasiv-krankheitsfreies Überleben; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N': Anzahl der Patientinnen in der Analyse; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen gesamt					
Analysemethode für den Interaktionstest: p-Wert aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell: Log (Hazard Ratio) = Behandlung + Subgruppenfaktor + Behandlung * Subgruppenfaktor					
Analysemethoden für die Analyse innerhalb der Subgruppen: HR mit 95%-KI mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell: Log (Hazard Ratio) = Behandlung p-Wert aus einem zweiseitigen Log-Rank-Test.					



Ribociclib + ET	535	491	468	445	427	409	357	257	154	26	2
ET	524	441	420	398	376	361	306	232	139	29	

Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurve für "iDFS – Zeit bis zum ersten iDFS-Ereignis" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppe Vorherige neoadjuvante Chemotherapie: Ja)



Ribociclib + ET	889	814	786	767	740	724	670	573	381	70	4
ET	896	796	767	745	729	703	638	536	356	67	6

Abbildung 59: Kaplan-Meier-Kurve für "iDFS – Zeit bis zum ersten iDFS-Ereignis" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subgruppe Vorherige neoadjuvante Chemotherapie: Nein)

Für die Subpopulation der **prämenopausalen Frauen** ergaben sich keine signifikanten Interaktionstests.

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalyse zur Krankheitssymptomatik anhand der Symptomskala des EORTC QLQ-C30 – RCT

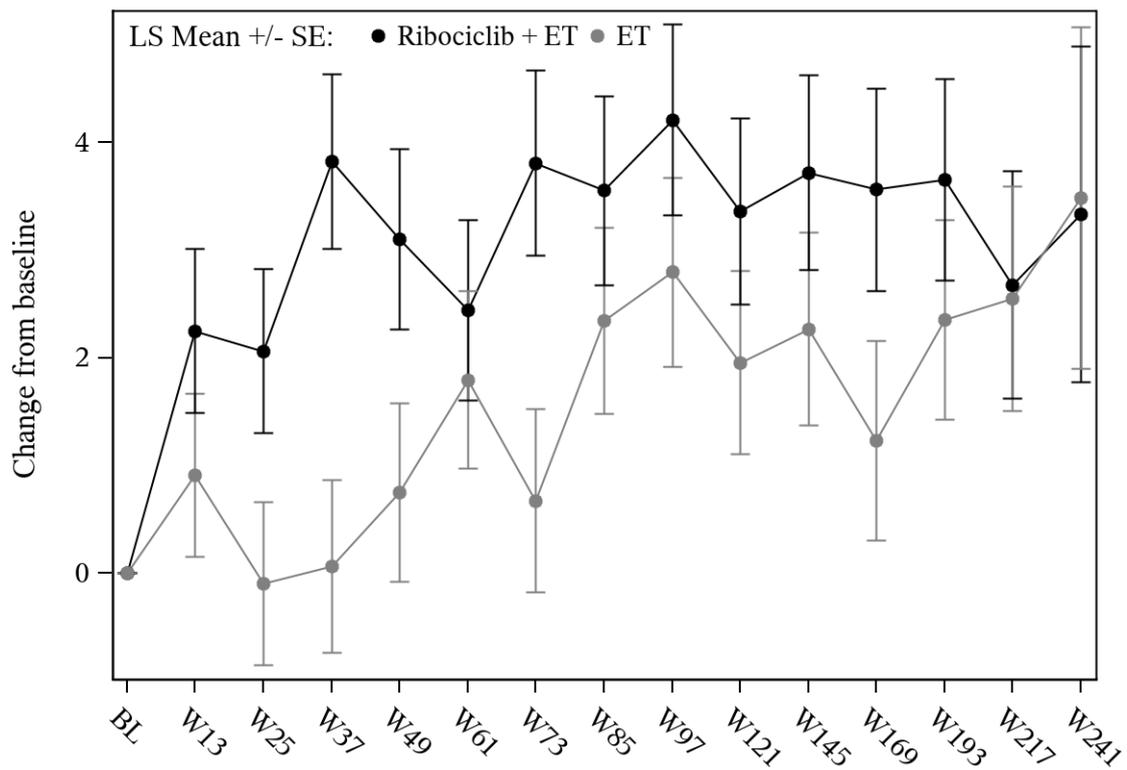
Für die Subpopulation der **postmenopausalen Frauen** ergaben sich nachfolgende signifikante Interaktionstests für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) – Veränderung zur Baseline“:

Tabelle 4-100: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) – Veränderung zur Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen)

NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich			
	Ribociclib + ET (N = 1.424)	ET (N = 1.420)	Parameter	Schätzer	[95%-KI]	p-Wert
QLQ-C30 – Fatigue						
Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation						
Interaktionstest p = 0,008						
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
Stadium I/II	544 3,25 (0,65)	554 1,65 (0,64)	Differenz	1,60	[-0,19; 3,40]	0,080
			Hedges' g	0,11	[-0,01; 0,22]	
Stadium III	780 2,20 (0,55)	709 3,59 (0,57)	Differenz	-1,40	[-2,95; 0,16]	0,078
			Hedges' g	-0,09	[-0,19; 0,01]	
Vorherige Mastektomie						
Interaktionstest p = 0,019						
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
Ja	809 2,59 (0,55)	780 3,57 (0,56)	Differenz	-0,98	[-2,52; 0,57]	0,215
			Hedges' g	-0,06	[-0,16; 0,04]	
Nein	516 3,03 (0,63)	483 1,32 (0,65)	Differenz	1,71	[-0,07; 3,49]	0,060
			Hedges' g	0,12	[-0,01; 0,24]	
QLQ-C30 – Schmerzen						
Histologischer Differenzierungsgrad zum Zeitpunkt der Operation						
Interaktionstest p = 0,006						
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
Grad 1	94 5,52 (1,63)	102 5,96 (1,51)	Differenz	-0,44	[-4,84; 3,96]	0,844
			Hedges' g	-0,03	[-0,31; 0,25]	
Grad 2	791 2,74 (0,56)	704 3,09 (0,59)	Differenz	-0,35	[-1,94; 1,25]	0,669
			Hedges' g	-0,02	[-0,12; 0,08]	
Grad 3	357 2,56 (0,91)	372 6,07 (0,90)	Differenz	-3,51	[-6,03; -1,00]	0,006
			Hedges' g	-0,20	[-0,35; -0,06]	

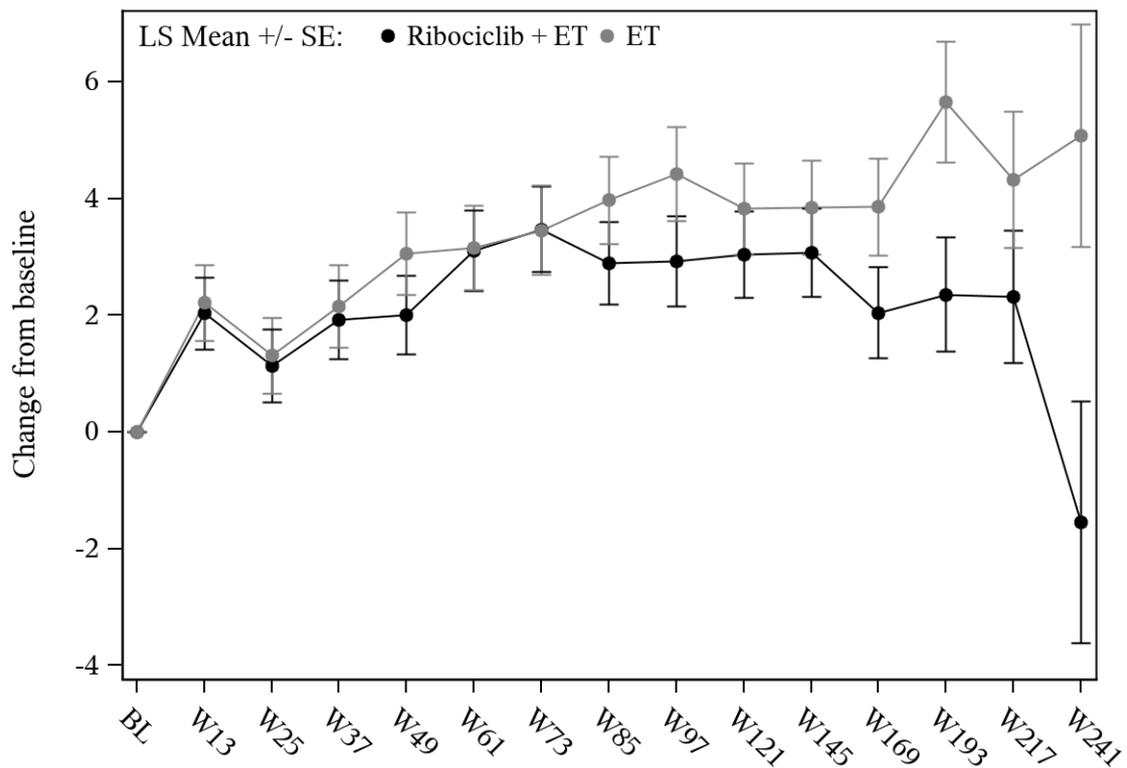
NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich			
	Ribociclib + ET (N = 1.424)	ET (N = 1.420)	Parameter	Schätzer	[95%-KI]	p-Wert
Vorherige Strahlentherapie						
Interaktionstest	p = 0,026					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
Ja	1.181 2,66 (0,50)	1.115 4,64 (0,51)	Differenz	-1,97	[-3,36; -0,58]	0,006
			Hedges' g	-0,12	[-0,20; -0,03]	
Nein	147 5,50 (1,41)	148 3,09 (1,40)	Differenz	2,41	[-1,50; 6,32]	0,226
			Hedges' g	0,14	[-0,09; 0,37]	
QLQ-C30 – Dyspnoe						
Art des NSAI						
Interaktionstest	p < 0,001					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
Letrozol	846 4,90 (0,53)	824 3,07 (0,54)	Differenz	1,82	[0,34; 3,31]	0,016
			Hedges' g	0,12	[0,02; 0,21]	
Anastrozol	476 1,20 (0,69)	433 3,88 (0,72)	Differenz	-2,68	[-4,65; -0,72]	0,007
			Hedges' g	-0,18	[-0,31; -0,05]	
Vorherige Mastektomie						
Interaktionstest	p = 0,016					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
Ja	807 2,89 (0,55)	779 3,82 (0,55)	Differenz	-0,94	[-2,46; 0,59]	0,230
			Hedges' g	-0,06	[-0,16; 0,04]	
Nein	515 4,53 (0,66)	481 2,70 (0,68)	Differenz	1,84	[-0,02; 3,70]	0,053
			Hedges' g	0,12	[-0,00; 0,25]	
QLQ-C30 – Appetitverlust						
Art des NSAI						
Interaktionstest	p = 0,014					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
Letrozol	848 1,80 (0,45)	823 0,26 (0,46)	Differenz	1,53	[0,27; 2,79]	0,017
			Hedges' g	0,12	[0,02; 0,21]	
Anastrozol	477 -0,03 (0,54)	435 1,03 (0,57)	Differenz	-1,06	[-2,60; 0,48]	0,179
			Hedges' g	-0,09	[-0,22; 0,04]	

NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich			
	Ribociclib + ET (N = 1.424)	ET (N = 1.420)	Parameter	Schätzer	[95%-KI]	p-Wert
QLQ-C30 – Obstipation						
Vorherige Mastektomie						
Interaktionstest	p = 0,029					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
Ja	807 2,95 (0,54)	780 1,24 (0,55)	Differenz	1,71	[0,19; 3,23]	0,028
			Hedges' g	0,11	[0,01; 0,21]	
Nein	516 5,94 (0,70)	483 1,47 (0,72)	Differenz	4,47	[2,51; 6,43]	< 0,001
			Hedges' g	0,28	[0,16; 0,41]	
<p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; ET: endokrine Therapie (Anastrozol/Letrozol); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N': Anzahl der Patientinnen in der Analyse; N: Anzahl der Patientinnen gesamt; NSAI: nichtsteroidale Aromatasehemmer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; SE: Standardfehler (standard error)</p> <p>Analysemethode für Interaktionstest: p-Wert aus einem gemischten linearen Modell (MMRM) mit unstrukturierter Kovarianzmatrix: Veränderung gegenüber Baseline = Behandlung + Visite + Behandlung * Visite + Subgruppenfaktor + Behandlung * Subgruppenfaktor + Subgruppenfaktor * Visite + Behandlung * Subgruppenfaktor * Visite + Baselinewert</p> <p>Analysemethoden für die Analyse innerhalb der Subgruppen: Adjustierter Mittelwert (Methode der kleinsten Quadrate) der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert und Gesamteffekt ermittelt anhand eines MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix: Veränderung gegenüber Baseline = Behandlung + Visite + Behandlung * Visite + Baseline-Wert</p>						



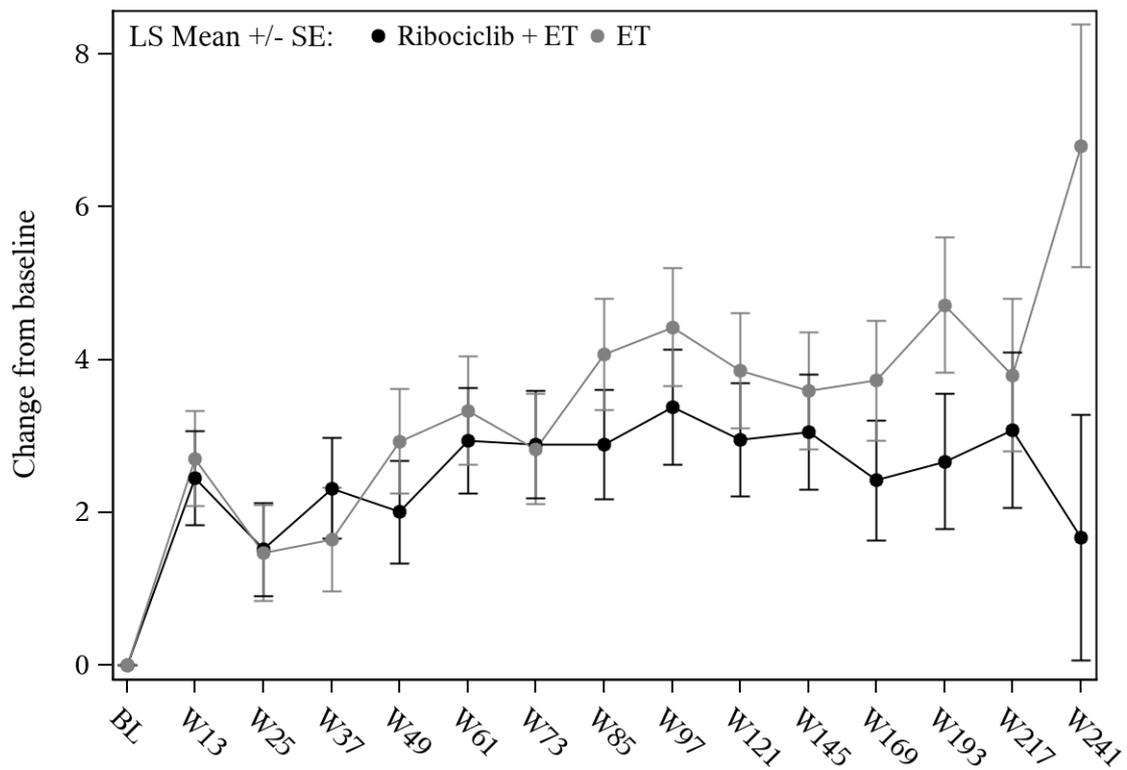
Ribociclib + ET	544	522	511	503	498	483	486	475	476	463	460	426	436	284	61
ET	554	522	508	509	515	500	493	496	485	480	466	447	437	295	58

Abbildung 60: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Fatigue)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation: Stadium I/II)



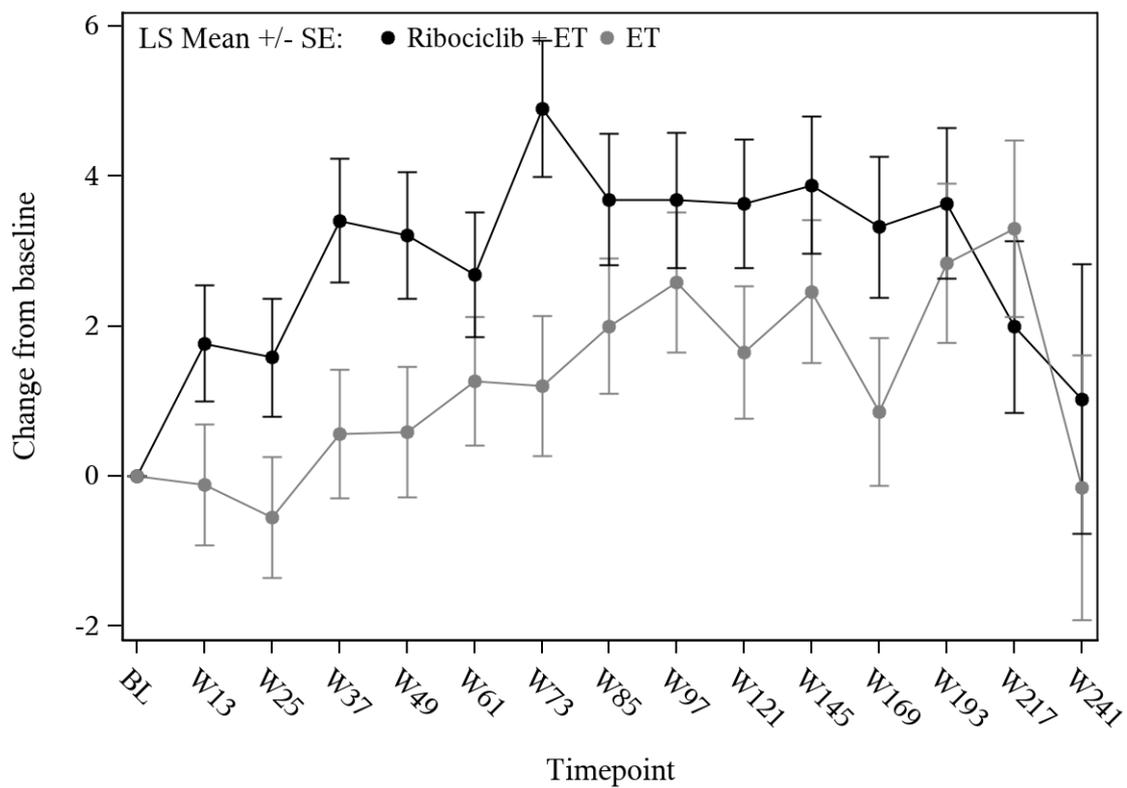
Ribociclib + ET	780	747	707	712	690	693	682	656	653	618	608	482	331	194	30
ET	709	677	646	636	628	616	612	592	583	568	546	426	298	188	37

Abbildung 61: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Fatigue)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation: Stadium III)



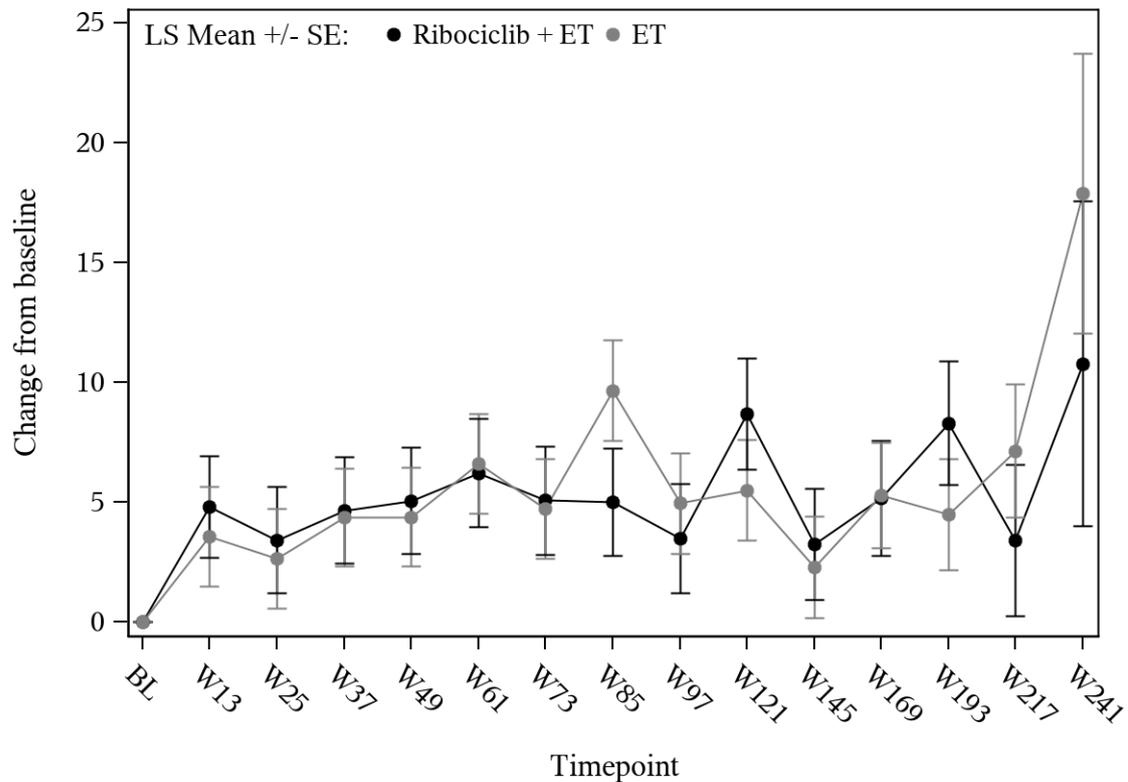
Ribociclib + ET	809	773	761	740	728	726	716	684	683	647	636	519	413	271	57
ET	780	743	709	710	703	690	680	673	658	643	623	523	425	287	59

Abbildung 62: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Fatigue)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige Mastektomie: Ja)



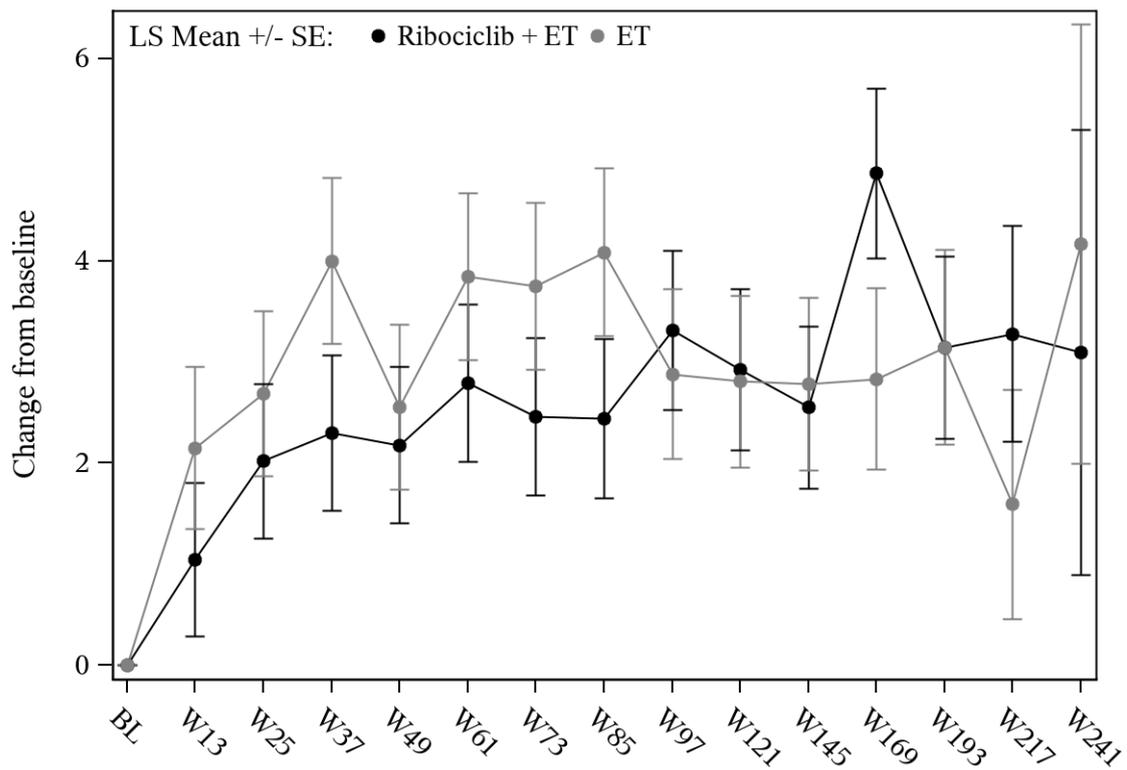
Ribociclib + ET	516	497	458	475	460	450	452	447	446	434	432	389	354	207	34
ET	483	456	445	435	440	426	425	415	410	405	389	350	310	196	36

Abbildung 63: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Fatigue)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige Mastektomie: Nein)



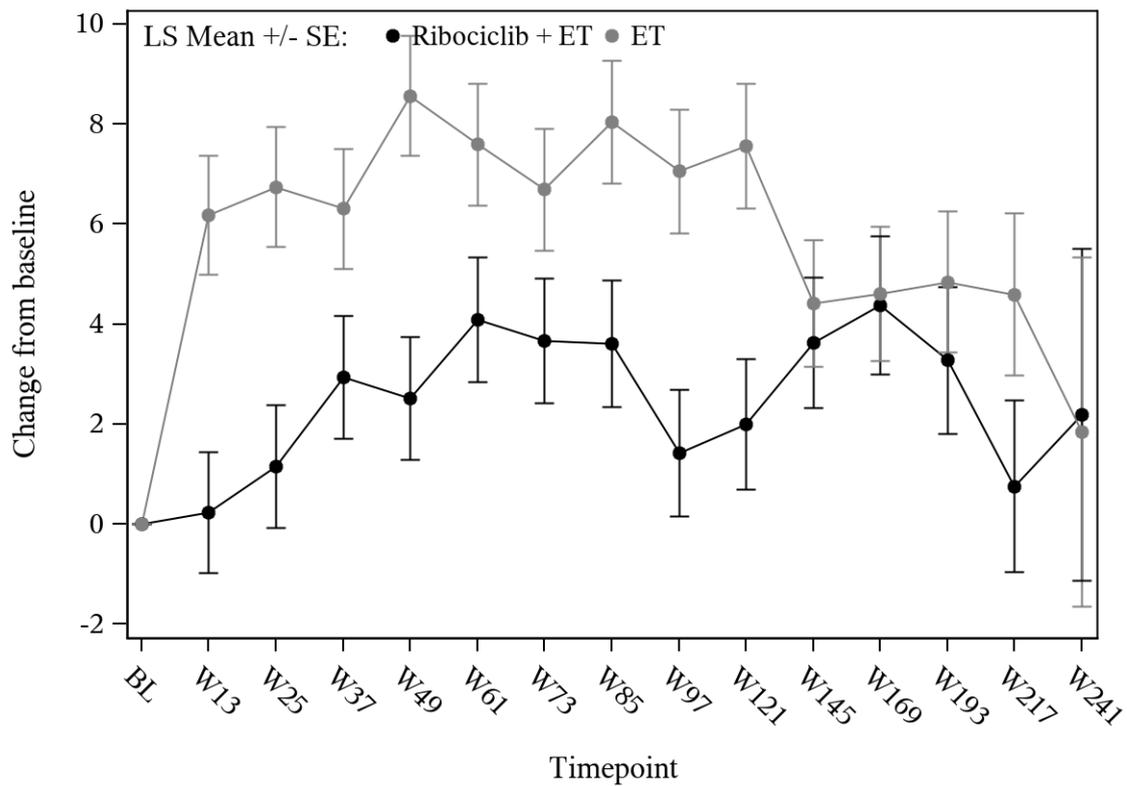
Ribociclib + ET	94	92	80	81	81	75	77	79	75	72	73	64	53	29	5
ET	102	94	93	98	95	94	94	89	93	90	87	79	68	39	7

Abbildung 64: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Schmerzen)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Histologischer Differenzierungsgrad zum Zeitpunkt der Operation: Grad 1)



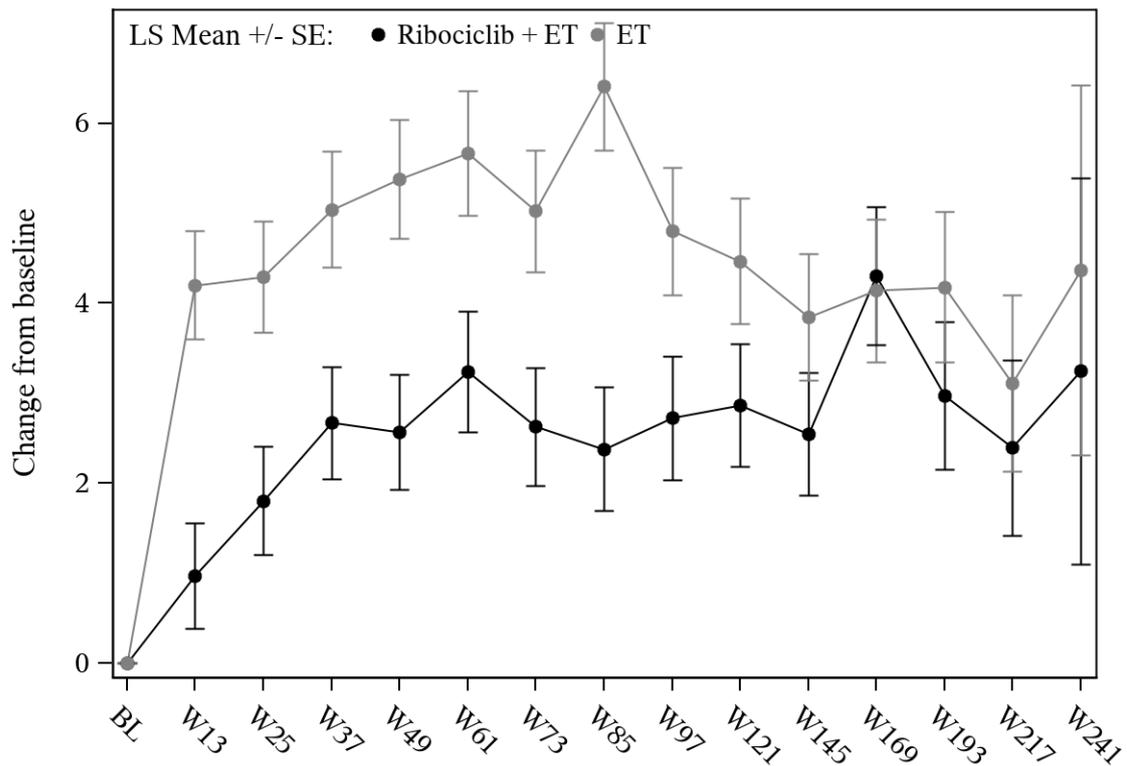
Ribociclib + ET	791	759	738	733	714	716	708	686	684	664	656	561	472	297	58
ET	704	673	640	639	640	625	621	612	603	587	571	496	410	267	60

Abbildung 65: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Schmerzen)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Histologischer Differenzierungsgrad zum Zeitpunkt der Operation: Grad 2)



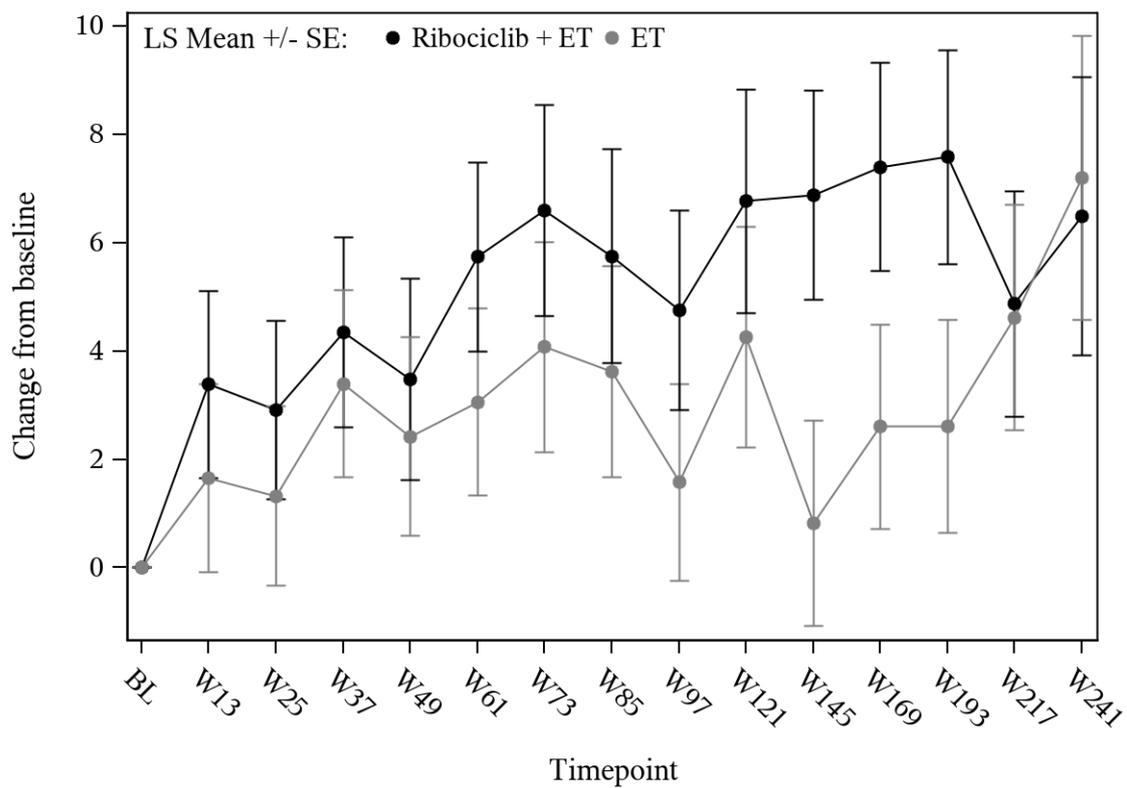
Ribociclib + ET	357	339	320	324	318	310	308	293	297	276	270	227	194	128	27
ET	372	351	340	336	335	324	320	318	307	301	291	245	212	145	24

Abbildung 66: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Schmerzen)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Histologischer Differenzierungsgrad zum Zeitpunkt der Operation: Grad 3)



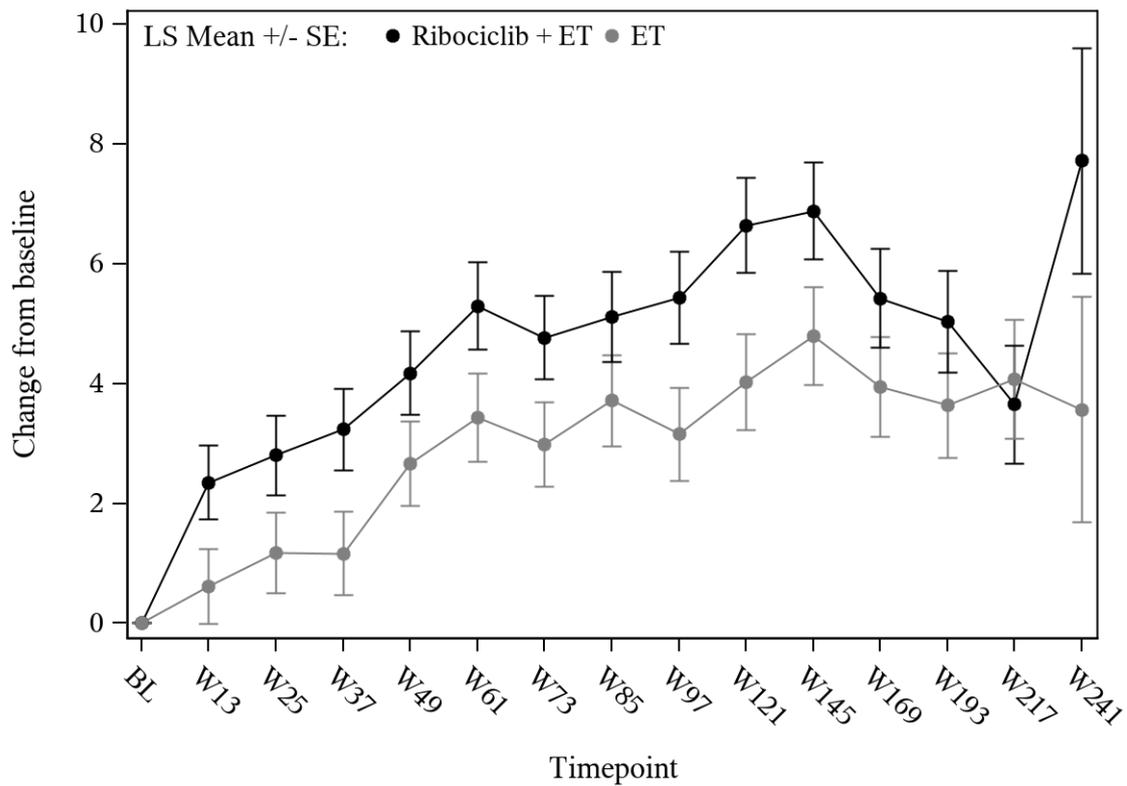
Ribociclib + ET	1181	1130	1081	1081	1057	1040	1032	1004	1002	959	945	797	656	401	68
ET	1115	1061	1015	1002	1003	975	972	949	934	913	884	750	625	407	75

Abbildung 67: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Schmerzen)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige Strahlentherapie: Ja)



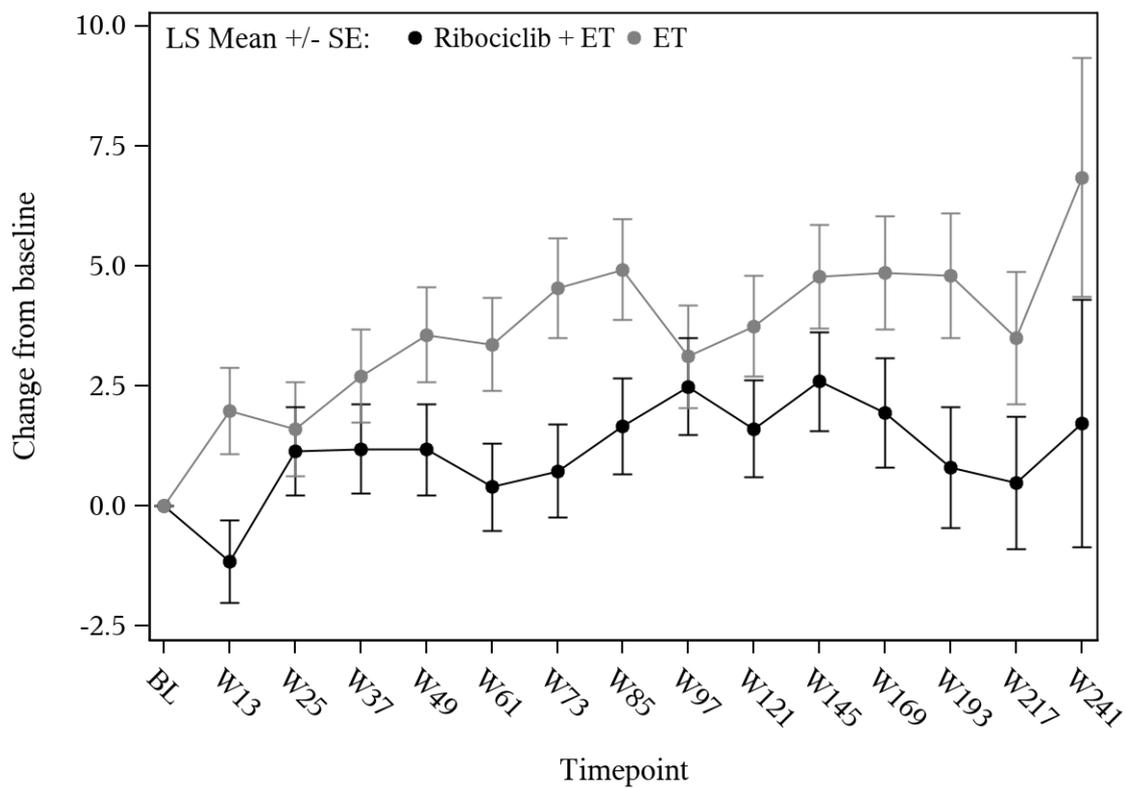
Ribociclib + ET	147	143	142	138	135	139	139	131	131	128	126	115	113	79	23
ET	148	141	139	144	141	142	135	139	137	134	132	122	111	77	21

Abbildung 68: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Schmerzen)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige Strahlentherapie: Nein)



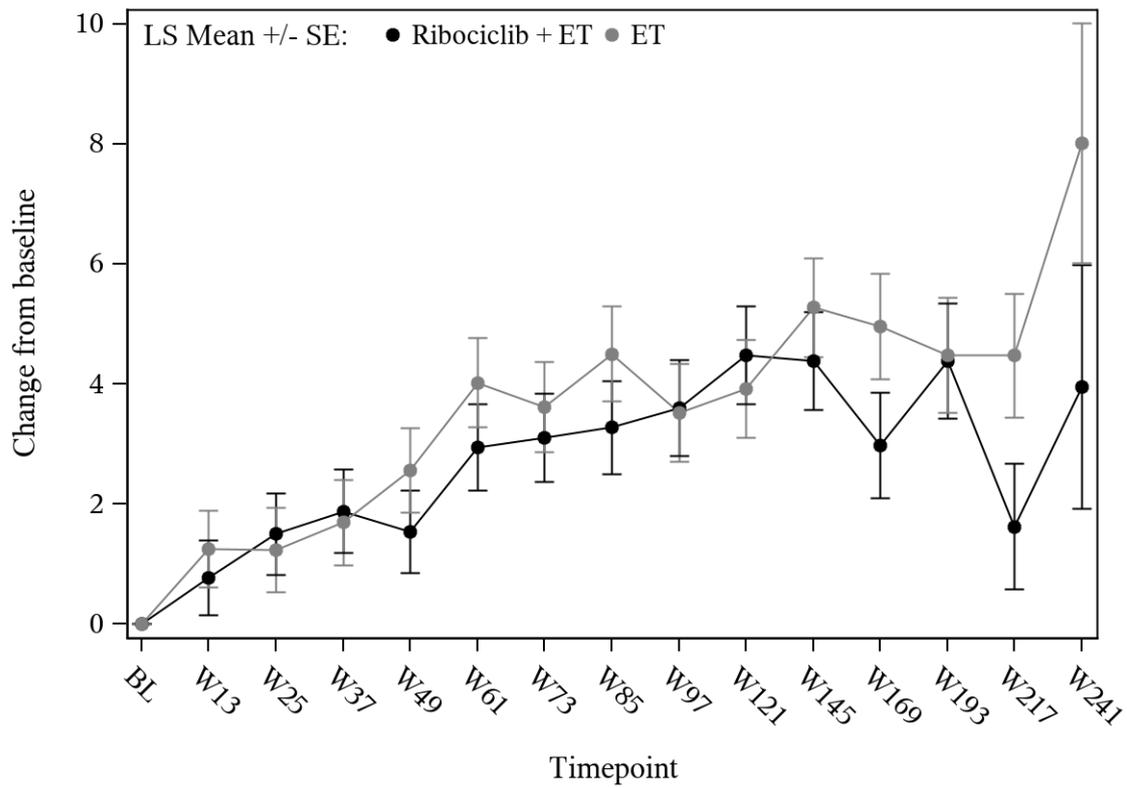
Ribociclib + ET	846	806	771	774	755	750	745	724	724	704	691	606	508	313	51
ET	824	787	759	741	754	739	740	722	718	703	681	583	488	311	52

Abbildung 69: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Art des NSAI: Letrozol)



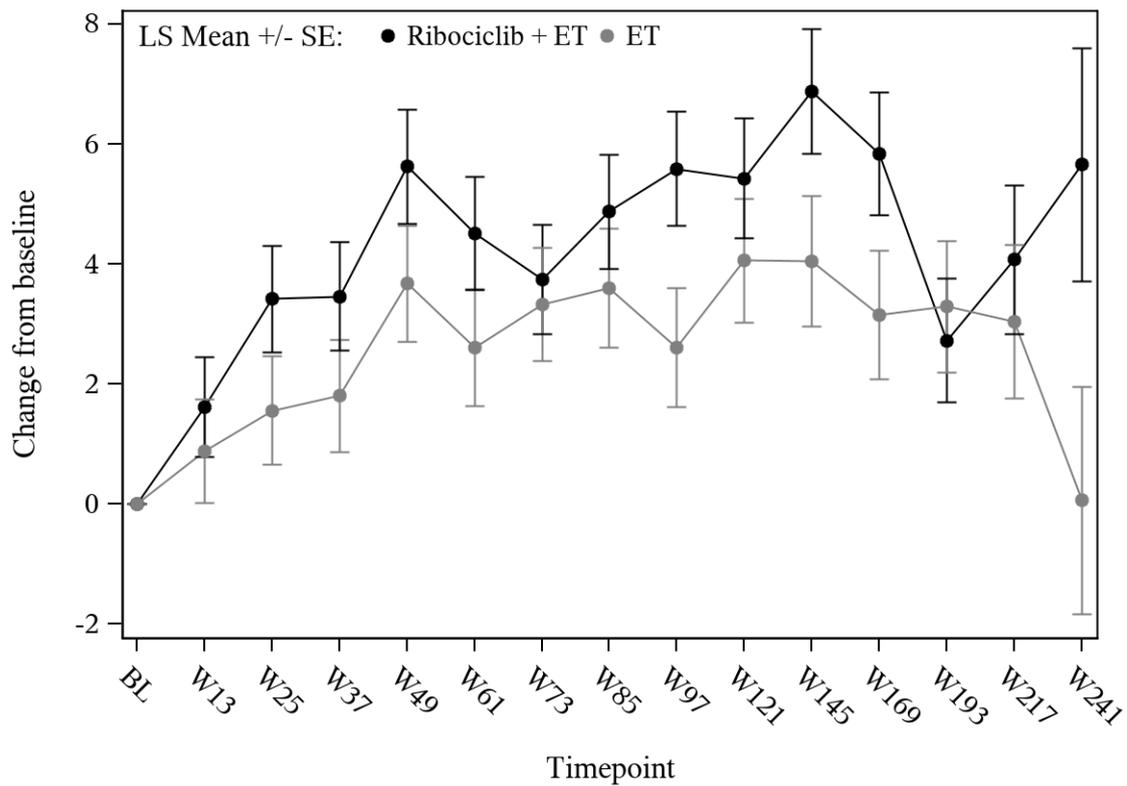
Ribociclib + ET	476	461	445	436	426	422	419	404	402	373	371	302	256	164	40
ET	433	407	388	399	386	365	361	360	345	339	325	286	244	169	44

Abbildung 70: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Art des NSAI: Anastrozol)



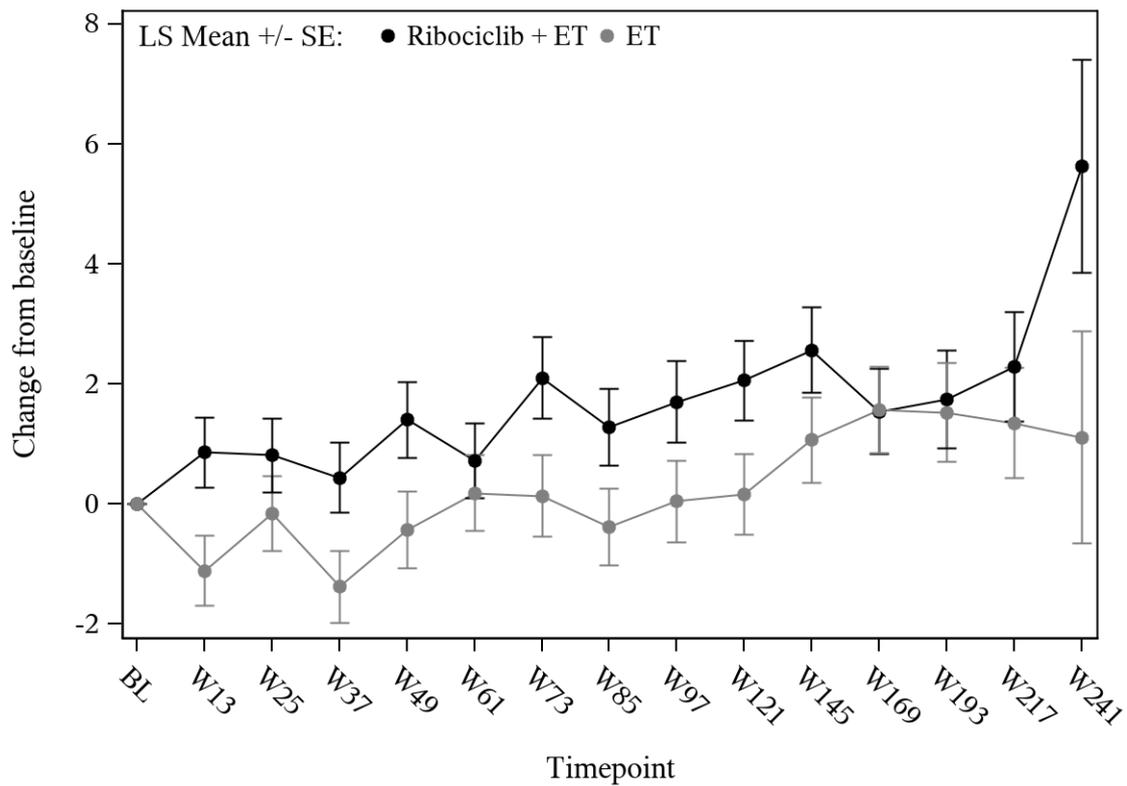
Ribociclib + ET	807	771	759	736	724	724	713	681	680	644	631	519	412	270	57
ET	779	742	707	708	702	689	679	671	657	640	621	521	424	284	59

Abbildung 71: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige Mastektomie: Ja)



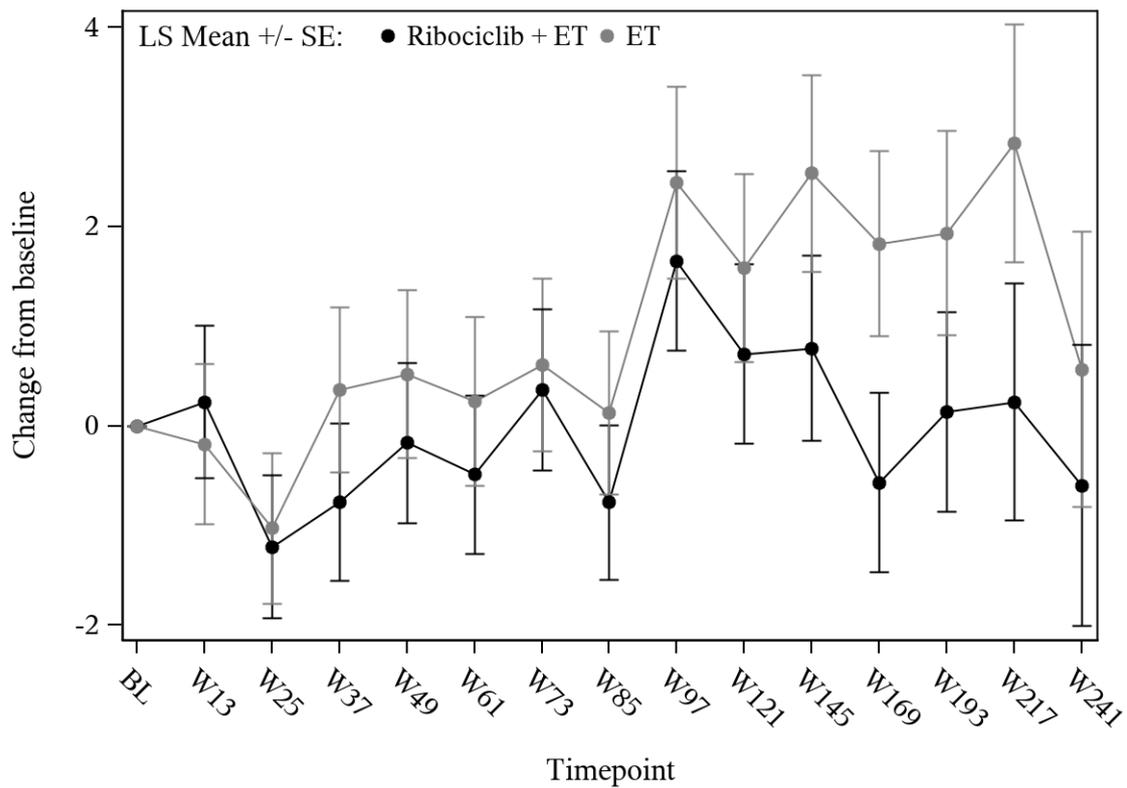
Ribociclib + ET	515	496	457	474	457	448	451	447	446	433	431	389	352	207	34
ET	481	454	441	433	438	417	422	411	407	402	386	348	308	196	37

Abbildung 72: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige Mastektomie: Nein)



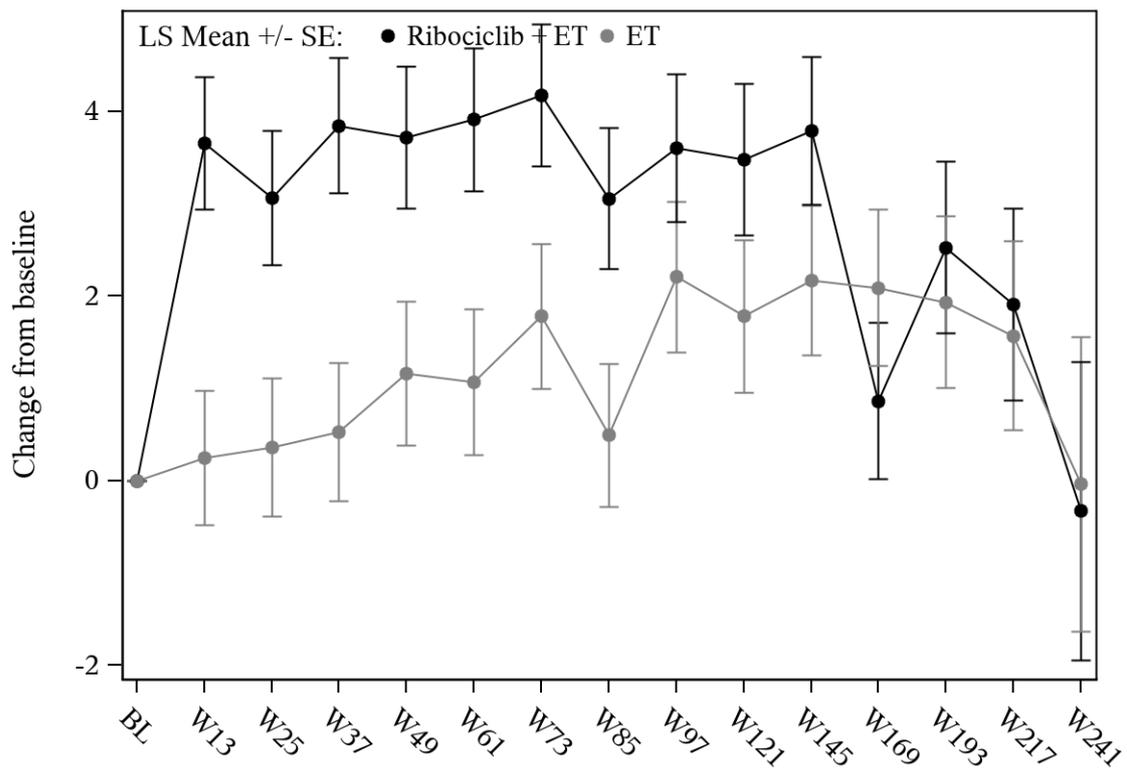
Ribociclib + ET	848	806	770	776	759	750	746	725	725	708	693	607	510	313	51
ET	823	787	760	741	754	742	739	726	719	703	679	583	488	313	52

Abbildung 73: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Art des NSAI: Letrozol)



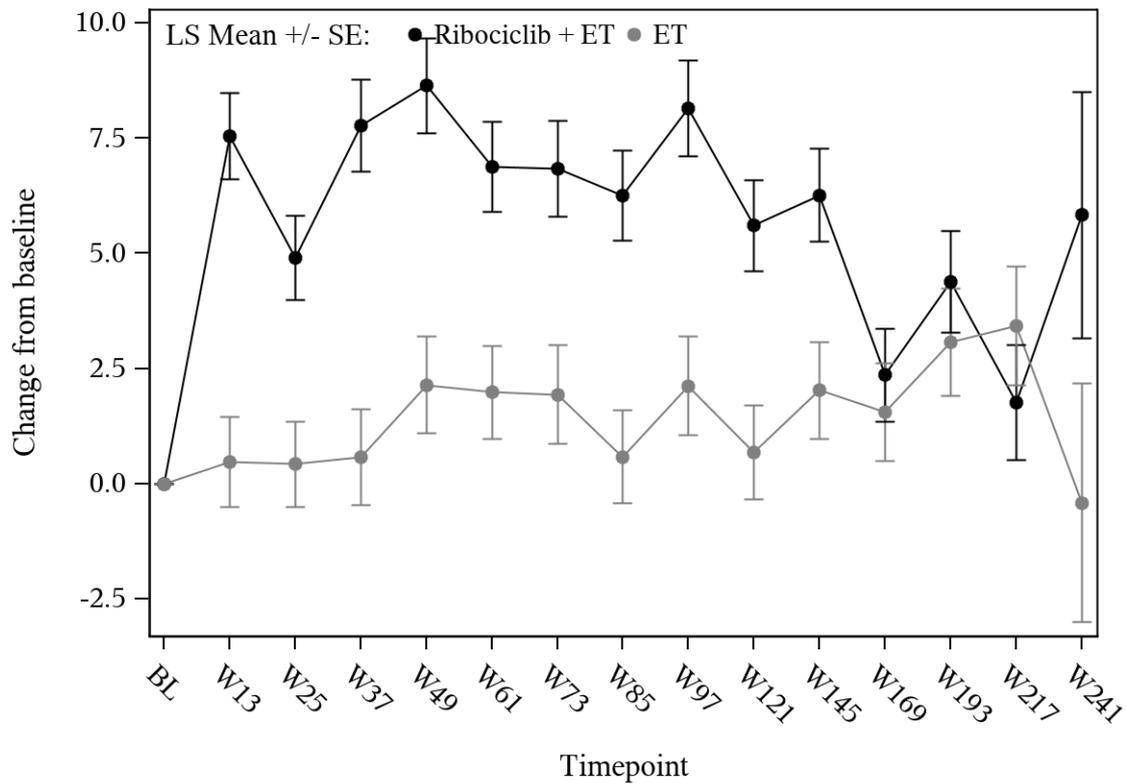
Ribociclib + ET	477	460	445	437	425	422	421	404	404	372	372	302	254	164	40
ET	435	410	391	401	389	368	362	363	347	340	327	288	246	169	44

Abbildung 74: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Art des NSAI: Anastrozol)



Ribociclib + ET	807	770	758	737	724	722	715	680	682	645	634	516	413	271	57
ET	780	743	706	709	704	688	680	670	655	644	622	523	424	286	59

Abbildung 75: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Obstipation)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige Mastektomie: Ja)



Ribociclib + ET	516	497	455	474	459	449	450	447	446	433	432	388	351	207	34
ET	483	455	445	435	436	426	423	415	410	405	387	349	310	196	37

Abbildung 76: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Obstipation)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige Mastektomie: Nein)

Für die Subpopulation der **prämenopausalen Frauen** ergaben sich nachfolgende signifikante Interaktionstests für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) – Veränderung zur Baseline“:

Tabelle 4-101: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) – Veränderung zur Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen)

NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich			
	Ribociclib + ET (N = 1.115)	ET (N = 1.123)	Parameter	Schätzer	[95%-KI]	p-Wert
QLQ-C30 - Fatigue						
Region						
Interaktionstest	p = 0,005					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
NA/WE/O	599 5,07 (0,68)	577 0,82 (0,70)	Differenz	4,25	[2,34; 6,17]	< 0,001
			Hedges' g	0,25	[0,14; 0,37]	
ROW	460 2,71 (0,66)	427 2,08 (0,69)	Differenz	0,63	[-1,24; 2,50]	0,510
			Hedges' g	0,04	[-0,09; 0,18]	
Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation						
Interaktionstest	p < 0,001					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
Stadium I/II	394 2,54 (0,79)	398 3,75 (0,79)	Differenz	-1,20	[-3,40; 0,99]	0,282
			Hedges' g	-0,08	[-0,22; 0,06]	
Stadium III	665 4,97 (0,60)	606 -0,22 (0,64)	Differenz	5,18	[3,46; 6,91]	< 0,001
			Hedges' g	0,33	[0,22; 0,44]	

NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich			
	Ribociclib + ET (N = 1.115)	ET (N = 1.123)	Parameter	Schätzer	[95%-KI]	p-Wert
Anatomische Stadien						
Interaktionstest	p < 0,001					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
IA/IB/IIA	163 0,91 (1,19)	188 3,51 (1,13)	Differenz	-2,60	[-5,84; 0,64]	0,116
			Hedges' g	-0,17	[-0,38; 0,04]	
IIB	231 3,68 (1,05)	210 3,89 (1,10)	Differenz	-0,21	[-3,20; 2,77]	0,888
			Hedges' g	-0,01	[-0,20; 0,17]	
IIIA	433 5,59 (0,75)	368 -0,02 (0,82)	Differenz	5,62	[3,43; 7,80]	< 0,001
			Hedges' g	0,36	[0,22; 0,50]	
IIIB	63 5,49 (2,07)	52 0,25 (2,29)	Differenz	5,24	[-0,92; 11,40]	0,095
			Hedges' g	0,32	[-0,05; 0,69]	
IIIC	169 3,32 (1,19)	186 -0,57 (1,14)	Differenz	3,89	[0,66; 7,13]	0,018
			Hedges' g	0,25	[0,04; 0,46]	
Vorherige Mastektomie						
Interaktionstest	p = 0,021					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
Ja	737 4,34 (0,60)	699 0,49 (0,61)	Differenz	3,86	[2,18; 5,53]	< 0,001
			Hedges' g	0,24	[0,13; 0,34]	
Nein	322 3,55 (0,91)	305 3,35 (0,94)	Differenz	0,20	[-2,37; 2,77]	0,879
			Hedges' g	0,01	[-0,14; 0,17]	
QLQ-C30 - Übelkeit und Erbrechen						
Region						
Interaktionstest	p = 0,027					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
NA/WE/O	599 2,93 (0,31)	578 1,31 (0,32)	Differenz	1,62	[0,75; 2,50]	< 0,001
			Hedges' g	0,21	[0,10; 0,33]	
ROW	460 1,47 (0,31)	427 1,23 (0,33)	Differenz	0,24	[-0,64; 1,13]	0,589
			Hedges' g	0,04	[-0,10; 0,17]	

NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich			
	Ribociclib + ET (N = 1.115)	ET (N = 1.123)	Parameter	Schätzer	[95%-KI]	p-Wert
Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation						
Interaktionstest	p = 0,003					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
Stadium I/II	394 2,06 (0,33)	399 1,87 (0,33)	Differenz	0,19	[-0,74; 1,12]	0,689
			Hedges' g	0,03	[-0,11; 0,17]	
Stadium III	665 2,51 (0,30)	606 0,95 (0,32)	Differenz	1,57	[0,70; 2,44]	< 0,001
			Hedges' g	0,20	[0,09; 0,31]	
QLQ-C30 - Schmerzen						
Region						
Interaktionstest	p = 0,049					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
NA/WE/O	600 5,05 (0,73)	578 2,55 (0,75)	Differenz	2,50	[0,44; 4,56]	0,017
			Hedges' g	0,14	[0,02; 0,25]	
ROW	460 1,49 (0,68)	426 2,14 (0,72)	Differenz	-0,65	[-2,60; 1,30]	0,513
			Hedges' g	-0,04	[-0,18; 0,09]	
Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation						
Interaktionstest	p < 0,001					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
Stadium I/II	395 2,46 (0,81)	398 5,48 (0,82)	Differenz	-3,02	[-5,28; -0,76]	0,009
			Hedges' g	-0,19	[-0,33; -0,05]	
Stadium III	665 3,80 (0,67)	606 0,58 (0,70)	Differenz	3,22	[1,31; 5,12]	< 0,001
			Hedges' g	0,19	[0,08; 0,30]	

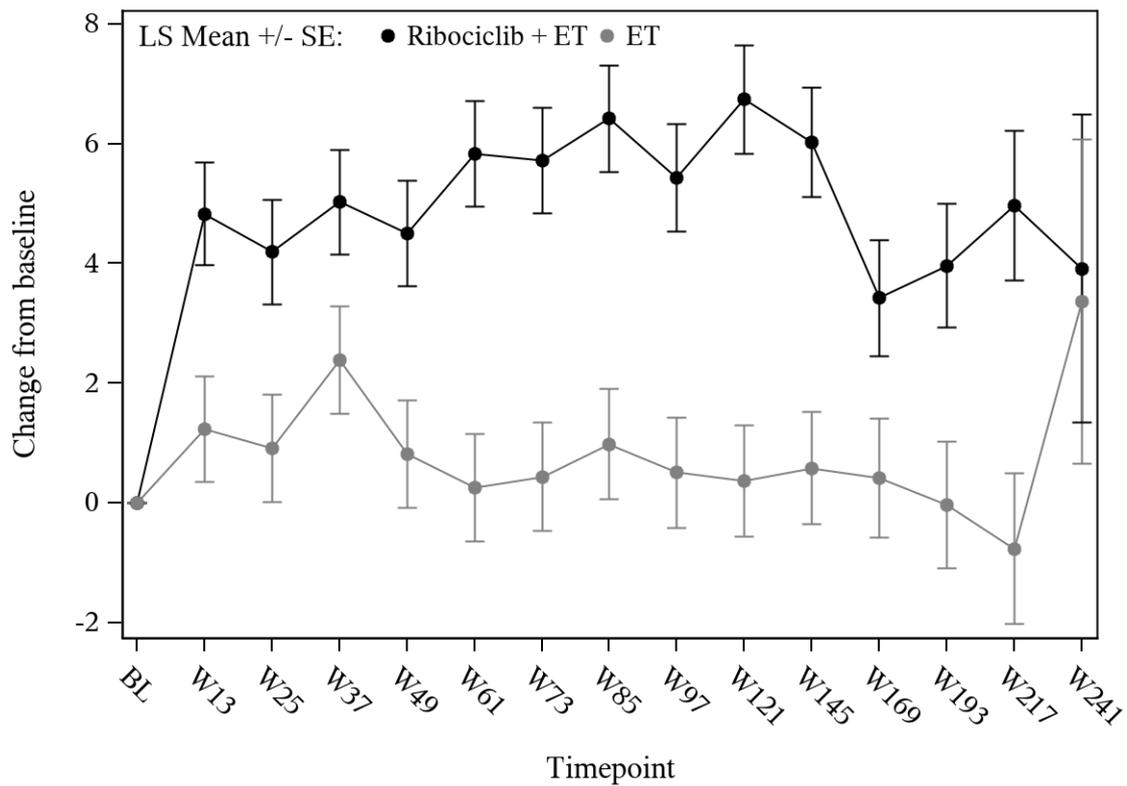
NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich			
	Ribociclib + ET (N = 1.115)	ET (N = 1.123)	Parameter	Schätzer	[95%-KI]	p-Wert
Anatomische Stadien						
Interaktionstest	p < 0,001					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
IA/IB/IIA	164 0,77 (1,22)	189 7,20 (1,17)	Differenz	-6,43	[-9,76; -3,10]	< 0,001
			Hedges' g	-0,41	[-0,62; -0,19]	
IIB	231 3,53 (1,03)	209 3,96 (1,08)	Differenz	-0,43	[-3,37; 2,52]	0,776
			Hedges' g	-0,03	[-0,21; 0,16]	
IIIA	433 4,29 (0,80)	368 1,38 (0,87)	Differenz	2,92	[0,60; 5,23]	0,014
			Hedges' g	0,18	[0,04; 0,31]	
IIIB	63 3,32 (2,25)	52 2,19 (2,49)	Differenz	1,13	[-5,59; 7,86]	0,739
			Hedges' g	0,06	[-0,30; 0,43]	
IIIC	169 3,35 (1,24)	186 -1,56 (1,18)	Differenz	4,91	[1,55; 8,27]	0,004
			Hedges' g	0,31	[0,10; 0,51]	
Vorherige endokrine Therapie						
Interaktionstest	p = 0,019					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
Ja	816 3,18 (0,59)	734 1,86 (0,63)	Differenz	1,31	[-0,38; 3,01]	0,129
			Hedges' g	0,08	[-0,02; 0,18]	
Nein	244 3,26 (1,05)	270 4,77 (1,01)	Differenz	-1,51	[-4,37; 1,36]	0,302
			Hedges' g	-0,09	[-0,26; 0,08]	
Vorherige Mastektomie						
Interaktionstest	p = 0,013					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
Ja	737 3,38 (0,60)	698 1,50 (0,61)	Differenz	1,88	[0,20; 3,55]	0,029
			Hedges' g	0,12	[0,01; 0,22]	
Nein	323 3,03 (0,95)	306 5,09 (0,99)	Differenz	-2,06	[-4,75; 0,64]	0,134
			Hedges' g	-0,12	[-0,28; 0,04]	

NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich			
	Ribociclib + ET (N = 1.115)	ET (N = 1.123)	Parameter	Schätzer	[95%-KI]	p-Wert
QLQ-C30 - Dyspnoe						
Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation						
Interaktionstest	p = 0,035					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
Stadium I/II	394 3,20 (0,71)	398 3,80 (0,71)	Differenz	-0,60	[-2,57; 1,36]	0,545
			Hedges' g	-0,04	[-0,18; 0,10]	
Stadium III	663 3,52 (0,57)	606 1,65 (0,61)	Differenz	1,88	[0,24; 3,51]	0,025
			Hedges' g	0,13	[0,02; 0,24]	
Anatomische Stadien						
Interaktionstest	p = 0,020					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
IA/IB/IIA	163 2,00 (1,02)	188 2,96 (0,98)	Differenz	-0,96	[-3,74; 1,82]	0,499
			Hedges' g	-0,07	[-0,28; 0,14]	
IIB	231 4,18 (0,99)	210 5,25 (1,03)	Differenz	-1,07	[-3,87; 1,73]	0,455
			Hedges' g	-0,07	[-0,26; 0,12]	
IIIA	431 3,92 (0,70)	368 1,58 (0,76)	Differenz	2,34	[0,32; 4,36]	0,023
			Hedges' g	0,16	[0,02; 0,30]	
IIIB	63 2,11 (1,88)	52 1,34 (2,09)	Differenz	0,77	[-4,83; 6,37]	0,786
			Hedges' g	0,05	[-0,32; 0,42]	
IIIC	169 n.b.	186 n.b.	Differenz	n.b.	[n.b.]	n.b.
			Hedges' g	n.b.	[n.b.]	
QLQ-C30 - Schlaflosigkeit						
Region						
Interaktionstest	p = 0,011					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
NA/WE/O	600 3,08 (0,88)	578 1,09 (0,90)	Differenz	1,99	[-0,47; 4,46]	0,113
			Hedges' g	0,09	[-0,02; 0,21]	
ROW	460 1,95 (0,93)	427 4,91 (0,98)	Differenz	-2,95	[-5,61; -0,30]	0,029
			Hedges' g	-0,15	[-0,28; -0,01]	

NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich			
	Ribociclib + ET (N = 1.115)	ET (N = 1.123)	Parameter	Schätzer	[95%-KI]	p-Wert
Geografische Region						
Interaktionstest	p = 0,012					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
Europa	619 3,50 (0,64)	593 4,53 (0,65)	Differenz	-1,03	[-2,82; 0,77]	0,263
			Hedges' g	-0,06	[-0,18; 0,05]	
Nordamerika/ Australien	203 0,22 (1,01)	177 -3,53 (1,14)	Differenz	3,74	[0,74; 6,75]	0,015
			Hedges' g	0,25	[0,05; 0,45]	
Asien	175 n.b.	166 n.b.	Differenz	n.b.	[n.b.]	n.b.
			Hedges' g	n.b.	[n.b.]	
Lateinamerika	63 1,74 (1,94)	69 -0,86 (1,81)	Differenz	2,60	[-2,66; 7,86]	0,329
			Hedges' g	0,17	[-0,17; 0,51]	
Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation						
Interaktionstest	p = 0,009					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
Stadium I/II	395 3,65 (1,06)	399 6,54 (1,06)	Differenz	-2,89	[-5,84; 0,05]	0,054
			Hedges' g	-0,14	[-0,28; 0,00]	
Stadium III	665 1,73 (0,81)	606 -0,22 (0,86)	Differenz	1,94	[-0,38; 4,27]	0,101
			Hedges' g	0,09	[-0,02; 0,20]	
QLQ-C30 - Obstipation						
Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation						
Interaktionstest	p < 0,001					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
Stadium I/II	392 3,41 (0,80)	398 4,94 (0,80)	Differenz	-1,53	[-3,76; 0,69]	0,177
			Hedges' g	-0,10	[-0,24; 0,04]	
Stadium III	663 5,30 (0,63)	606 1,89 (0,66)	Differenz	3,41	[1,62; 5,19]	< 0,001
			Hedges' g	0,21	[0,10; 0,32]	

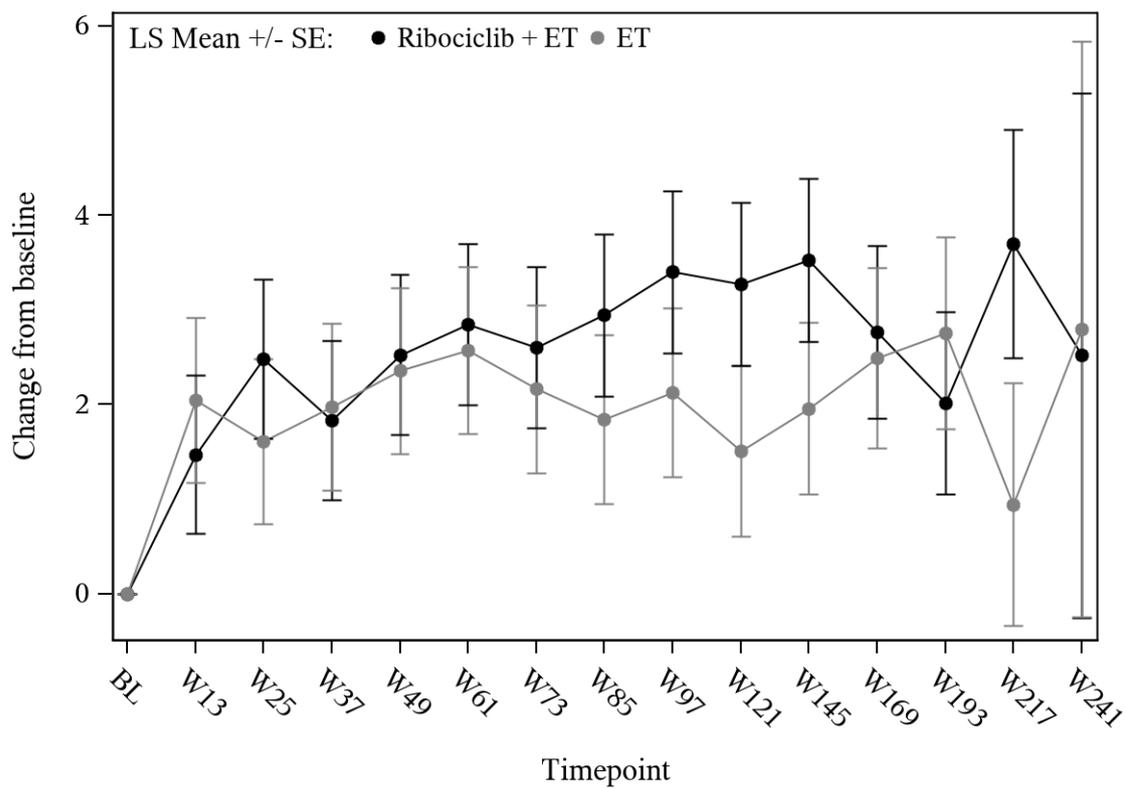
NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich			
	Ribociclib + ET (N = 1.115)	ET (N = 1.123)	Parameter	Schätzer	[95%-KI]	p-Wert
Anatomische Stadien						
Interaktionstest	p = 0,003					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
IA/IB/IIA	162 3,04 (1,11)	189 4,98 (1,06)	Differenz	-1,94	[-4,97; 1,09]	0,209
			Hedges' g	-0,13	[-0,34; 0,08]	
IIB	230 3,69 (1,13)	209 4,84 (1,17)	Differenz	-1,15	[-4,35; 2,05]	0,480
			Hedges' g	-0,07	[-0,25; 0,12]	
IIIA	432 6,37 (0,78)	368 2,01 (0,84)	Differenz	4,36	[2,11; 6,61]	< 0,001
			Hedges' g	0,27	[0,13; 0,41]	
IIIB	63 4,00 (2,17)	52 2,69 (2,41)	Differenz	1,31	[-5,19; 7,82]	0,690
			Hedges' g	0,07	[-0,29; 0,44]	
IIIC	168 3,79 (1,19)	186 1,03 (1,14)	Differenz	2,76	[-0,47; 6,00]	0,094
			Hedges' g	0,18	[-0,03; 0,39]	
Vorherige neo/adjuvante Chemotherapie						
Interaktionstest	p = 0,008					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
Ja	980 4,86 (0,51)	926 2,84 (0,53)	Differenz	2,02	[0,57; 3,47]	0,006
			Hedges' g	0,13	[0,04; 0,22]	
Nein	75 0,77 (1,61)	78 6,45 (1,64)	Differenz	-5,68	[-10,23; -1,14]	0,015
			Hedges' g	-0,40	[-0,72; -0,08]	
Vorherige Mastektomie						
Interaktionstest	p = 0,038					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
Ja	733 4,88 (0,60)	698 2,34 (0,62)	Differenz	2,54	[0,85; 4,23]	0,003
			Hedges' g	0,16	[0,05; 0,26]	
Nein	322 3,97 (0,83)	306 4,71 (0,87)	Differenz	-0,75	[-3,11; 1,62]	0,536
			Hedges' g	-0,05	[-0,21; 0,11]	

NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich			
	Ribociclib + ET (N = 1.115)	ET (N = 1.123)	Parameter	Schätzer	[95%-KI]	p-Wert
QLQ-C30 - Diarrhö						
Abstammung						
Interaktionstest	p = 0,009					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
Asiatisch	205 2,01 (0,69)	180 -0,59 (0,74)	Differenz	2,60	[0,62; 4,58]	0,010
			Hedges' g	0,26	[0,06; 0,46]	
Nicht asiatisch	799 1,96 (0,35)	771 2,31 (0,36)	Differenz	-0,35	[-1,33; 0,64]	0,490
			Hedges' g	-0,03	[-0,13; 0,06]	
Vorherige neo/adjuvante Chemotherapie						
Interaktionstest	p = 0,044					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
Ja	980 1,84 (0,33)	926 1,65 (0,34)	Differenz	0,19	[-0,74; 1,13]	0,686
			Hedges' g	0,02	[-0,07; 0,11]	
Nein	75 4,51 (1,15)	77 1,10 (1,17)	Differenz	3,41	[0,16; 6,67]	0,040
			Hedges' g	0,34	[0,02; 0,66]	
<p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; ET: endokrine Therapie (Anastrozol/Letrozol, in Kombination mit Goserelin); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N': Anzahl der Patientinnen in der Analyse; N: Anzahl der Patientinnen gesamt; NA: Nordamerika; n.b.: nicht berechenbar; O: Ozeanien; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; ROW: Rest der Welt (rest of the world); SE: Standardfehler (standard error); WE: Westeuropa</p> <p>Analysemethode für Interaktionstest: p-Wert aus einem gemischten linearen Modell (MMRM) mit unstrukturierter Kovarianzmatrix: Veränderung gegenüber Baseline = Behandlung + Visite + Behandlung * Visite + Subgruppenfaktor + Behandlung * Subgruppenfaktor + Subgruppenfaktor * Visite + Behandlung * Subgruppenfaktor * Visite + Baselinewert</p> <p>Analysemethoden für die Analyse innerhalb der Subgruppen: Adjustierter Mittelwert (Methode der kleinsten Quadrate) der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert und Gesamteffekt ermittelt anhand eines MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix: Veränderung gegenüber Baseline = Behandlung + Visite + Behandlung * Visite + Baseline-Wert</p>						



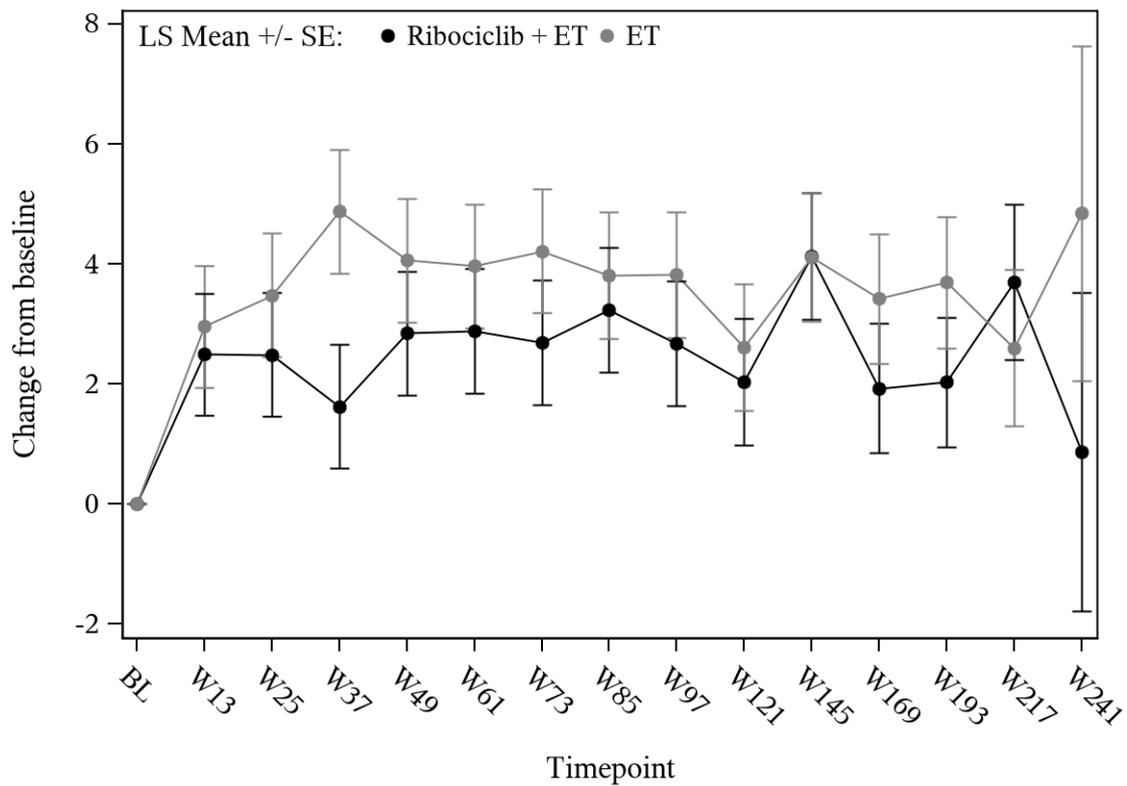
Ribociclib + ET	599	567	530	539	529	529	510	504	481	482	386	317	190	35	
ET	577	539	503	506	511	501	495	474	471	461	441	365	305	188	32

Abbildung 77: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Fatigue)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Region: NA/WE/O)



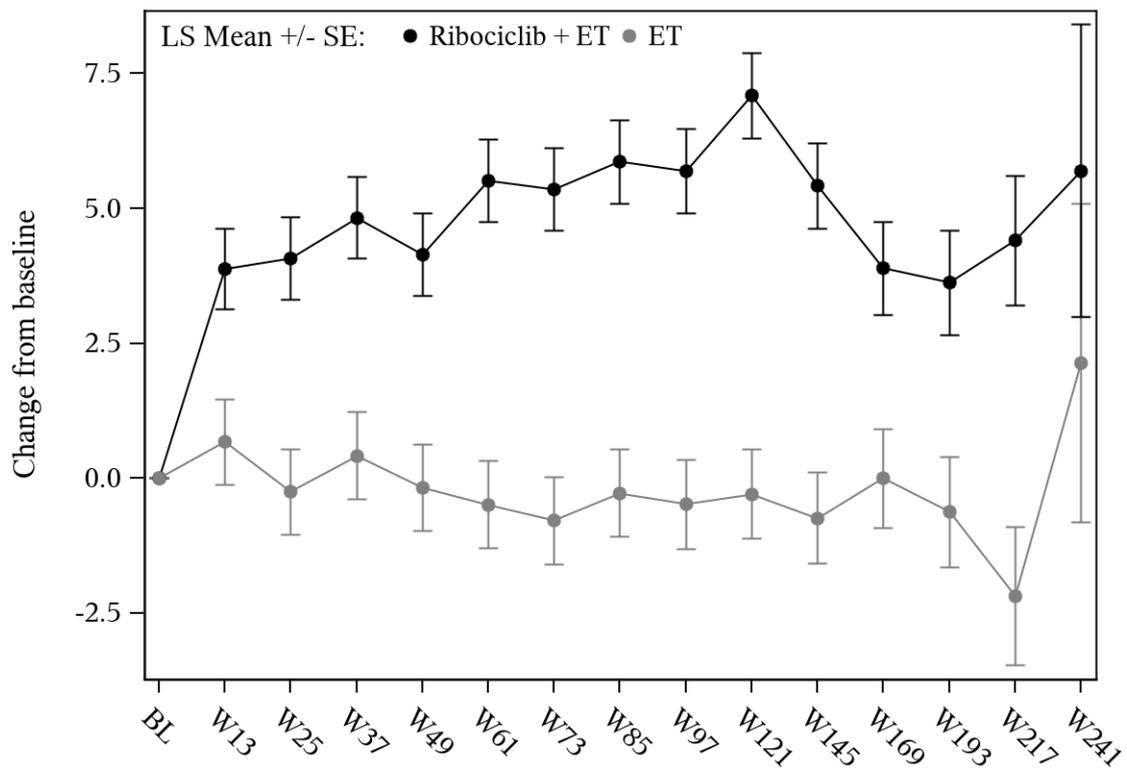
Ribociclib + ET	460	460	451	447	444	436	436	433	430	422	418	341	293	154	23
ET	427	425	418	406	411	402	398	395	388	380	369	316	260	135	19

Abbildung 78: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Fatigue)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Region: ROW)



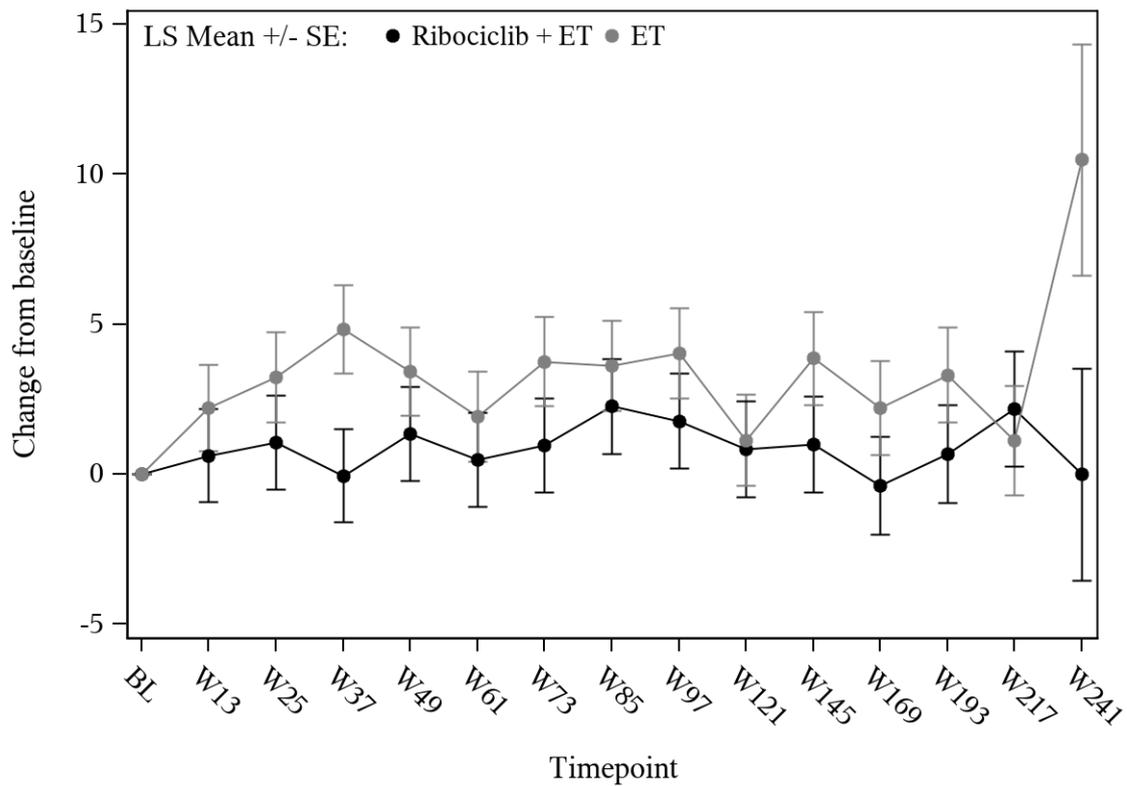
Ribociclib + ET	394	384	368	365	362	360	356	355	352	341	340	315	315	176	31
ET	398	381	350	365	367	359	360	341	346	334	321	315	302	175	28

Abbildung 79: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Fatigue)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation: Stadium I/II)



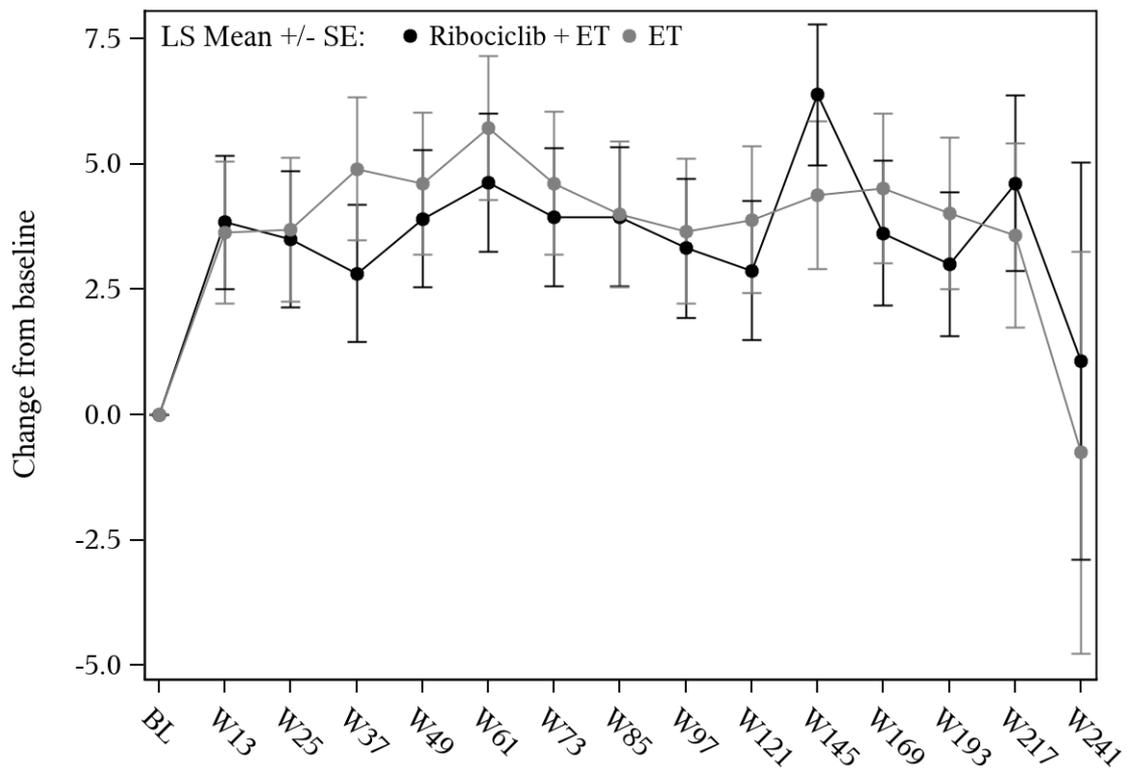
Ribociclib + ET	665	643	613	621	611	605	600	588	582	562	560	412	295	168	27
ET	606	583	571	547	555	544	533	528	513	507	489	366	263	148	23

Abbildung 80: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Fatigue)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation: Stadium III)



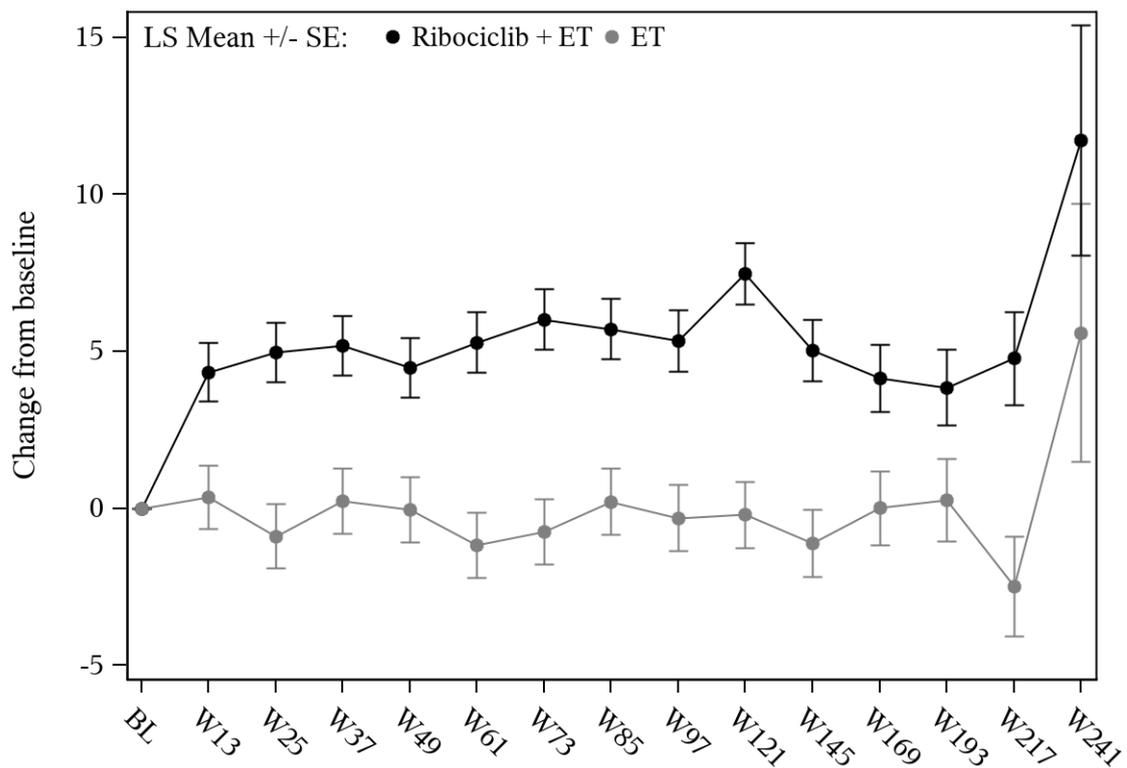
Ribociclib + ET	163	159	154	154	153	155	151	152	148	142	143	138	135	79	17
ET	188	183	160	169	170	166	169	161	161	155	147	147	139	87	14

Abbildung 81: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Fatigue)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IA/IB/IIA)



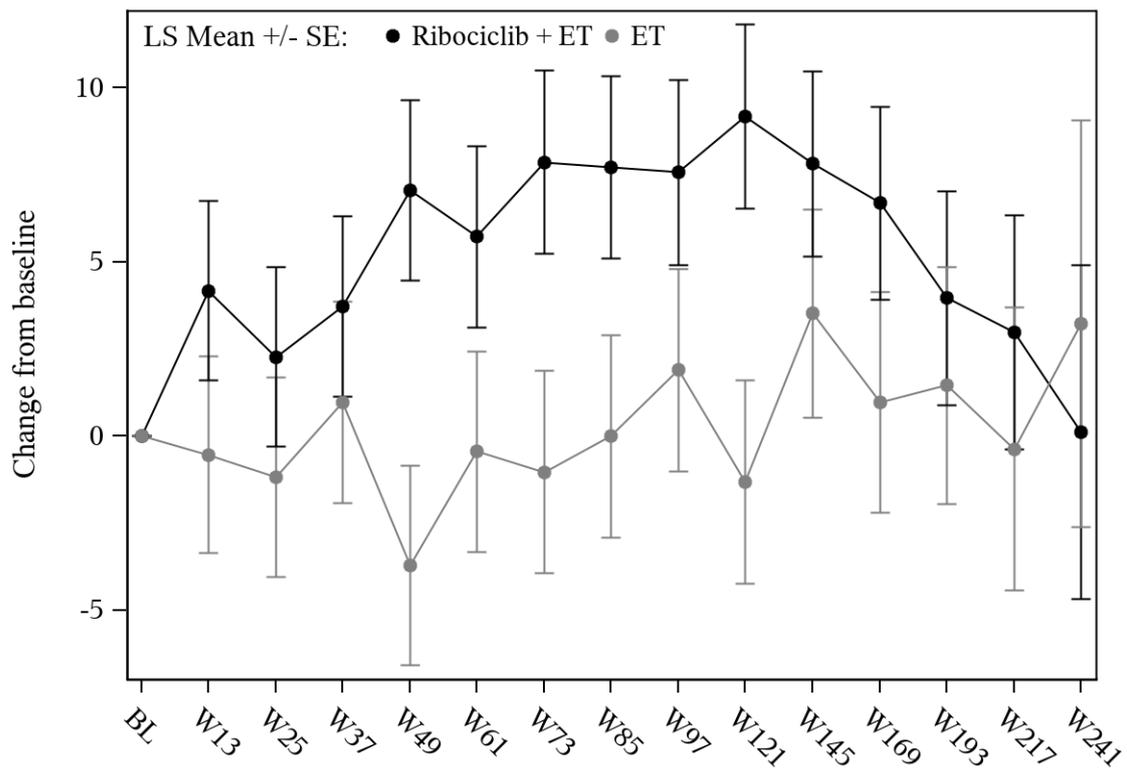
Ribociclib + ET	231	225	214	211	209	205	205	203	204	199	197	177	180	97	14
ET	210	198	190	196	197	193	191	180	185	179	174	168	163	88	14

Abbildung 82: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Fatigue)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIB)



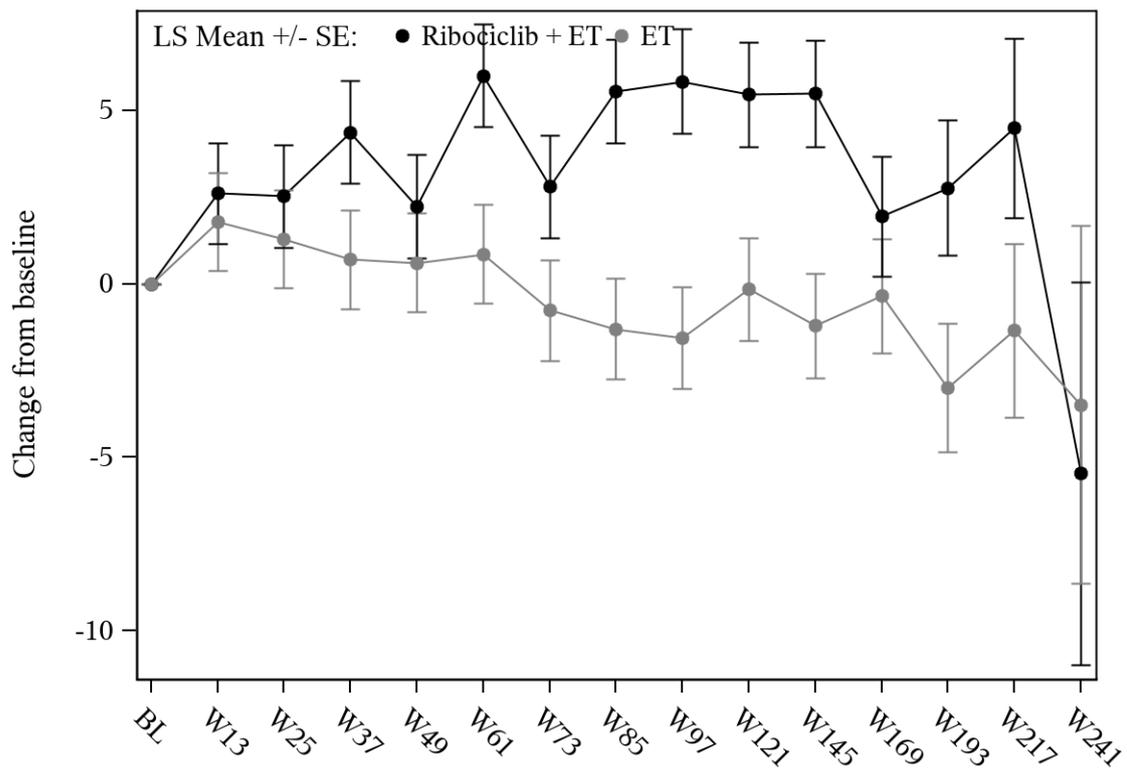
Ribociclib + ET	433	416	391	400	393	389	385	375	374	357	360	269	197	112	15
ET	368	355	343	330	336	329	327	322	313	308	304	225	162	99	12

Abbildung 83: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Fatigue)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIIA)



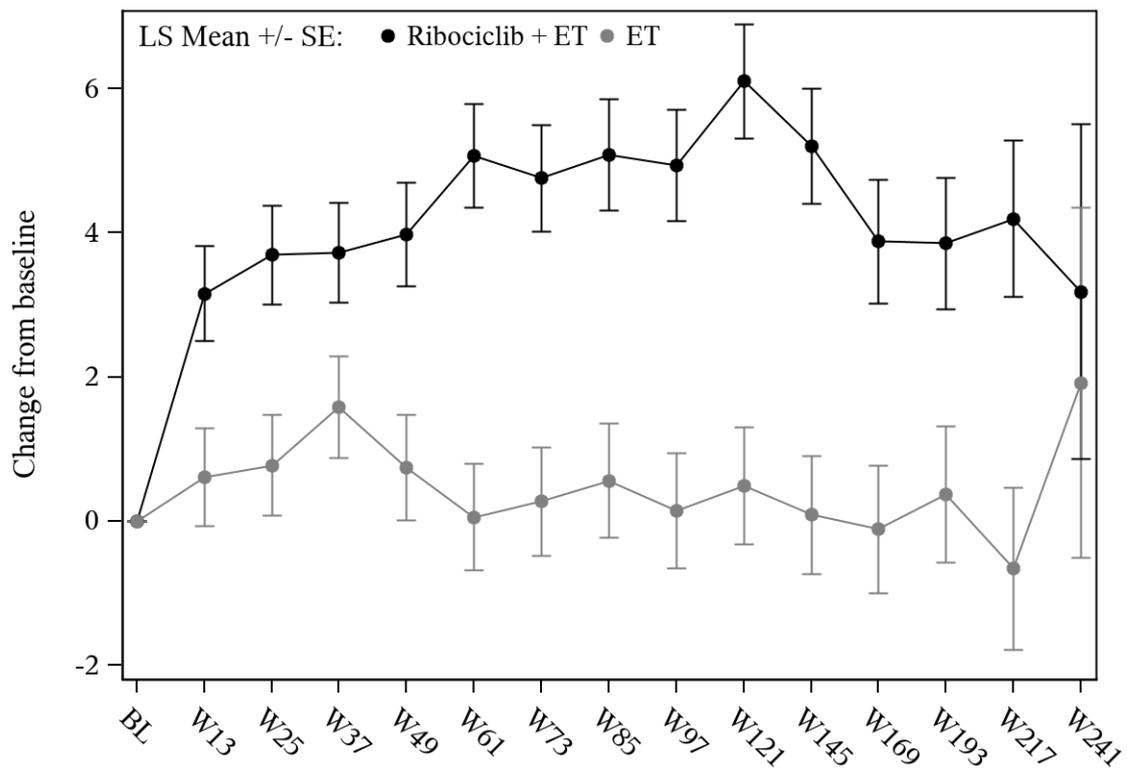
Ribociclib + ET	63	61	62	61	60	59	58	59	56	57	57	46	31	23	6
ET	52	52	49	47	49	46	47	47	46	42	33	25	14	4	

Abbildung 84: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Fatigue)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIIB)



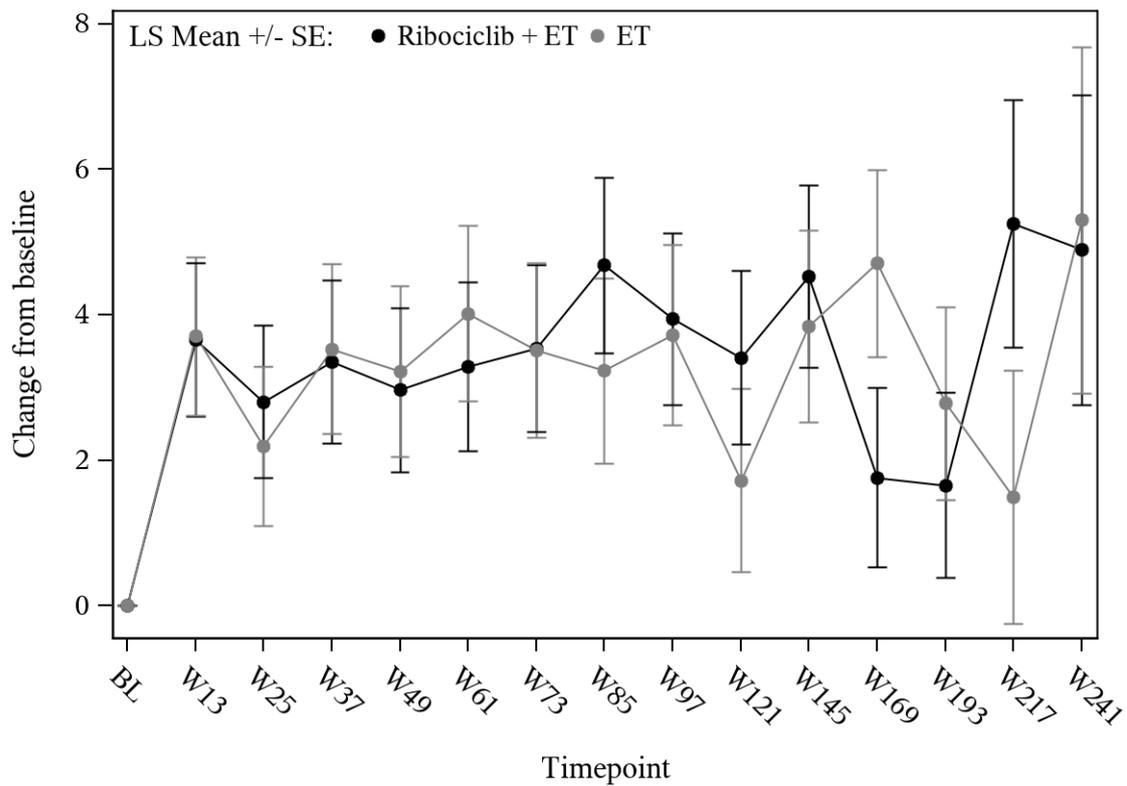
Ribociclib + ET	169	166	160	160	158	157	157	154	152	148	143	97	67	33	6
ET	186	176	179	170	170	166	160	159	153	153	143	108	76	35	7

Abbildung 85: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Fatigue)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIIC)



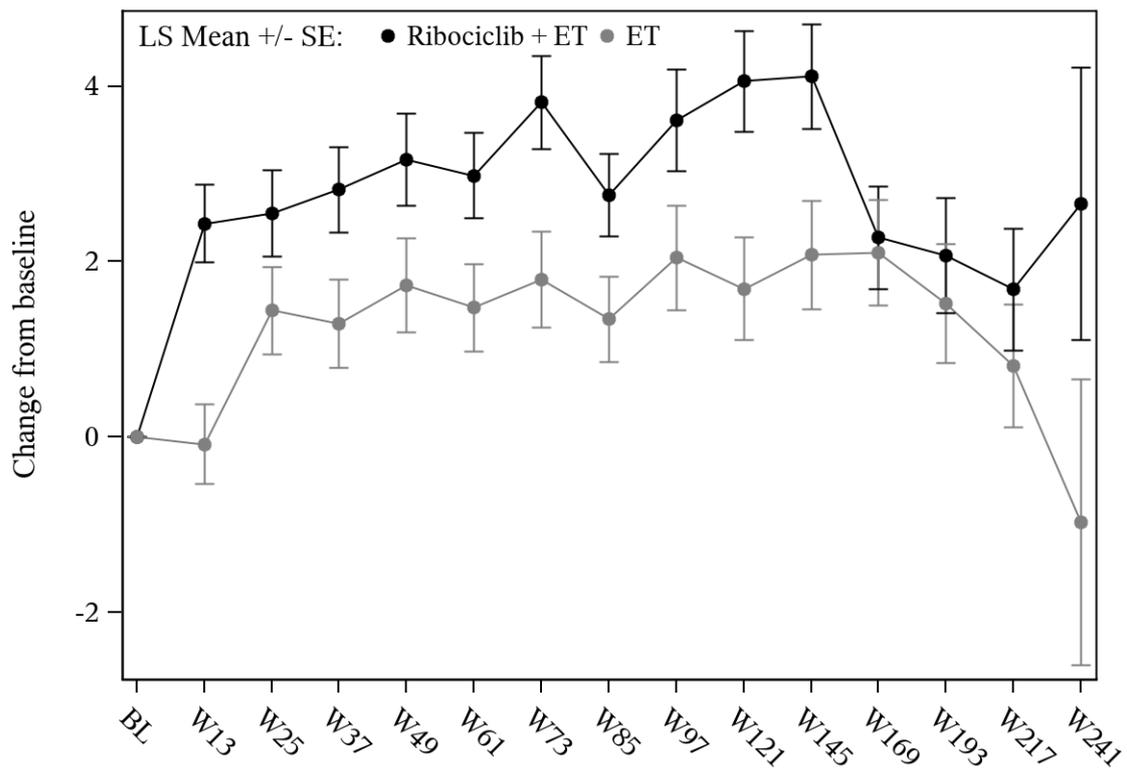
Ribociclib + ET	737	711	680	679	668	665	657	648	640	619	613	490	404	232	40
ET	699	666	650	637	647	631	624	610	599	590	560	461	376	213	37

Abbildung 86: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Fatigue)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige Mastektomie: Ja)



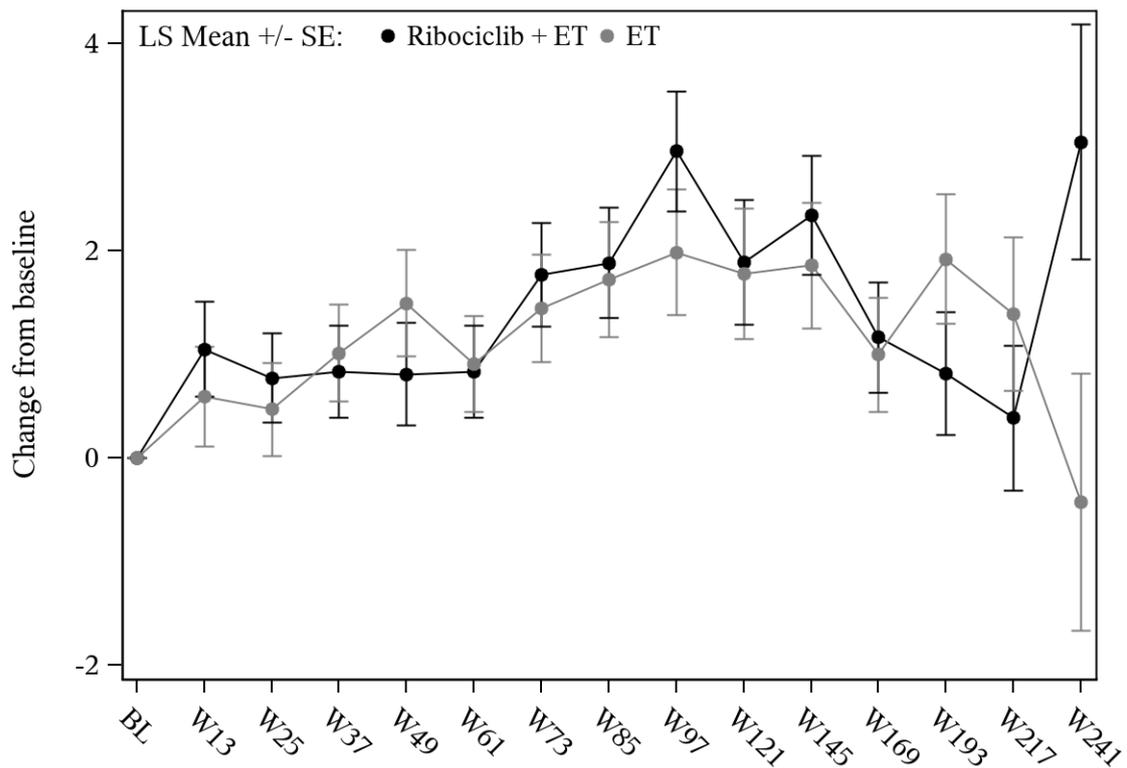
Ribociclib + ET	322	316	301	307	305	300	299	295	294	284	287	237	206	112	18
ET	305	298	271	275	275	272	269	259	260	251	250	220	189	110	14

Abbildung 87: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Fatigue)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige Mastektomie: Nein)



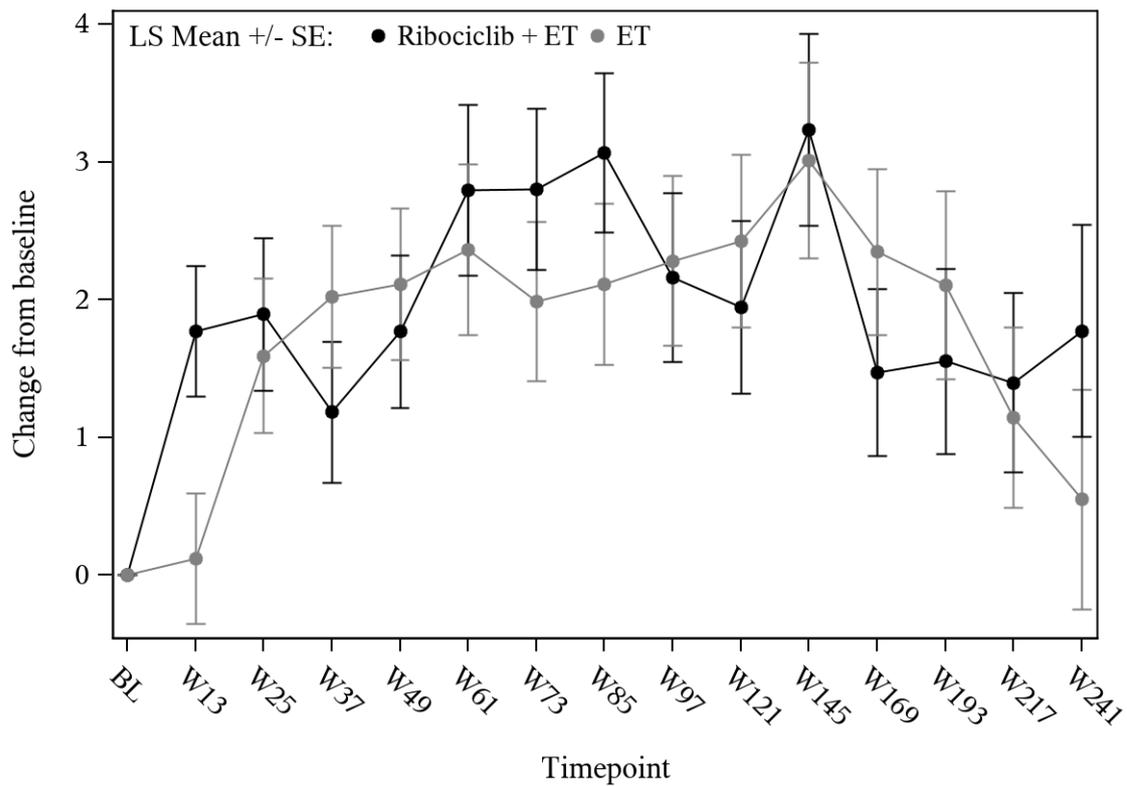
Ribociclib + ET	599	568	530	539	529	529	520	511	502	481	482	386	317	190	35
ET	578	540	504	507	512	502	496	475	472	462	442	367	306	188	32

Abbildung 88: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Region: NA/WE/O)



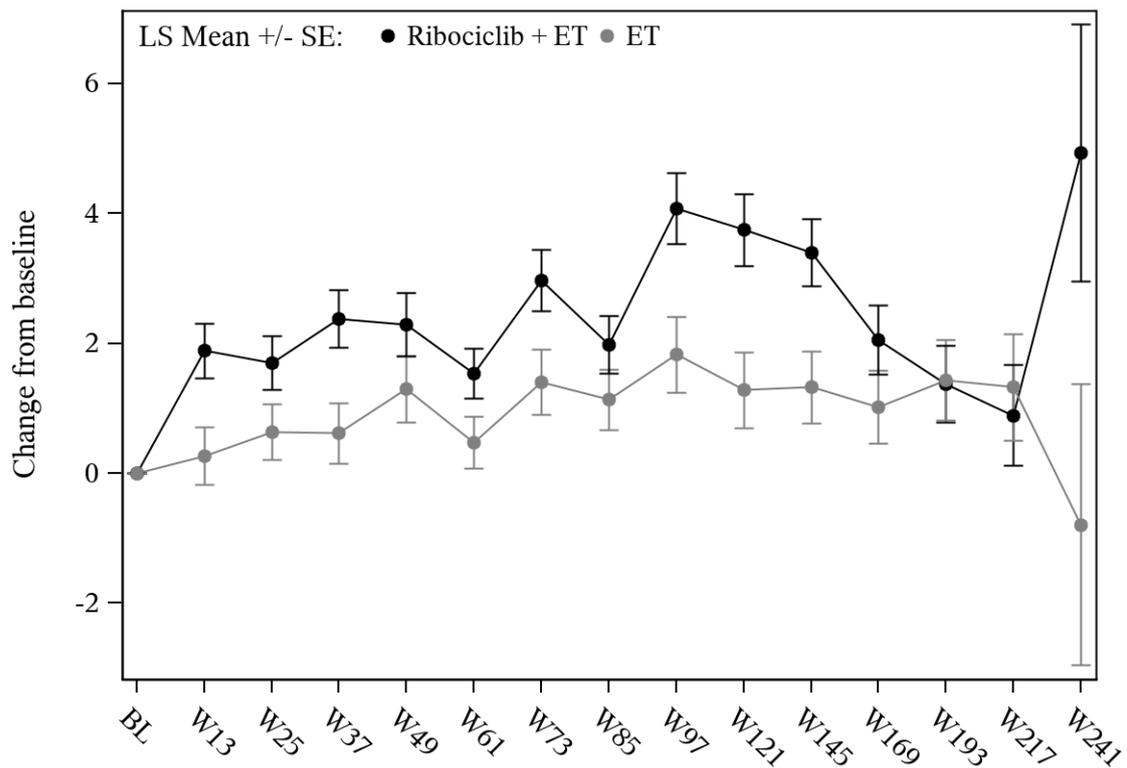
Ribociclib + ET	460	460	451	447	444	436	436	433	430	422	418	341	293	154	23
ET	427	425	418	406	411	402	398	395	388	380	369	316	260	135	19

Abbildung 89: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Region: ROW)



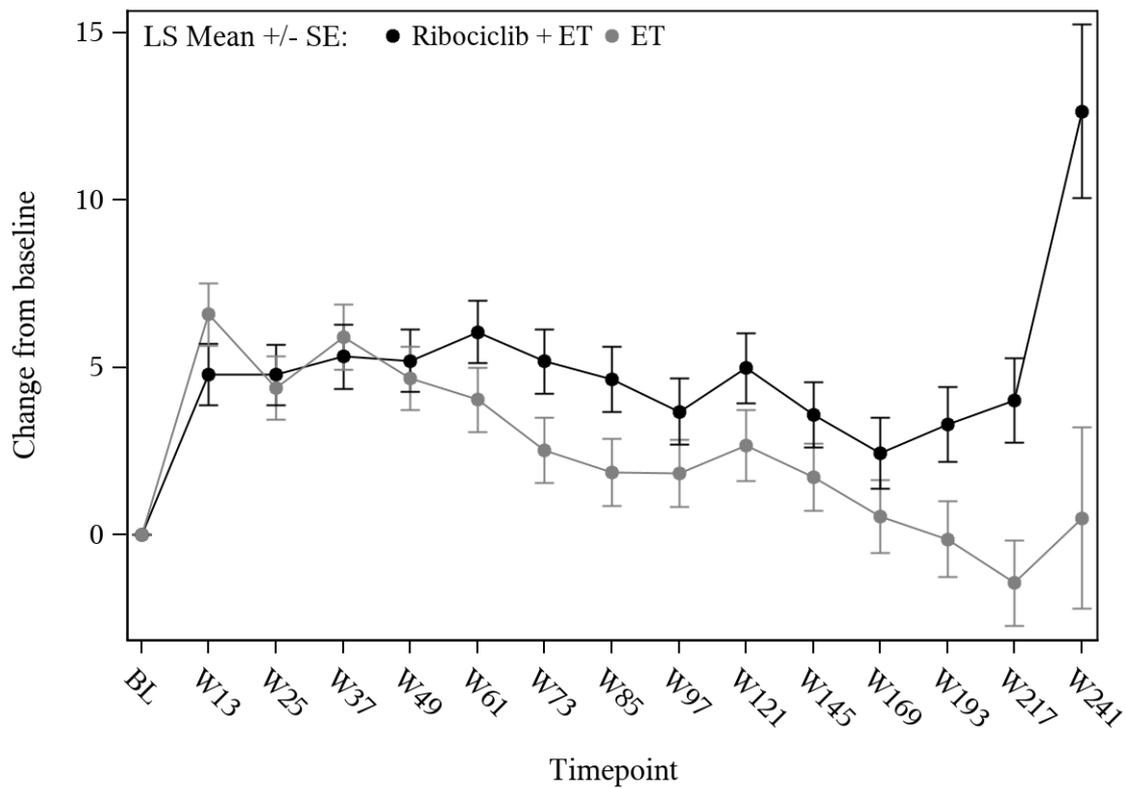
Ribociclib + ET	394	384	368	365	362	360	356	355	351	341	340	315	315	176	31
ET	399	382	351	366	368	360	361	342	347	335	322	317	303	175	28

Abbildung 90: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation: Stadium I/II)



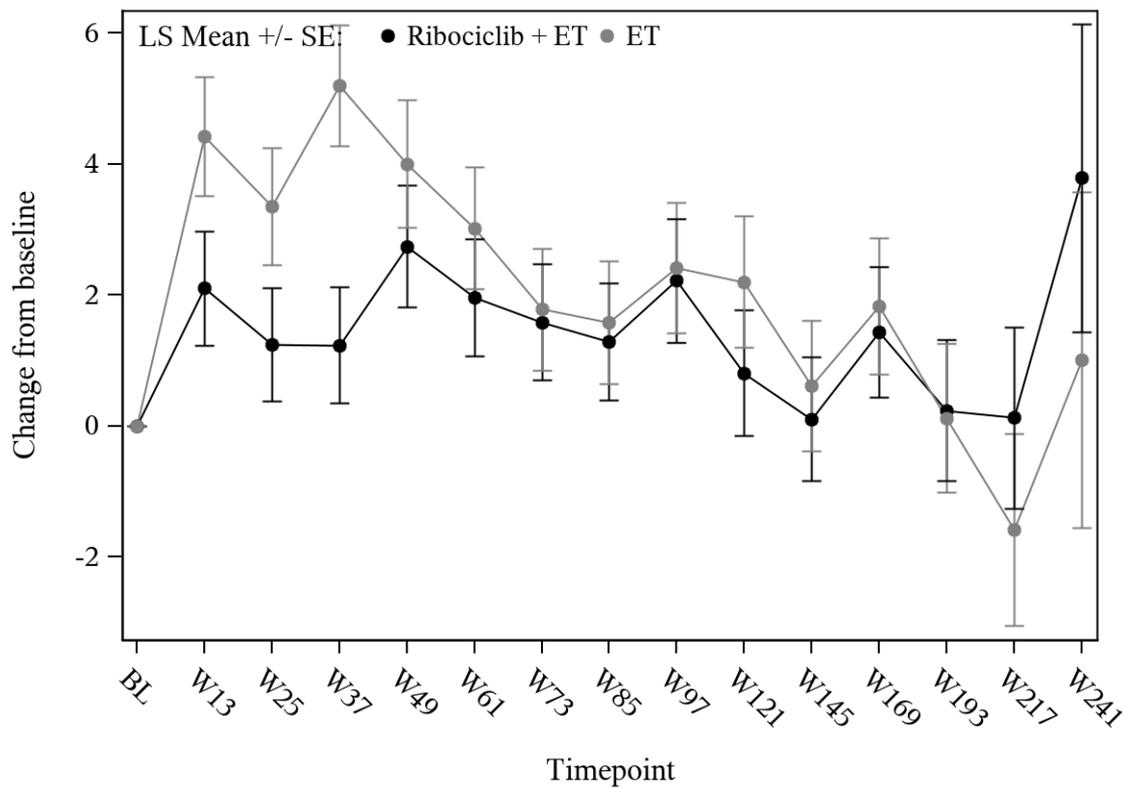
Ribociclib + ET	665	644	613	621	611	605	600	589	581	562	560	412	295	168	27
ET	606	583	571	547	555	544	533	528	513	507	489	366	263	148	23

Abbildung 91: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation: Stadium III)



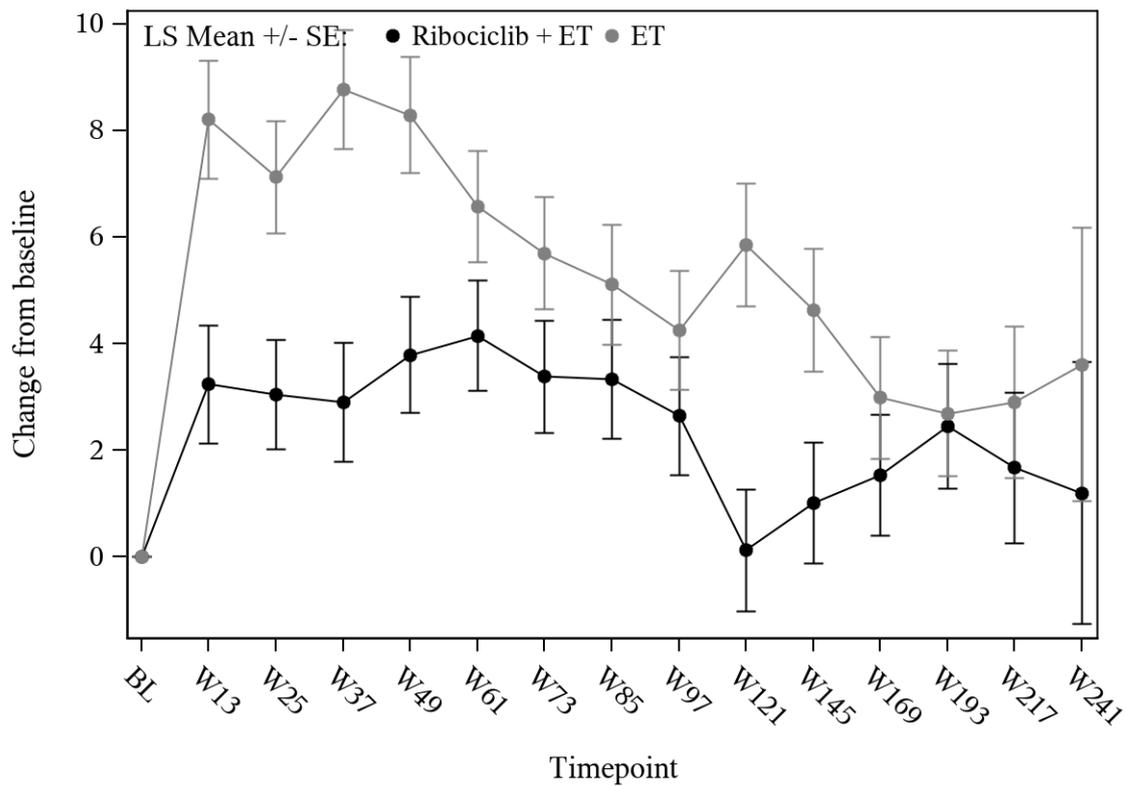
Ribociclib + ET	600	569	532	541	530	530	522	511	505	482	483	387	318	191	35
ET	578	540	504	506	512	502	497	477	473	462	442	367	306	188	33

Abbildung 92: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Schmerzen)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Region: NA/WE/O)



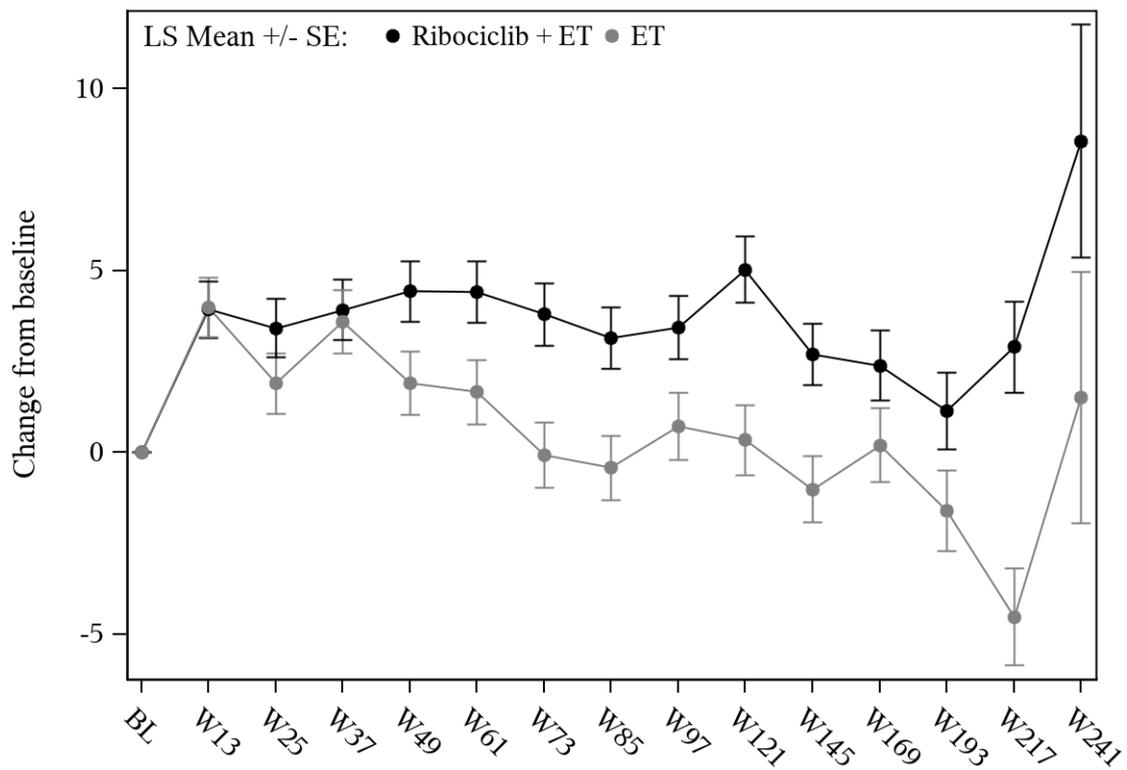
Ribociclib + ET	460	460	451	447	444	436	436	433	430	422	418	341	293	154	23
ET	426	424	417	405	410	401	397	394	387	379	368	315	260	135	19

Abbildung 93: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Schmerzen)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Region: ROW)



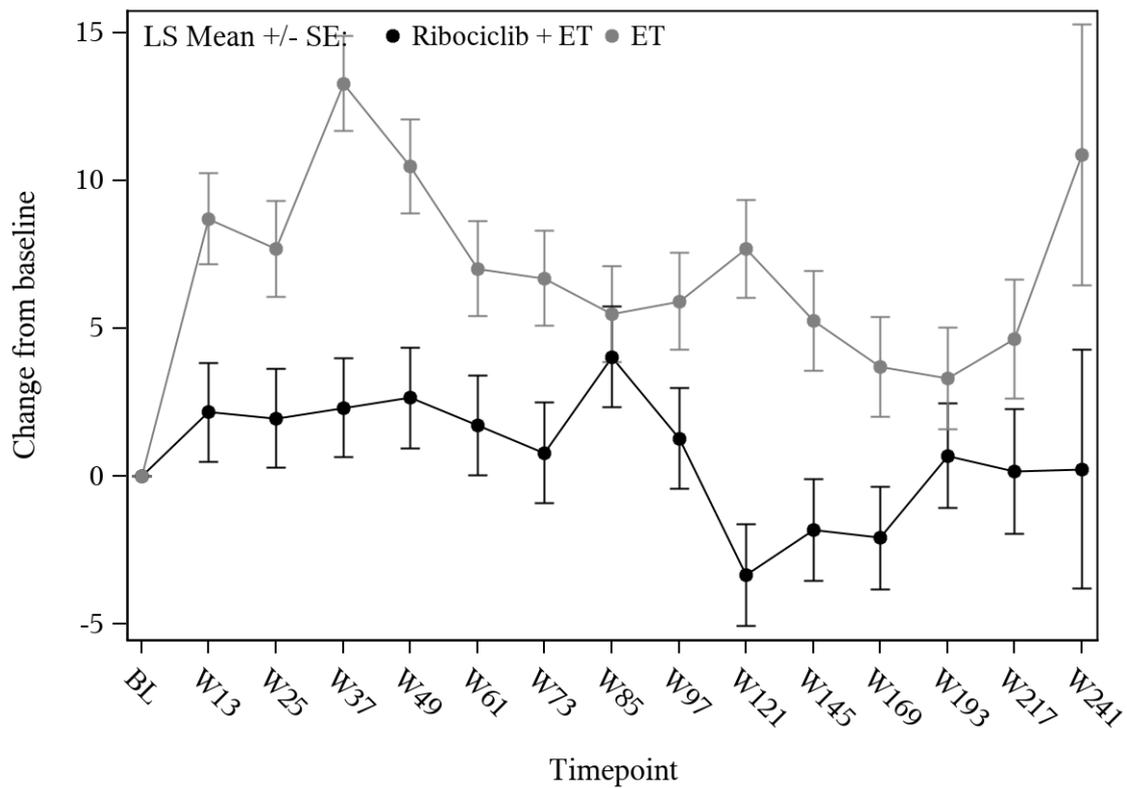
Ribociclib + ET	395	385	370	367	362	361	357	356	353	342	341	316	316	177	31
ET	398	381	350	364	367	359	361	342	346	334	321	316	302	175	28

Abbildung 94: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Schmerzen)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation: Stadium I/II)



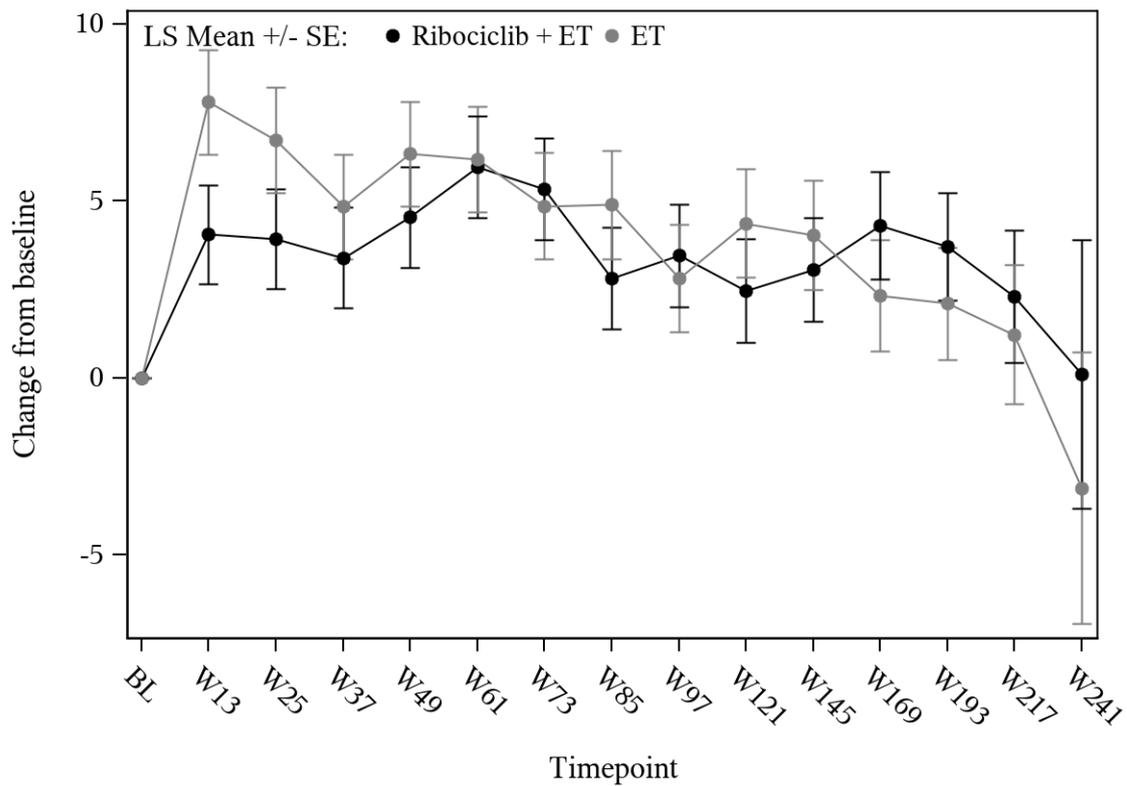
Ribociclib + ET	665	644	613	621	612	605	601	588	582	562	560	412	295	168	27
ET	606	583	571	547	555	544	533	529	514	507	489	366	264	148	24

Abbildung 95: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Schmerzen)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation: Stadium III)



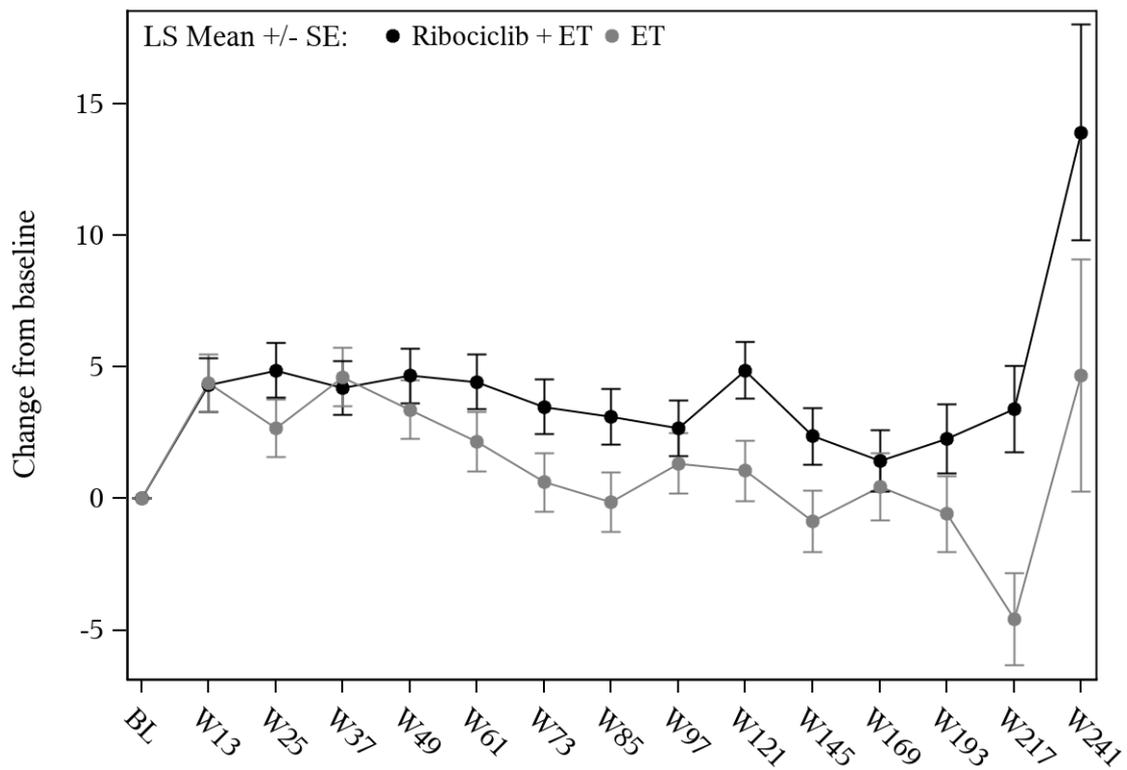
Ribociclib + ET	164	160	156	156	153	156	152	152	149	143	144	139	136	80	17
ET	189	184	161	169	171	167	170	162	162	156	148	148	140	87	14

Abbildung 96: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Schmerzen)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IA/IB/IIA)



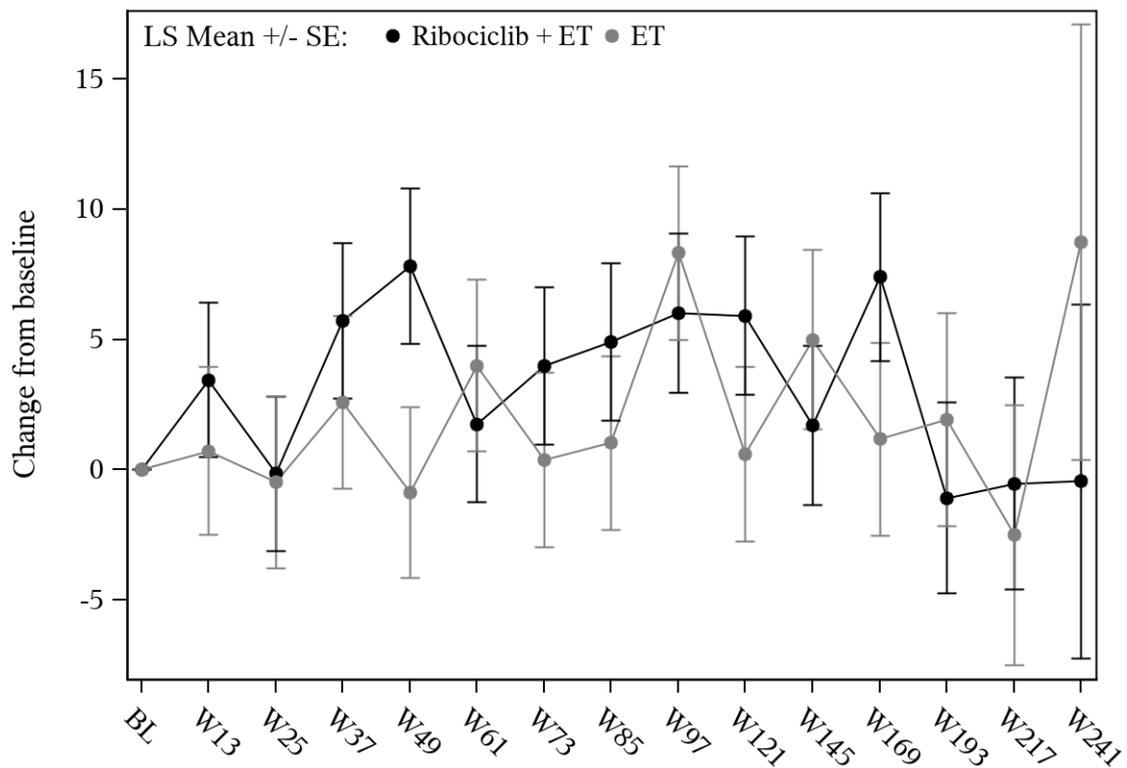
Ribociclib + ET	231	225	214	211	209	205	205	204	204	199	197	177	180	97	14
ET	209	197	189	195	196	192	191	180	184	178	173	168	162	88	14

Abbildung 97: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Schmerzen)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIB)



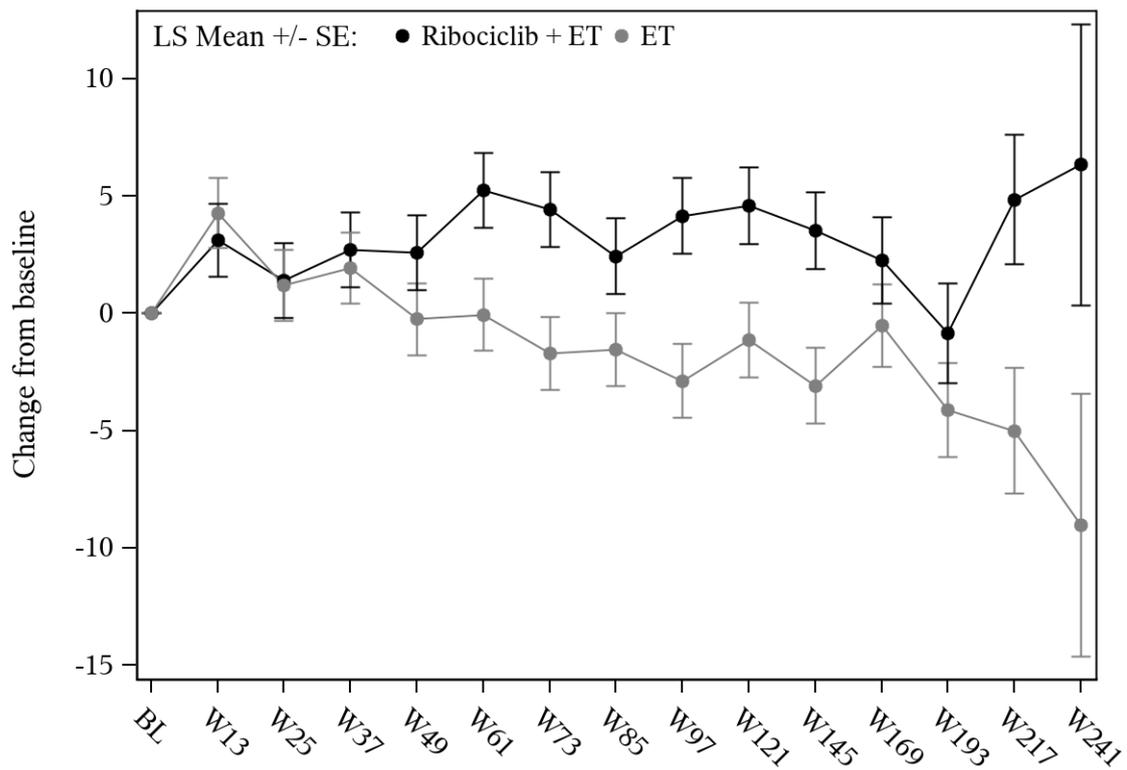
Ribociclib + ET	433	416	391	400	394	389	386	375	374	357	360	269	197	112	15
ET	368	355	343	330	336	329	327	322	314	308	304	225	163	99	13

Abbildung 98: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Schmerzen)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIIA)



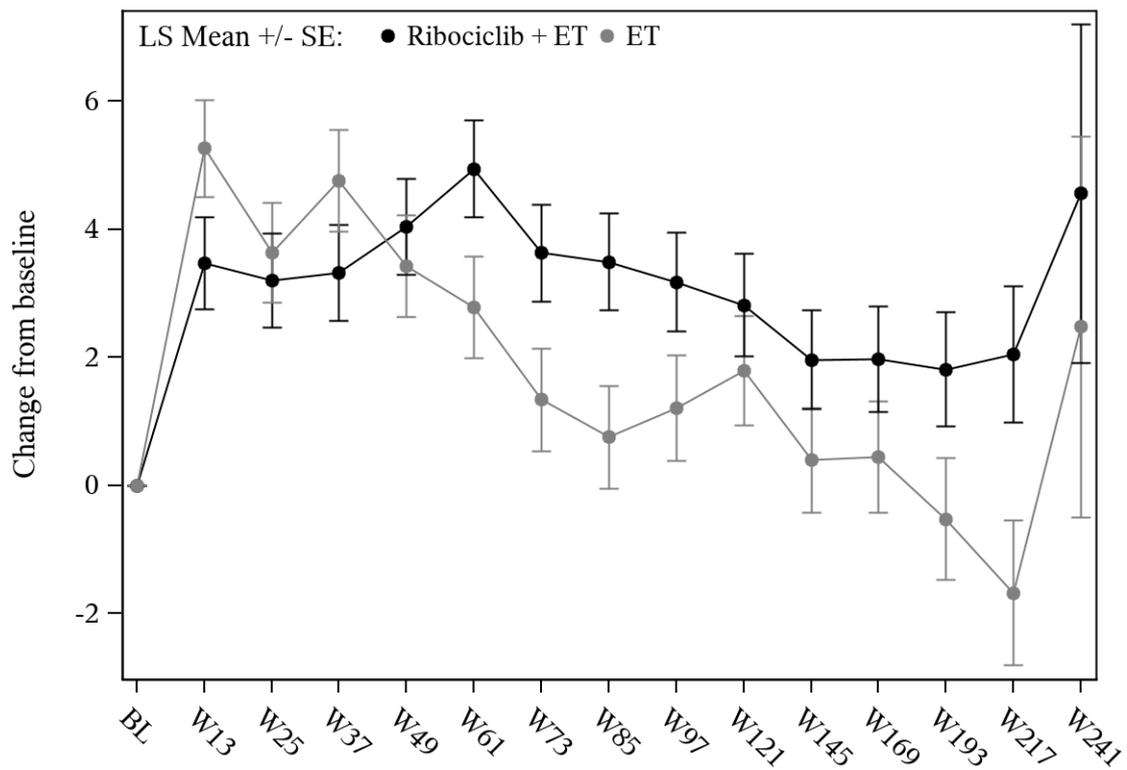
Ribociclib + ET	63	62	62	61	60	59	58	59	56	57	57	46	31	23	6
ET	52	52	49	47	49	49	46	47	47	46	42	33	25	14	4

Abbildung 99: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Schmerzen)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIIB)



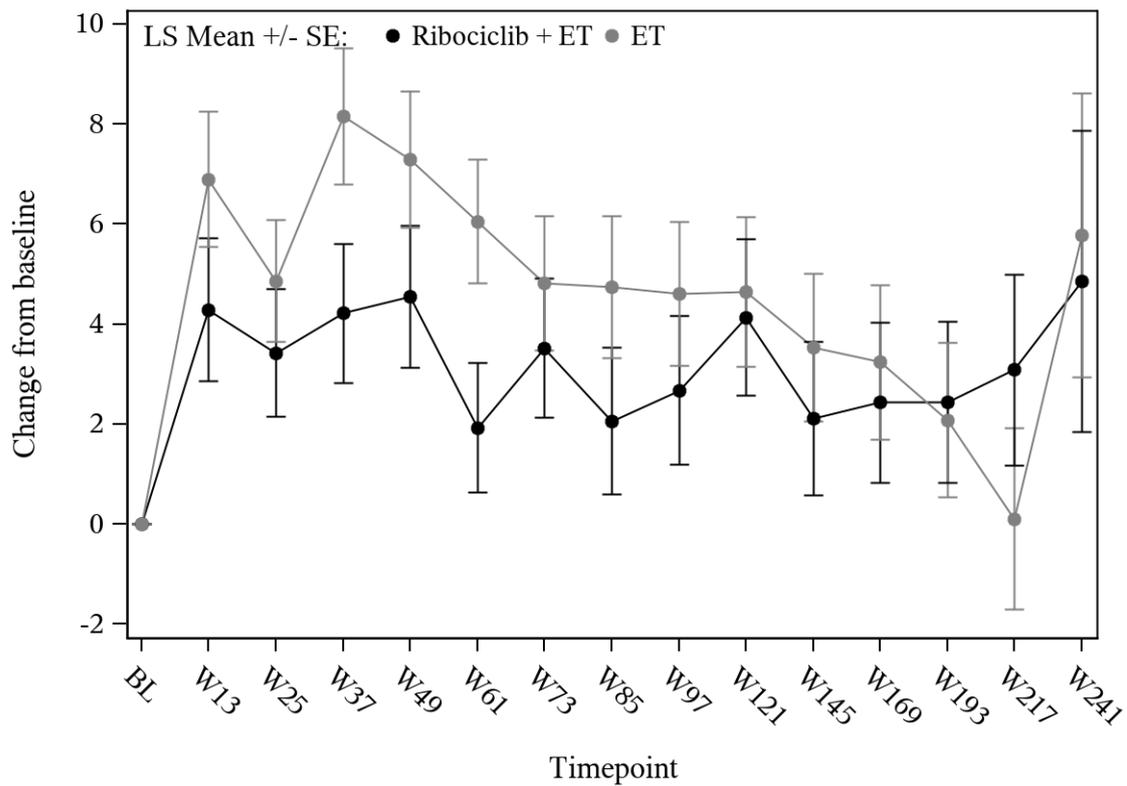
Ribociclib + ET	169	166	160	160	158	157	157	154	152	148	143	97	67	33	6
ET	186	176	179	170	170	166	160	160	153	153	143	108	76	35	7

Abbildung 100: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Schmerzen)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIIC)



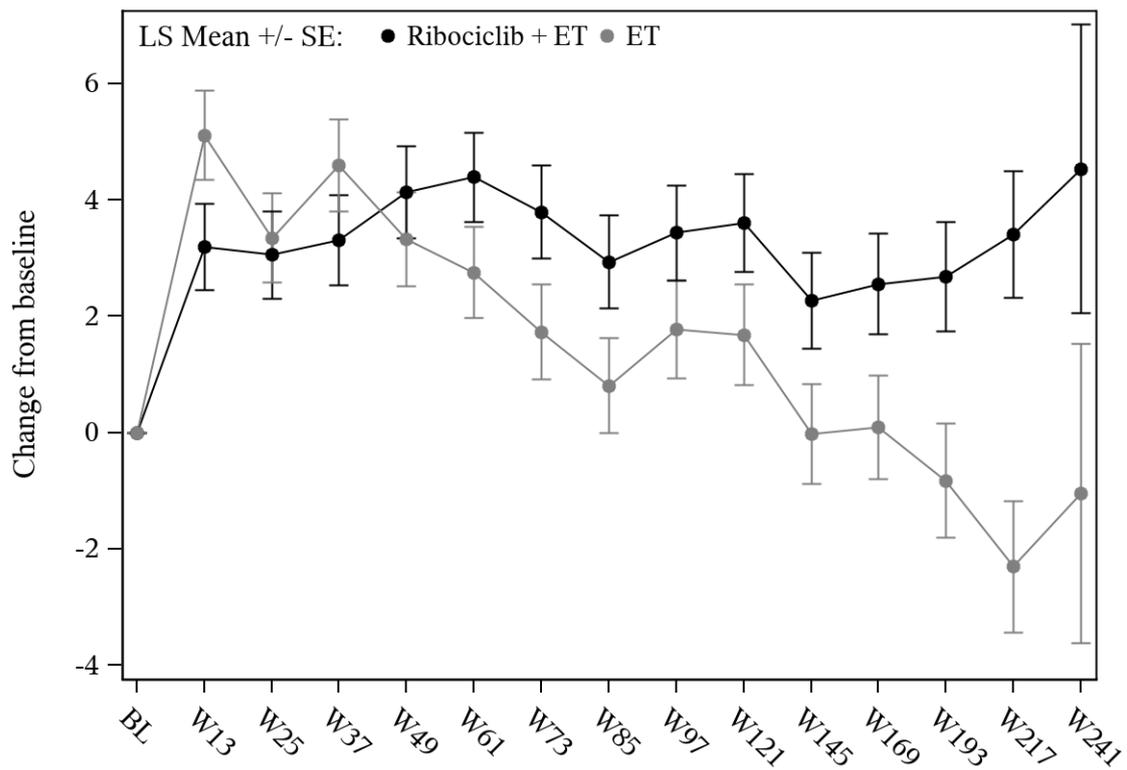
Ribociclib + ET	816	791	759	756	751	748	742	731	723	710	706	568	469	261	42
ET	734	701	679	675	678	668	663	647	635	624	605	505	407	229	33

Abbildung 101: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Schmerzen)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige endokrine Therapie: Ja)



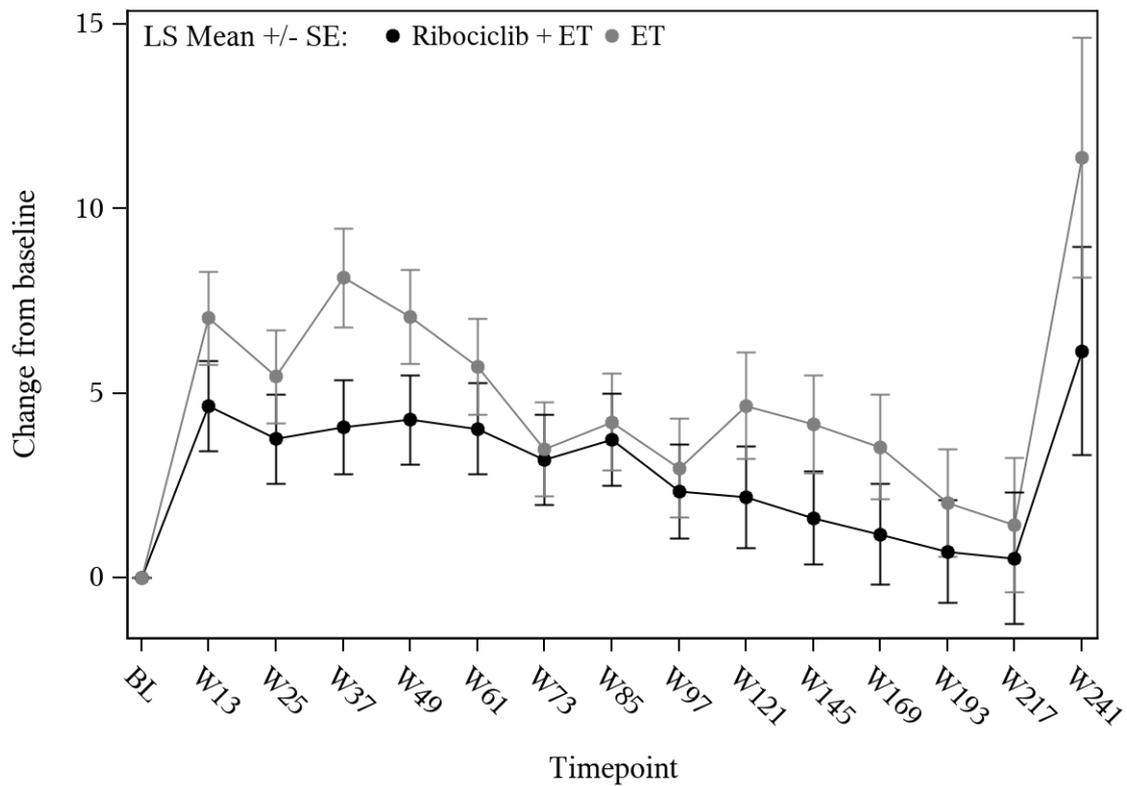
Ribociclib + ET	244	238	224	232	223	218	216	213	212	194	195	160	142	84	16
ET	270	263	242	236	244	235	231	224	225	217	205	177	159	94	19

Abbildung 102: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Schmerzen)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige endokrine Therapie: Nein)



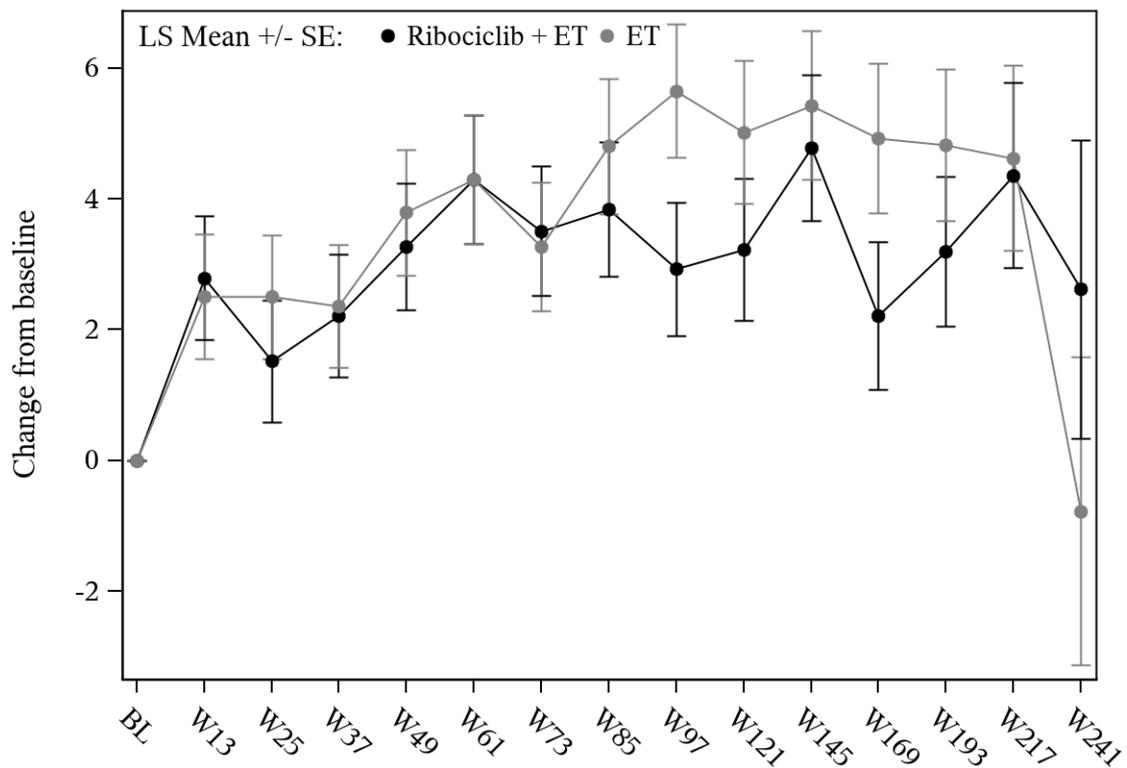
Ribociclib + ET	737	711	680	679	669	665	658	649	640	619	613	490	404	232	40
ET	698	665	649	635	646	630	624	612	599	589	559	460	376	213	38

Abbildung 103: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Schmerzen)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige Mastektomie: Ja)



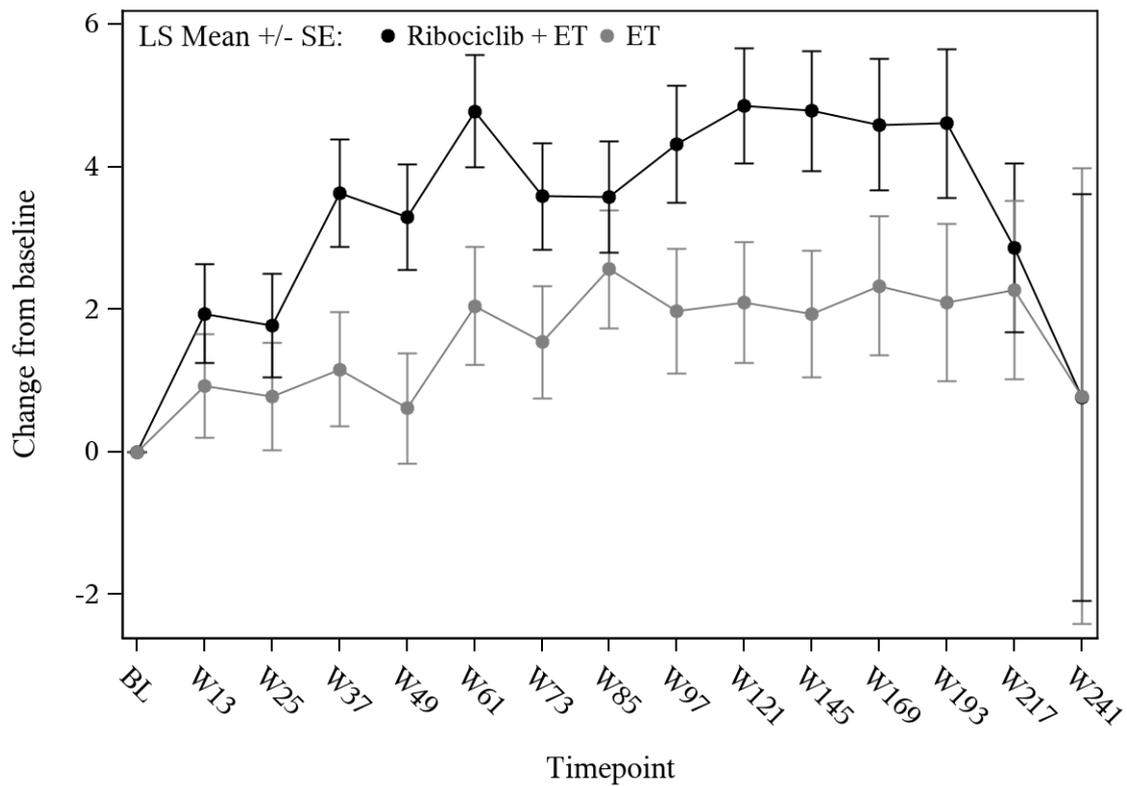
Ribociclib + ET	323	318	303	309	305	301	300	295	295	285	288	238	207	113	18
ET	306	299	272	276	276	273	270	259	261	252	251	222	190	110	14

Abbildung 104: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Schmerzen)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige Mastektomie: Nein)



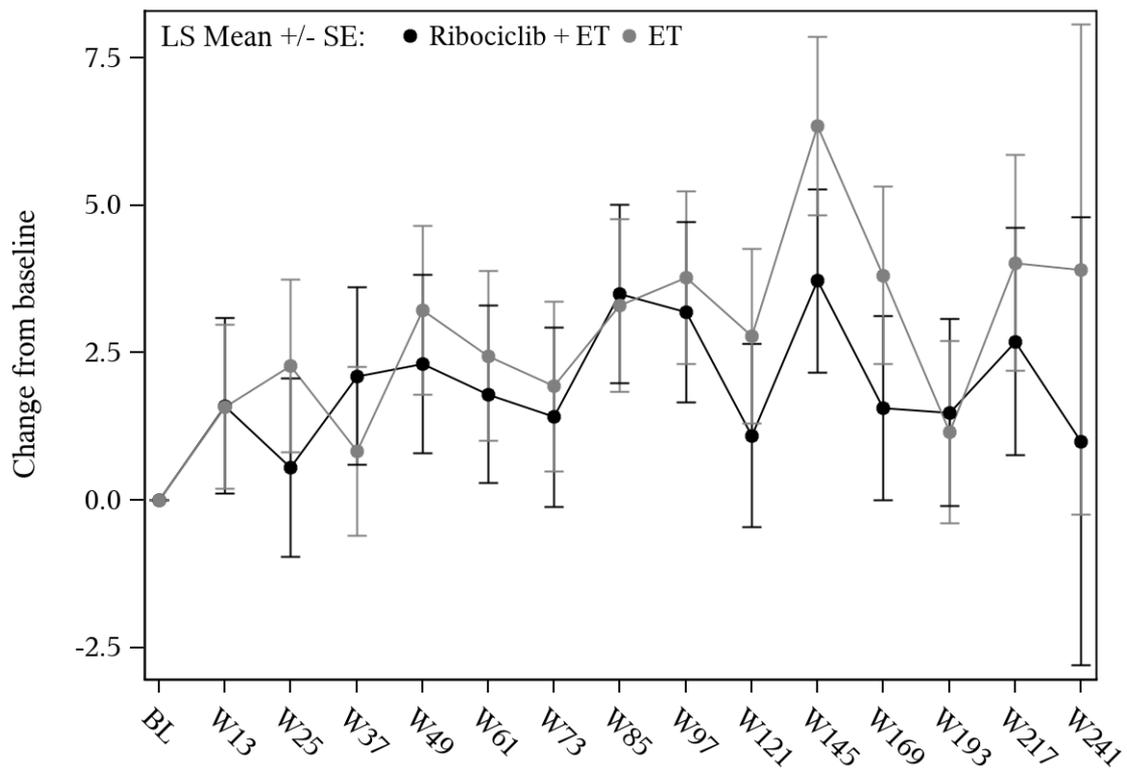
Ribociclib + ET	394	383	367	365	361	360	356	355	352	341	339	315	314	176	31
ET	398	381	349	364	367	359	360	340	346	333	320	316	301	175	28

Abbildung 105: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation: Stadium I/II)



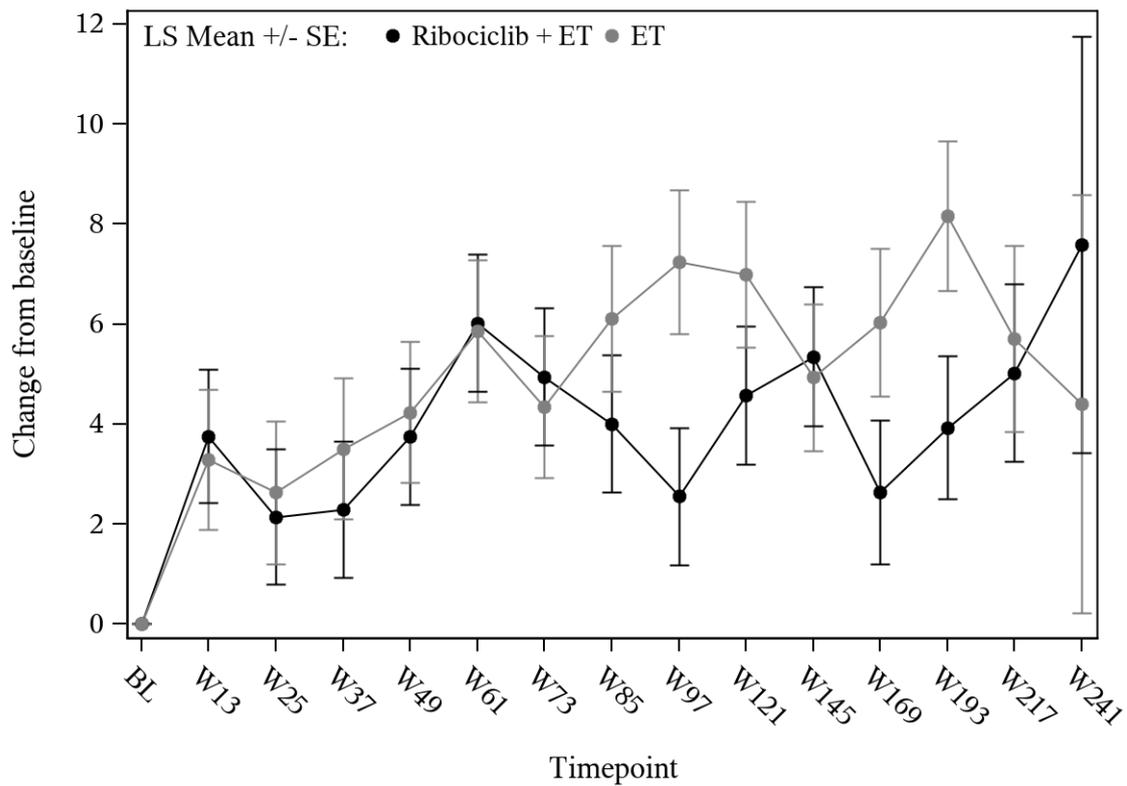
Ribociclib + ET	663	641	609	620	610	603	599	588	581	561	559	411	294	167	27
ET	606	582	570	546	554	544	532	527	513	507	487	366	263	148	23

Abbildung 106: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation: Stadium III)



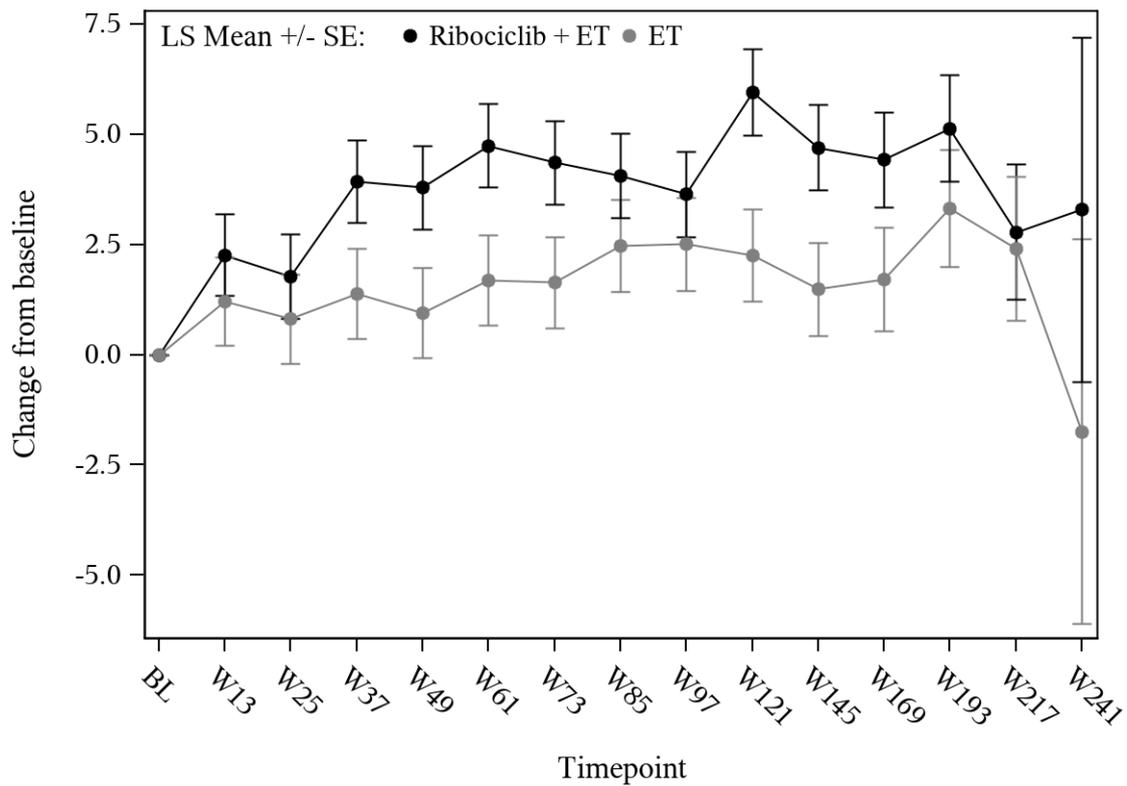
Ribociclib + ET	163	159	153	154	153	155	151	152	148	142	142	138	135	79	17
ET	188	183	160	169	170	166	169	161	161	155	146	147	138	87	14

Abbildung 107: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IA/IB/IIA)



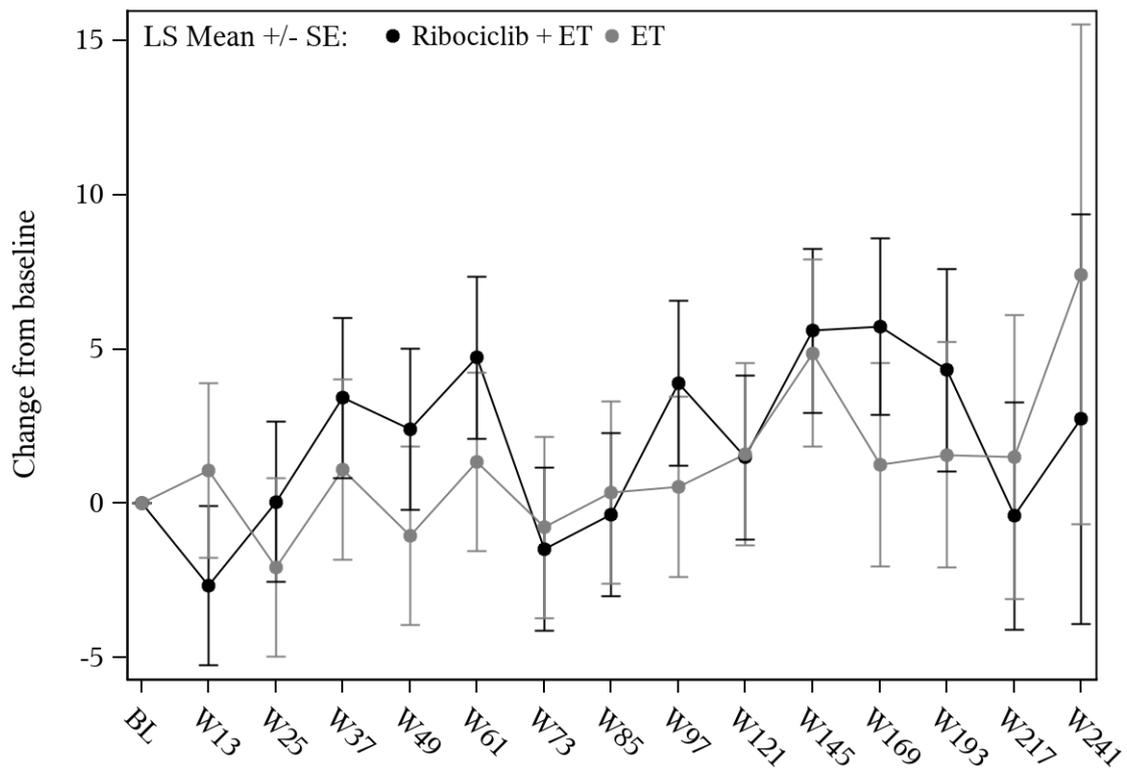
Ribociclib + ET	231	224	214	211	208	205	205	203	204	199	197	177	179	97	14
ET	210	198	189	195	197	193	191	179	185	178	174	169	163	88	14

Abbildung 108: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIB)



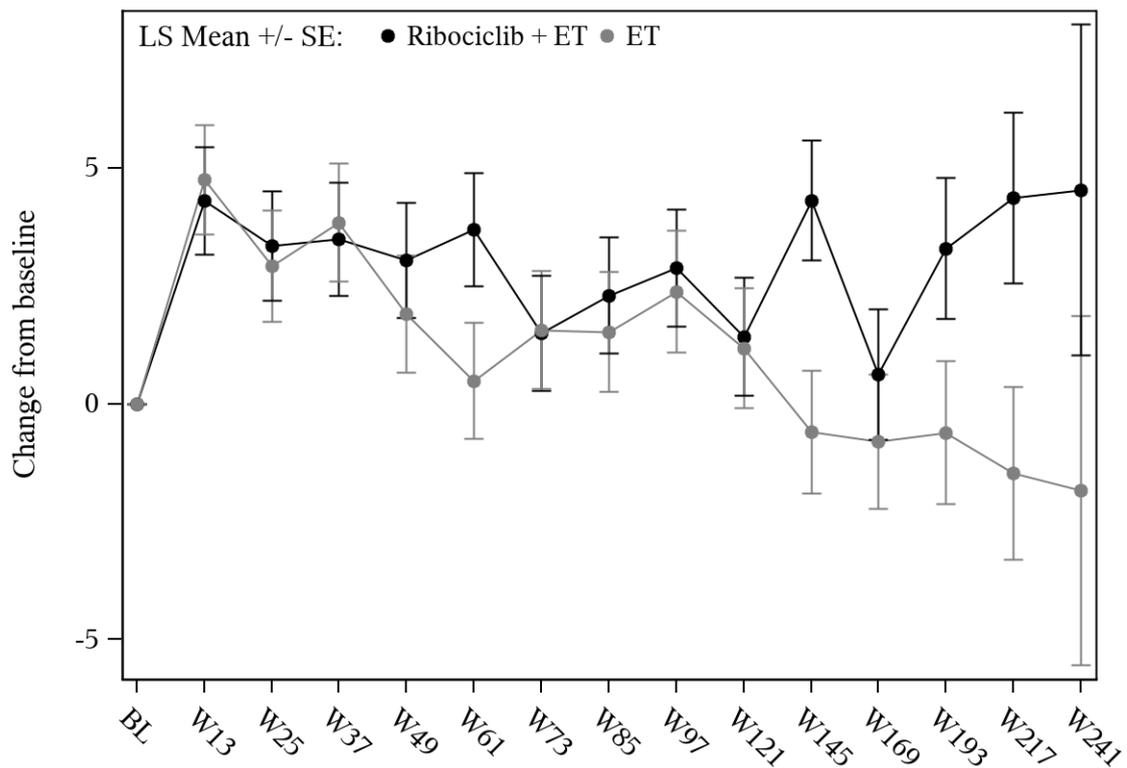
Ribociclib + ET	431	413	388	399	392	387	384	375	373	356	359	268	196	111	15
ET	368	354	342	330	335	329	326	322	313	308	304	225	162	99	12

Abbildung 109: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIIA)



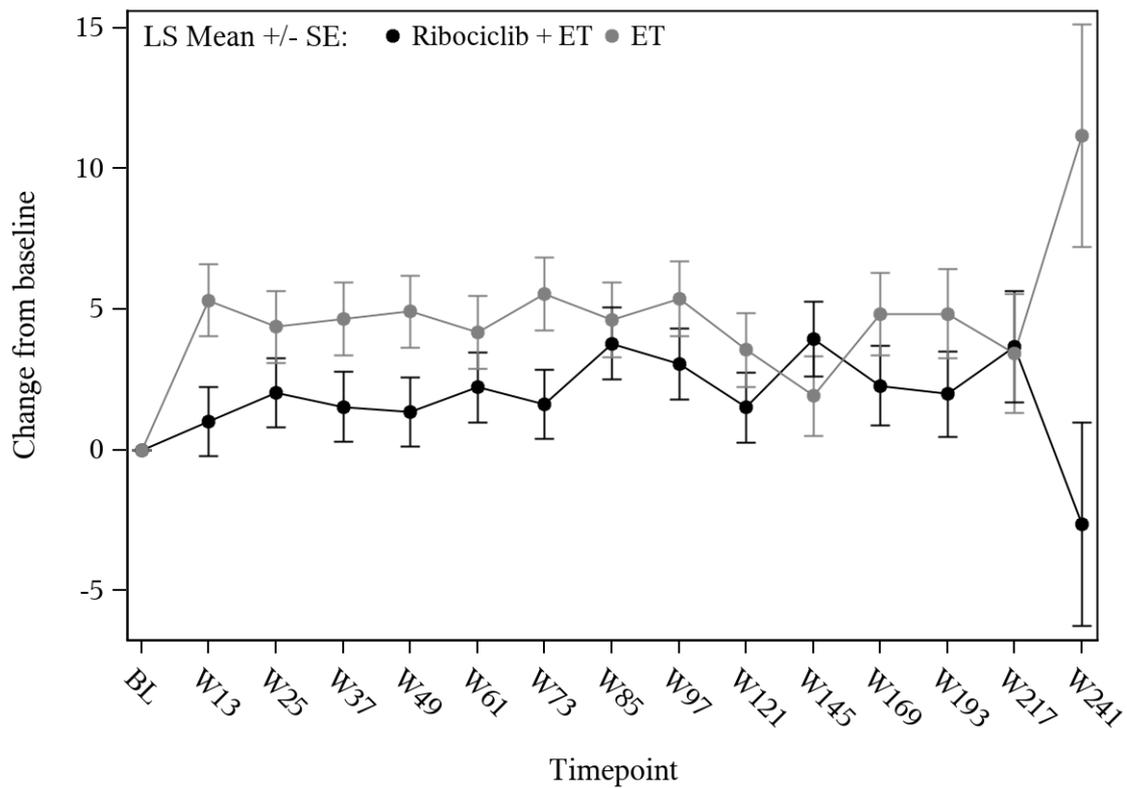
Ribociclib + ET	63	62	62	61	60	59	58	59	56	57	57	46	31	23	6
ET	52	52	49	47	49	49	46	46	47	46	42	33	25	14	4

Abbildung 110: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIIB)



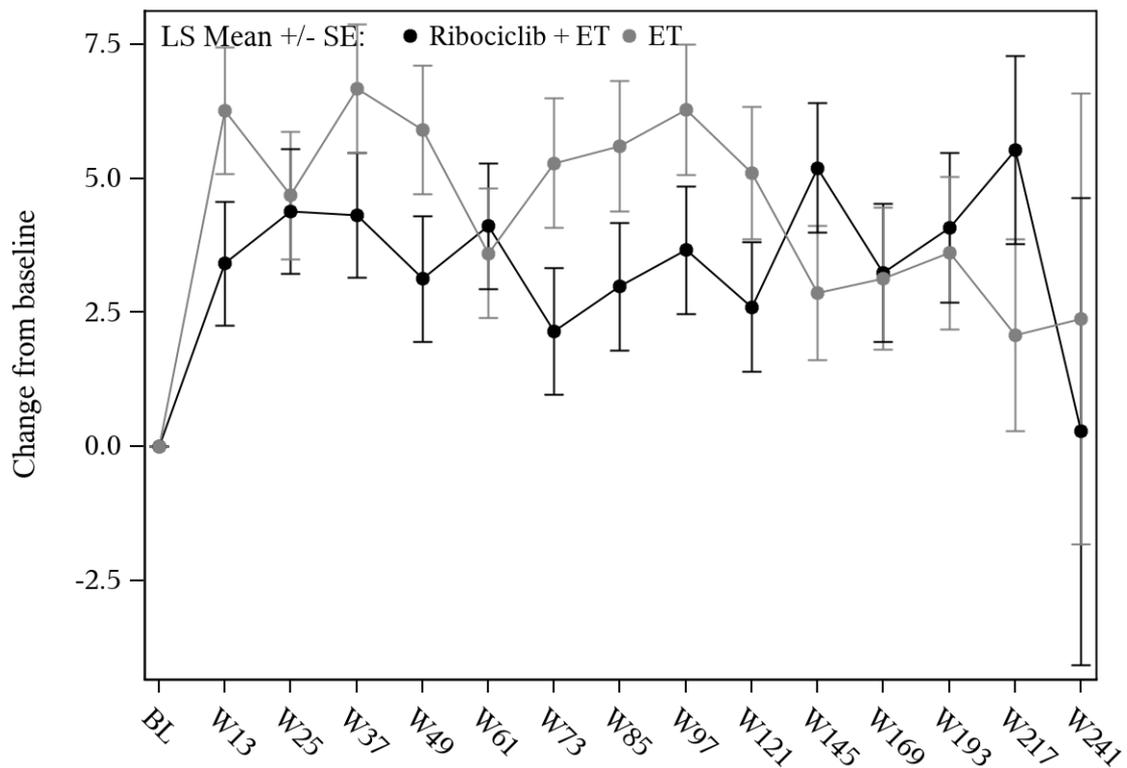
Ribociclib + ET	600	567	529	539	527	529	521	510	505	481	481	386	318	191	35
ET	578	540	504	506	512	502	494	474	472	462	442	367	306	188	32

Abbildung 111: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Region: NA/WE/O)



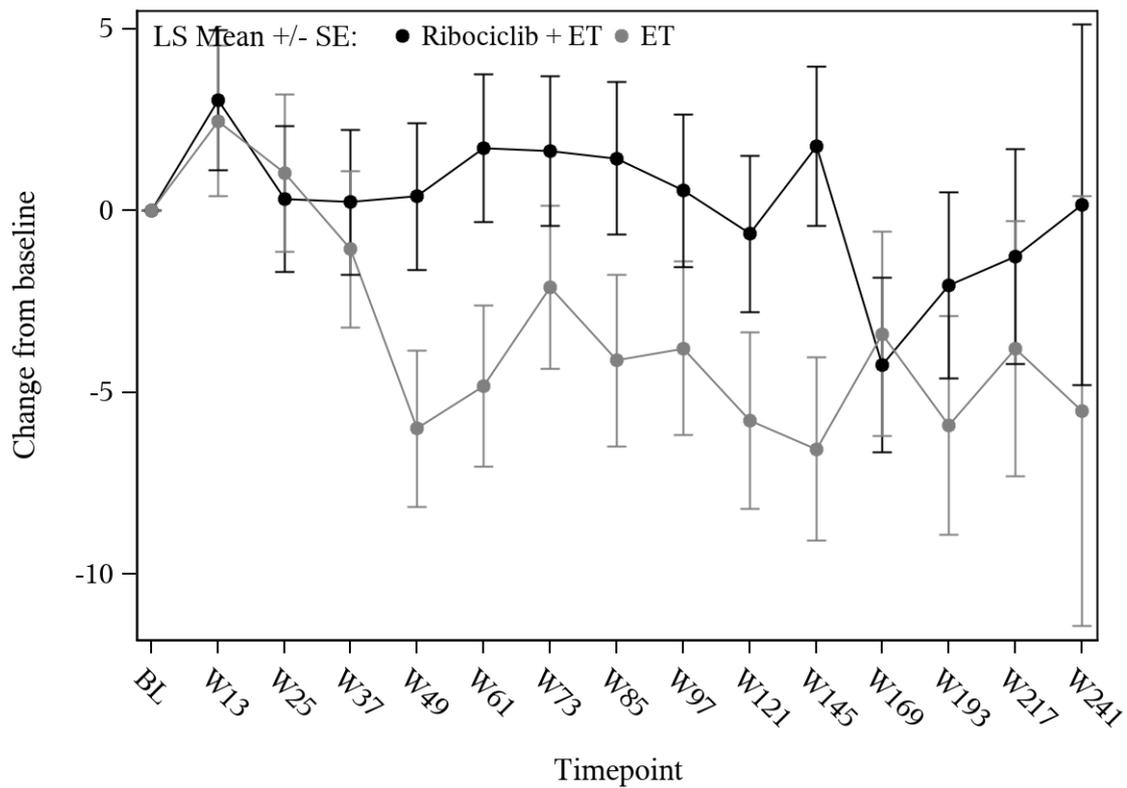
Ribociclib + ET	460	460	450	447	444	436	436	433	429	421	417	341	293	154	23
ET	427	423	417	406	411	402	398	394	388	379	369	316	259	135	19

Abbildung 112: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Region: ROW)



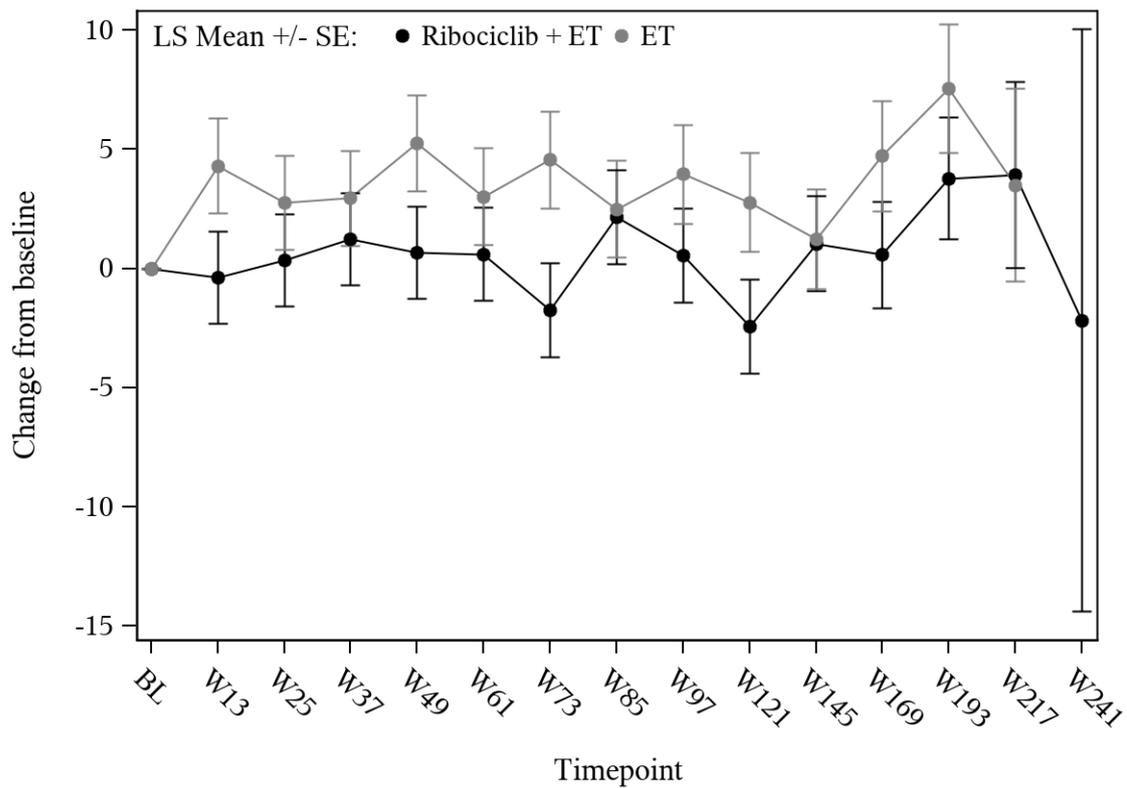
Ribociclib + ET	619	598	577	580	567	569	565	559	550	536	536	451	382	225	31
ET	593	566	543	536	546	544	533	528	526	513	498	434	365	217	34

Abbildung 113: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Geografische Region: Europa)



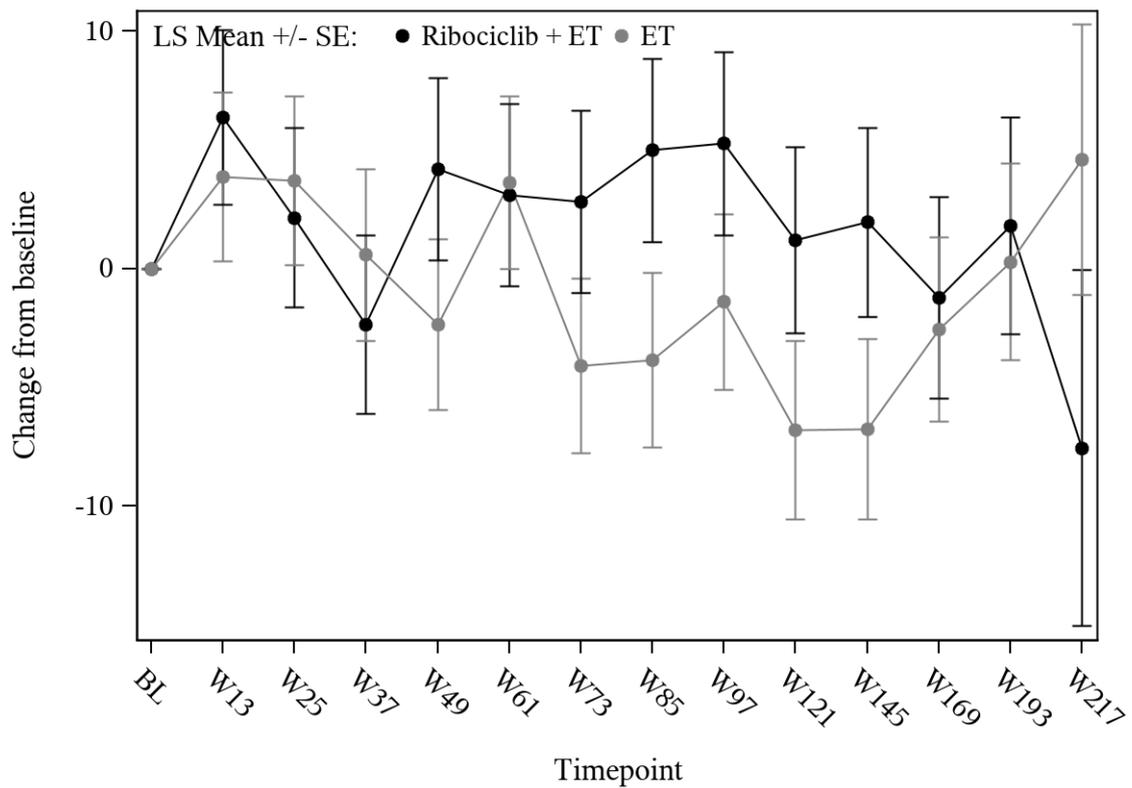
Ribociclib + ET	203	191	171	175	175	169	167	159	161	149	147	116	102	75	24
ET	177	164	147	153	152	142	141	123	121	119	109	84	74	53	17

Abbildung 114: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Geografische Region: Nordamerika/Australien)



Ribociclib + ET	175	175	173	171	171	169	167	167	166	162	162	116	89	33	3
ET	166	165	163	159	159	154	155	154	150	150	146	110	79	31	

Abbildung 115: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Geografische Region: Asien)



Ribociclib + ET	63	63	58	60	58	58	58	58	57	55	53	44	38	12
ET	69	68	68	64	66	64	63	63	63	59	58	55	47	22

Abbildung 116: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Geografische Region: Lateinamerika)

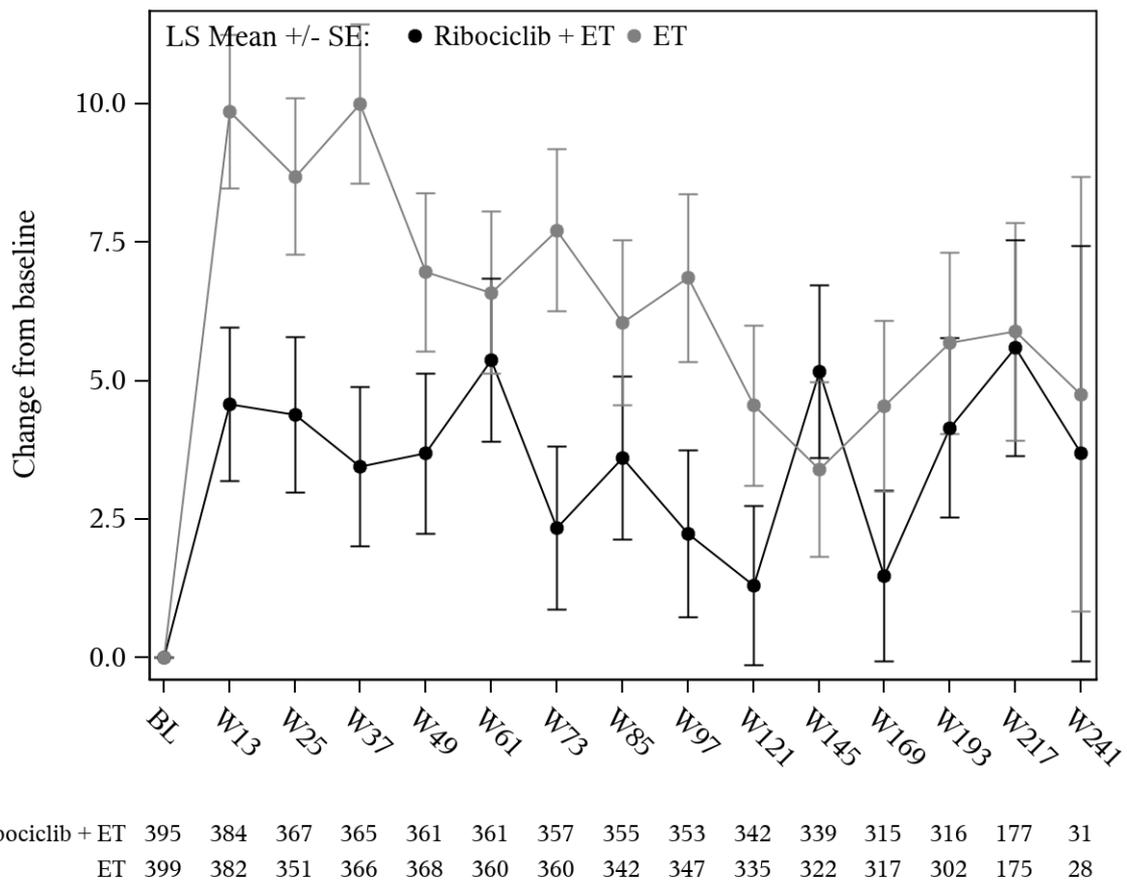
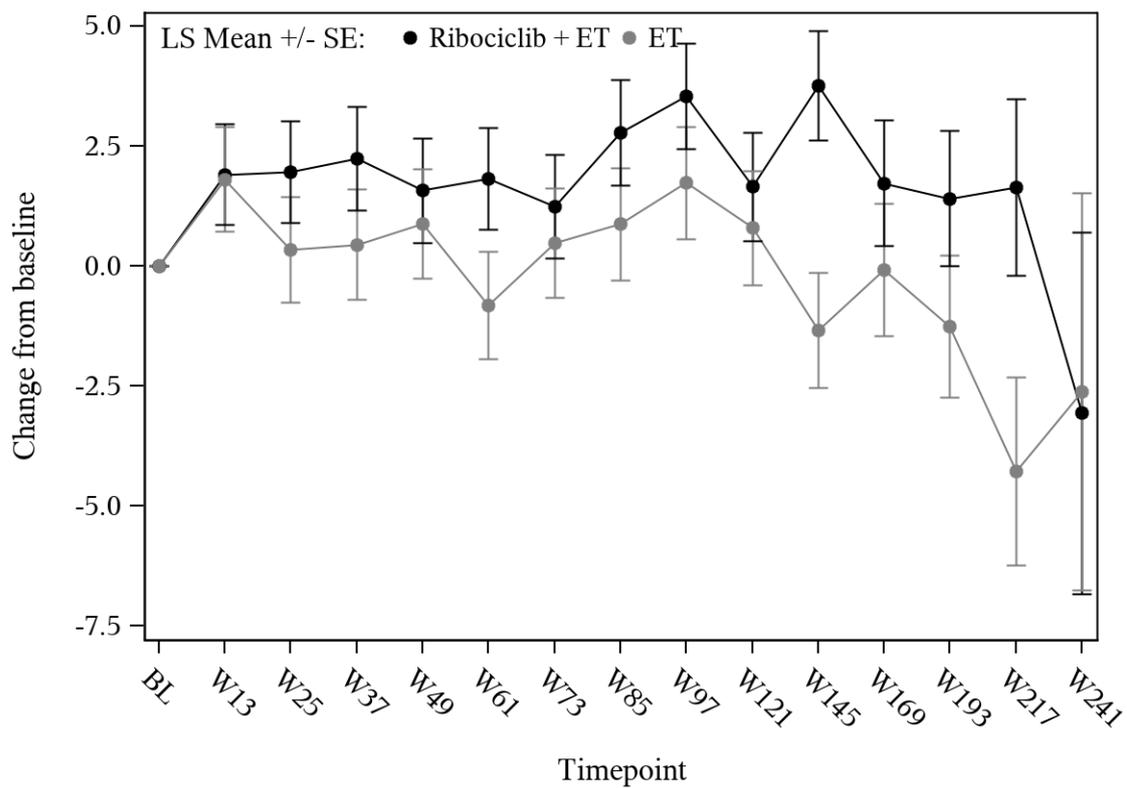
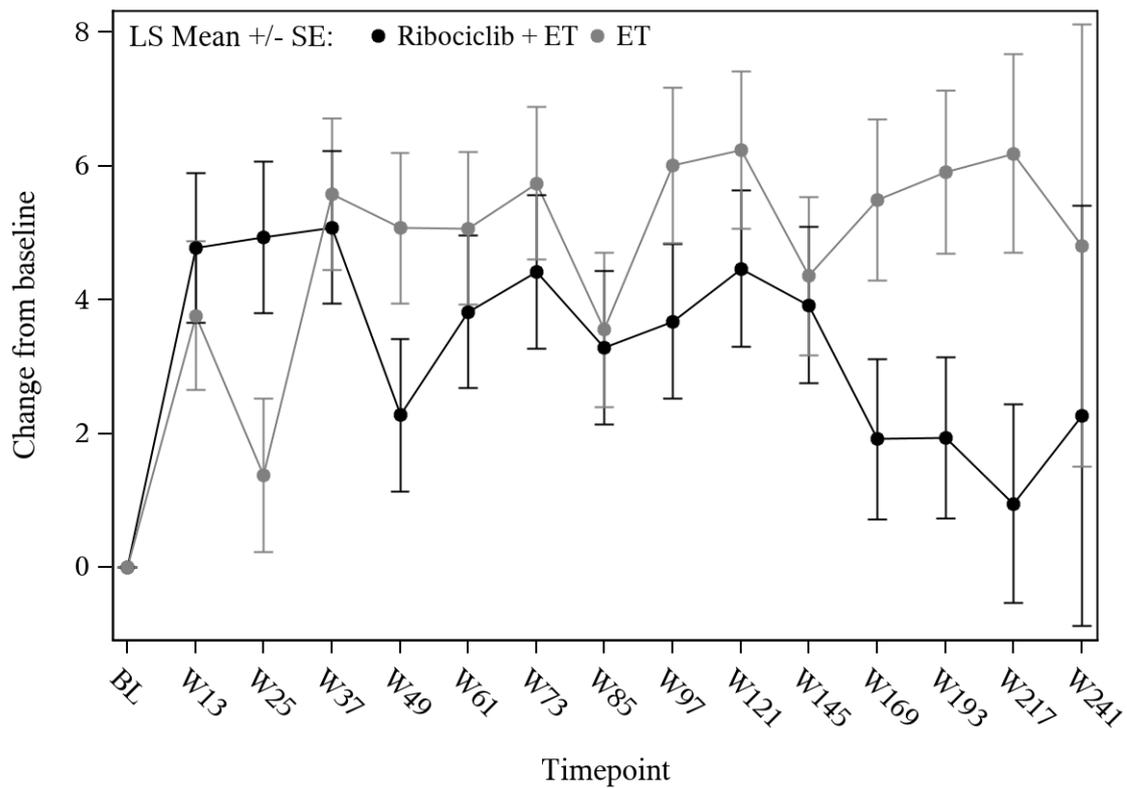


Abbildung 117: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation: Stadium I/II)



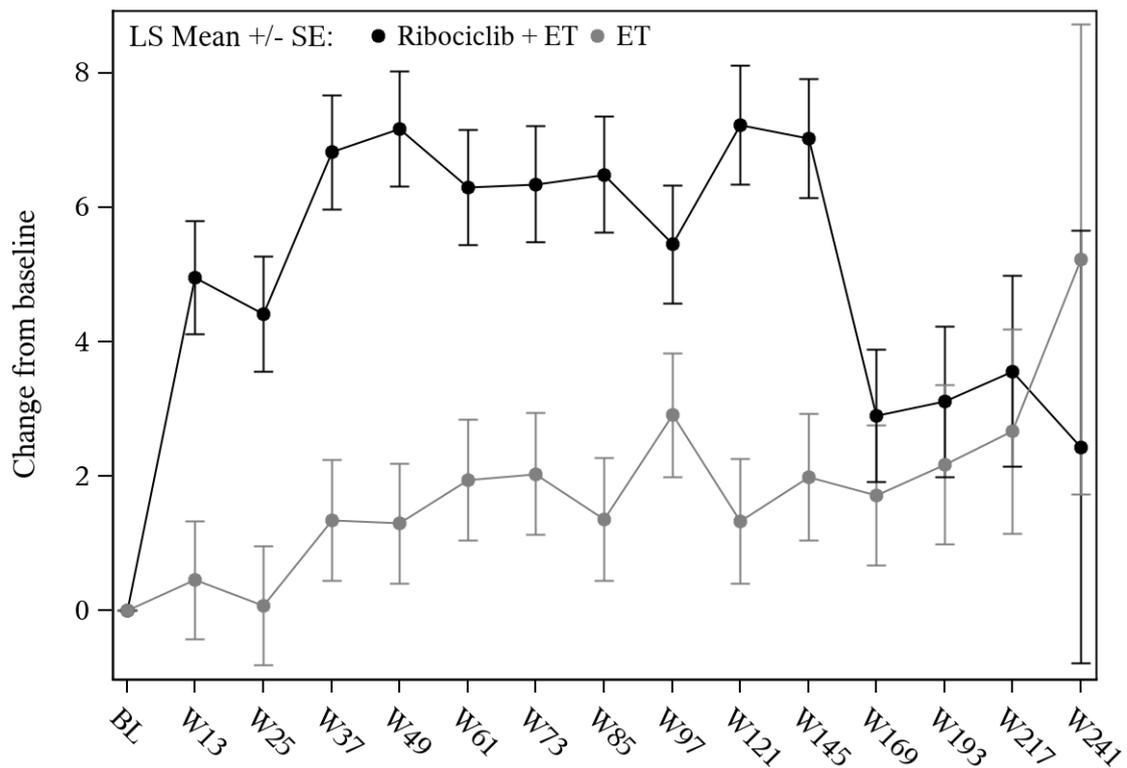
Ribociclib + ET	665	643	612	621	610	604	600	588	581	560	559	412	295	168	27
ET	606	581	570	546	555	544	532	526	513	506	489	366	263	148	23

Abbildung 118: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation: Stadium III)



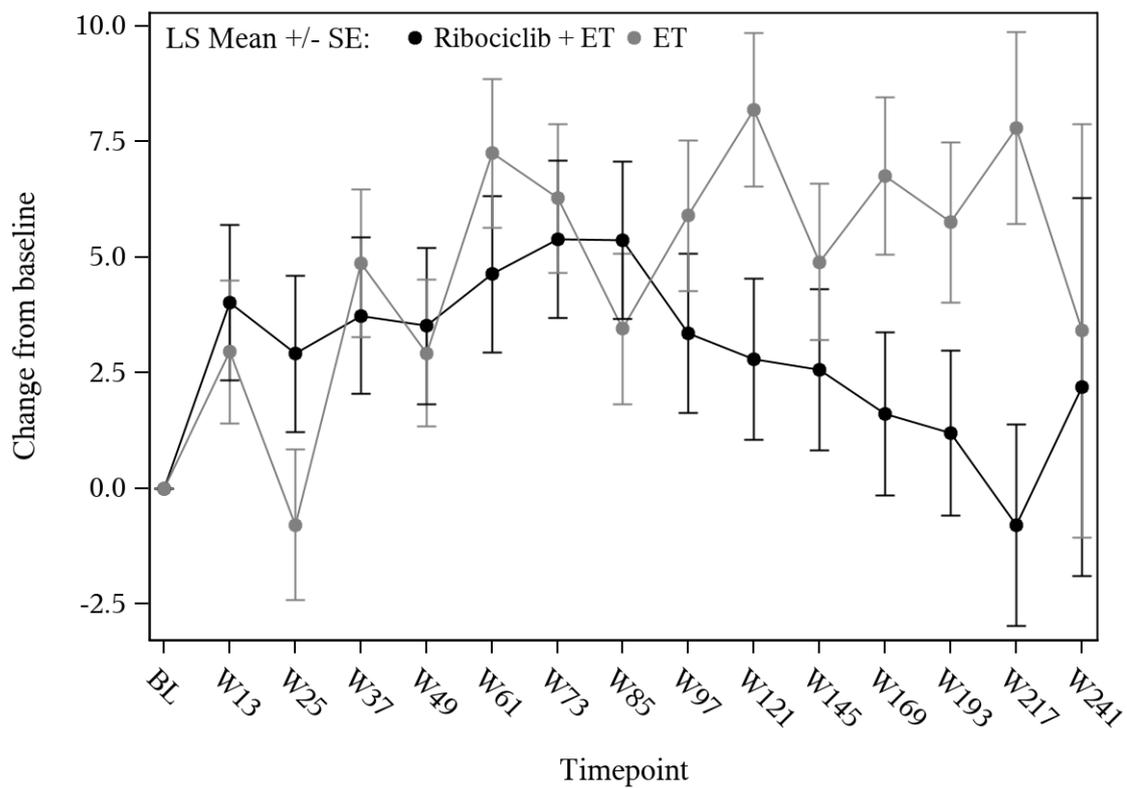
Ribociclib + ET	392	381	366	363	360	358	354	349	349	338	337	313	314	175	31
ET	398	381	351	364	368	359	359	341	346	334	321	315	303	174	28

Abbildung 119: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Obstipation)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation: Stadium I/II)



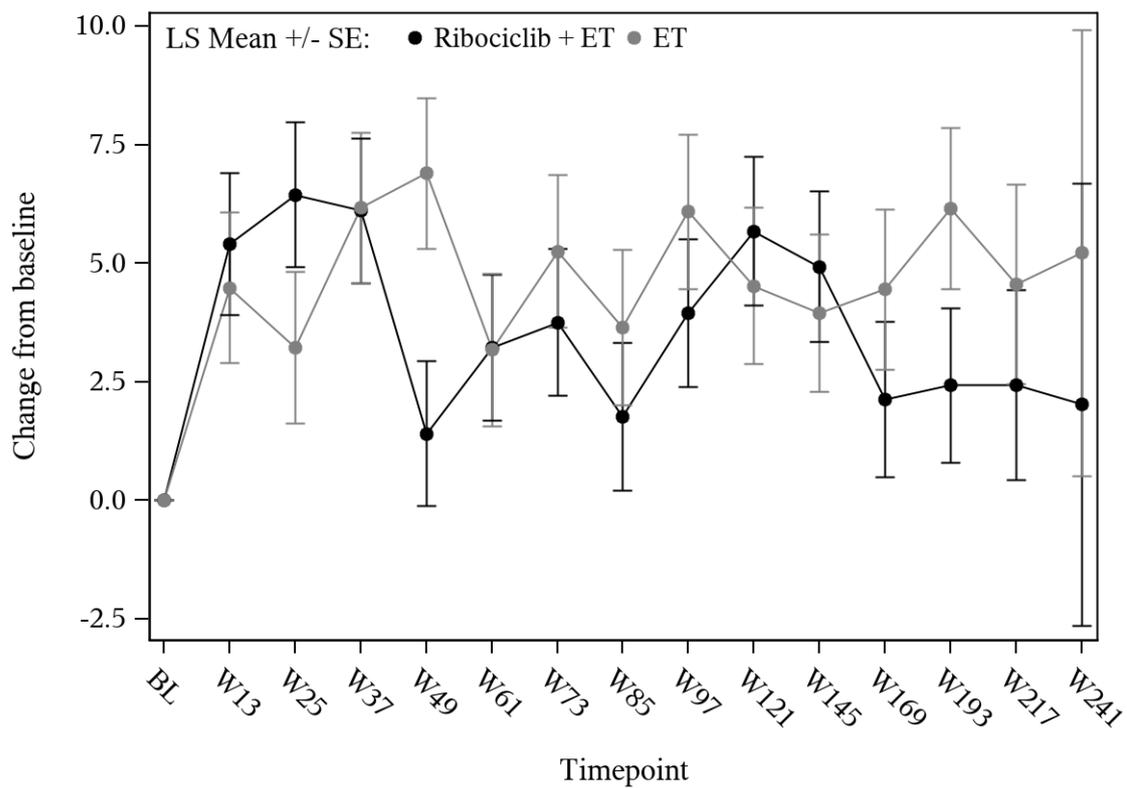
Ribociclib + ET	663	641	611	619	609	602	599	587	578	560	559	411	294	168	27
ET	606	582	571	545	553	544	533	527	513	506	489	365	263	147	23

Abbildung 120: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Obstipation)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation: Stadium III)



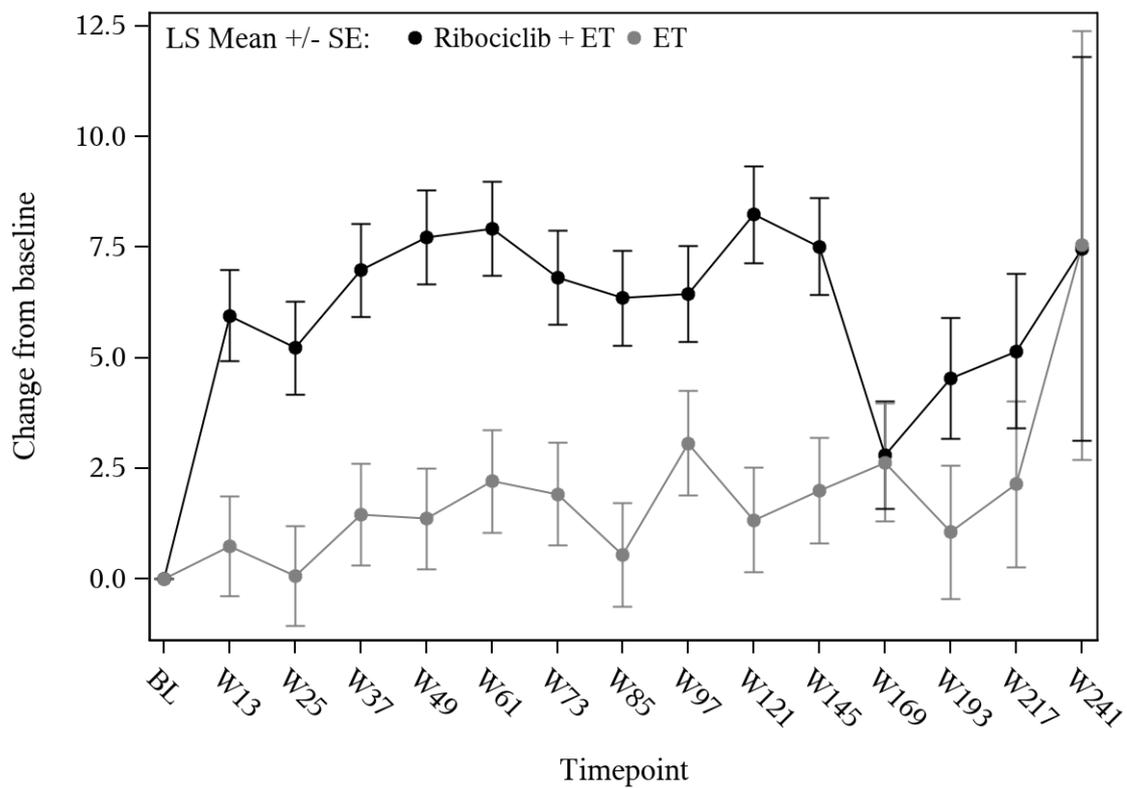
Ribociclib + ET	162	157	153	153	152	154	150	150	146	140	142	137	134	78	17
ET	189	184	161	169	171	167	169	162	162	156	148	147	140	86	14

Abbildung 121: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Obstipation)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IA/IB/IIA)



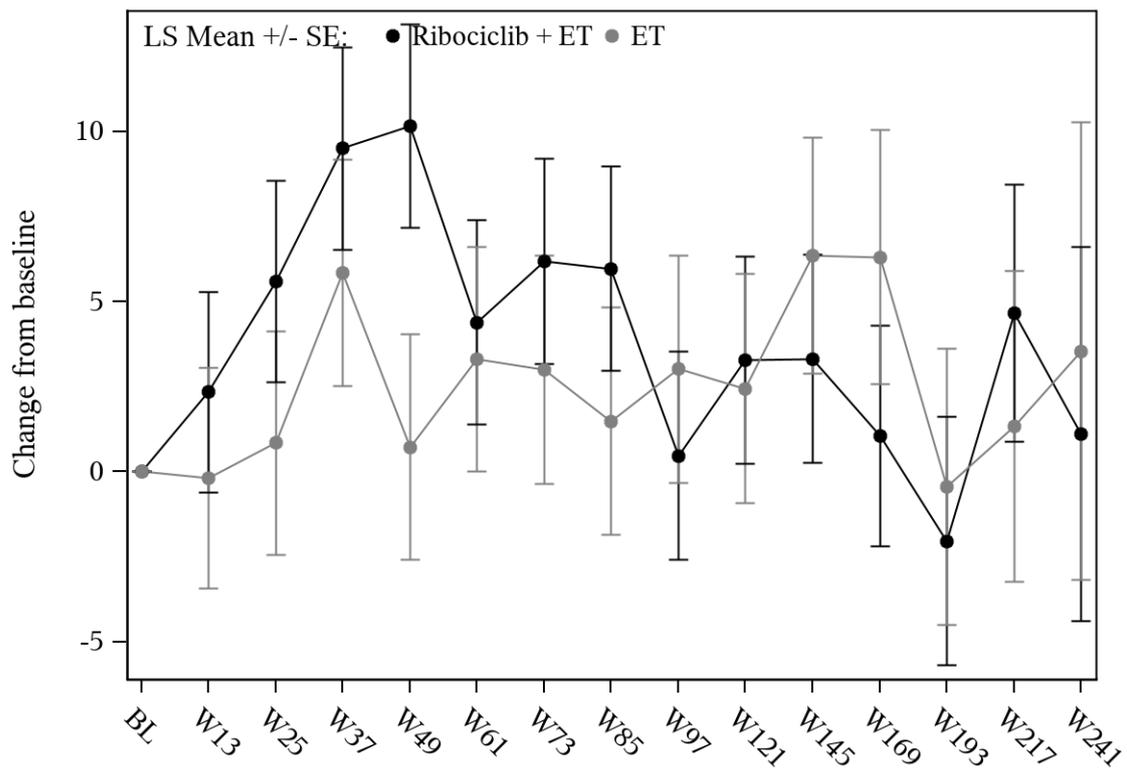
Ribociclib + ET	230	224	213	210	208	204	204	199	203	198	195	176	180	97	14
ET	209	197	190	195	197	192	190	179	184	178	173	168	163	88	14

Abbildung 122: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Obstipation)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIB)



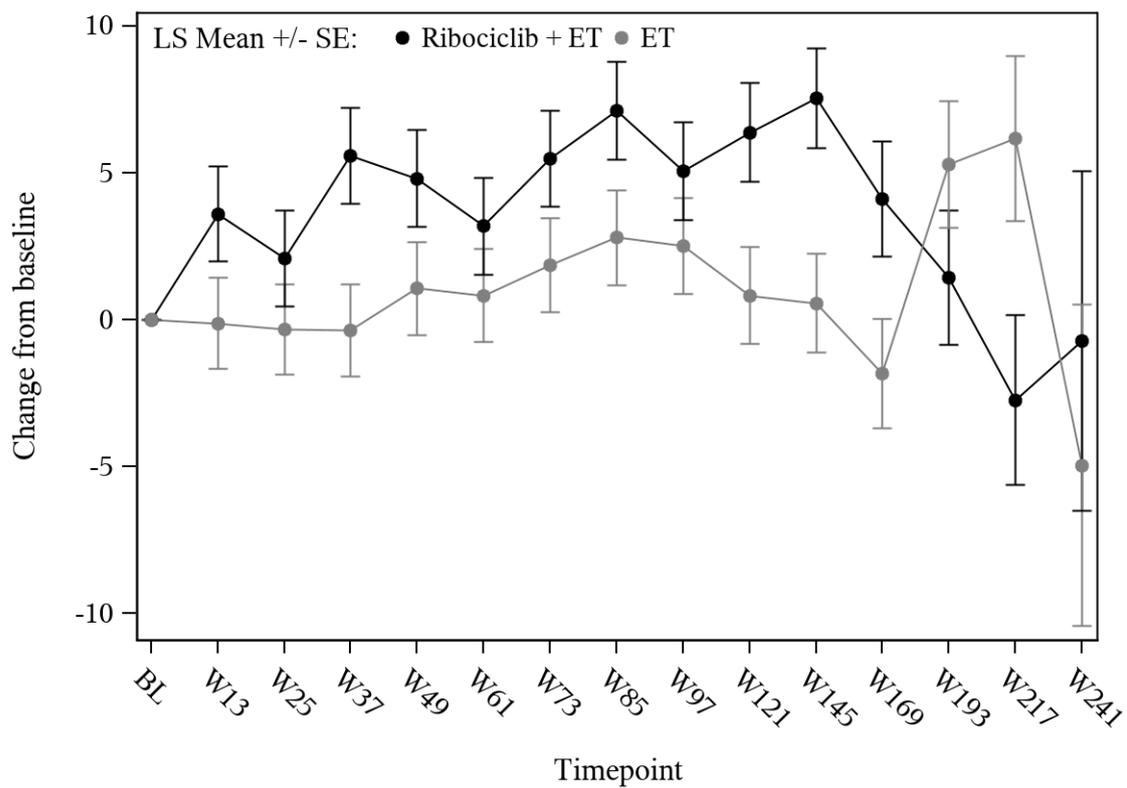
Ribociclib + ET	432	414	390	399	392	388	385	375	371	356	360	269	197	112	15
ET	368	355	343	328	335	329	327	321	313	307	304	224	162	98	12

Abbildung 123: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Obstipation)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIIA)



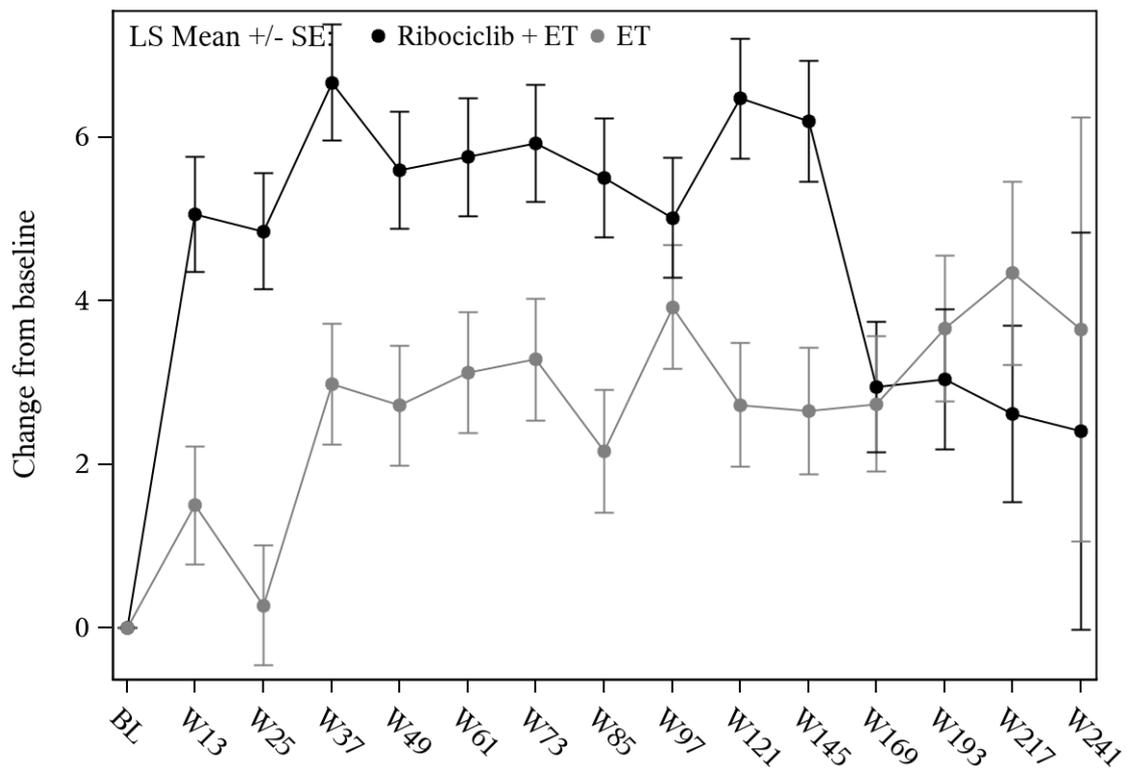
Ribociclib + ET	63	62	62	61	60	59	58	59	56	57	57	46	31	23	6
ET	52	52	49	47	48	49	46	47	47	46	42	33	25	14	4

Abbildung 124: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Obstipation)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIIB)



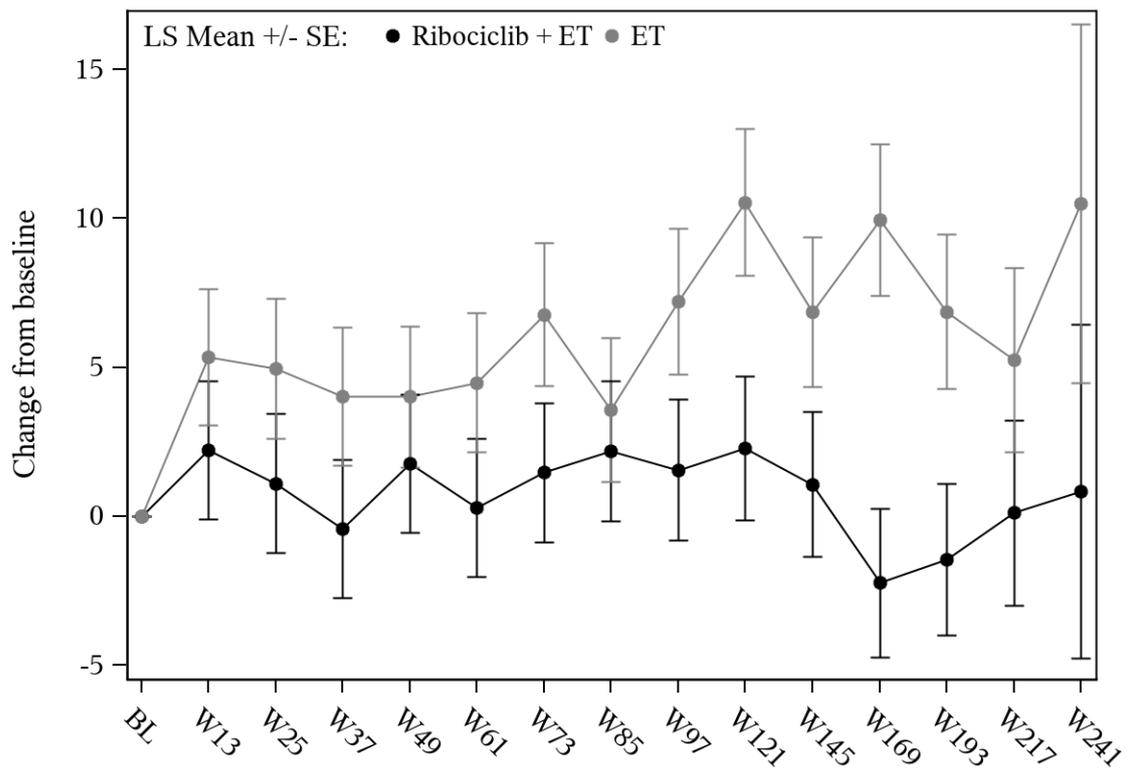
Ribociclib + ET	168	165	159	159	157	155	156	153	151	147	142	96	66	33	6
ET	186	175	179	170	170	166	160	159	153	153	143	108	76	35	7

Abbildung 125: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Obstipation)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIIC)



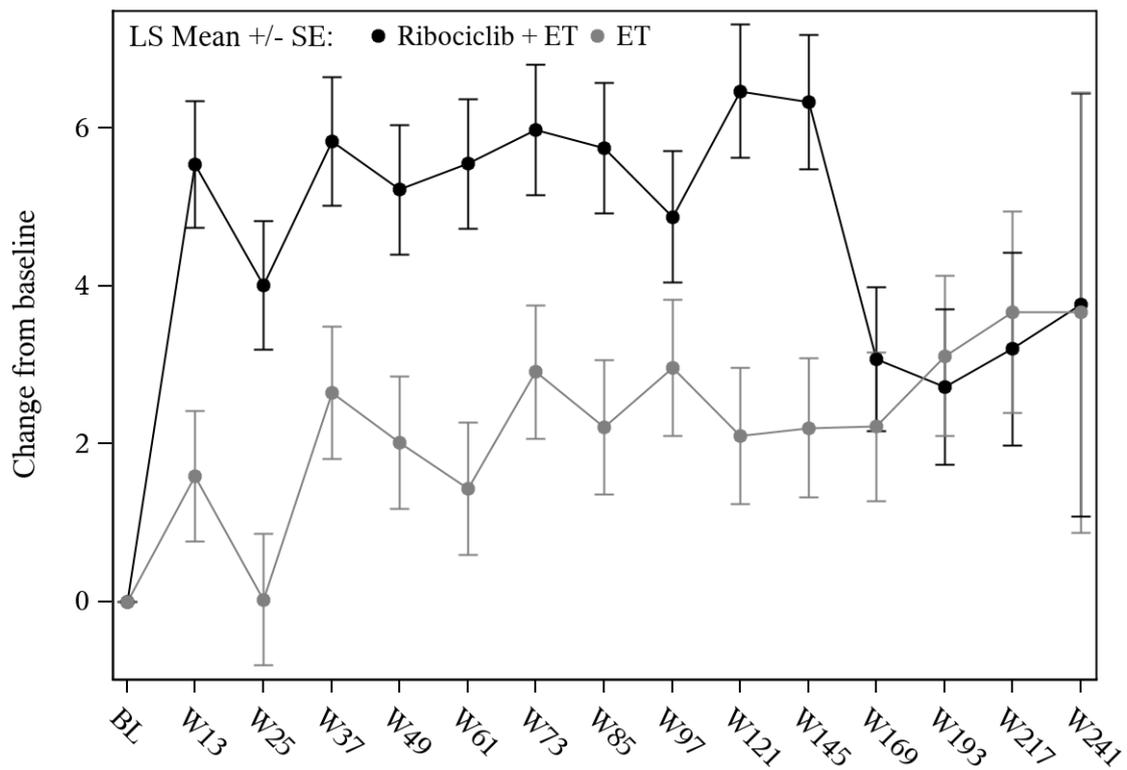
Ribociclib + ET	980	948	907	909	896	887	882	866	858	833	833	664	551	311	51
ET	926	887	853	836	852	832	826	803	796	778	751	622	511	288	45

Abbildung 126: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Obstipation)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige neo/adjuvante Chemotherapie: Ja)



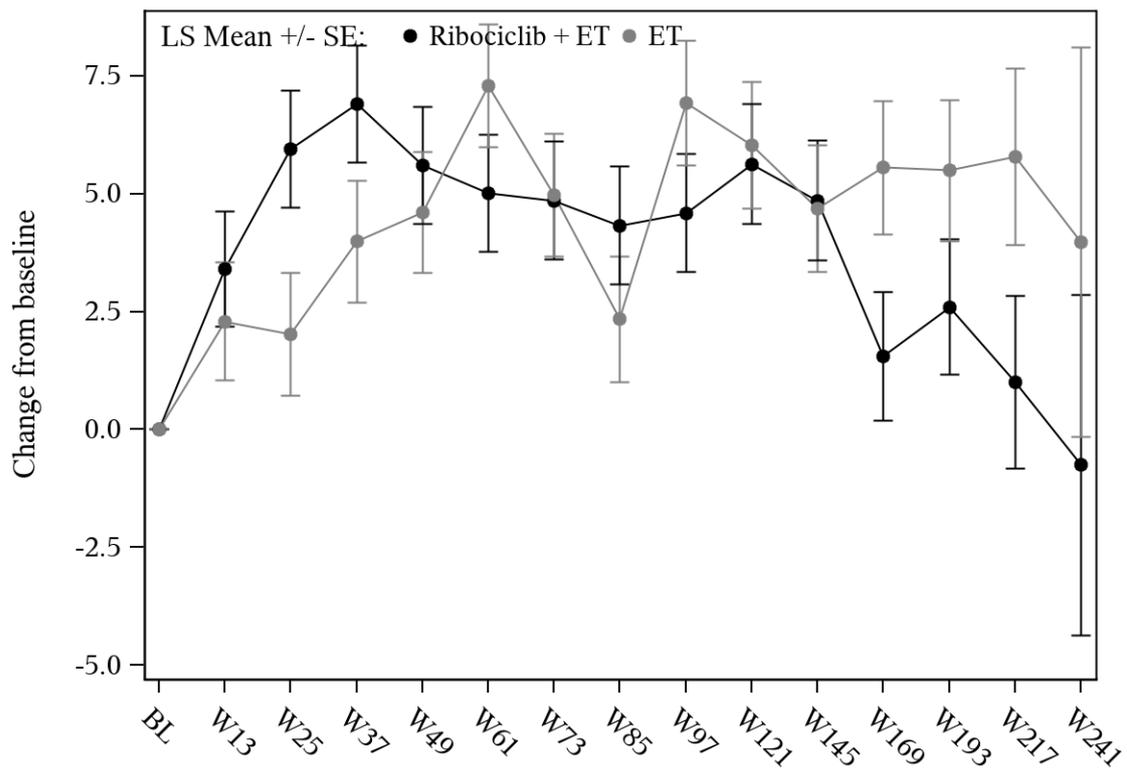
Ribociclib + ET	75	74	70	73	73	73	71	70	69	65	63	60	57	32	7
ET	78	76	69	73	69	71	66	65	63	62	59	58	55	33	6

Abbildung 127: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Obstipation)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige neo/adjuvante Chemotherapie: Nein)



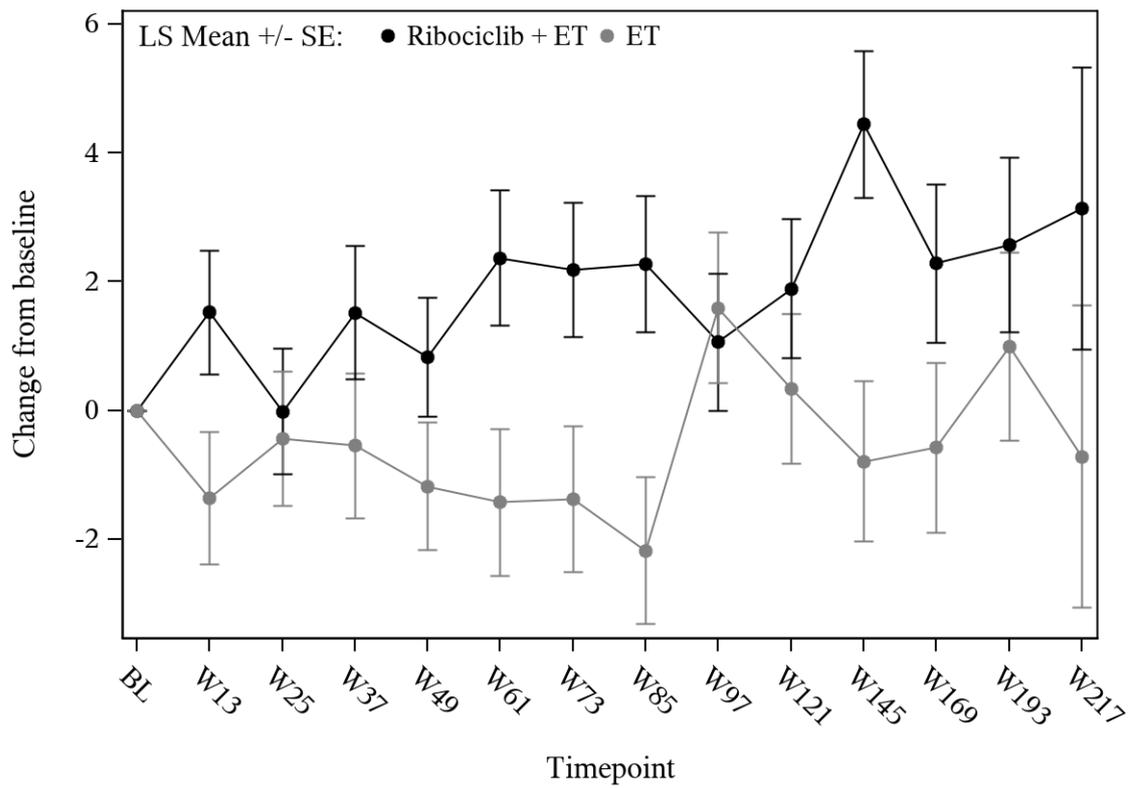
Ribociclib + ET	733	707	676	675	664	660	654	643	634	615	609	487	402	231	40
ET	698	665	650	635	645	630	622	608	598	588	559	459	376	212	37

Abbildung 128: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Obstipation)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige Mastektomie: Ja)



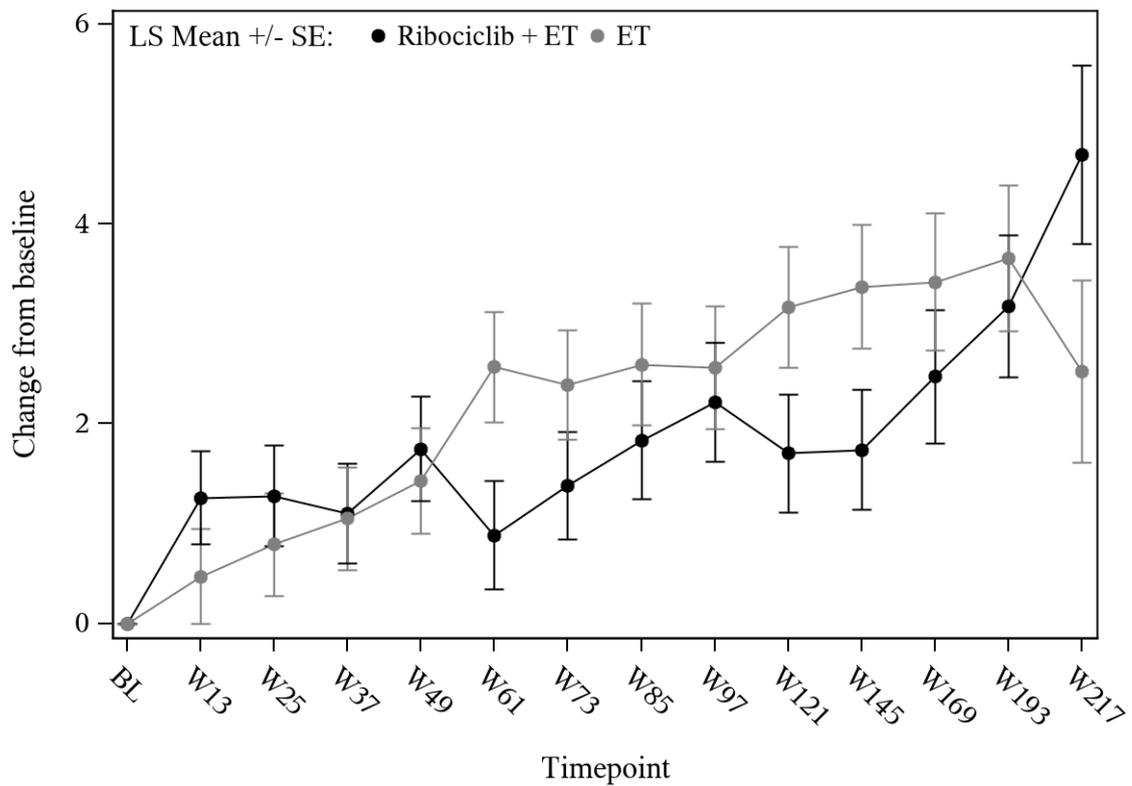
Ribociclib + ET	322	315	301	307	305	300	299	293	293	283	287	237	206	112	18
ET	306	298	272	274	276	273	270	260	261	252	251	221	190	109	14

Abbildung 129: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Obstipation)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige Mastektomie: Nein)



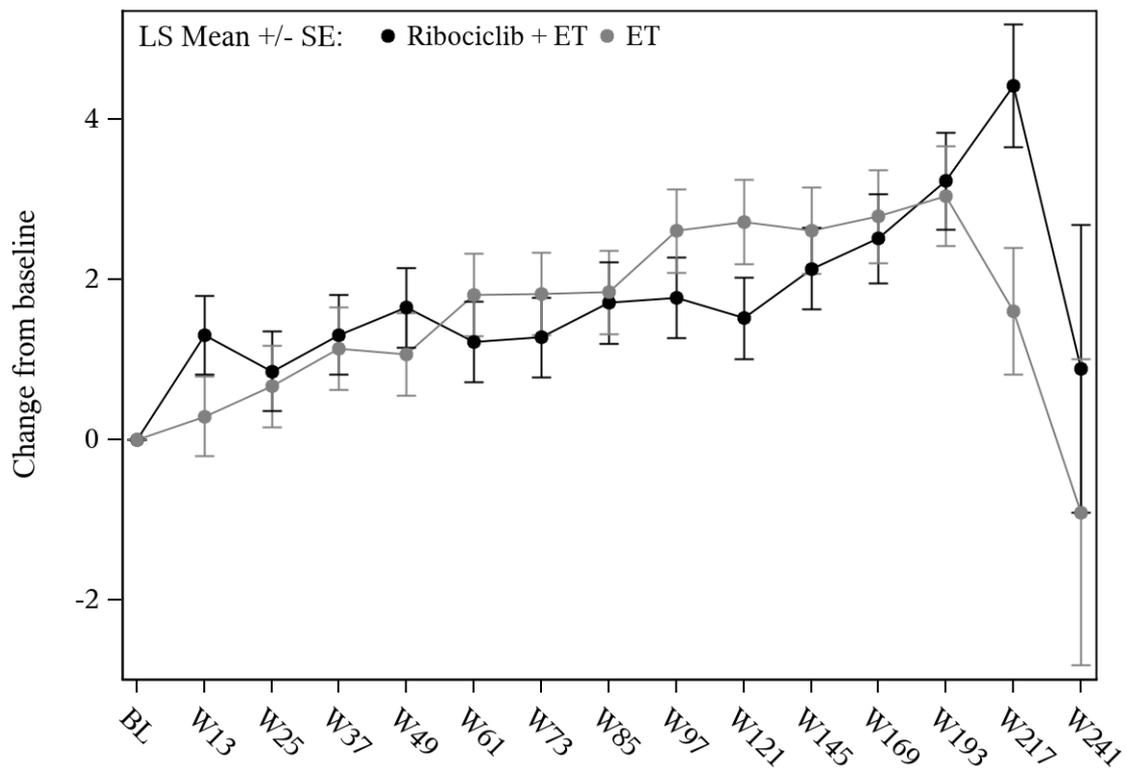
Ribociclib + ET	205	203	200	200	200	195	195	194	192	185	184	133	100	40
ET	180	178	175	170	173	166	168	166	160	161	153	116	87	35

Abbildung 130: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Diarrhö)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Abstammung: Asiatisch)



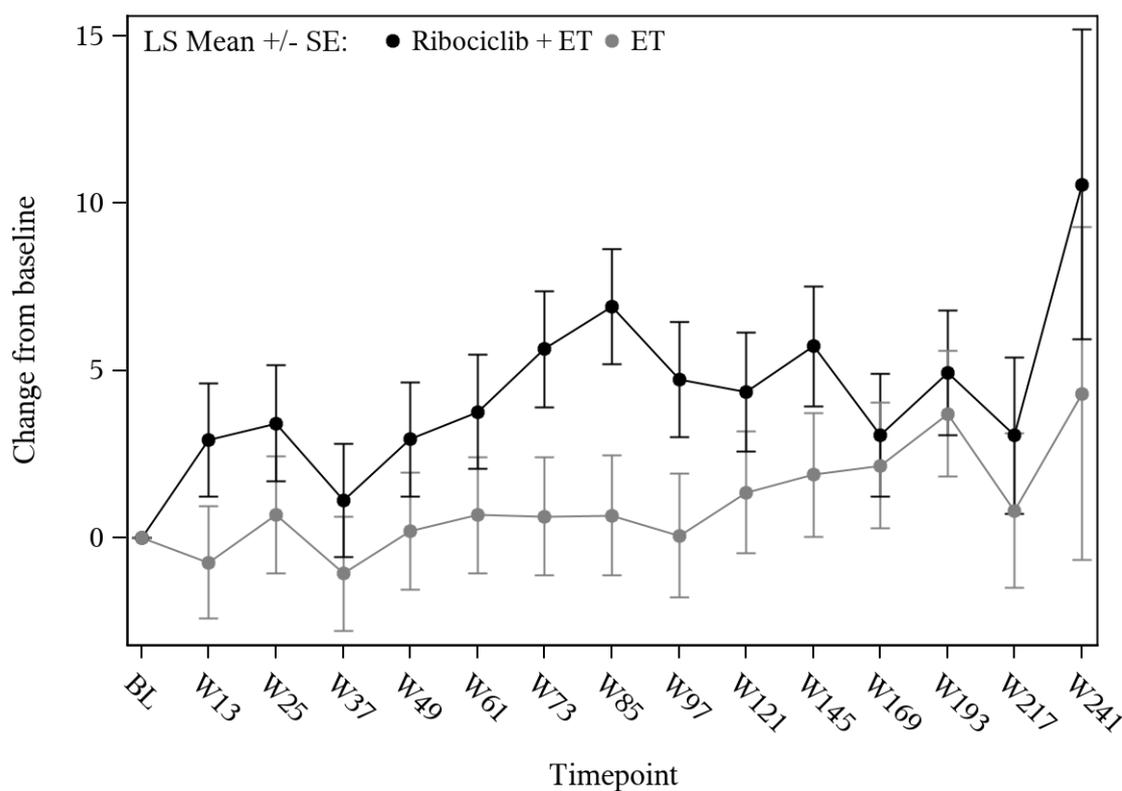
Ribociclib + ET	799	770	729	736	723	720	709	698	692	672	670	560	476	287
ET	771	733	692	691	697	690	681	659	652	638	617	529	447	274

Abbildung 131: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Diarrhö)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Abstammung: Nicht asiatisch)



Ribociclib + ET	980	948	904	907	894	885	878	865	857	833	832	665	548	312	51
ET	926	884	846	834	847	830	826	804	796	777	749	623	511	290	45

Abbildung 132: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Diarrhö)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige neo/adjuvante Chemotherapie: Ja)



Ribociclib + ET	75	74	70	74	73	73	71	70	70	65	63	60	57	32	7
ET	77	75	68	72	68	70	66	64	59	61	59	57	56	33	6

Abbildung 133: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Diarrhö)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige neo/adjuvante Chemotherapie: Nein)

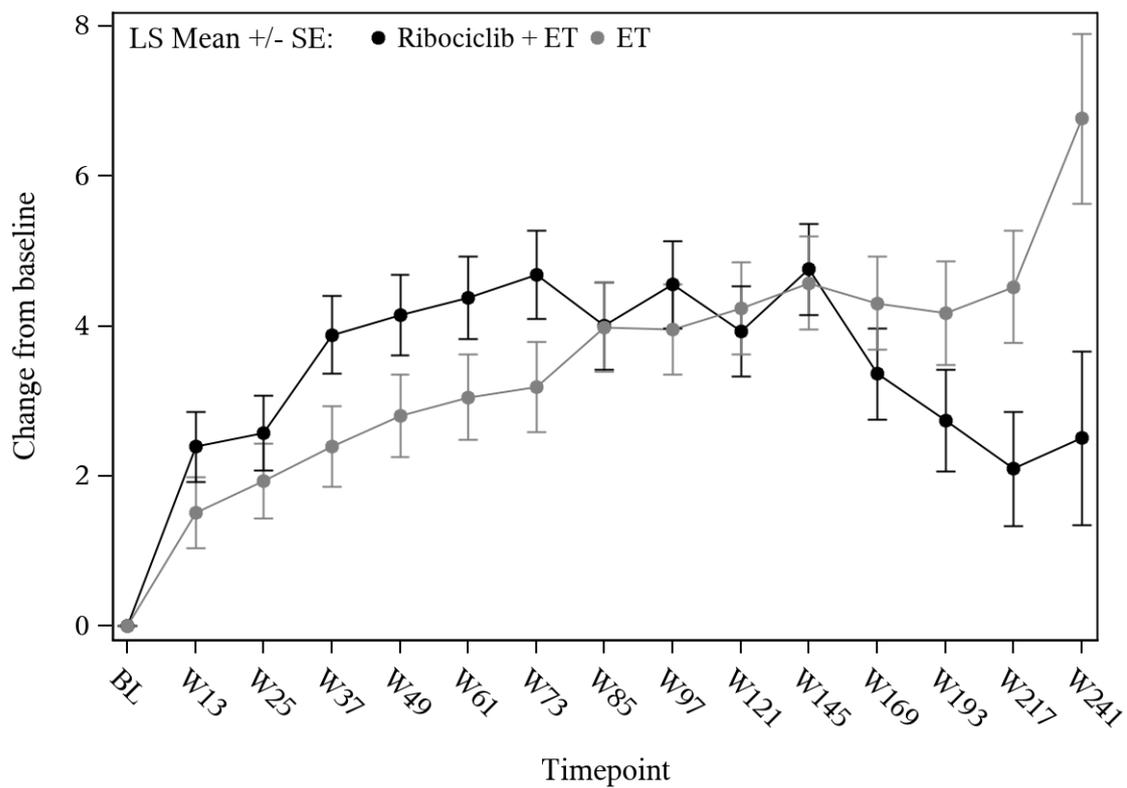
4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalyse zur Krankheitssymptomatik anhand der Symptomskala des EORTC QLQ-BR23 – RCT

Für die Subpopulation der **postmenopausalen Frauen** ergaben sich nachfolgende signifikante Interaktionstests für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23) – Veränderung zur Baseline“:

Tabelle 4-102: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23) – Veränderung zur Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen)

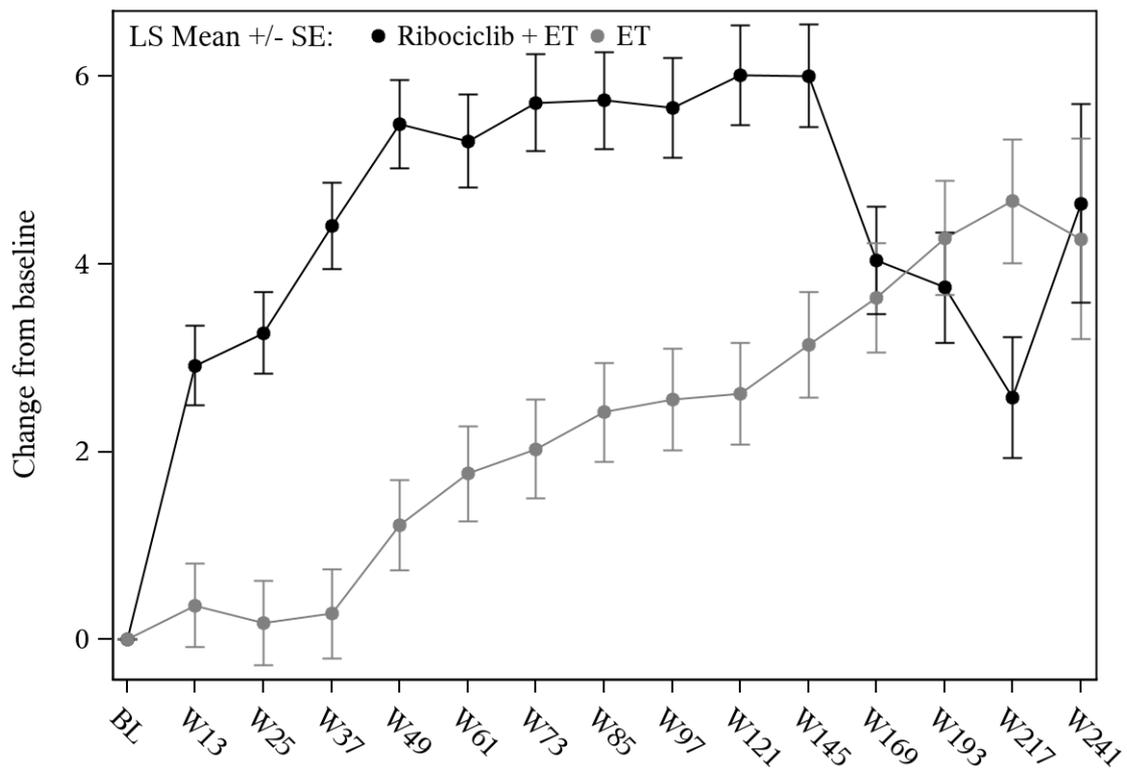
NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich			
	Ribociclib + ET (N = 1.424)	ET (N = 1.420)	Parameter	Schätzer	[95%-KI]	p-Wert
QLQ-BR23 – Nebenwirkungen der systemischen Therapie						
Altersgruppe 2 bei Randomisierung (Median für Subpopulation postmenopausale Patientinnen)						
Interaktionstest	p = 0,009					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
< Median	602 3,57 (0,45)	577 3,67 (0,46)	Differenz	-0,10	[-1,37; 1,17]	0,877
			Hedges' g	-0,01	[-0,12; 0,11]	
≥ Median	727 4,68 (0,41)	680 2,39 (0,42)	Differenz	2,30	[1,15; 3,44]	< 0,001
			Hedges' g	0,21	[0,11; 0,32]	
Art des NSAI						
Interaktionstest	p = 0,049					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
Letrozol	853 4,66 (0,36)	821 2,83 (0,37)	Differenz	1,83	[0,81; 2,85]	< 0,001
			Hedges' g	0,17	[0,08; 0,27]	
Anastrozol	476 3,25 (0,46)	433 3,08 (0,48)	Differenz	0,17	[-1,14; 1,48]	0,795
			Hedges' g	0,02	[-0,11; 0,15]	
QLQ-BR23 – Brustsymptome						
Art des NSAI						
Interaktionstest	p = 0,024					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
Letrozol	847 -4,89 (0,38)	822 -5,74 (0,39)	Differenz	0,85	[-0,22; 1,91]	0,121
			Hedges' g	0,08	[-0,02; 0,17]	
Anastrozol	475 -6,58 (0,52)	434 -5,20 (0,54)	Differenz	-1,38	[-2,85; 0,09]	0,066
			Hedges' g	-0,12	[-0,25; 0,01]	

NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich			
	Ribociclib + ET (N = 1.424)	ET (N = 1.420)	Parameter	Schätzer	[95%-KI]	p-Wert
Vorherige Mastektomie						
Interaktionstest	p = 0,007					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
Ja	807 -4,80 (0,39)	776 -3,90 (0,39)	Differenz	-0,90	[-1,98; 0,19]	0,105
			Hedges' g	-0,08	[-0,18; 0,02]	
Nein	515 -6,62 (0,51)	483 -8,08 (0,53)	Differenz	1,46	[0,01; 2,91]	0,049
			Hedges' g	0,13	[0,00; 0,25]	
QLQ-BR23 – Armsymptome						
Vorherige Strahlentherapie						
Interaktionstest	p = 0,039					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
Ja	1.176 0,21 (0,45)	1.113 0,09 (0,46)	Differenz	0,12	[-1,13; 1,37]	0,849
			Hedges' g	0,01	[-0,07; 0,09]	
Nein	147 0,32 (1,18)	148 -3,55 (1,18)	Differenz	3,87	[0,57; 7,17]	0,022
			Hedges' g	0,27	[0,04; 0,50]	
<p>ET: endokrine Therapie (Anastrozol/Letrozol); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N': Anzahl der Patientinnen in der Analyse; N: Anzahl der Patientinnen gesamt; NSAI: nichtsteroidale Aromatasehemmer; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire- Breast Cancer 23; SE: Standardfehler (standard error)</p> <p>Analysemethode für den Interaktionstest: p-Wert aus einem gemischten linearen Modell (MMRM) mit unstrukturierter Kovarianzmatrix: Veränderung gegenüber Baseline = Behandlung + Visite + Behandlung * Visite + Subgruppenfaktor + Behandlung * Subgruppenfaktor + Subgruppenfaktor * Visite + Behandlung * Subgruppenfaktor * Visite + Baselinewert</p> <p>Analysemethoden für die Analyse innerhalb der Subgruppen: Adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert und Gesamteffekt ermittelt anhand eines MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix: Veränderung gegenüber Baseline = Behandlung + Visite + Behandlung * Visite + Baseline-Wert</p>						



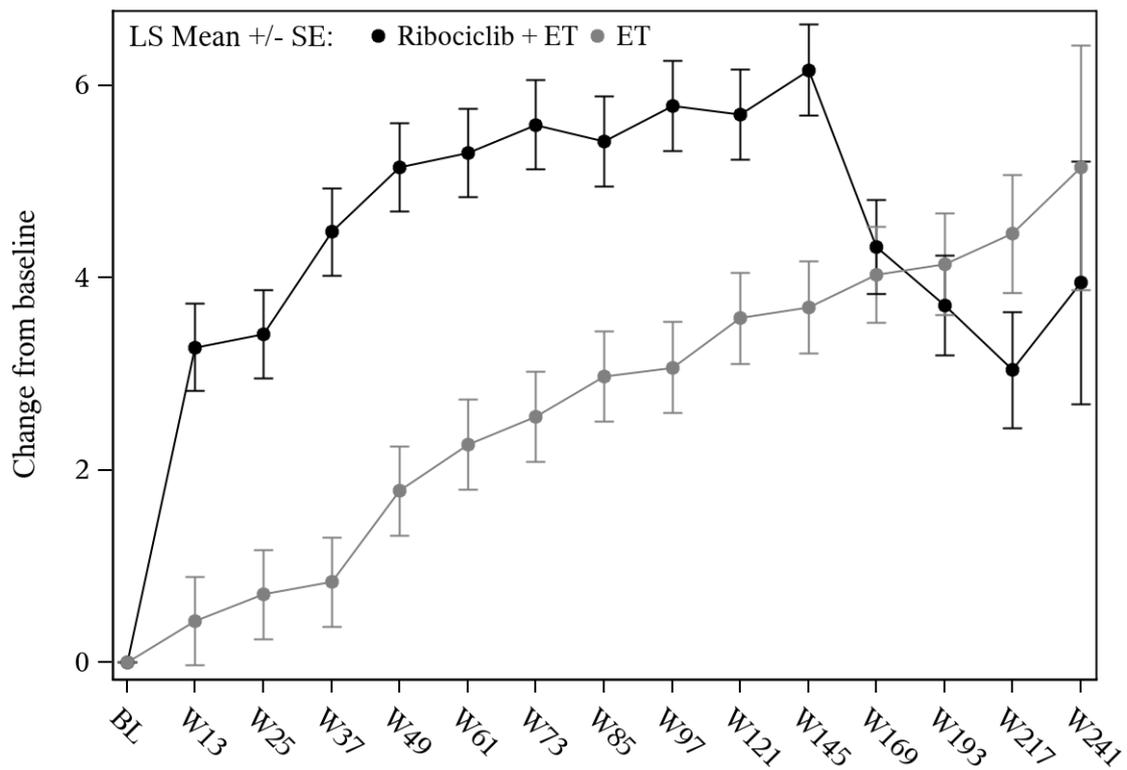
Ribociclib + ET	602	574	542	551	540	535	529	517	512	491	480	401	327	200	35
ET	577	546	526	510	510	502	497	490	482	471	464	385	322	214	39

Abbildung 134: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Nebenwirkungen der systemischen Therapie)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Altersgruppe 2 bei Randomisierung: < Median)



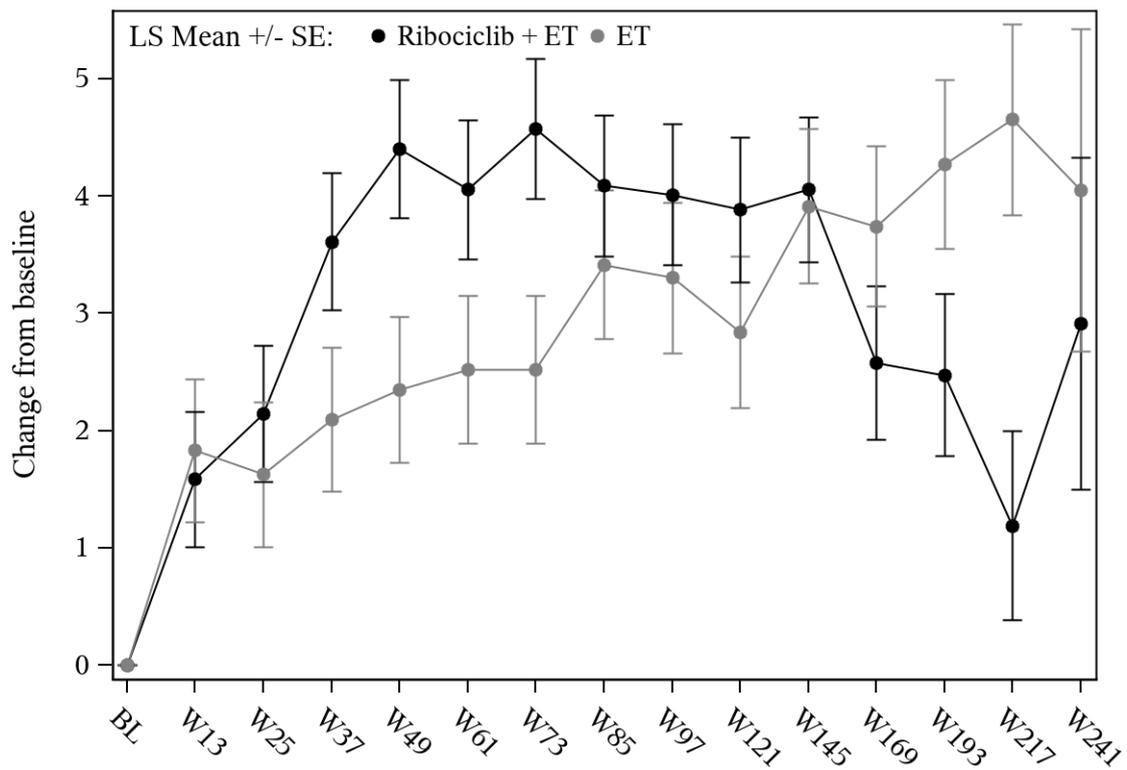
Ribociclib + ET	727	698	679	666	651	645	637	614	618	592	591	508	441	279	58
ET	680	645	622	628	630	610	608	596	590	570	547	484	408	264	57

Abbildung 135: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Nebenwirkungen der systemischen Therapie)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Altersgruppe 2 bei Randomisierung: \geq Median)



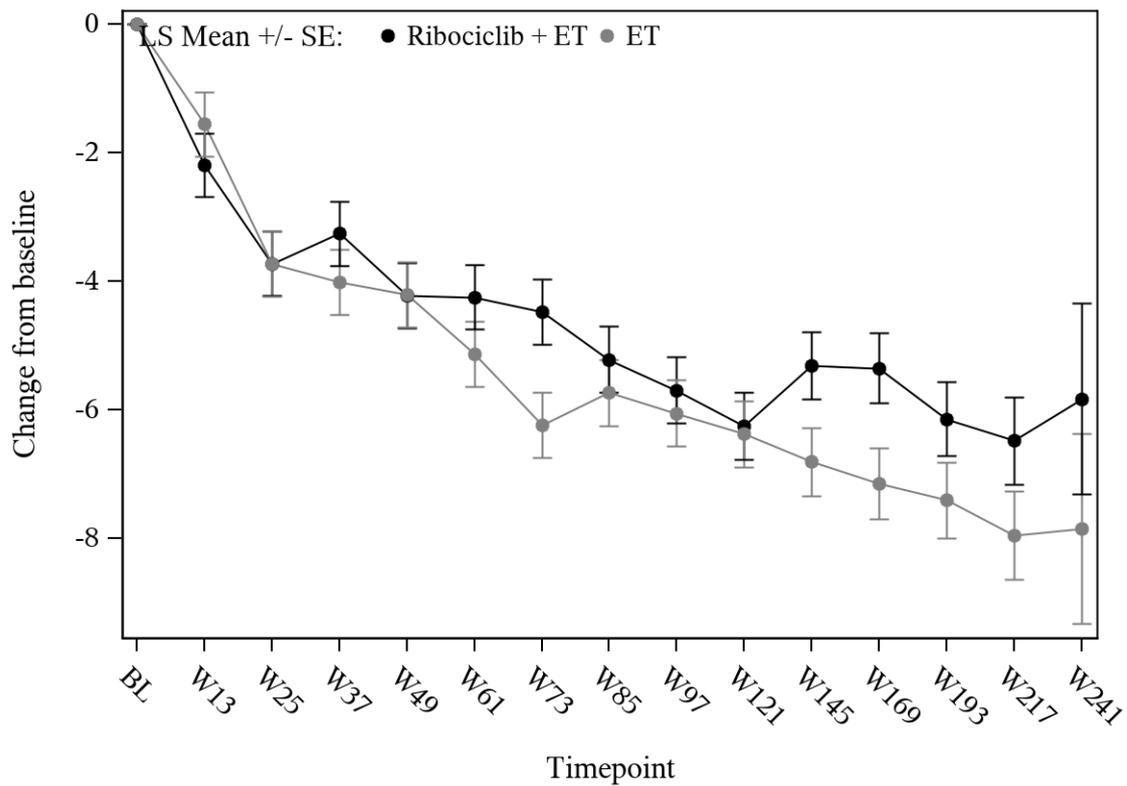
Ribociclib + ET	853	811	778	781	765	758	750	729	728	712	701	606	513	316	52
ET	821	781	760	736	754	742	742	726	723	701	683	584	486	310	52

Abbildung 136: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Nebenwirkungen der systemischen Therapie)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Art des NSAI: Letrozol)



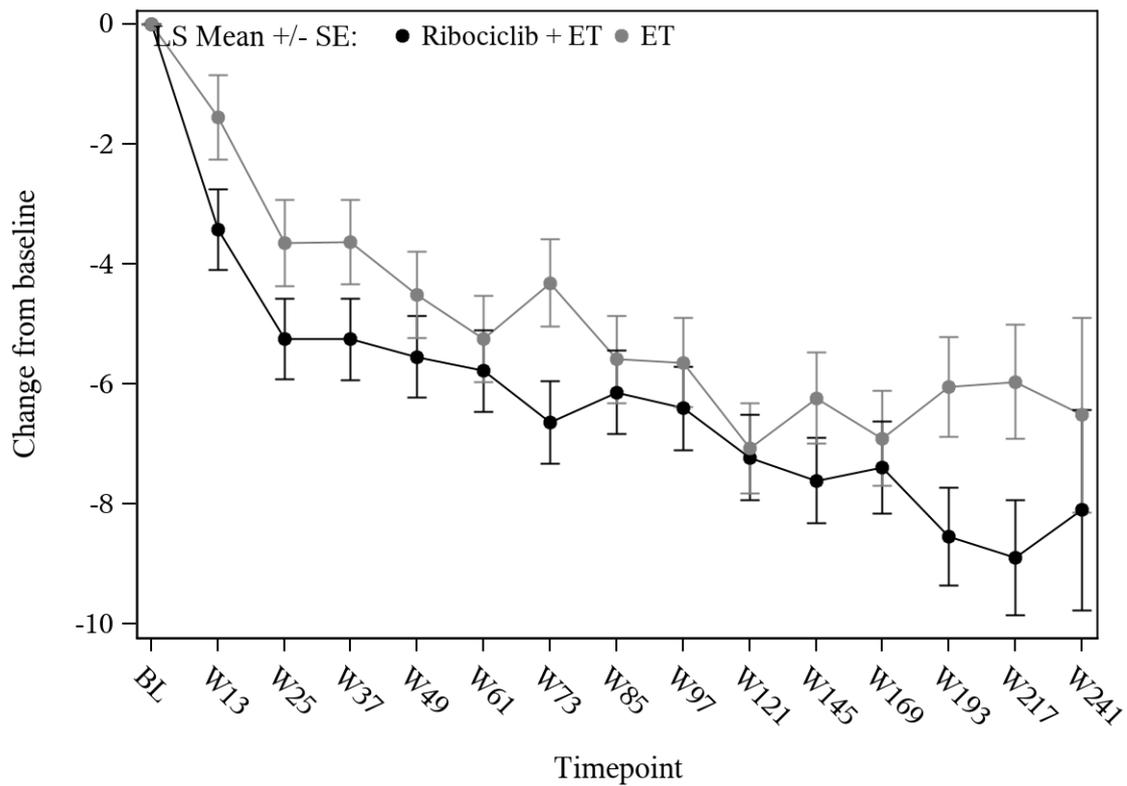
Ribociclib + ET	476	461	443	436	426	422	416	402	402	371	370	303	255	163	41
ET	433	408	387	401	386	368	363	360	348	340	327	285	244	168	44

Abbildung 137: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Nebenwirkungen der systemischen Therapie)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Art des NSAI: Anastrozol)



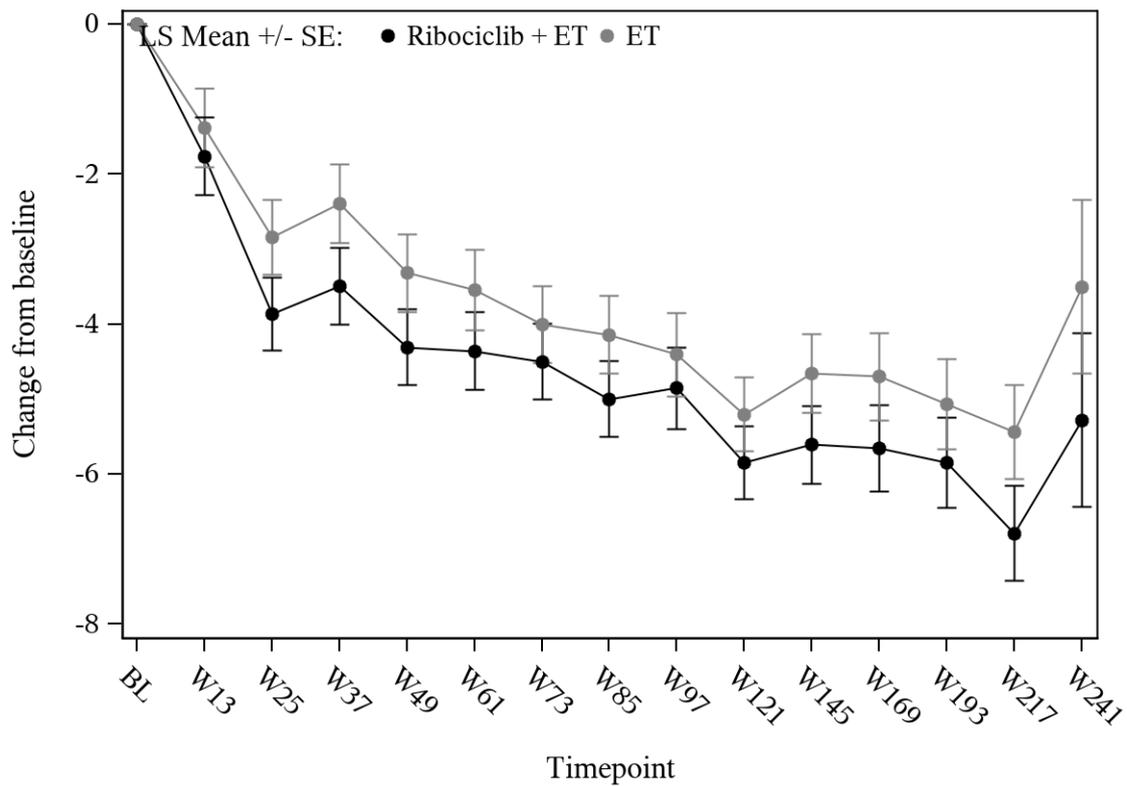
Ribociclib + ET	847	801	771	770	754	751	741	719	719	706	691	602	506	314	51
ET	822	779	758	732	747	741	739	724	721	700	679	581	484	311	52

Abbildung 138: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Brustsymptome)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Art des NSAI: Letrozol)



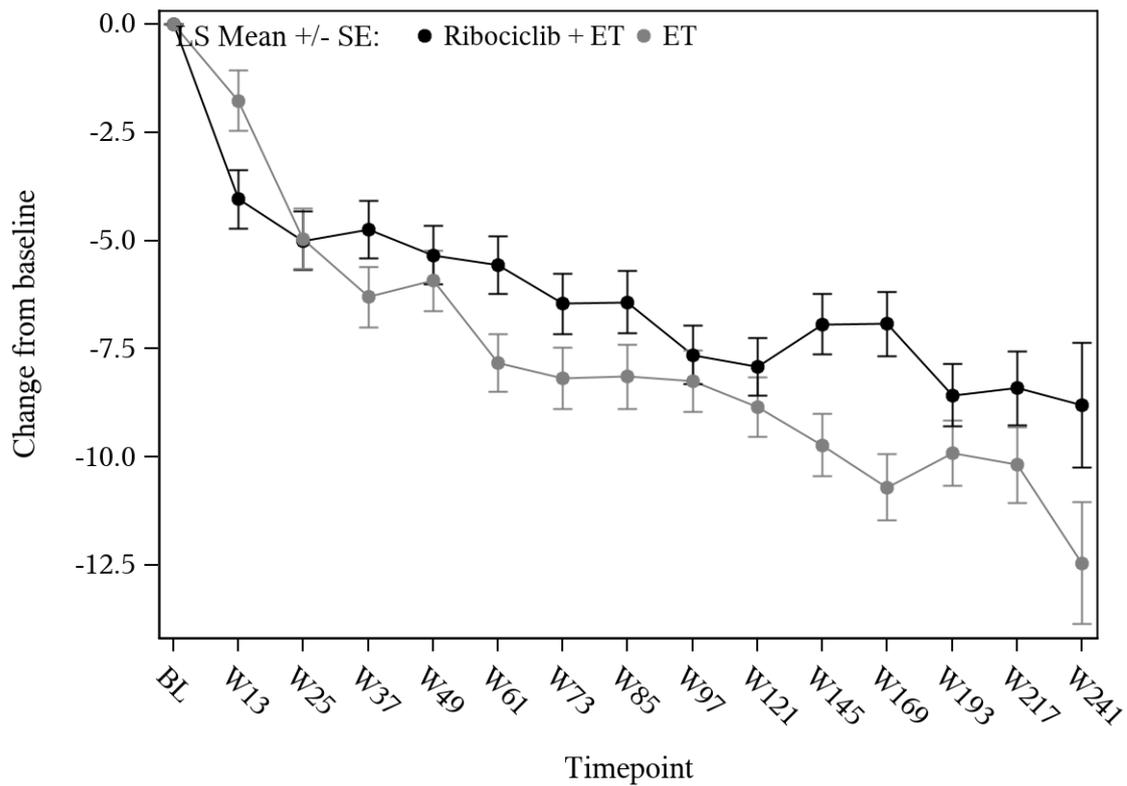
Ribociclib + ET	475	458	441	429	421	418	414	399	399	368	368	297	253	161	41
ET	434	406	386	399	384	369	362	358	347	340	327	283	240	168	44

Abbildung 139: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Brustsymptome)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Art des NSAI: Anastrozol)



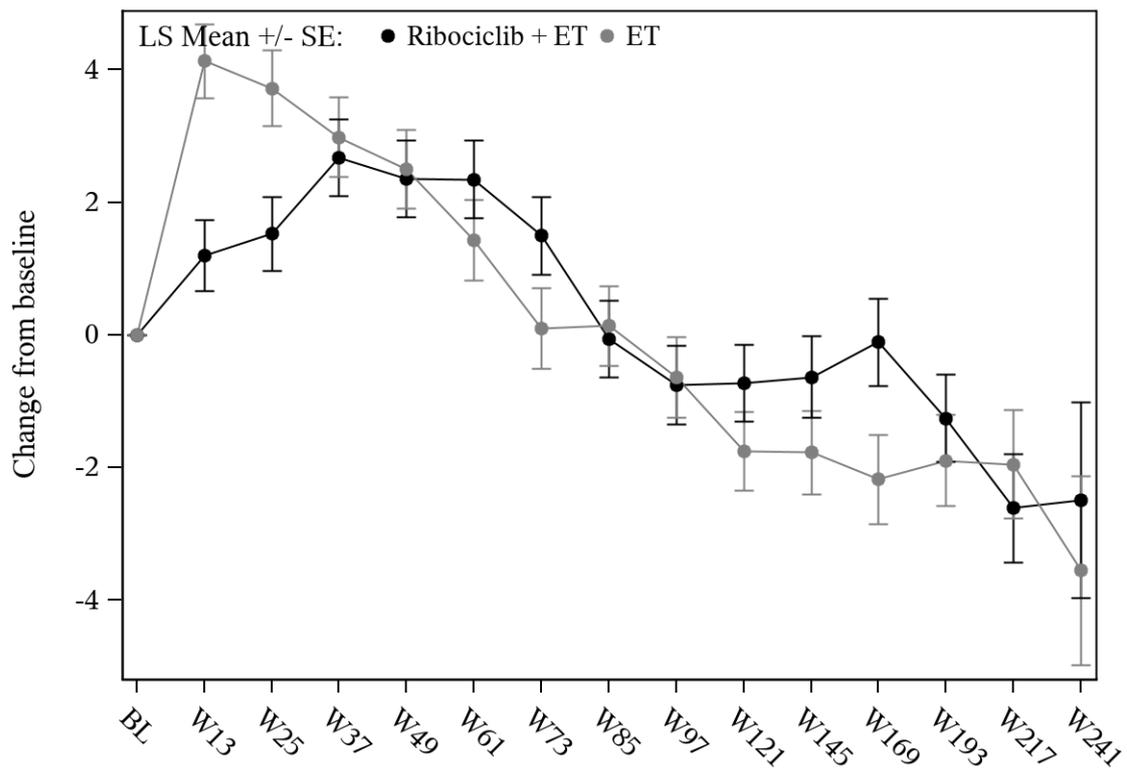
Ribociclib + ET	807	770	753	729	717	722	707	674	676	641	630	516	411	271	58
ET	776	737	702	700	695	687	678	667	657	639	622	515	416	283	59

Abbildung 140: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Brustsymptome)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige Mastektomie: Ja)



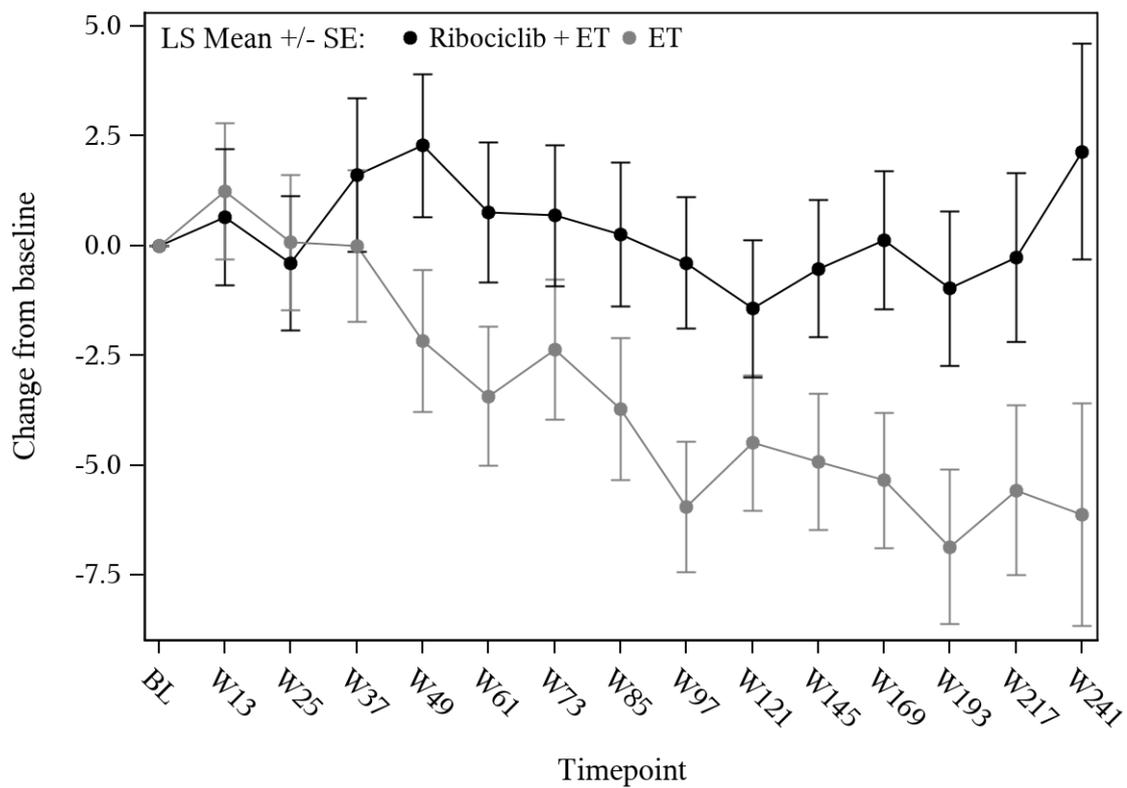
Ribociclib + ET	515	489	459	470	458	447	448	444	442	433	429	383	348	204	34
ET	483	449	443	432	436	425	423	415	411	401	385	349	308	196	37

Abbildung 141: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Brustsymptome)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige Mastektomie: Nein)



Ribociclib + ET	1176	1116	1072	1063	1042	1031	1019	988	986	949	935	786	649	396	69
ET	1113	1047	1009	991	994	971	967	946	933	907	878	746	617	403	75

Abbildung 142: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Armsymptome)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige Strahlentherapie: Ja)



Ribociclib + ET	147	143	141	138	136	139	138	132	132	128	127	113	113	79	23
ET	148	142	138	142	139	142	135	139	137	134	130	119	110	77	21

Abbildung 143: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Armsymptome)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige Strahlentherapie: Nein)

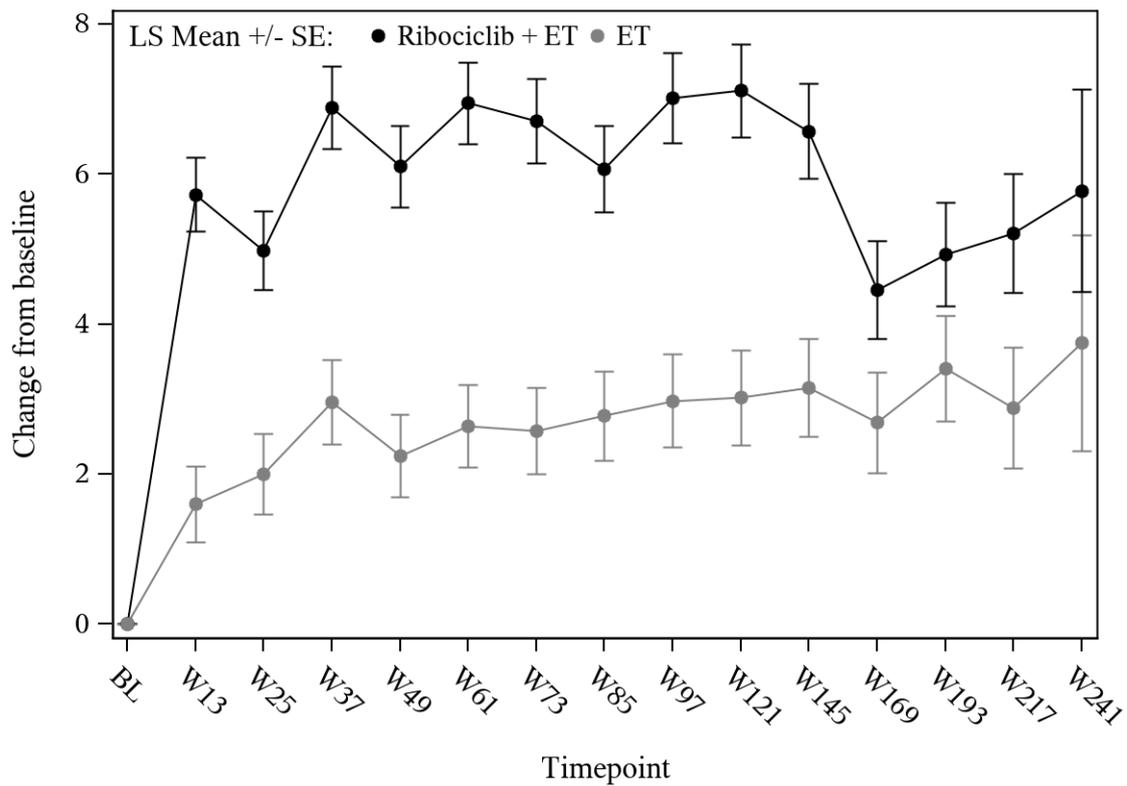
Für die Subpopulation der **prämenopausalen Frauen** ergaben sich nachfolgende signifikante Interaktionstests für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23) – Veränderung zur Baseline“:

Tabelle 4-103: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23) – Veränderung zur Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen)

NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich			
	Ribociclib + ET (N = 1.115)	ET (N = 1.123)	Parameter	Schätzer	[95%-KI]	p-Wert
QLQ-BR23 - Nebenwirkungen der systemischen Therapie						
Region						
Interaktionstest	p = 0,050					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
NA/WE/O	600 6,03 (0,47)	576 2,76 (0,48)	Differenz	3,27	[1,95; 4,60]	< 0,001
			Hedges' g	0,28	[0,17; 0,40]	
ROW	460 5,45 (0,53)	427 3,89 (0,55)	Differenz	1,56	[0,06; 3,06]	0,041
			Hedges' g	0,14	[0,01; 0,27]	
Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation						
Interaktionstest	p = 0,002					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
Stadium I/II	395 5,26 (0,58)	397 4,53 (0,58)	Differenz	0,73	[-0,89; 2,35]	0,377
			Hedges' g	0,06	[-0,08; 0,20]	
Stadium III	665 5,97 (0,43)	606 2,36 (0,46)	Differenz	3,61	[2,37; 4,84]	< 0,001
			Hedges' g	0,32	[0,21; 0,43]	

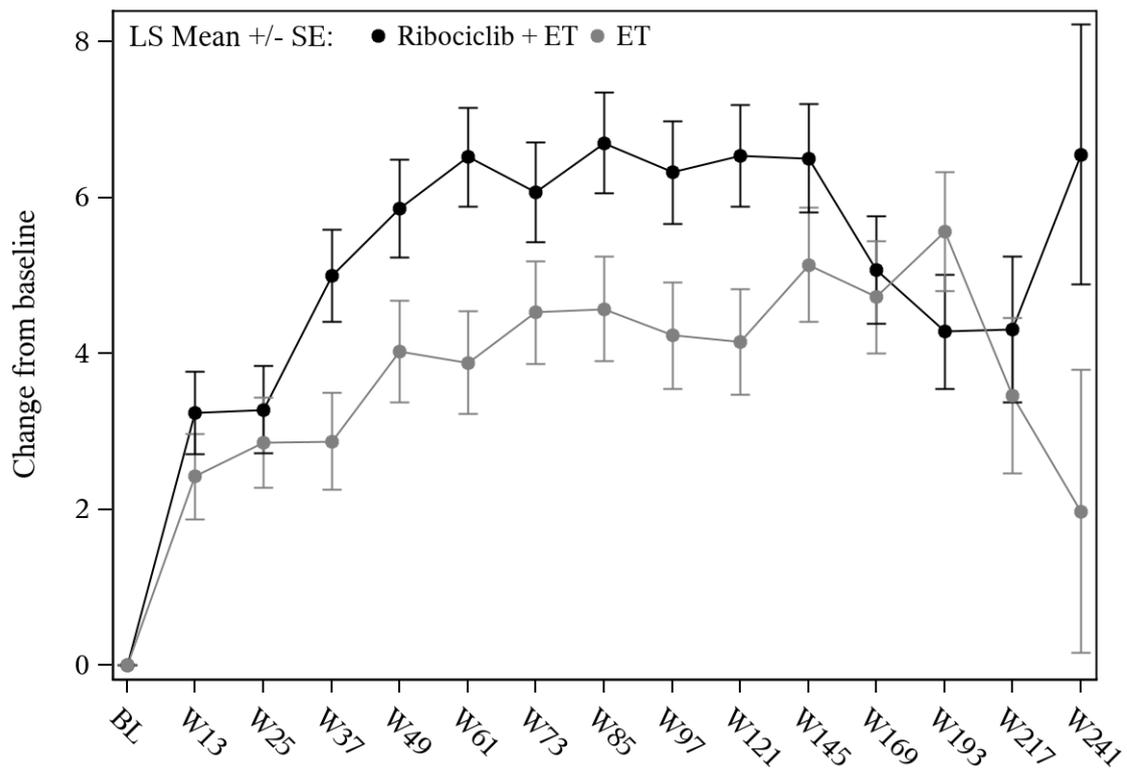
NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich			
	Ribociclib + ET (N = 1.115)	ET (N = 1.123)	Parameter	Schätzer	[95%-KI]	p-Wert
Anatomische Stadien						
Interaktionstest p = 0,005						
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
IA/IB/IIA	164 2,68 (0,82)	189 4,44 (0,78)	Differenz	-1,76	[-4,00; 0,47]	0,122
			Hedges' g	-0,17	[-0,37; 0,04]	
IIB	231 7,07 (0,73)	208 4,70 (0,77)	Differenz	2,37	[0,29; 4,46]	0,026
			Hedges' g	0,21	[0,03; 0,40]	
IIIA	433 6,35 (0,53)	368 2,59 (0,57)	Differenz	3,76	[2,23; 5,29]	< 0,001
			Hedges' g	0,34	[0,20; 0,48]	
IIIB	63 6,63 (1,48)	52 1,31 (1,63)	Differenz	5,32	[0,94; 9,70]	0,018
			Hedges' g	0,45	[0,08; 0,82]	
IIIC	169 4,94 (0,81)	186 2,29 (0,78)	Differenz	2,66	[0,44; 4,88]	0,019
			Hedges' g	0,25	[0,04; 0,46]	
QLQ-BR23 - Brustsymptome						
Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation						
Interaktionstest p = 0,020						
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
Stadium I/II	392 -5,77 (0,59)	395 -5,25 (0,59)	Differenz	-0,52	[-2,16; 1,12]	0,534
			Hedges' g	-0,04	[-0,18; 0,10]	
Stadium III	660 -4,23 (0,42)	606 -6,17 (0,44)	Differenz	1,93	[0,73; 3,14]	0,002
			Hedges' g	0,18	[0,07; 0,29]	

NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich			
	Ribociclib + ET (N = 1.115)	ET (N = 1.123)	Parameter	Schätzer	[95%-KI]	p-Wert
Anatomische Stadien						
Interaktionstest	p = 0,029					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
IA/IB/IIA	163 -8,52 (0,90)	188 -6,47 (0,85)	Differenz	-2,04	[-4,48; 0,39]	0,100
			Hedges' g	-0,18	[-0,39; 0,03]	
IIB	229 -3,61 (0,79)	207 -4,25 (0,82)	Differenz	0,64	[-1,59; 2,88]	0,573
			Hedges' g	0,05	[-0,13; 0,24]	
IIIA	430 -3,81 (0,51)	368 -6,44 (0,56)	Differenz	2,63	[1,14; 4,11]	< 0,001
			Hedges' g	0,25	[0,11; 0,39]	
IIIB	62 -4,33 (1,71)	52 -4,64 (1,87)	Differenz	0,30	[-4,75; 5,35]	0,906
			Hedges' g	0,02	[-0,35; 0,39]	
IIIC	168 -5,43 (0,80)	186 -6,07 (0,77)	Differenz	0,65	[-1,54; 2,84]	0,562
			Hedges' g	0,06	[-0,15; 0,27]	
Vorherige Strahlentherapie						
Interaktionstest	p = 0,047					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
Ja	963 -4,74 (0,37)	918 -6,04 (0,38)	Differenz	1,30	[0,27; 2,33]	0,013
			Hedges' g	0,11	[0,02; 0,20]	
Nein	89 -5,83 (0,99)	83 -3,57 (1,04)	Differenz	-2,26	[-5,10; 0,57]	0,117
			Hedges' g	-0,24	[-0,54; 0,06]	
<p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; ET: endokrine Therapie (Anastrozol/Letrozol, in Kombination mit Goserelin); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N': Anzahl der Patientinnen in der Analyse; N: Anzahl der Patientinnen gesamt; NA: Nordamerika; O: Ozeanien; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; ROW: Rest der Welt (rest of the world); SE: Standardfehler (standard error); WE: Westeuropa</p> <p>Analysemethode für Interaktionstest: p-Wert aus einem gemischten linearen Modell (MMRM) mit unstrukturierter Kovarianzmatrix: Veränderung gegenüber Baseline = Behandlung + Visite + Behandlung * Visite + Subgruppenfaktor + Behandlung * Subgruppenfaktor + Subgruppenfaktor * Visite + Behandlung * Subgruppenfaktor * Visite + Baselinewert</p> <p>Analysemethoden für die Analyse innerhalb der Subgruppen: Adjustierter Mittelwert (Methode der kleinsten Quadrate) der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert und Gesamteffekt ermittelt anhand eines MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix: Veränderung gegenüber Baseline = Behandlung + Visite + Behandlung * Visite + Baseline-Wert</p>						



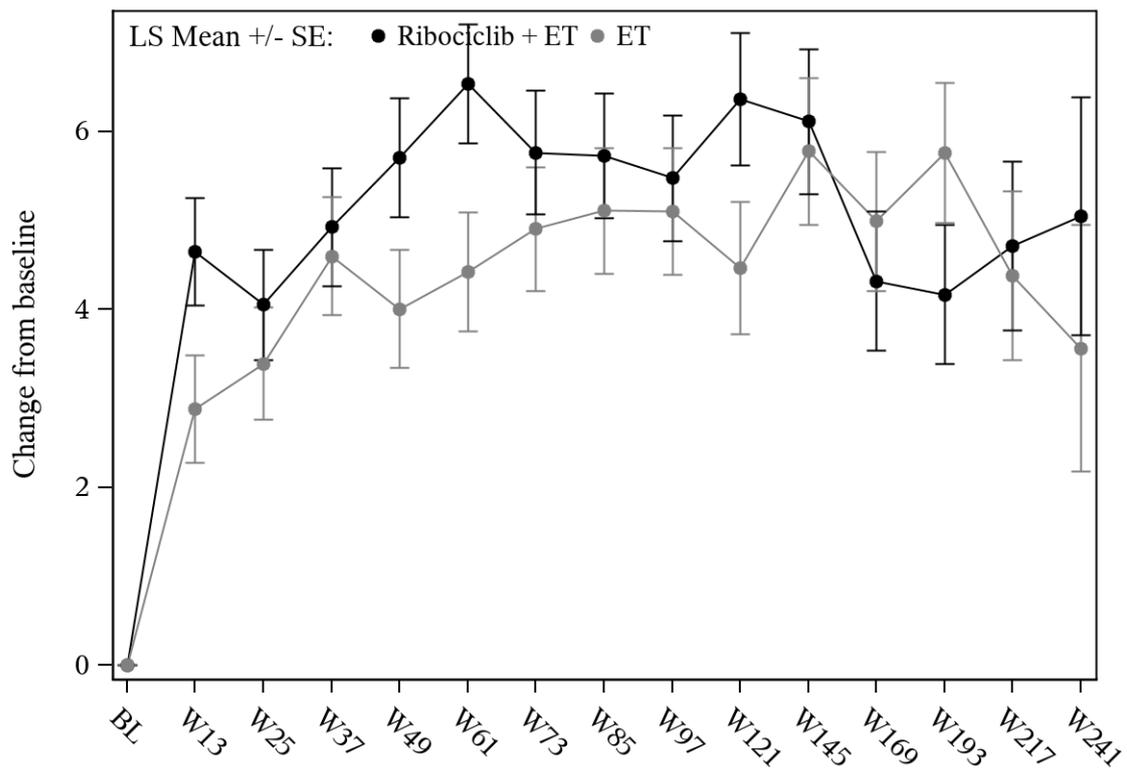
Ribociclib + ET	600	565	532	541	529	531	520	512	501	481	480	389	316	192	35
ET	576	536	504	507	512	502	498	479	467	461	438	366	304	188	31

Abbildung 144: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Nebenwirkungen der systemischen Therapie)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Region: NA/WE/O)



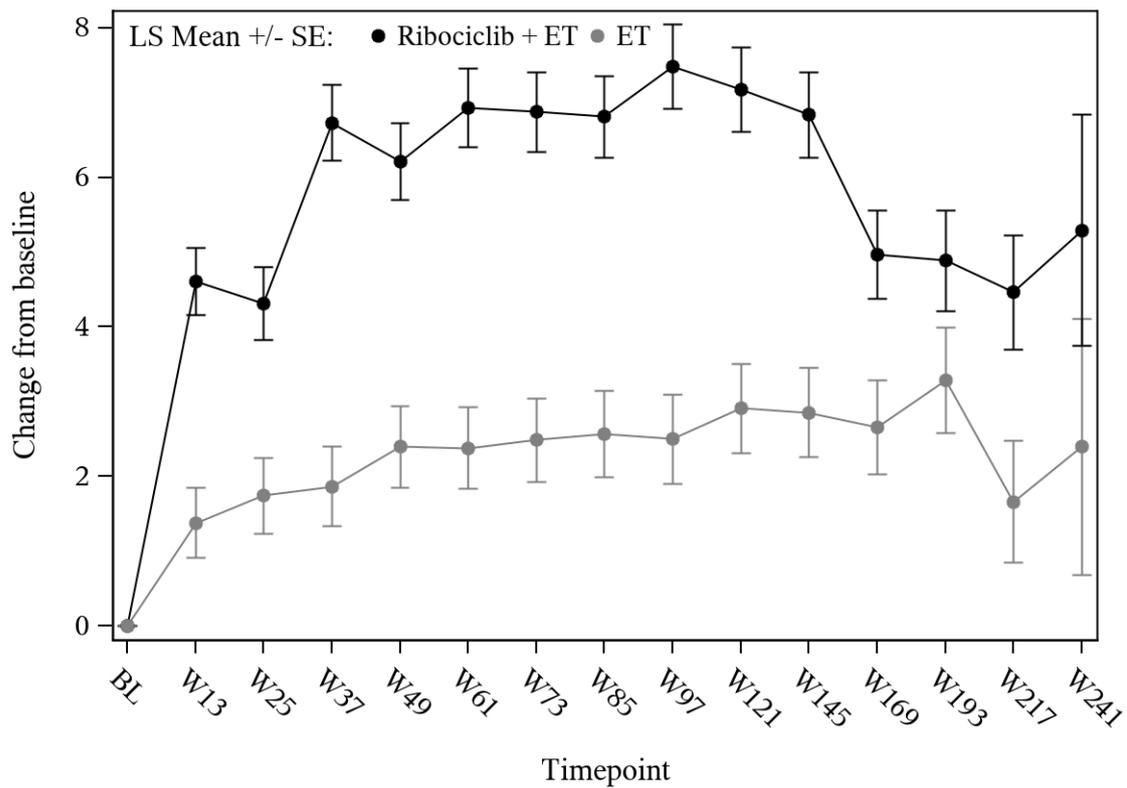
Ribociclib + ET	460	460	451	446	444	436	436	433	430	422	418	341	293	154	23
ET	427	424	418	405	411	402	398	396	388	380	369	316	262	134	19

Abbildung 145: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Nebenwirkungen der systemischen Therapie)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Region: ROW)



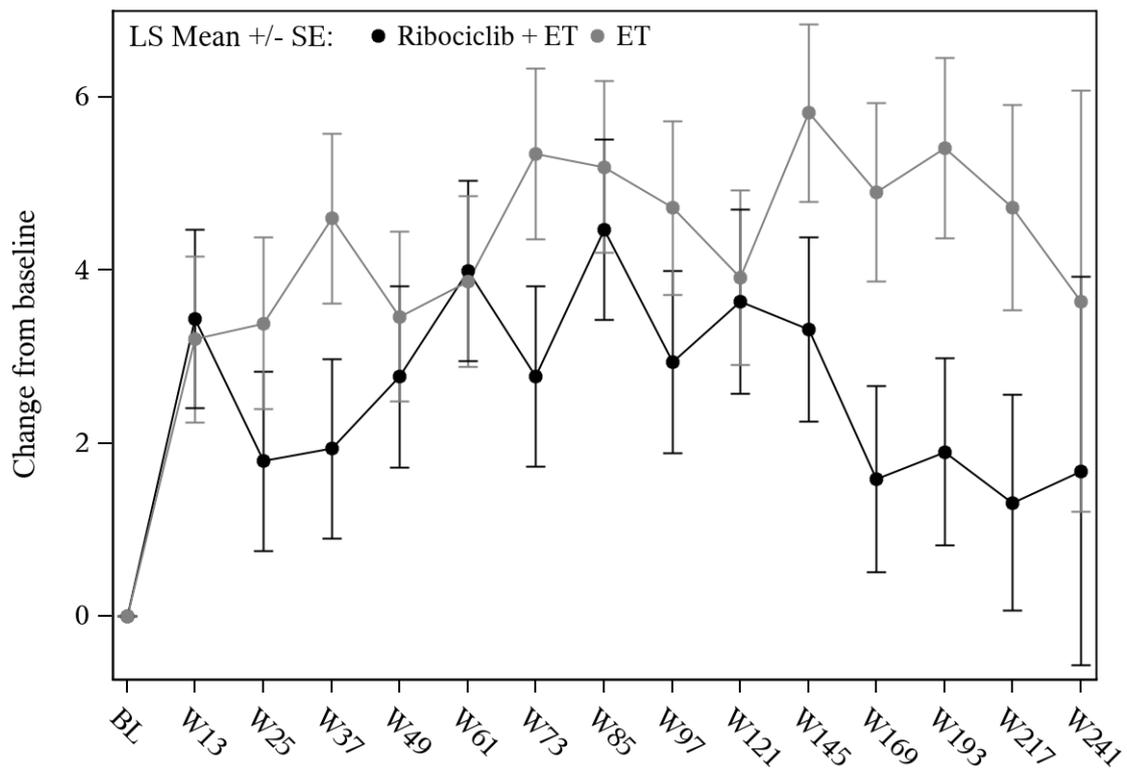
Ribociclib + ET	395	385	371	367	361	361	357	357	351	341	341	316	314	177	31
ET	397	380	352	365	368	359	361	344	342	335	321	317	303	175	27

Abbildung 146: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Nebenwirkungen der systemischen Therapie)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation: Stadium I/II)



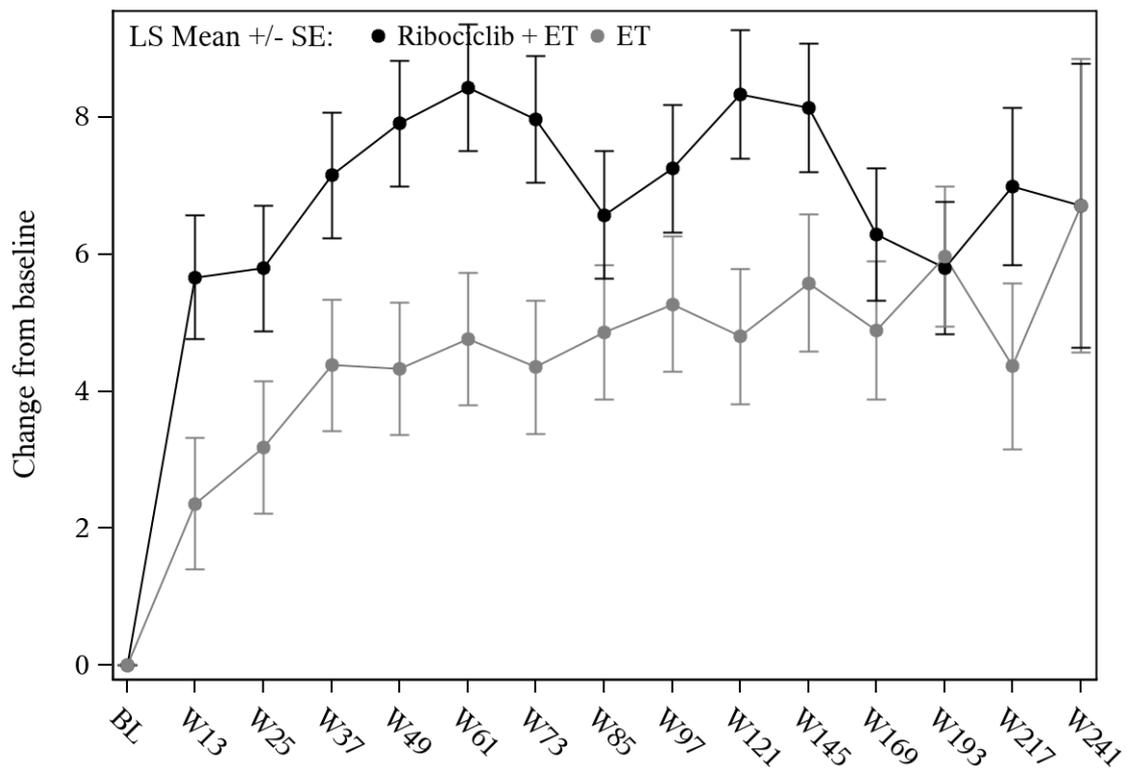
Ribociclib + ET	665	640	612	620	612	606	599	588	580	562	557	414	295	169	27
ET	606	580	570	547	555	545	535	531	513	506	486	365	263	147	23

Abbildung 147: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Nebenwirkungen der systemischen Therapie)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation: Stadium III)



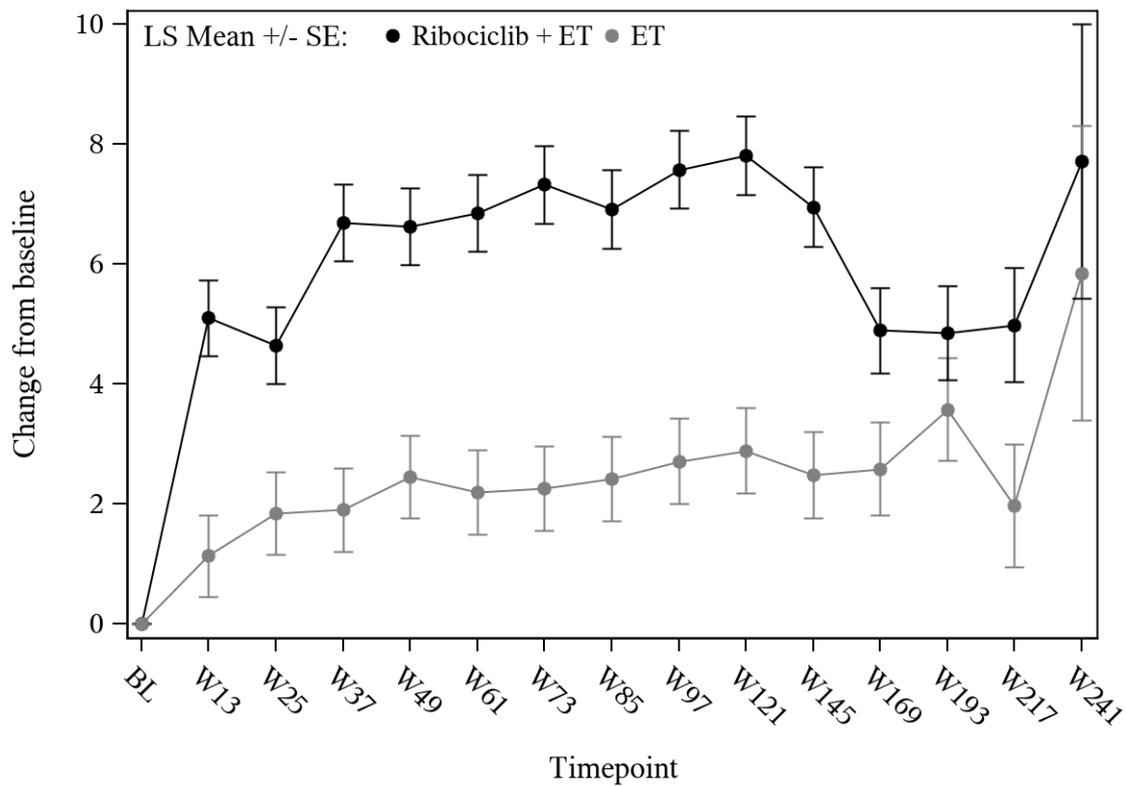
Ribociclib + ET	164	160	156	157	152	156	152	153	147	142	144	139	134	80	17
ET	189	184	162	170	172	168	170	163	161	157	150	148	141	88	14

Abbildung 148: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Nebenwirkungen der systemischen Therapie)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IA/IB/IIA)



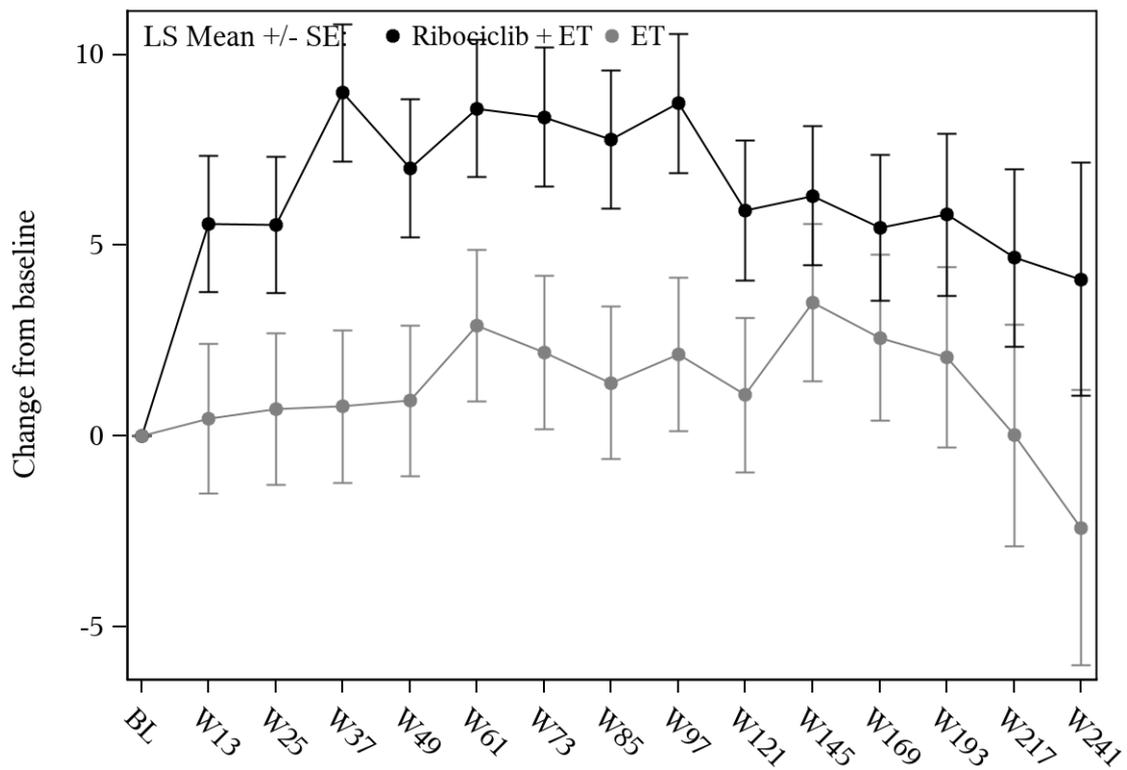
Ribociclib + ET	231	225	215	210	209	205	205	204	204	199	197	177	180	97	14
ET	208	196	190	195	196	191	191	181	181	178	171	169	162	87	13

Abbildung 149: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Nebenwirkungen der systemischen Therapie)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIB)



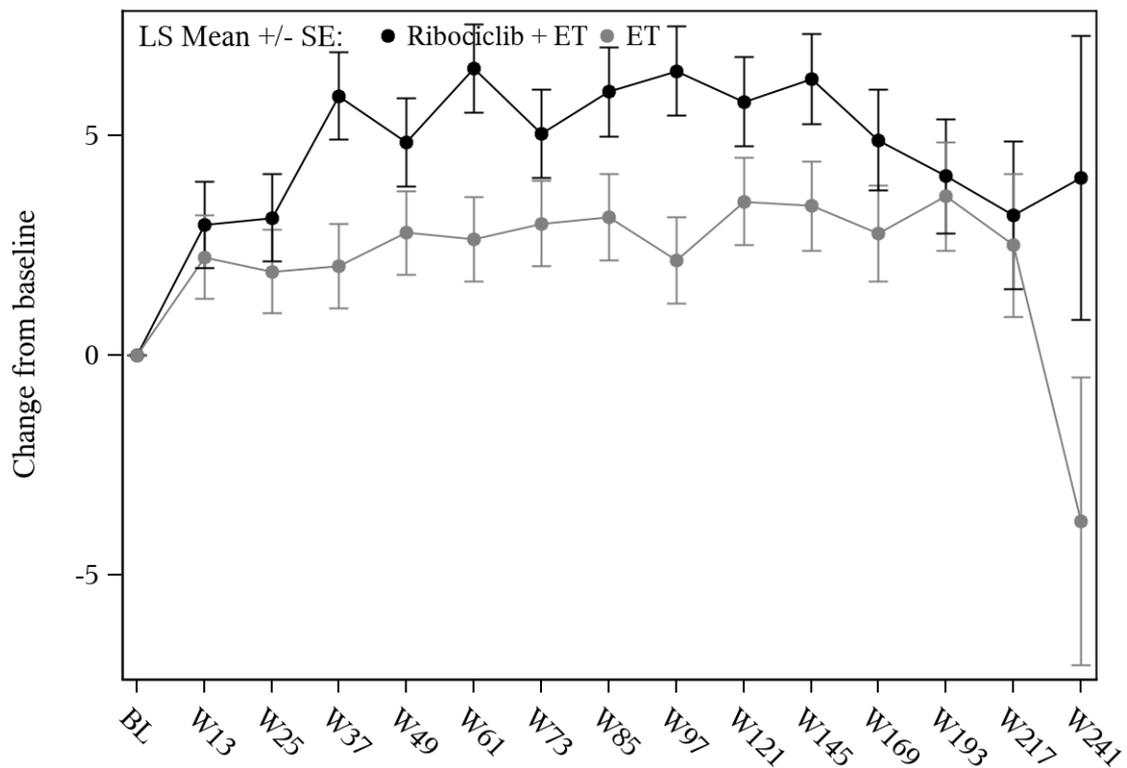
Ribociclib + ET	433	412	391	400	394	391	385	375	372	356	359	271	197	113	15
ET	368	351	343	329	335	329	327	324	313	307	302	224	163	99	13

Abbildung 150: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Nebenwirkungen der systemischen Therapie)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIIA)



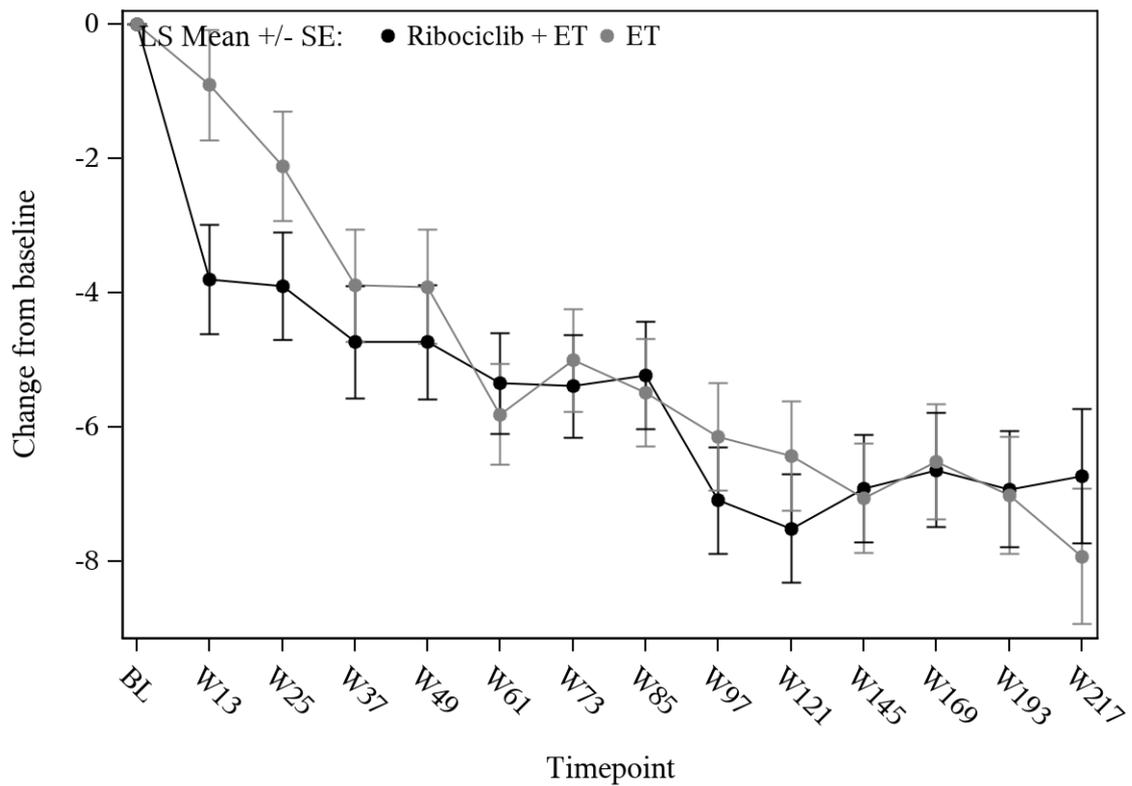
Ribociclib + ET	63	62	62	61	60	59	58	59	56	57	57	46	31	23	6
ET	52	52	49	47	49	49	46	48	47	46	42	33	25	13	4

Abbildung 151: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Nebenwirkungen der systemischen Therapie)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIIB)



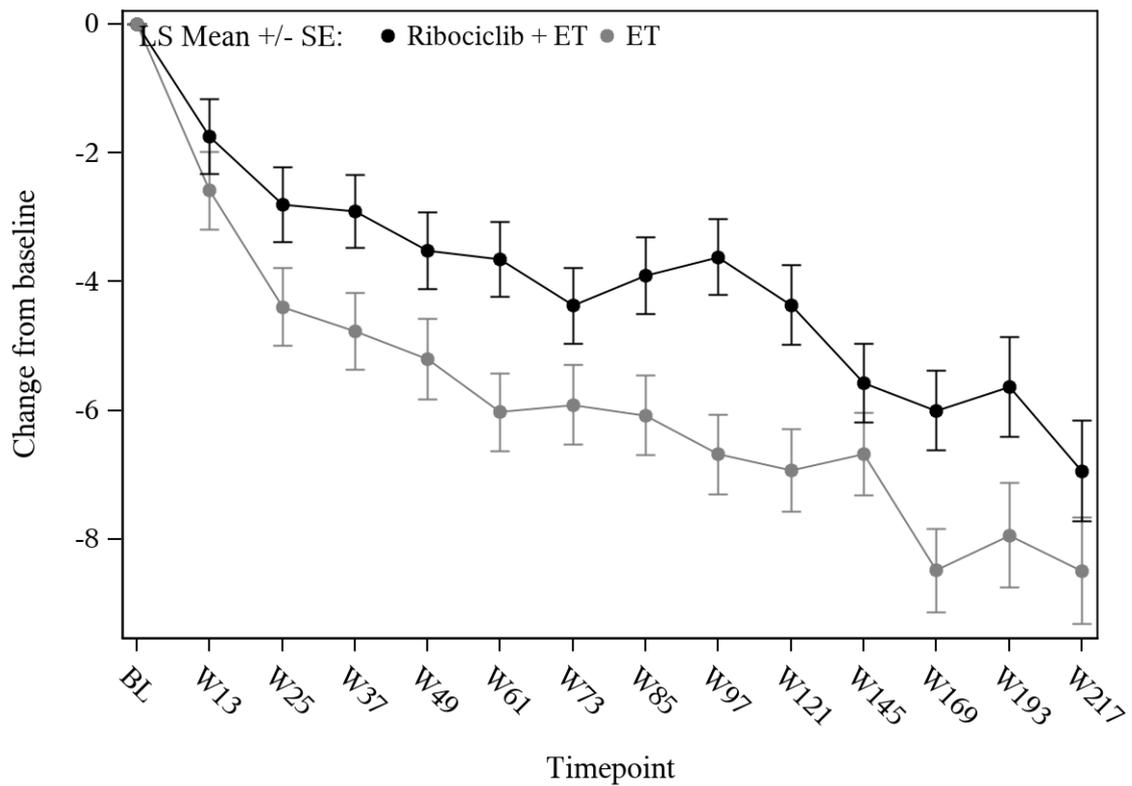
Ribociclib + ET	169	166	159	159	158	156	156	154	152	149	141	97	67	33	6
ET	186	177	178	171	171	167	162	159	153	153	142	108	75	35	6

Abbildung 152: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Nebenwirkungen der systemischen Therapie)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIIC)



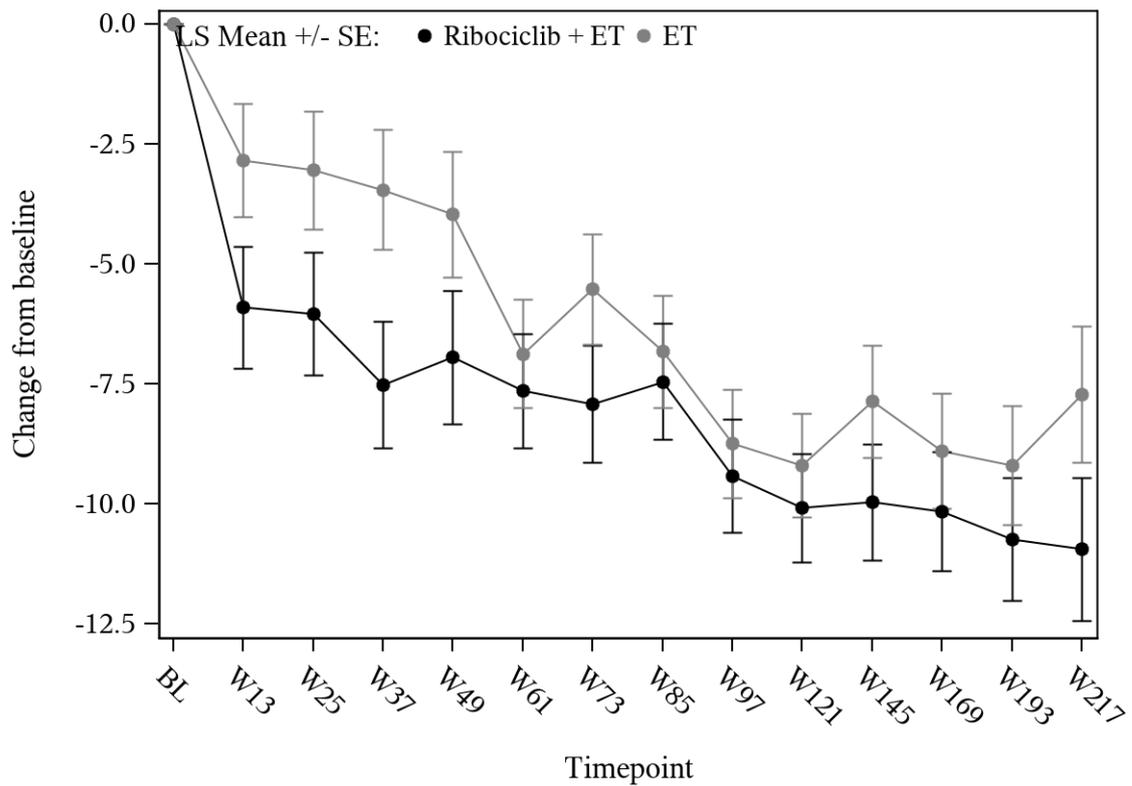
Ribociclib + ET	392	384	366	364	358	358	351	352	350	340	338	314	314	175
ET	395	377	348	357	365	356	358	342	340	331	318	312	300	175

Abbildung 153: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Brustsymptome)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation: Stadium I/II)



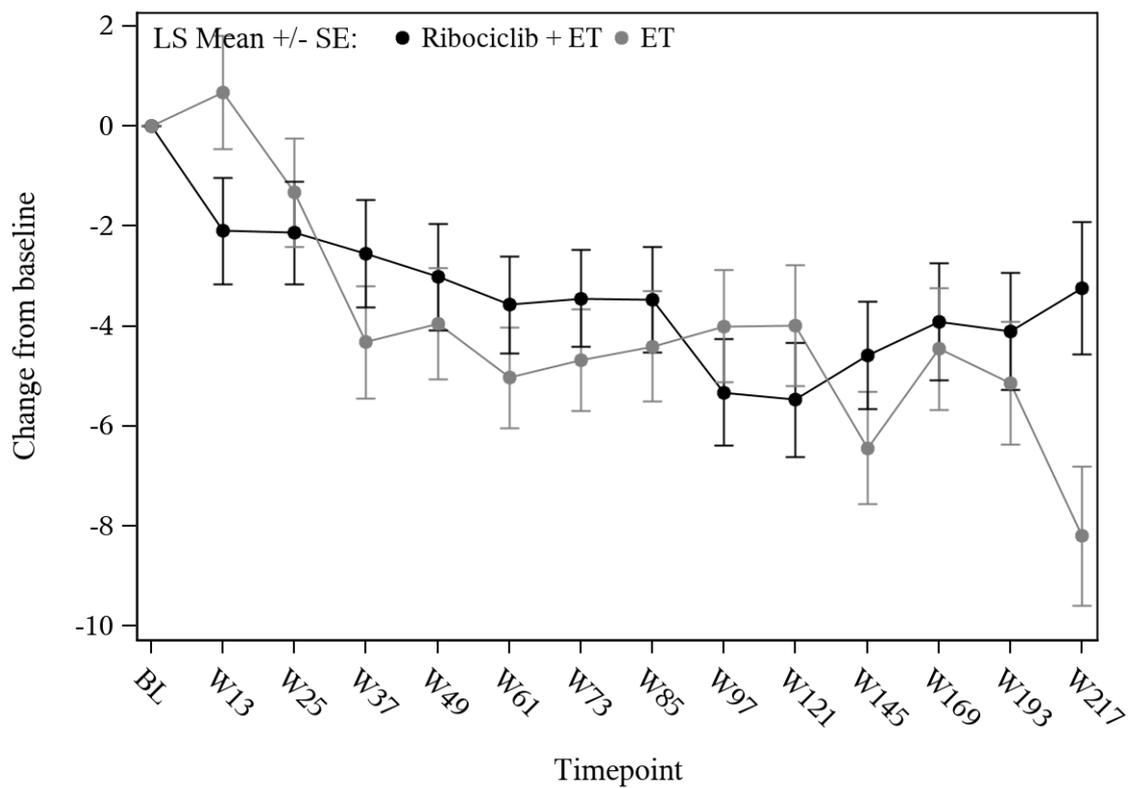
Ribociclib + ET	660	631	605	610	605	597	593	579	574	553	551	406	287	165
ET	606	577	569	546	550	543	534	531	514	506	483	362	262	145

Abbildung 154: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Brustsymptome)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation: Stadium III)



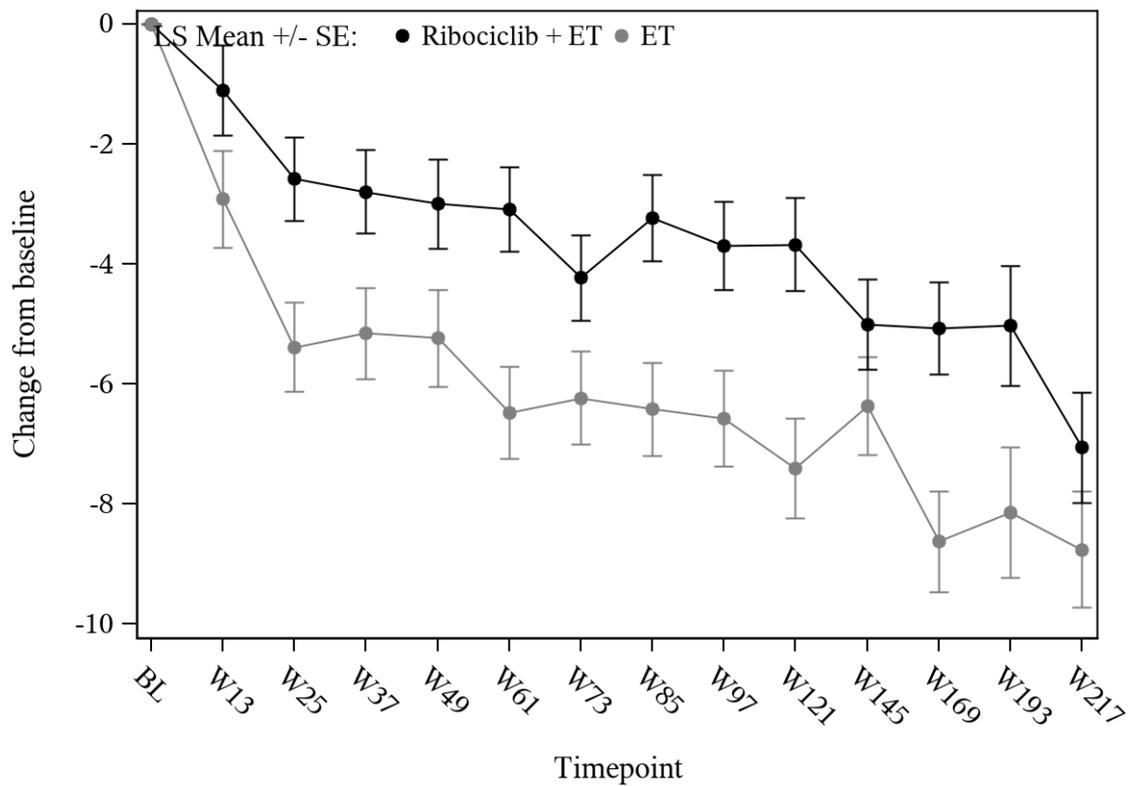
Ribociclib + ET	163	159	154	156	151	155	150	150	147	142	143	138	134	79
ET	188	183	161	166	170	166	169	162	160	156	149	146	140	88

Abbildung 155: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Brustsymptome)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IA/IB/IIA)



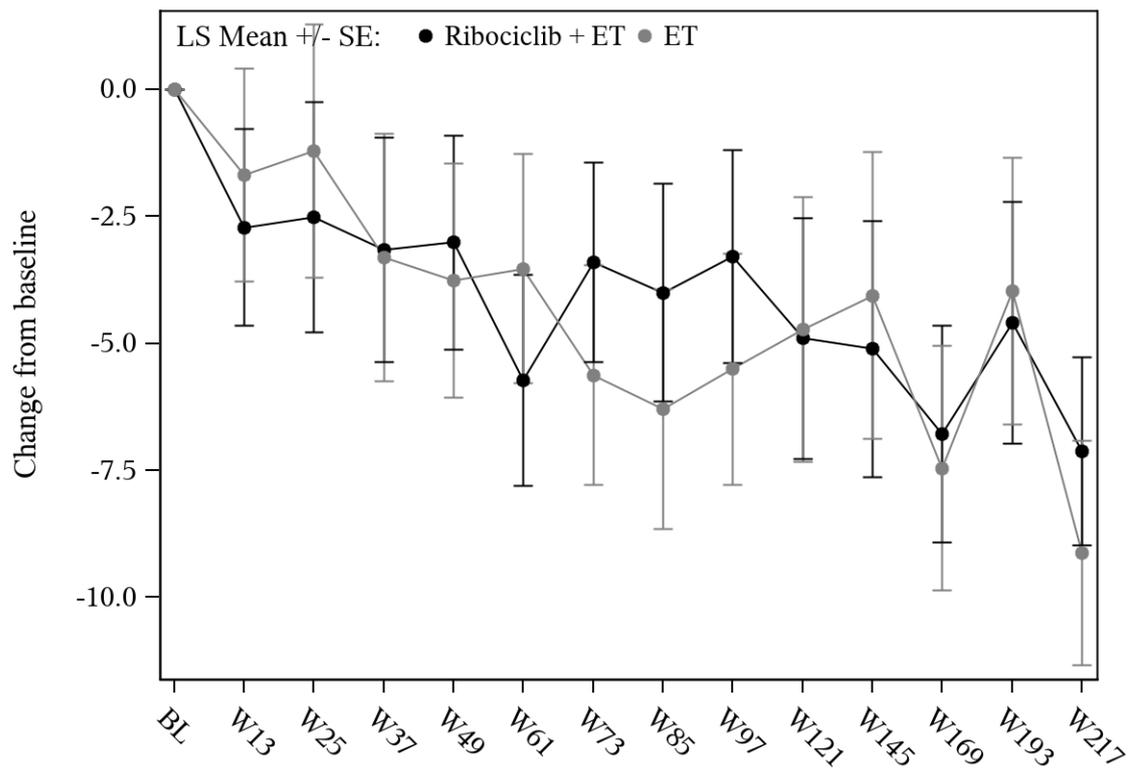
Ribociclib + ET	229	225	212	208	207	203	201	202	203	198	195	176	180	96
ET	207	194	187	191	195	190	189	180	180	175	169	166	160	87

Abbildung 156: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Brustsymptome)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIB)



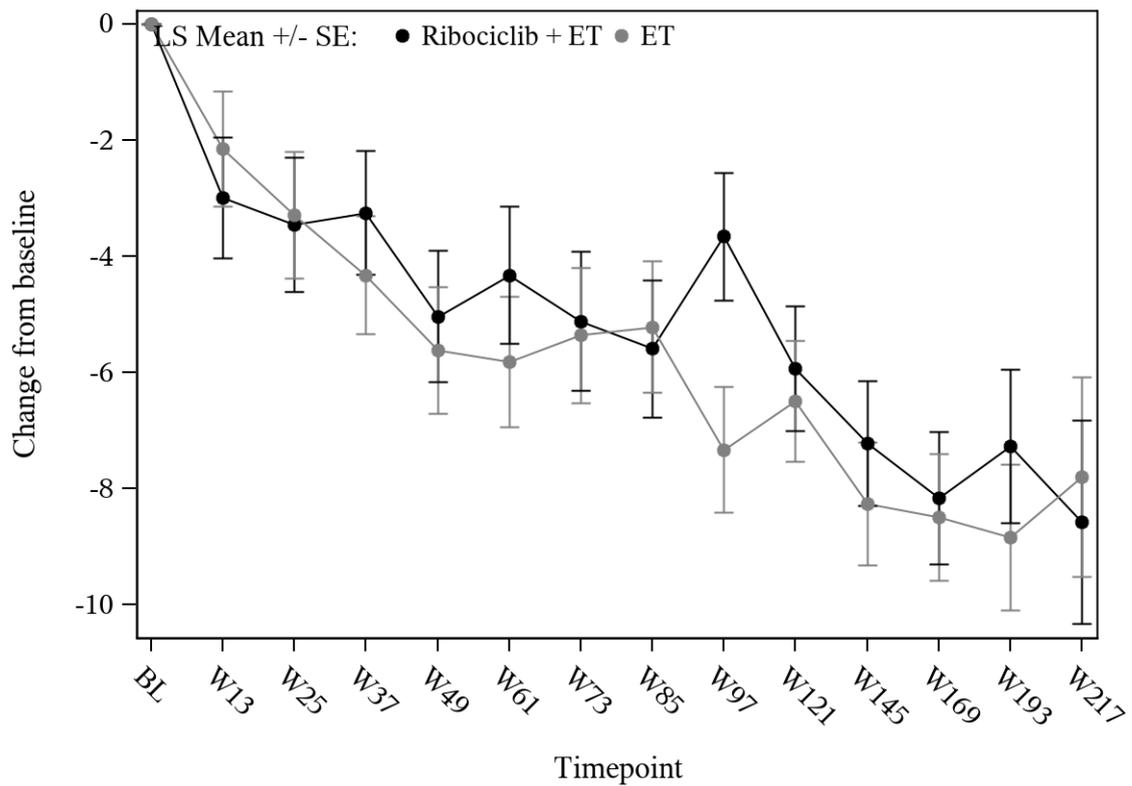
Ribociclib + ET	430	409	387	394	389	387	382	370	368	349	355	266	190	109
ET	368	349	342	329	331	327	327	324	314	307	301	222	162	98

Abbildung 157: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Brustsymptome)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIIA)



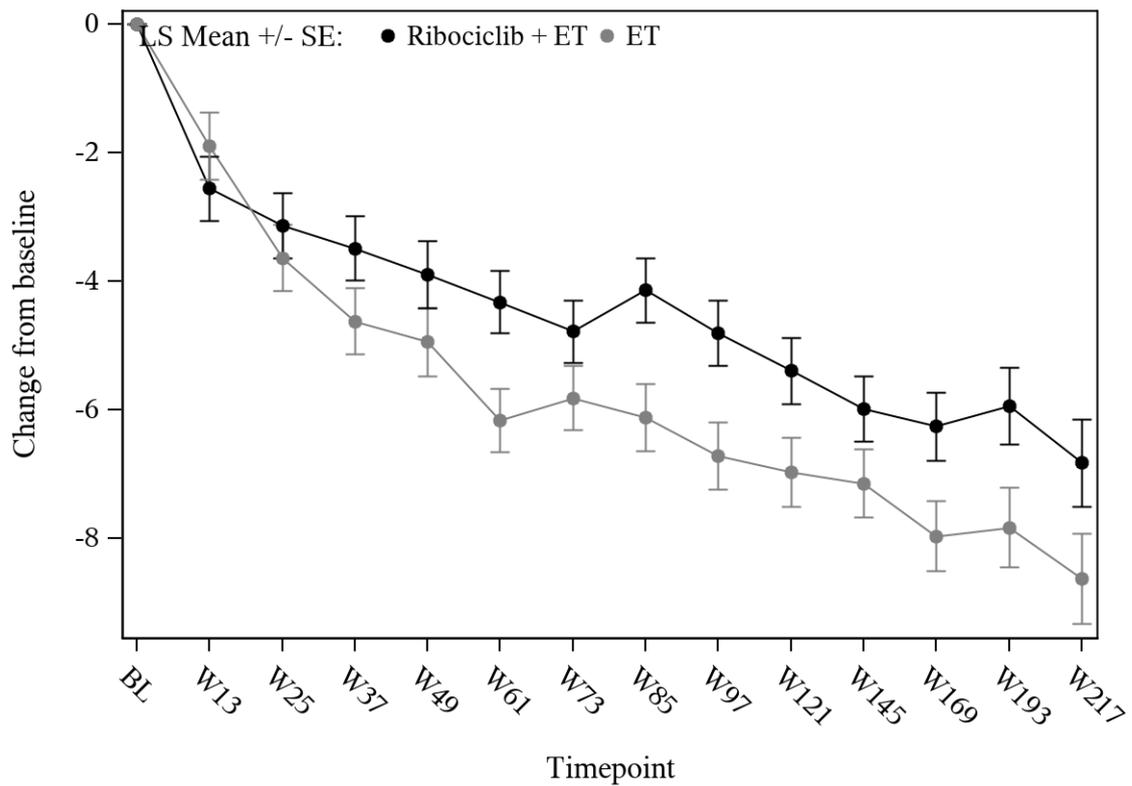
Ribociclib + ET	62	59	60	60	59	57	57	58	55	56	57	45	31	23
ET	52	52	48	47	49	49	46	48	47	46	42	33	25	13

Abbildung 158: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Brustsymptome)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIIB)



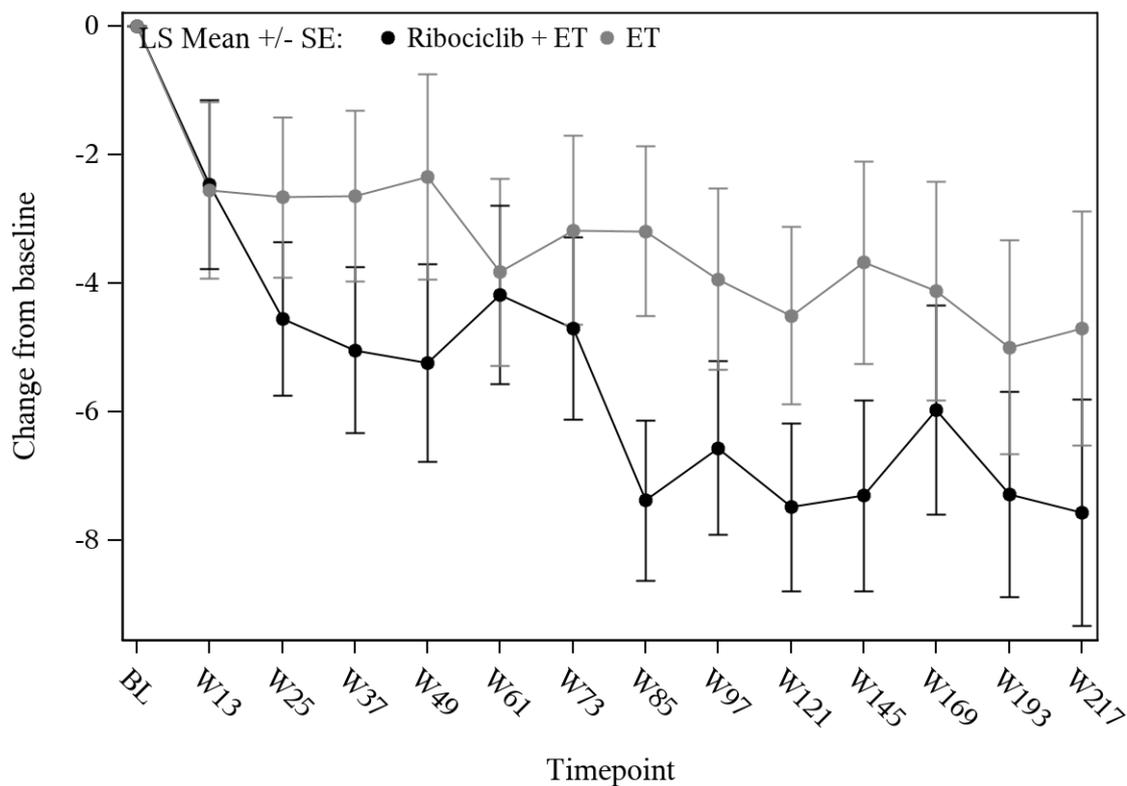
Ribociclib + ET	168	163	158	156	157	153	154	151	151	148	139	95	66	33
ET	186	176	179	170	170	167	161	159	153	153	140	107	75	34

Abbildung 159: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Brustsymptome)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIIC)



Ribociclib + ET	963	928	887	891	881	870	864	849	847	814	813	650	535	297
ET	918	875	841	824	838	822	816	801	782	767	735	609	500	279

Abbildung 160: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Brustsymptome)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige Strahlentherapie: Ja)



Ribociclib + ET	89	87	84	83	82	85	80	82	77	79	76	70	66	43
ET	83	79	76	79	77	77	76	72	72	70	66	65	62	41

Abbildung 161: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23 – Brustsymptome)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige Strahlentherapie: Nein)

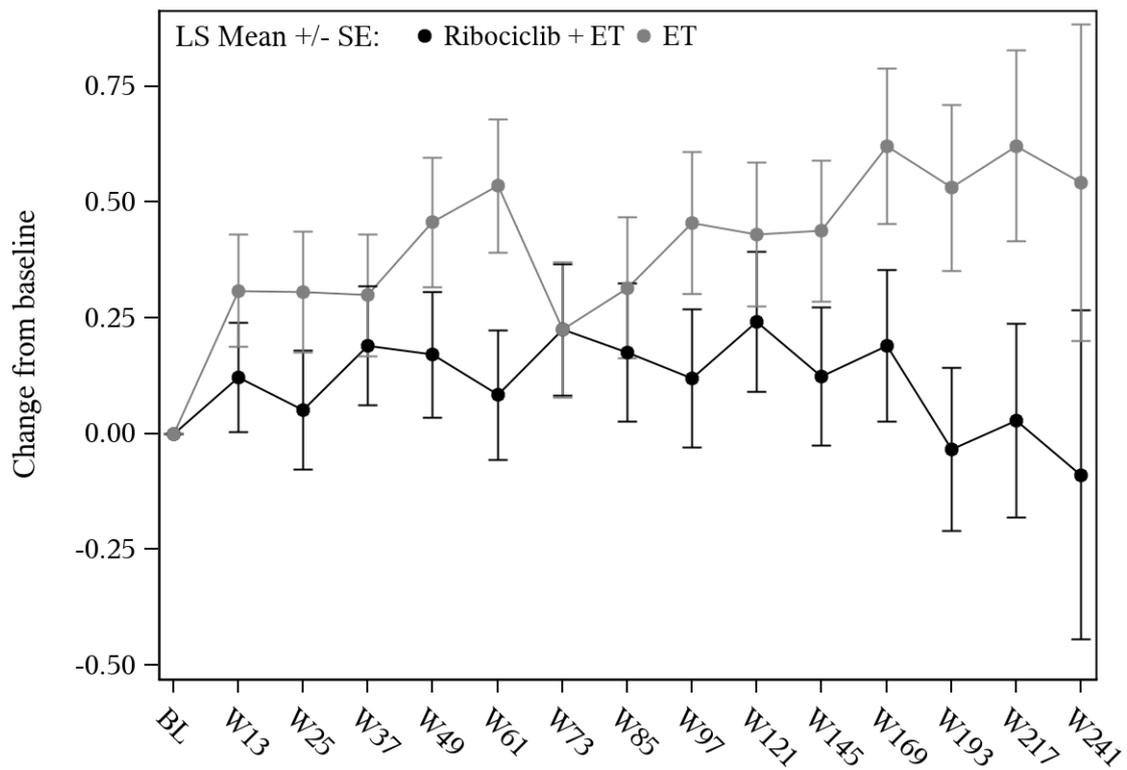
4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalyse zur Krankheitssymptomatik anhand der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) – RCT

Für die Subpopulation der **postmenopausalen Frauen** ergaben sich nachfolgende signifikante Interaktionstests für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (HADS) – Veränderung zur Baseline“:

Tabelle 4-104: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für „Krankheitssymptomatik (HADS) – Veränderung zur Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen)

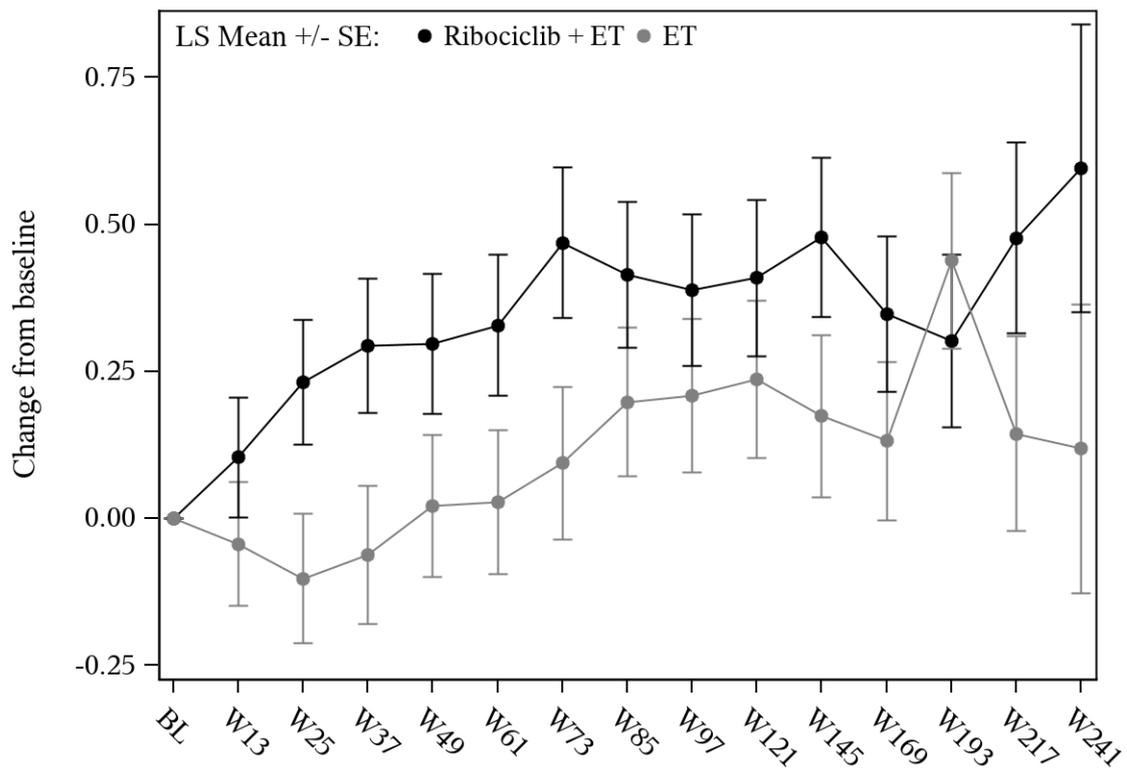
NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich			
	Ribociclib + ET (N = 1.424)	ET (N = 1.420)	Parameter	Schätzer	[95%-KI]	p-Wert
HADS – Angst						
Altersgruppe 2 bei Randomisierung (Median für Subpopulation postmenopausale Patientinnen)						
Interaktionstest	p = 0,007					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
< Median	599 0,11 (0,12)	574 0,43 (0,12)	Differenz	-0,32	[-0,65; 0,01]	0,056
			Hedges' g	-0,11	[-0,23; 0,00]	
≥ Median	716 0,37 (0,10)	683 0,11 (0,10)	Differenz	0,25	[-0,02; 0,53]	0,071
			Hedges' g	0,10	[-0,01; 0,20]	
HADS – Depression						
Altersgruppe 2 bei Randomisierung (Median für Subpopulation postmenopausale Patientinnen)						
Interaktionstest	p = 0,041					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
< Median	599 0,57 (0,11)	574 0,76 (0,11)	Differenz	-0,19	[-0,49; 0,11]	0,216
			Hedges' g	-0,07	[-0,19; 0,04]	
≥ Median	714 0,93 (0,09)	683 0,69 (0,09)	Differenz	0,24	[-0,02; 0,50]	0,074
			Hedges' g	0,10	[-0,01; 0,20]	
Histologischer Subtyp						
Interaktionstest	p = 0,028					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
Duktal	952 0,85 (0,08)	924 0,66 (0,08)	Differenz	0,19	[-0,03; 0,41]	0,095
			Hedges' g	0,08	[-0,01; 0,17]	
Lobulär	272 0,50 (0,14)	264 0,76 (0,14)	Differenz	-0,26	[-0,66; 0,14]	0,196
			Hedges' g	-0,11	[-0,28; 0,06]	
Sonstige	88 0,56 (0,26)	69 1,39 (0,30)	Differenz	-0,83	[-1,62; -0,05]	0,038
			Hedges' g	-0,34	[-0,65; -0,02]	

NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich			
	Ribociclib + ET (N = 1.424)	ET (N = 1.420)	Parameter	Schätzer	[95%-KI]	p-Wert
Vorherige endokrine Therapie						
Interaktionstest	p = 0,035					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
Ja	888 0,91 (0,09)	861 0,71 (0,09)	Differenz	0,20	[-0,04; 0,44]	0,102
			Hedges' g	0,08	[-0,02; 0,17]	
Nein	425 0,51 (0,12)	396 0,73 (0,13)	Differenz	-0,22	[-0,57; 0,13]	0,213
			Hedges' g	-0,09	[-0,22; 0,05]	
<p>ET: endokrine Therapie (Anastrozol/Letrozol); HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N': Anzahl der Patientinnen in der Analyse; N: Anzahl der Patientinnen gesamt; SE: Standardfehler (standard error)</p> <p>Analysemethode für Interaktionstest: p-Wert aus einem gemischten linearen Modell (MMRM) mit unstrukturierter Kovarianzmatrix: Veränderung gegenüber Baseline = Behandlung + Visite + Behandlung * Visite + Subgruppenfaktor + Behandlung * Subgruppenfaktor + Subgruppenfaktor * Visite + Behandlung * Subgruppenfaktor * Visite + Baselinewert</p> <p>Analysemethoden für die Analyse innerhalb der Subgruppen: Adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert und Gesamteffekt ermittelt anhand eines MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix: Veränderung gegenüber Baseline = Behandlung + Visite + Behandlung * Visite + Baseline-Wert</p>						



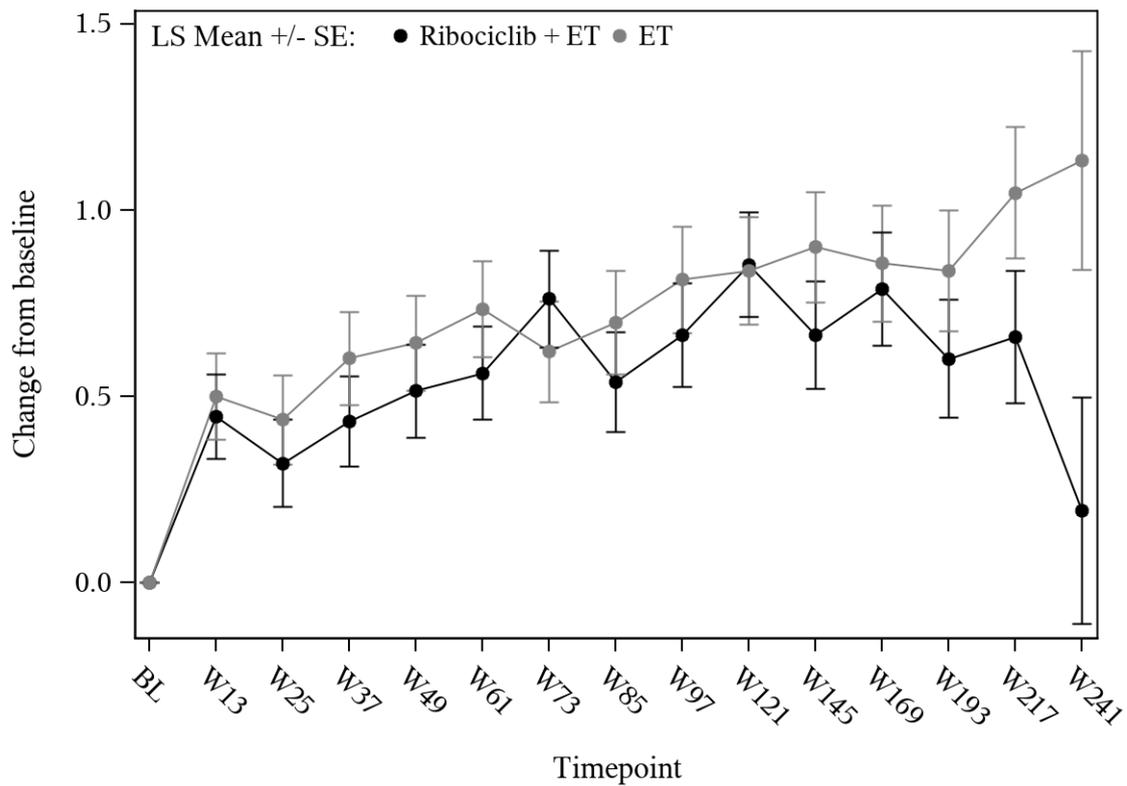
Ribociclib + ET	599	557	529	544	531	528	526	515	510	483	470	395	324	198	35
ET	574	537	512	502	502	494	492	486	476	465	458	382	318	212	39

Abbildung 162: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (HADS – Angst)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Altersgruppe 2 bei Randomisierung: < Median)



Ribociclib + ET	716	675	660	646	636	625	618	603	596	576	574	495	430	277	57
ET	683	632	612	619	619	601	599	592	582	565	548	479	406	265	57

Abbildung 163: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (HADS – Angst)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Altersgruppe 2 bei Randomisierung: \geq Median)



Ribociclib + ET	599	555	529	543	529	528	526	514	510	483	470	395	323	197	35
ET	574	538	511	503	502	493	492	486	476	465	457	382	319	212	39

Abbildung 164: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (HADS – Depression)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Altersgruppe 2 bei Randomisierung: < Median)

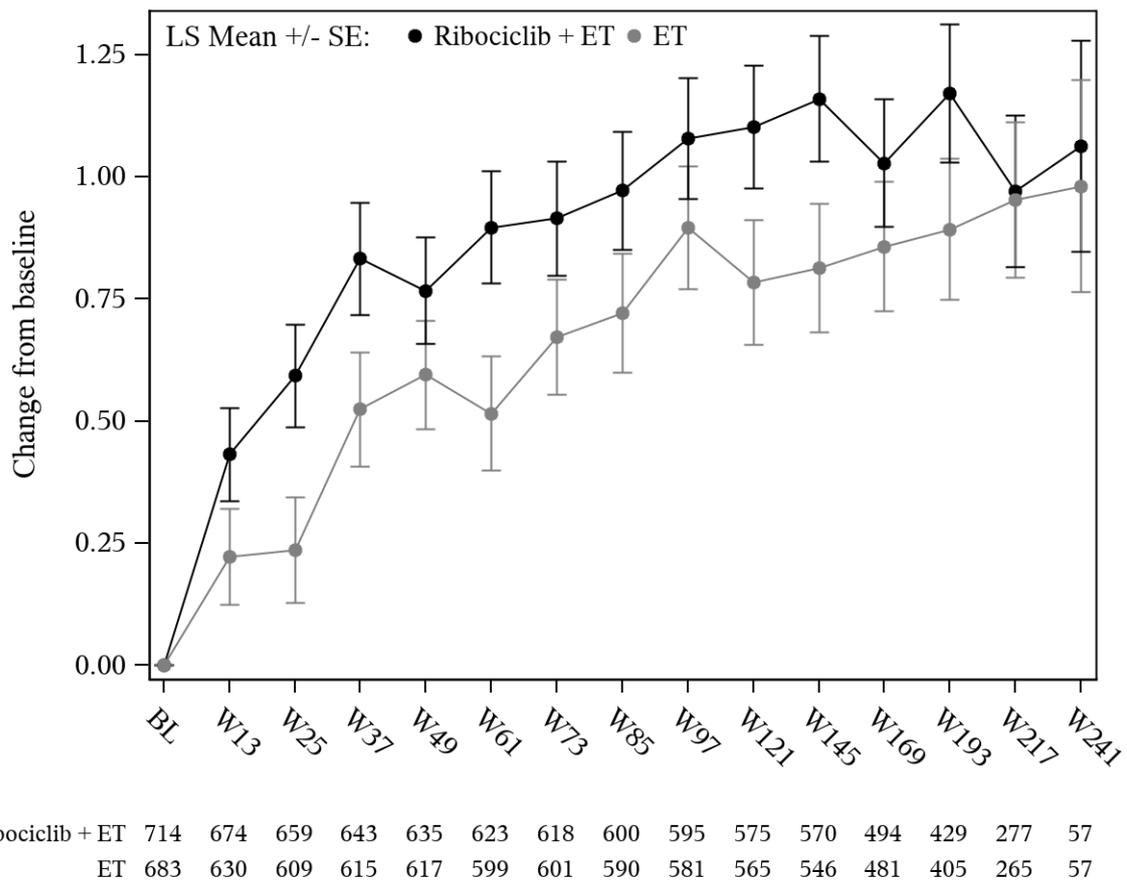
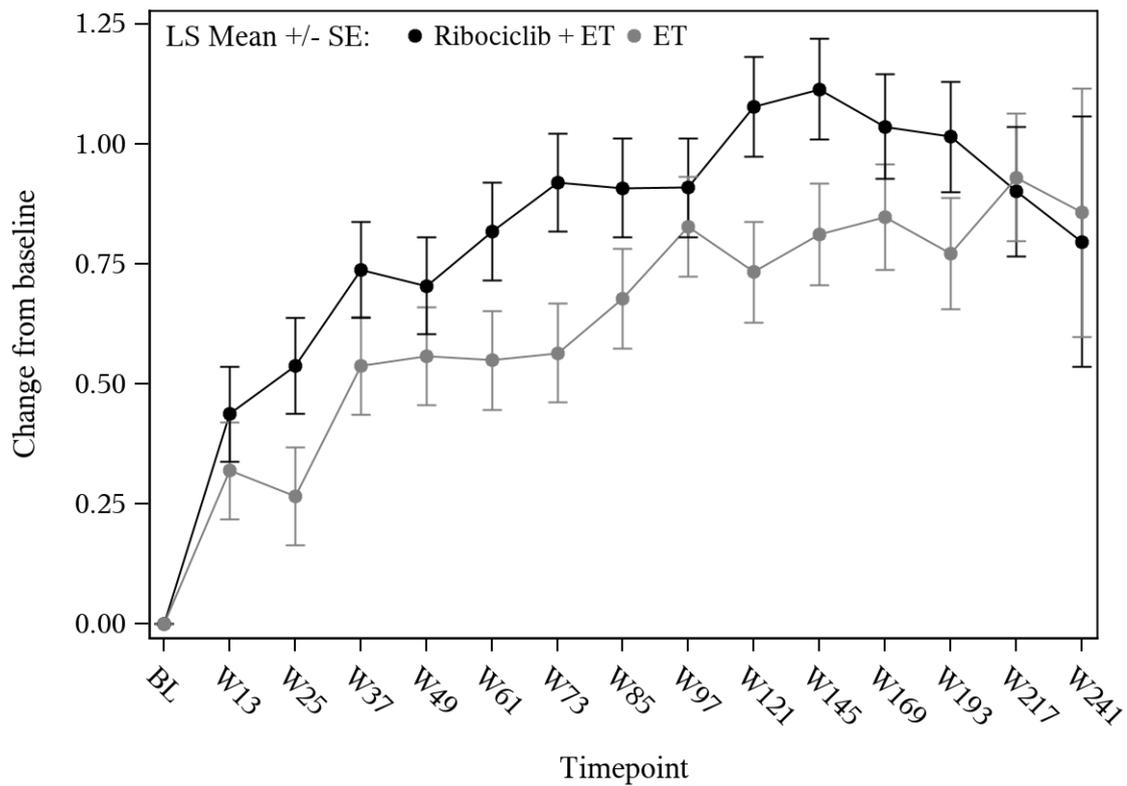
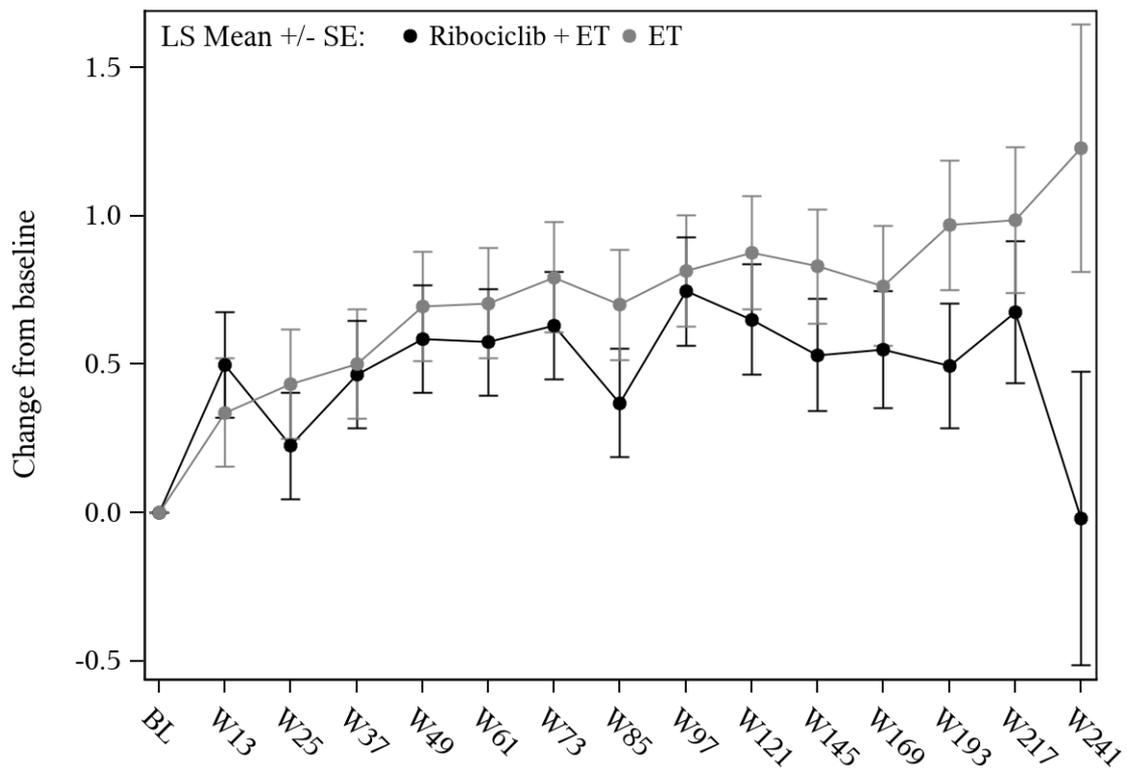


Abbildung 165: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (HADS – Depression)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Altersgruppe 2 bei Randomisierung: \geq Median)



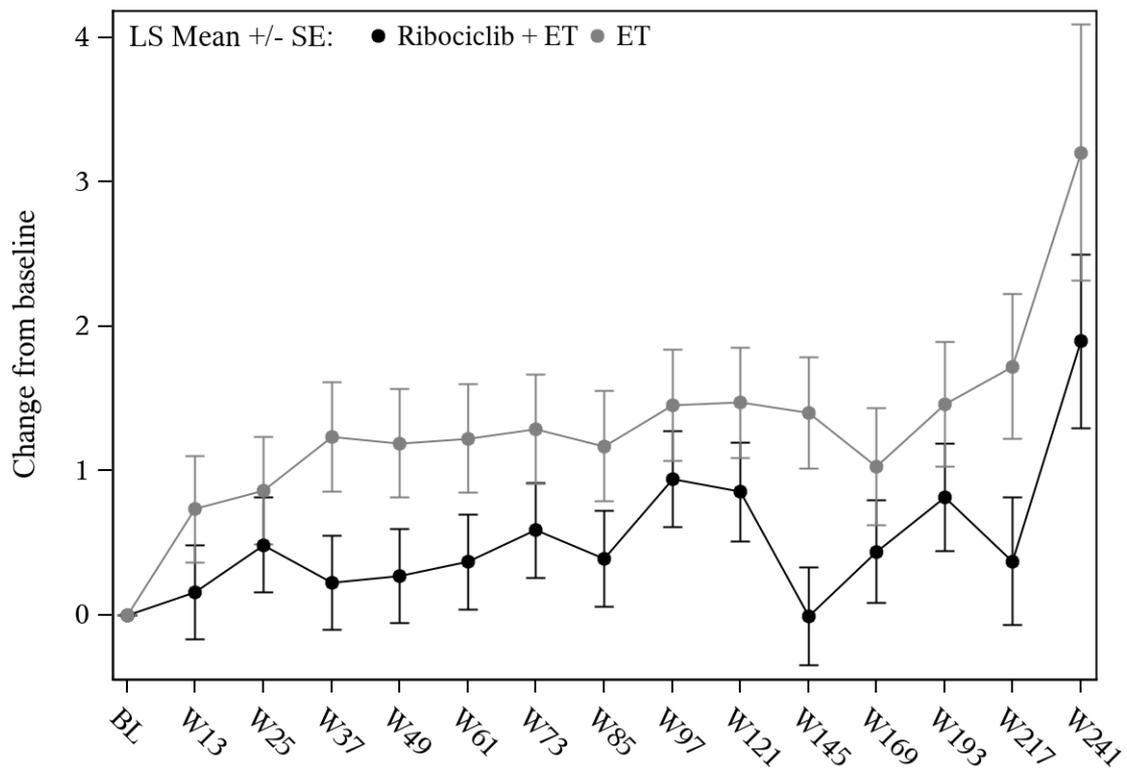
Ribociclib + ET	952	889	860	859	840	827	828	799	795	767	756	649	550	341	66
ET	924	863	833	828	827	808	805	792	777	761	742	643	551	359	67

Abbildung 166: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (HADS – Depression)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Histologischer Subtyp: Duktal)



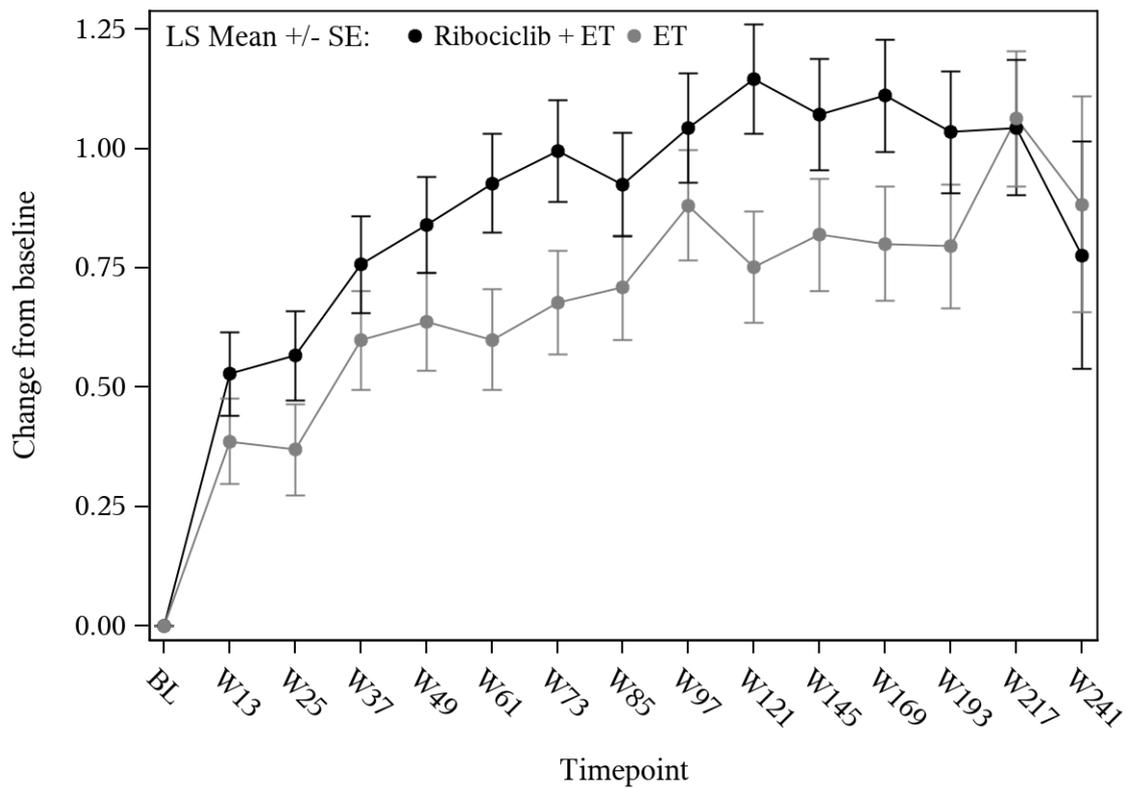
Ribociclib + ET	272	256	250	244	244	244	238	235	233	220	213	180	150	103	17
ET	264	243	227	232	232	224	228	226	226	212	205	174	136	94	25

Abbildung 167: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (HADS – Depression)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Histologischer Subtyp: Lobulär)



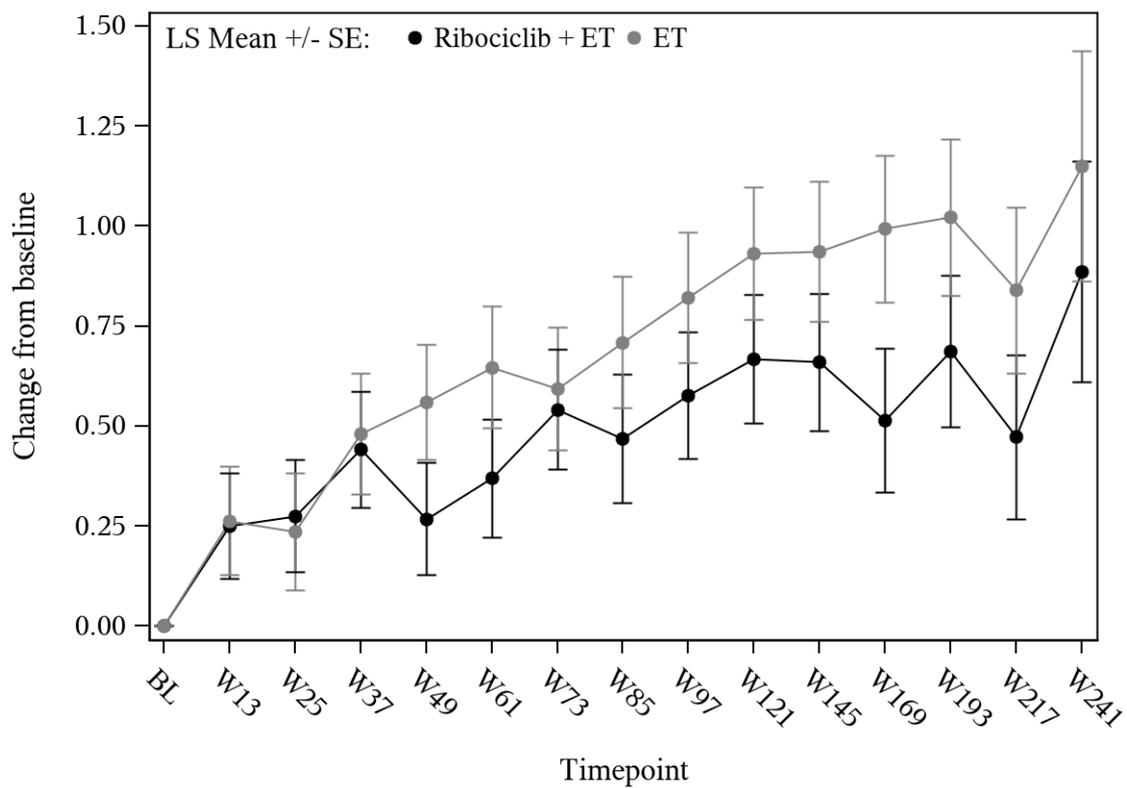
Ribociclib + ET	88	83	77	82	80	80	78	79	76	70	71	60	52	30	9
ET	69	62	60	58	60	60	60	58	54	57	56	46	37	24	4

Abbildung 168: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (HADS – Depression)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Histologischer Subtyp: Sonstige)



Ribociclib + ET	888	831	796	797	788	779	777	756	743	720	707	606	508	309	56
ET	861	799	762	765	757	739	736	731	714	702	683	591	494	313	64

Abbildung 169: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (HADS – Depression)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige endokrine Therapie: Ja)



Ribociclib + ET	425	398	392	389	376	372	367	358	362	338	333	283	244	165	36
ET	396	369	358	353	362	353	357	345	343	328	320	272	230	164	32

Abbildung 170: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (HADS – Depression)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige endokrine Therapie: Nein)

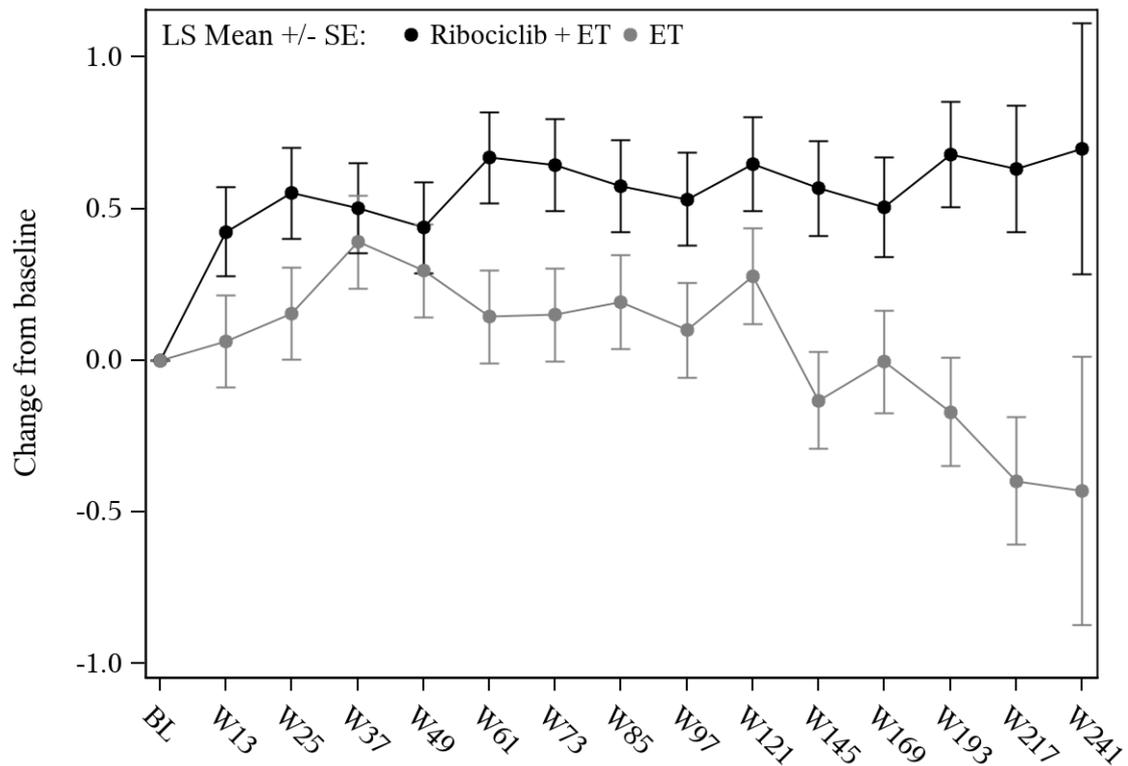
Für die Subpopulation der **prämenopausalen Frauen** ergaben sich nachfolgende signifikante Interaktionstests für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (HADS) – Veränderung zur Baseline“:

Tabelle 4-105: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für „Krankheitssymptomatik (HADS) – Veränderung zur Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen)

NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich			
	Ribociclib + ET (N = 1.115)	ET (N = 1.123)	Parameter	Schätzer	[95%-KI]	p-Wert
HADS - Angst						
Region						
Interaktionstest	p = 0,014					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
NA/WE/O	587 0,58 (0,12)	564 0,05 (0,12)	Differenz	0,53	[0,20; 0,86]	0,002
			Hedges' g	0,18	[0,07; 0,30]	
ROW	459 0,19 (0,13)	427 0,27 (0,13)	Differenz	-0,08	[-0,44; 0,28]	0,652
			Hedges' g	-0,03	[-0,16; 0,10]	
Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation						
Interaktionstest	p = 0,004					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
Stadium I/II	392 0,21 (0,15)	393 0,40 (0,15)	Differenz	-0,19	[-0,61; 0,24]	0,383
			Hedges' g	-0,06	[-0,20; 0,08]	
Stadium III	654 0,58 (0,11)	598 -0,00 (0,12)	Differenz	0,58	[0,26; 0,91]	< 0,001
			Hedges' g	0,20	[0,09; 0,31]	

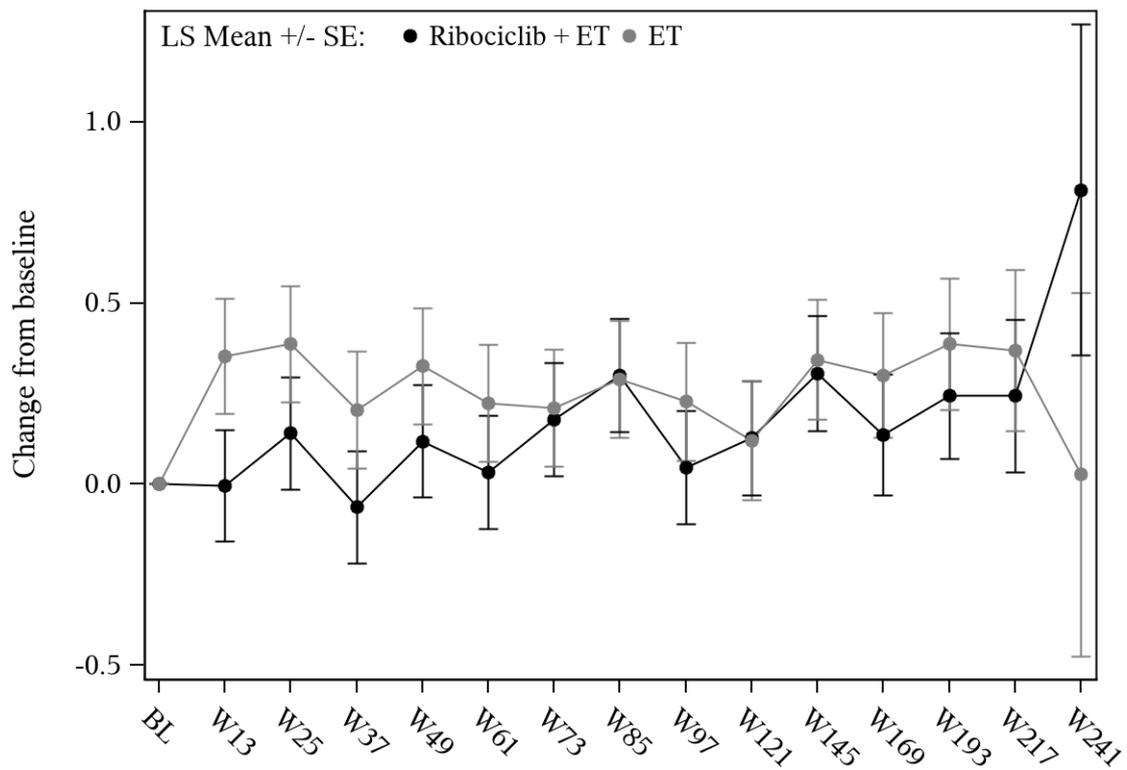
NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich			
	Ribociclib + ET (N = 1.115)	ET (N = 1.123)	Parameter	Schätzer	[95%-KI]	p-Wert
Anatomische Stadien						
Interaktionstest	p = 0,024					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
IA/IB/IIA	163 -0,19 (0,22)	187 0,37 (0,21)	Differenz	-0,56	[-1,16; 0,04]	0,066
			Hedges' g	-0,20	[-0,41; 0,01]	
IIB	229 0,44 (0,19)	206 0,37 (0,20)	Differenz	0,07	[-0,46; 0,61]	0,792
			Hedges' g	0,03	[-0,16; 0,21]	
IIIA	430 0,68 (0,13)	363 -0,03 (0,15)	Differenz	0,71	[0,31; 1,10]	< 0,001
			Hedges' g	0,25	[0,11; 0,39]	
IIIB	60 0,73 (0,39)	50 0,32 (0,43)	Differenz	0,41	[-0,75; 1,56]	0,486
			Hedges' g	0,13	[-0,24; 0,51]	
IIIC	164 0,33 (0,22)	185 -0,14 (0,21)	Differenz	0,46	[-0,13; 1,06]	0,127
			Hedges' g	0,16	[-0,05; 0,37]	
Nodalstatus						
Interaktionstest	p = 0,011					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
N0	84 -0,47 (0,29)	108 0,32 (0,26)	Differenz	-0,78	[-1,56; -0,01]	0,048
			Hedges' g	-0,29	[-0,58; -0,00]	
N1-N3	962 0,49 (0,09)	880 0,13 (0,10)	Differenz	0,36	[0,10; 0,62]	0,007
			Hedges' g	0,13	[0,04; 0,22]	
Vorherige Mastektomie						
Interaktionstest	p = 0,001					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
Ja	727 0,47 (0,11)	690 -0,05 (0,11)	Differenz	0,53	[0,22; 0,84]	< 0,001
			Hedges' g	0,18	[0,08; 0,28]	
Nein	319 0,34 (0,17)	301 0,71 (0,18)	Differenz	-0,38	[-0,86; 0,10]	0,123
			Hedges' g	-0,12	[-0,28; 0,03]	

NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich			
	Ribociclib + ET (N = 1.115)	ET (N = 1.123)	Parameter	Schätzer	[95%-KI]	p-Wert
HADS - Depression						
Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation						
Interaktionstest	p = 0,040					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
Stadium I/II	391 0,97 (0,13)	393 0,97 (0,13)	Differenz	-0,00	[-0,38; 0,37]	0,984
			Hedges' g	-0,00	[-0,14; 0,14]	
Stadium III	654 0,90 (0,11)	598 0,42 (0,11)	Differenz	0,48	[0,17; 0,79]	0,002
			Hedges' g	0,17	[0,06; 0,29]	
Vorherige Mastektomie						
Interaktionstest	p = 0,007					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
Ja	726 0,91 (0,10)	690 0,46 (0,10)	Differenz	0,46	[0,17; 0,74]	0,002
			Hedges' g	0,17	[0,06; 0,27]	
Nein	319 0,89 (0,15)	301 1,07 (0,15)	Differenz	-0,18	[-0,60; 0,23]	0,387
			Hedges' g	-0,07	[-0,23; 0,09]	
AJCC: American Joint Committee on Cancer; ET: endokrine Therapie (Anastrozol/Letrozol, in Kombination mit Goserelin); HADS: Hospital Anxiety and Depression S; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N': Anzahl der Patientinnen in der Analyse; N: Anzahl der Patientinnen gesamt; NA: Nordamerika; O: Ozeanien; ROW: Rest der Welt (rest of the world); SE: Standardfehler (standard error); WE: Westeuropa						
Analysemethode für Interaktionstest: p-Wert aus einem gemischten linearen Modell (MMRM) mit unstrukturierter Kovarianzmatrix: Veränderung gegenüber Baseline = Behandlung + Visite + Behandlung * Visite + Subgruppenfaktor + Behandlung * Subgruppenfaktor + Subgruppenfaktor * Visite + Behandlung * Subgruppenfaktor * Visite + Baselinewert						
Analysemethoden für die Analyse innerhalb der Subgruppen: Adjustierter Mittelwert (Methode der kleinsten Quadrate) der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert und Gesamteffekt ermittelt anhand eines MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix: Veränderung gegenüber Baseline = Behandlung + Visite + Behandlung * Visite + Baseline-Wert						



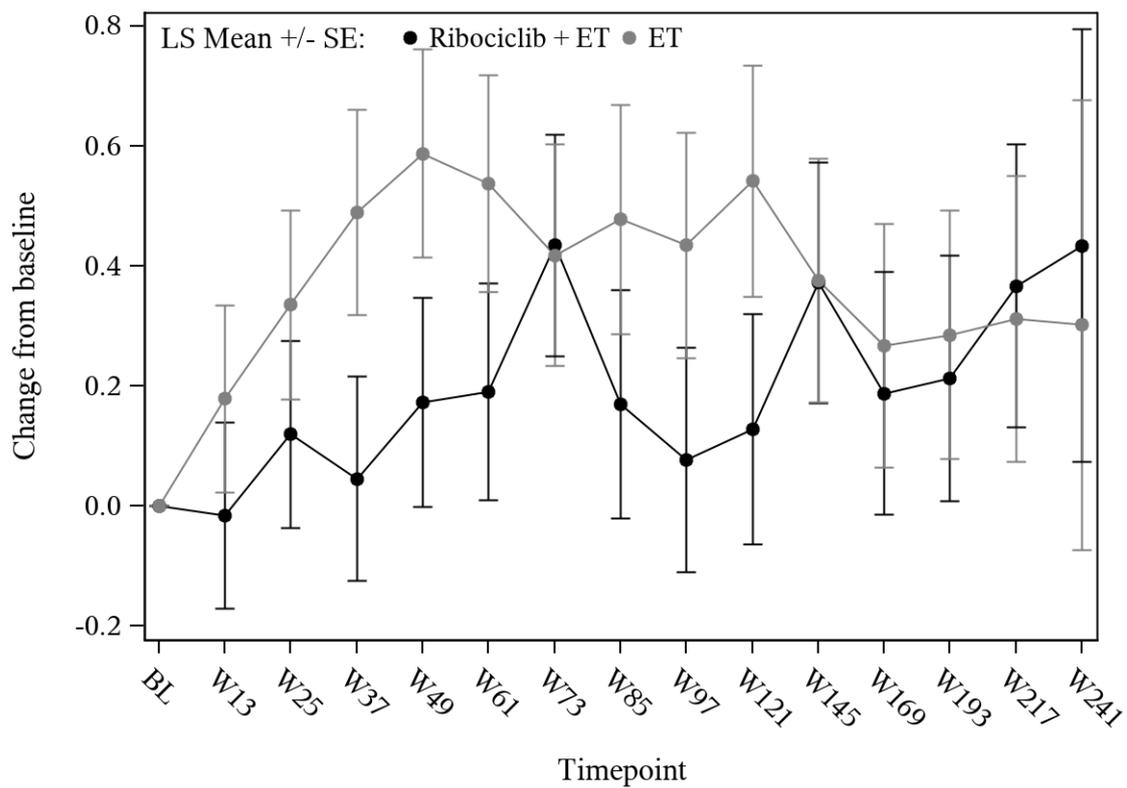
Ribociclib + ET	587	534	503	515	507	505	486	488	484	463	464	375	309	186	35
ET	564	509	489	484	493	484	481	465	452	445	427	352	295	182	31

Abbildung 171: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (HADS – Angst)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Region: NA/WE/O)



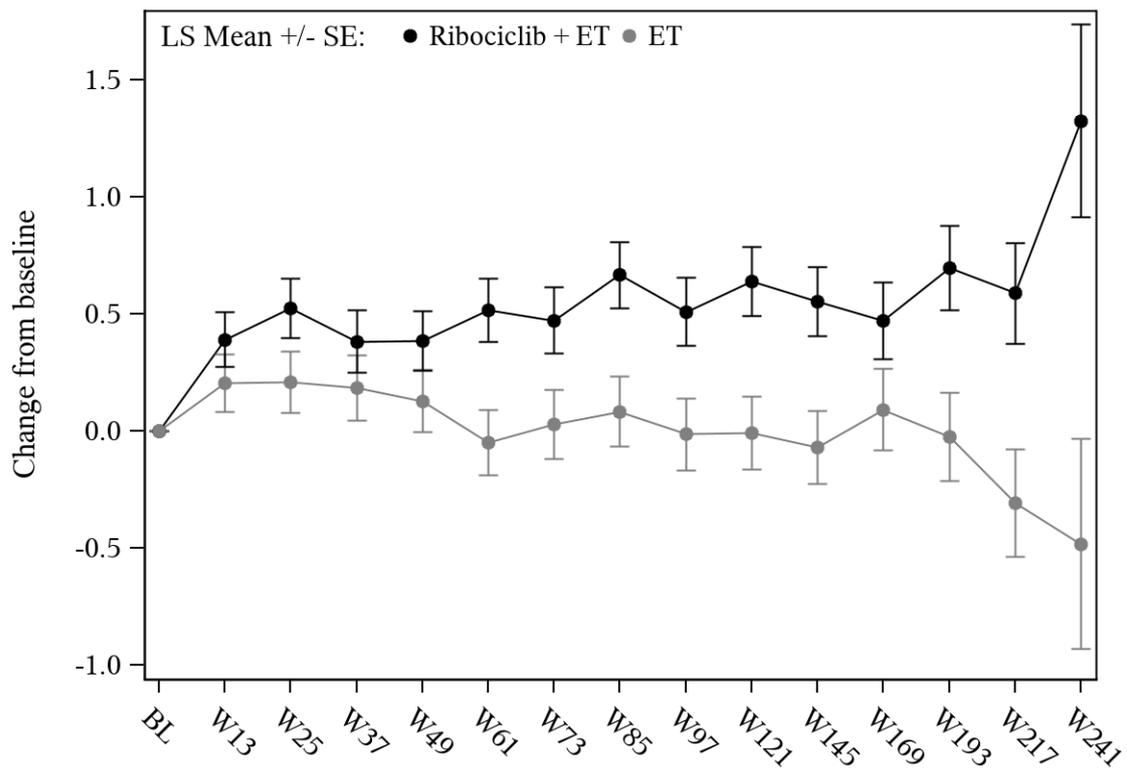
Ribociclib + ET	459	458	449	446	442	434	435	428	429	421	417	340	292	154	23
ET	427	424	416	406	410	402	398	395	387	380	368	316	261	135	19

Abbildung 172: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (HADS – Angst)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Region: ROW)



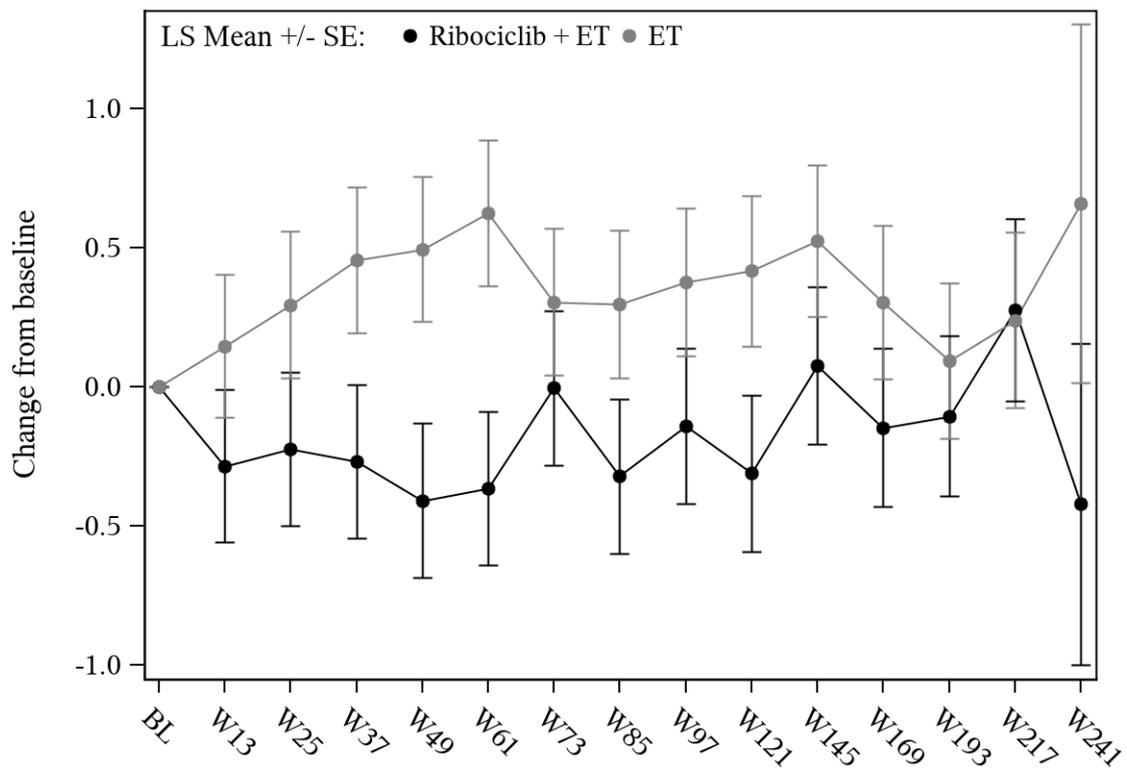
Ribociclib + ET	392	376	362	360	354	354	347	346	345	336	336	311	313	176	31
ET	393	370	346	354	360	351	355	336	339	328	316	310	297	173	27

Abbildung 173: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (HADS – Angst)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation: Stadium I/II)



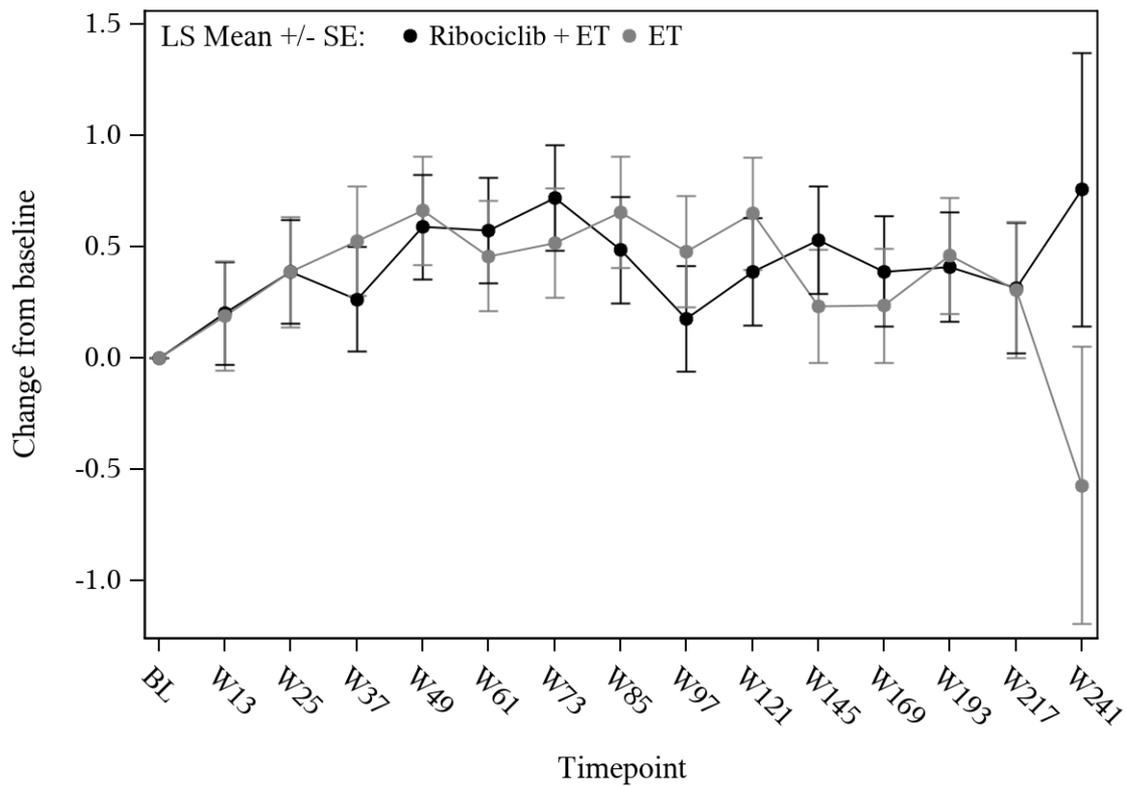
Ribociclib + ET	654	616	590	601	595	585	574	570	568	548	545	404	288	164	27
ET	598	563	559	536	543	535	524	524	500	497	479	358	259	144	23

Abbildung 174: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (HADS – Angst)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation: Stadium III)



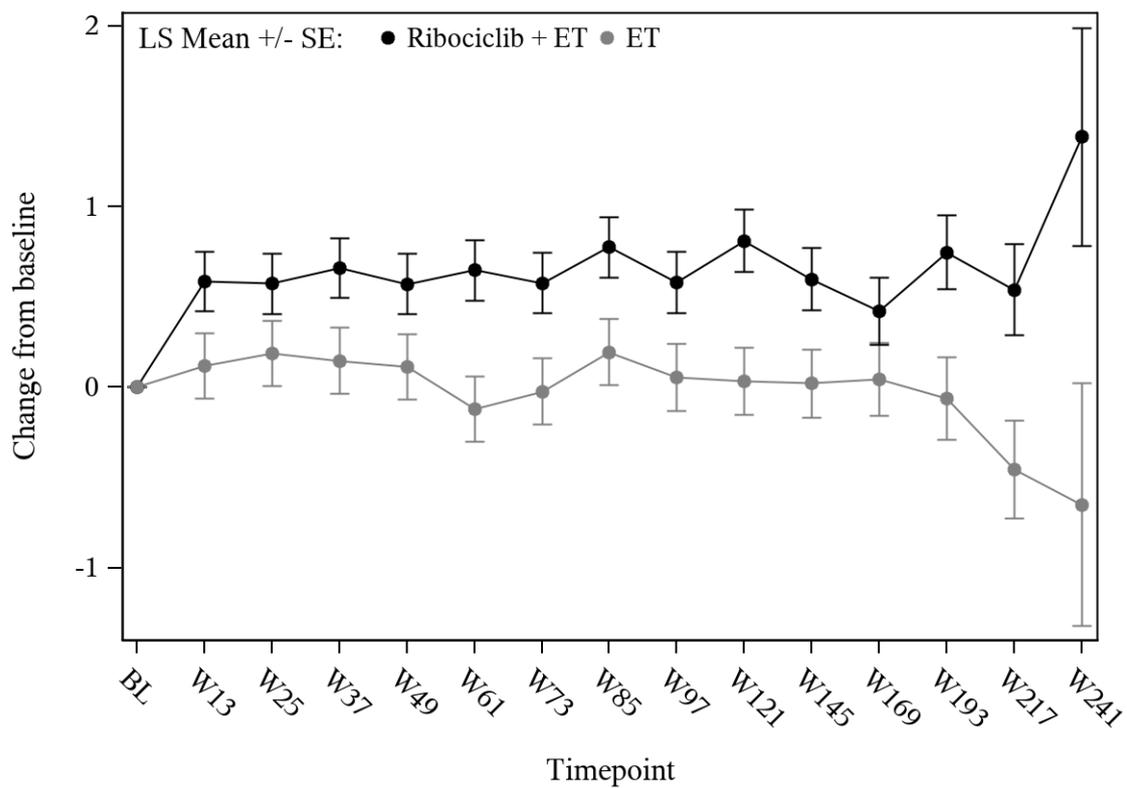
Ribociclib + ET	163	159	153	154	150	155	149	151	145	141	141	136	134	80	17
ET	187	178	158	164	167	164	166	158	159	153	146	144	137	85	13

Abbildung 175: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (HADS – Angst)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IA/IB/IIA)



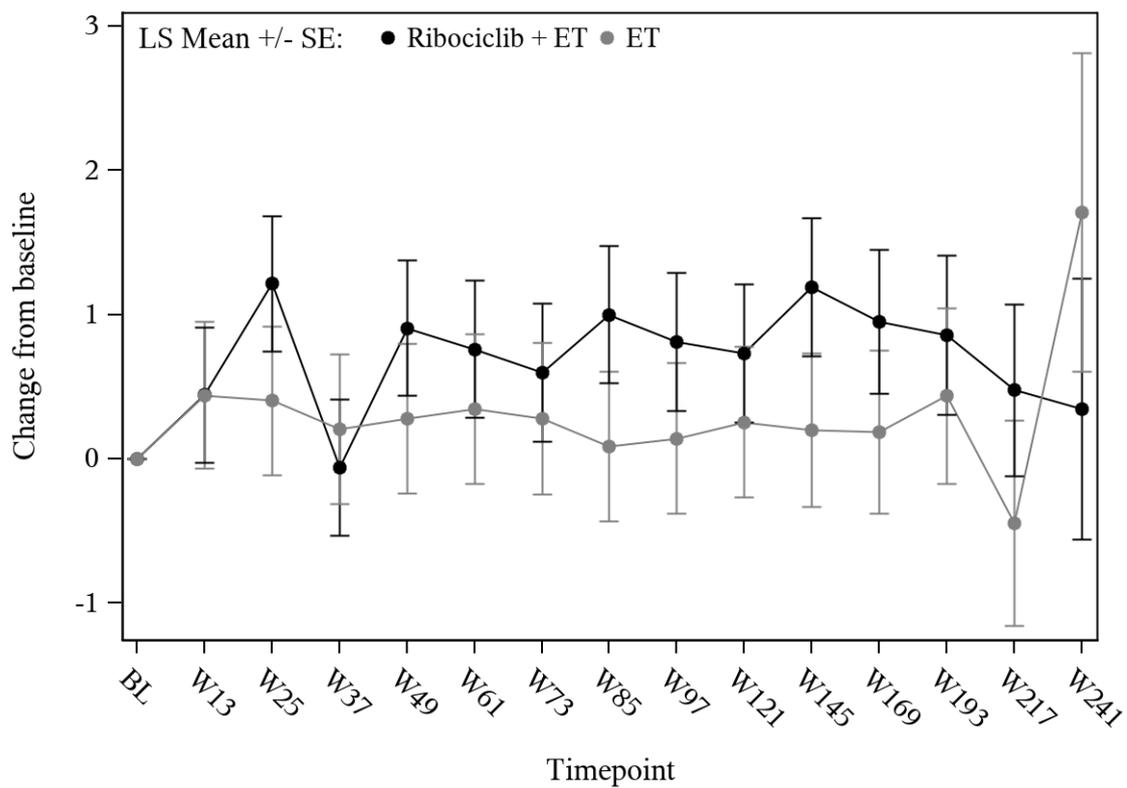
Ribociclib + ET	229	217	209	206	204	199	198	195	200	195	195	175	179	96	14
ET	206	192	188	190	193	187	189	178	180	175	170	166	160	88	14

Abbildung 176: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (HADS – Angst)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIB)



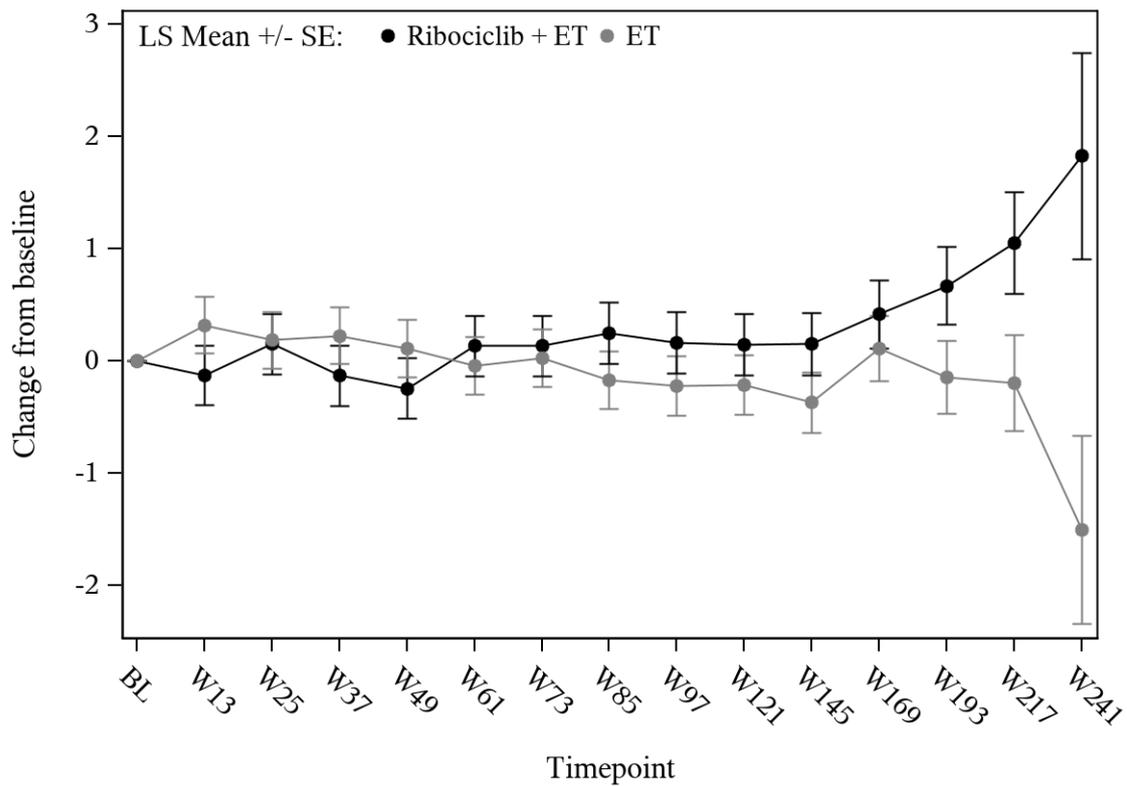
Ribociclib + ET	430	402	382	391	386	381	372	366	368	351	354	266	195	110	15
ET	363	337	334	321	328	323	319	317	302	300	294	217	157	95	12

Abbildung 177: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (HADS – Angst)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIIA)



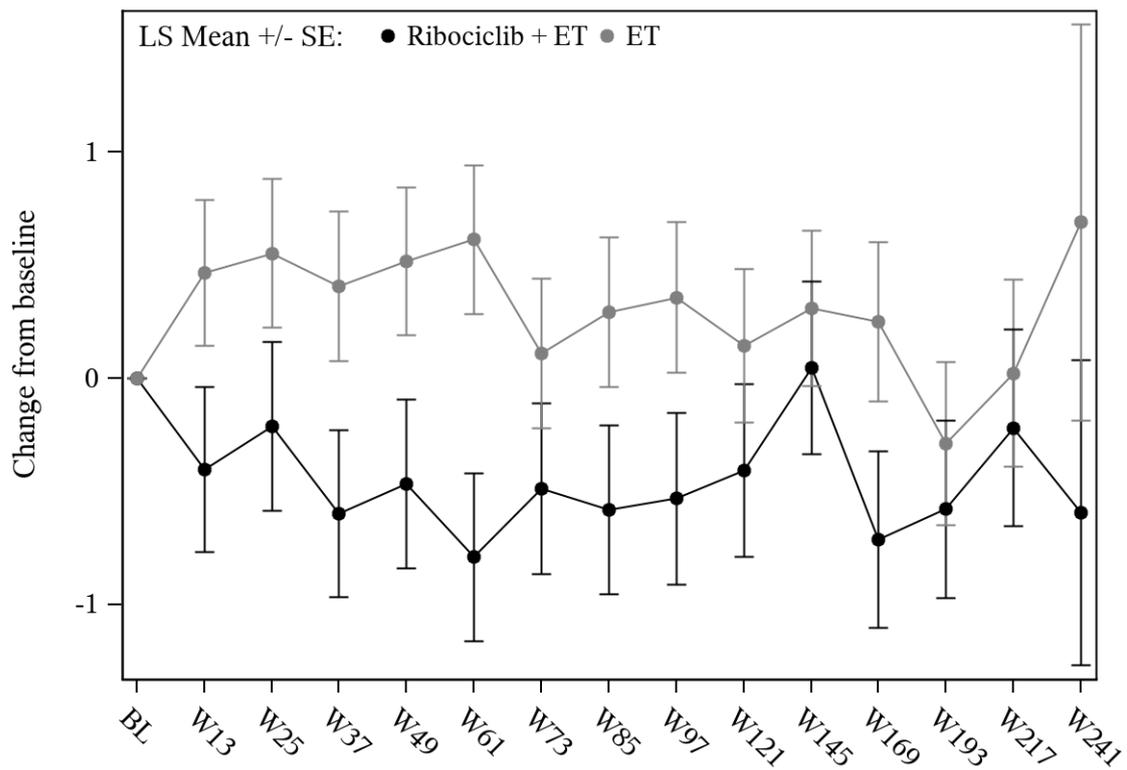
Ribociclib + ET	60	58	58	56	57	54	54	56	53	55	55	44	30	23	6
ET	50	50	48	46	47	48	45	47	46	46	42	32	25	14	4

Abbildung 178: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (HADS – Angst)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIIB)



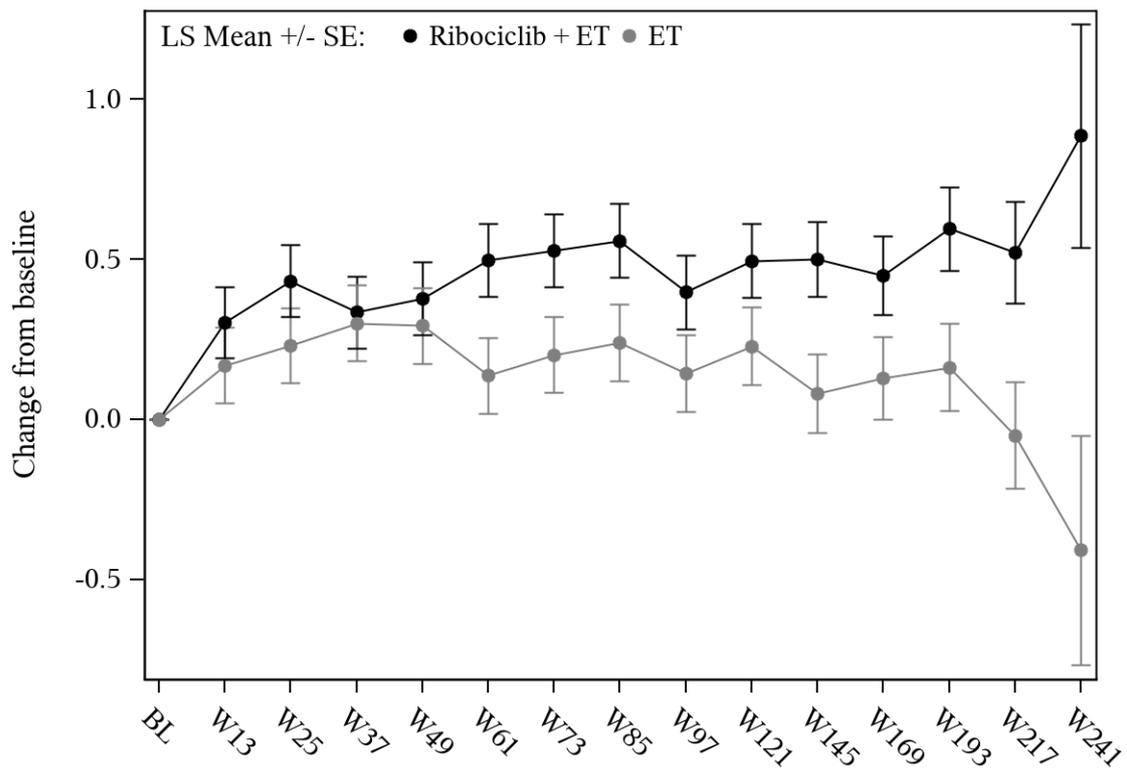
Ribociclib + ET	164	156	150	154	152	150	148	148	147	142	136	94	63	31	6
ET	185	176	177	169	168	164	160	160	152	151	143	109	77	35	7

Abbildung 179: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (HADS – Angst)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIIC)



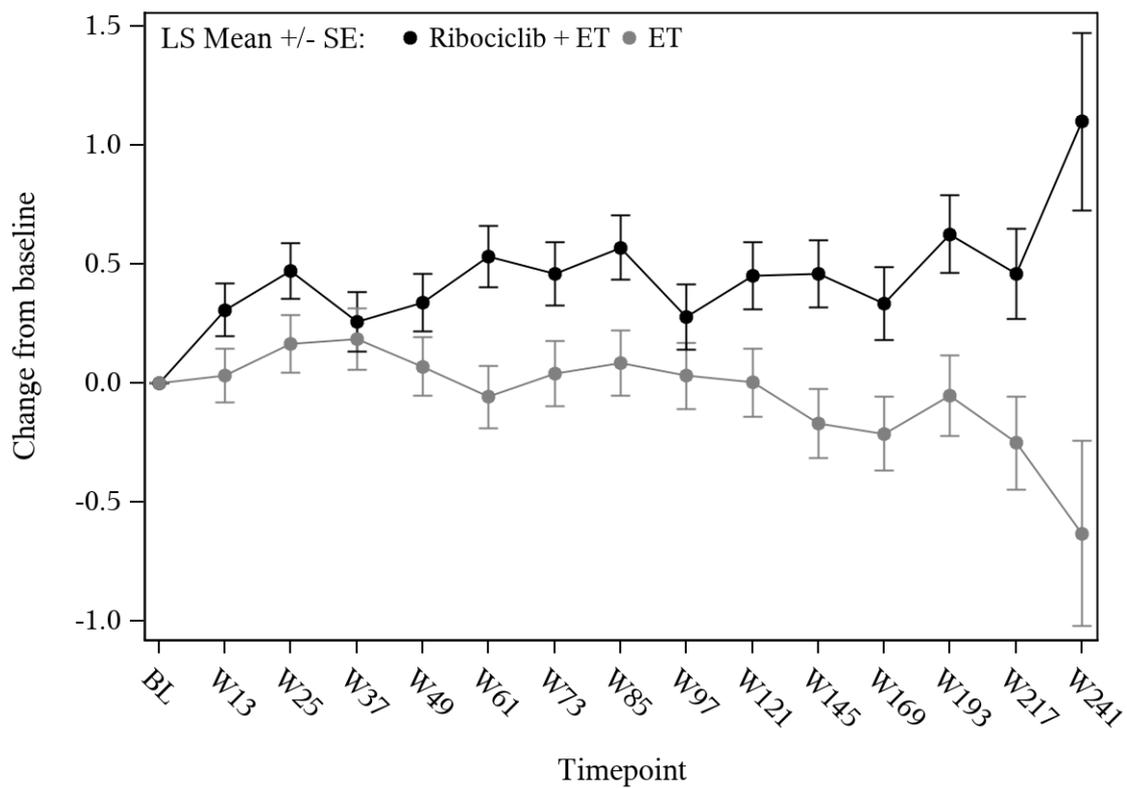
Ribociclib + ET	84	83	76	81	76	78	73	77	73	71	72	66	65	45	13
ET	108	106	97	95	102	100	97	97	96	91	85	78	73	45	7

Abbildung 180: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (HADS – Angst)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Nodalstatus: N0)



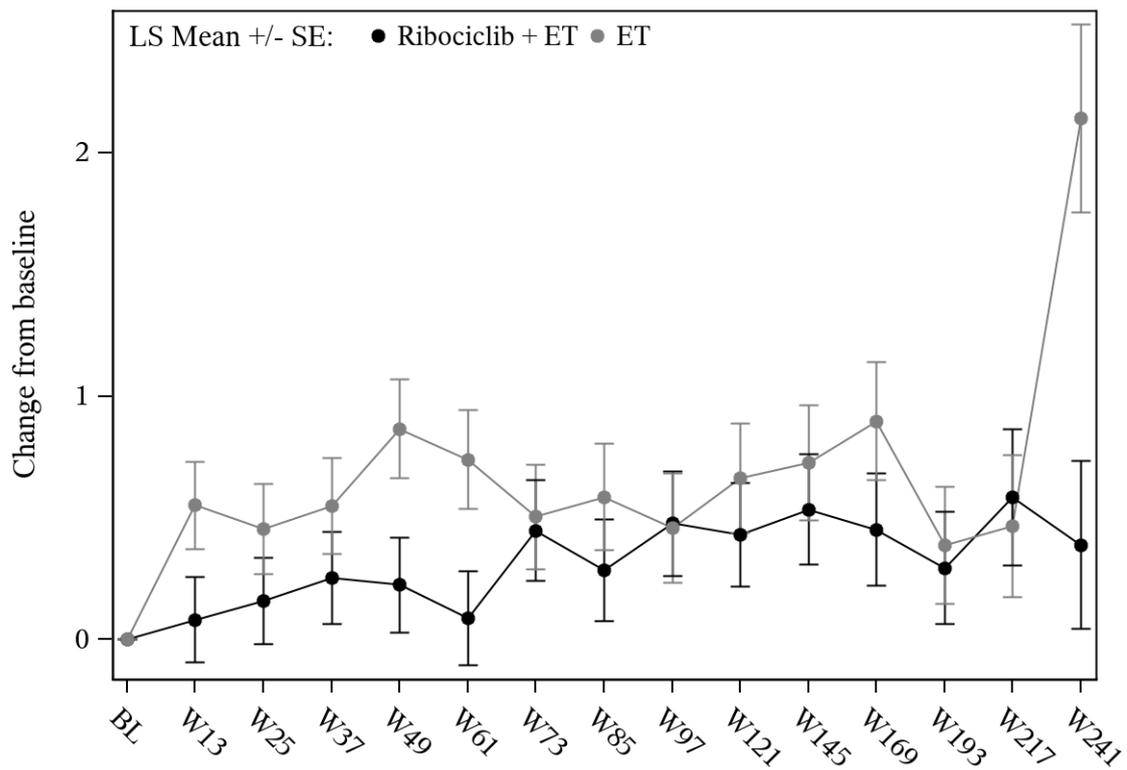
Ribociclib + ET	962	909	876	880	873	861	848	839	840	813	809	649	536	295	45
ET	880	824	805	792	800	784	780	761	741	732	708	588	481	270	43

Abbildung 181: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (HADS – Angst)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Nodalstatus: N1-N3)



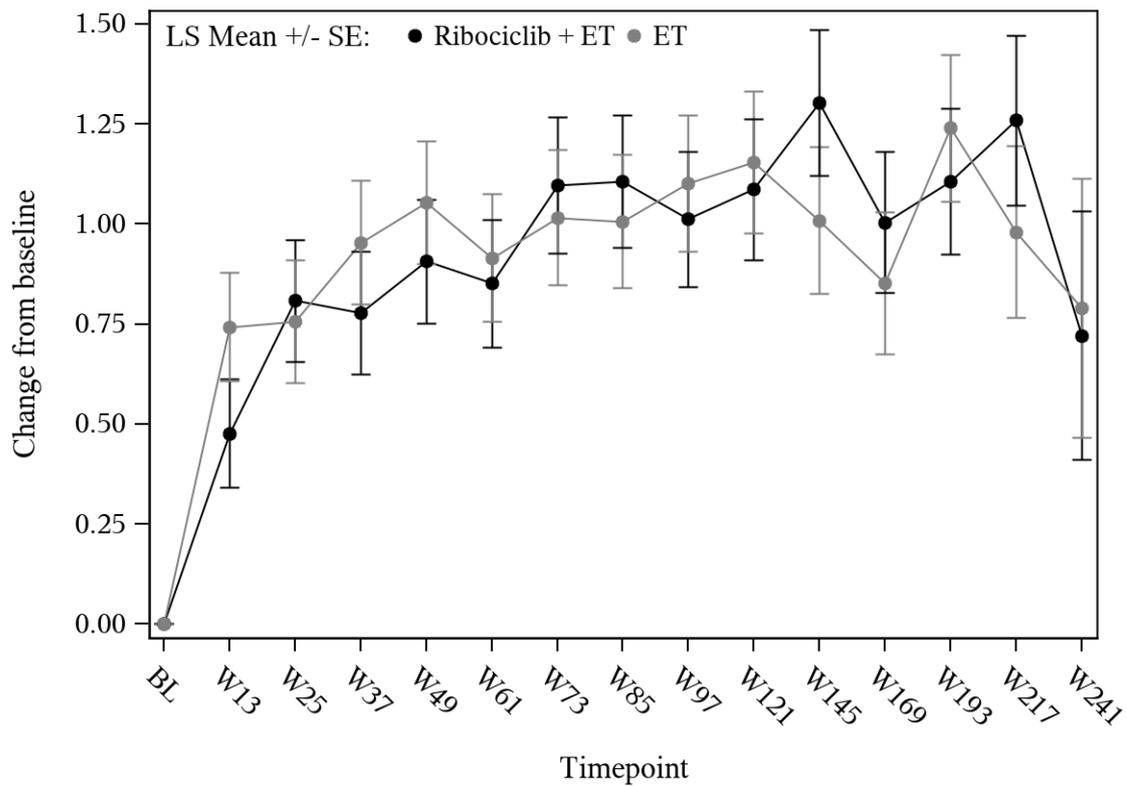
Ribociclib + ET	727	680	655	662	652	645	631	628	625	603	599	480	396	227	40
ET	690	647	637	624	636	620	614	606	588	581	551	453	371	212	37

Abbildung 182: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (HADS – Angst)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige Mastektomie: Ja)



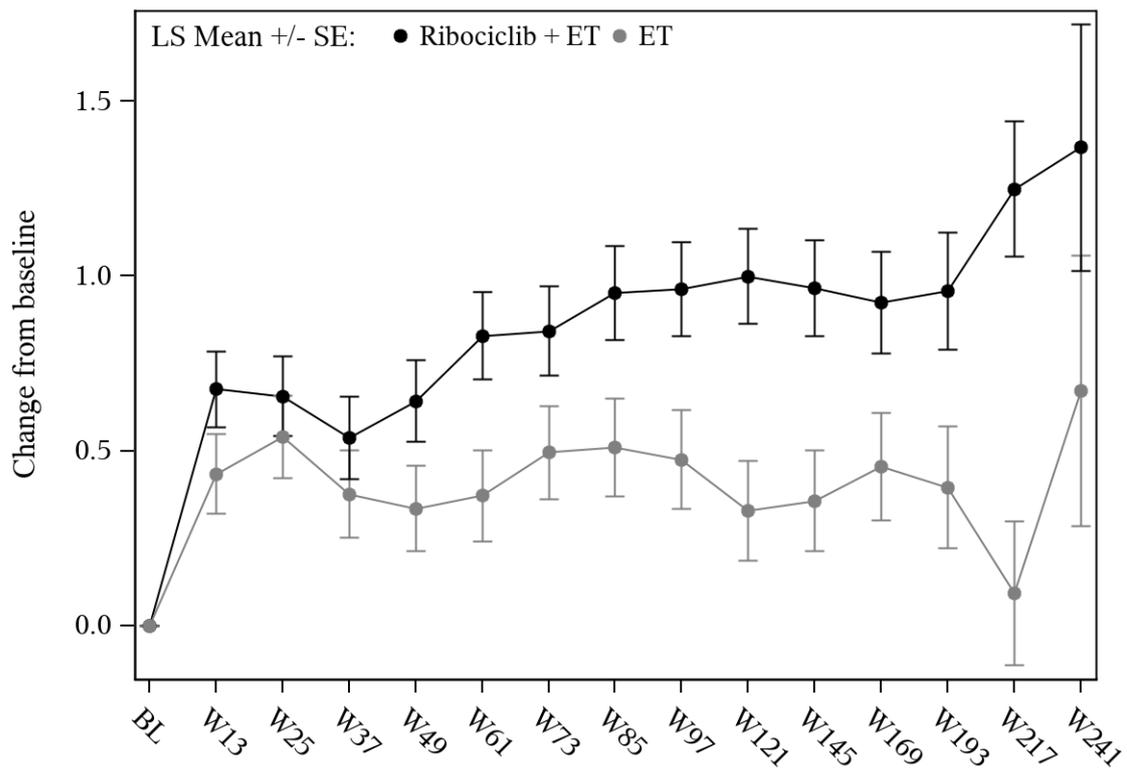
Ribociclib + ET	319	312	297	299	297	294	290	288	288	281	282	235	205	113	18
ET	301	286	268	266	267	266	265	254	251	244	244	215	185	105	13

Abbildung 183: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (HADS – Angst)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige Mastektomie: Nein)



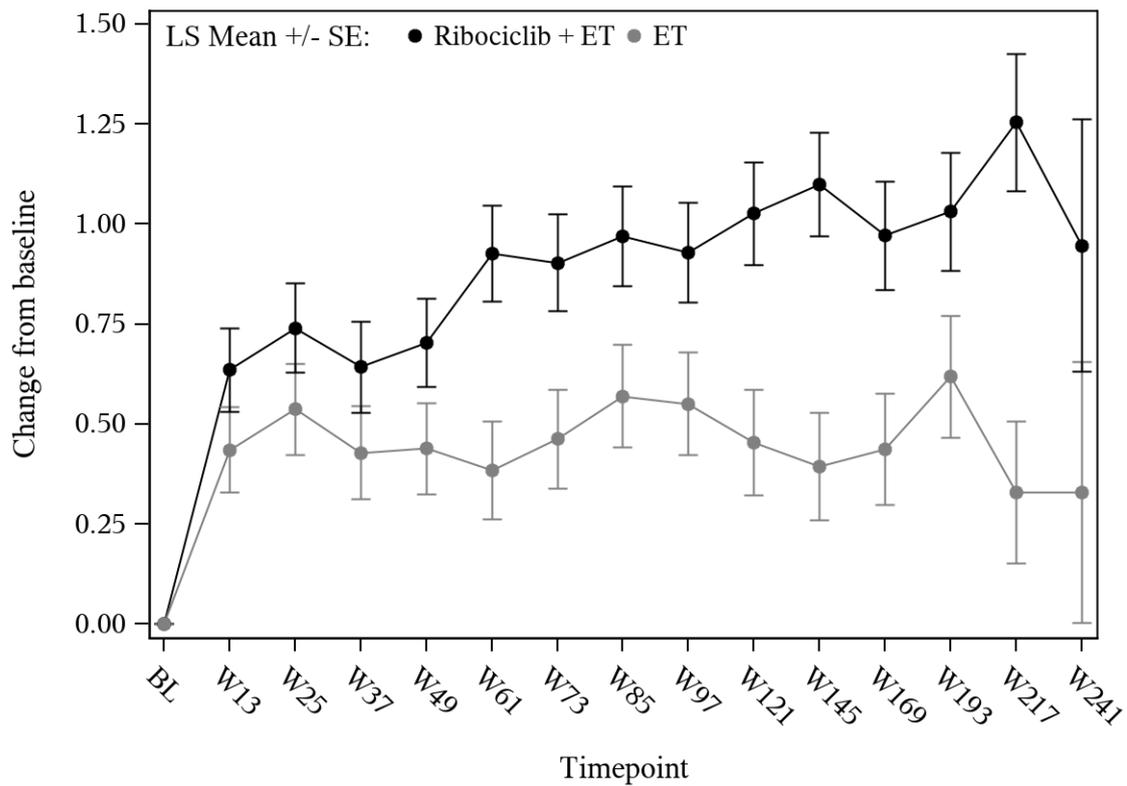
Ribociclib + ET	391	376	362	361	355	354	346	346	345	335	334	311	313	176	31
ET	393	370	346	353	359	351	355	335	337	328	316	310	297	172	27

Abbildung 184: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (HADS – Depression)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation: Stadium I/II)



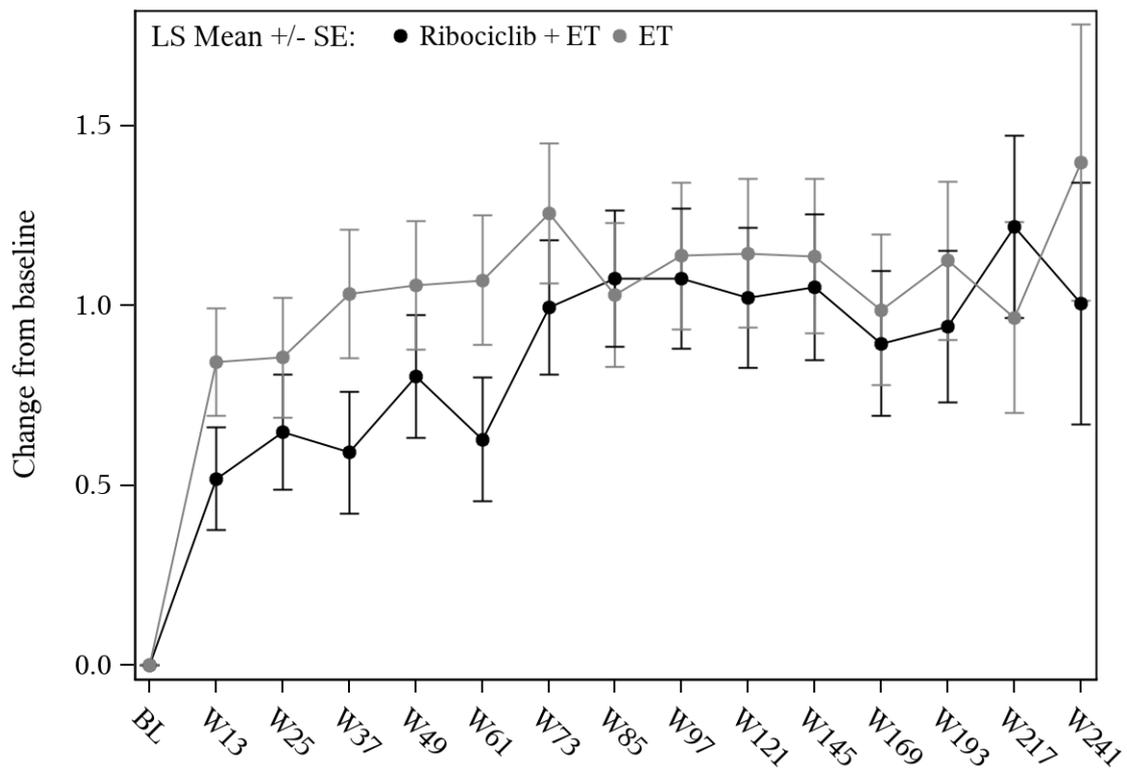
Ribociclib + ET	654	615	590	601	596	585	575	572	568	547	546	405	288	165	27
ET	598	563	558	536	542	533	524	524	501	497	479	358	259	145	23

Abbildung 185: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (HADS – Depression)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation: Stadium III)



Ribociclib + ET	726	679	655	662	653	645	631	630	624	601	598	481	396	228	40
ET	690	647	636	623	635	618	614	605	588	581	551	453	371	212	37

Abbildung 186: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (HADS – Depression)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige Mastektomie: Ja)



Ribociclib + ET	319	312	297	300	298	294	290	288	289	281	282	235	205	113	18
ET	301	286	268	266	266	266	265	254	250	244	244	215	185	105	13

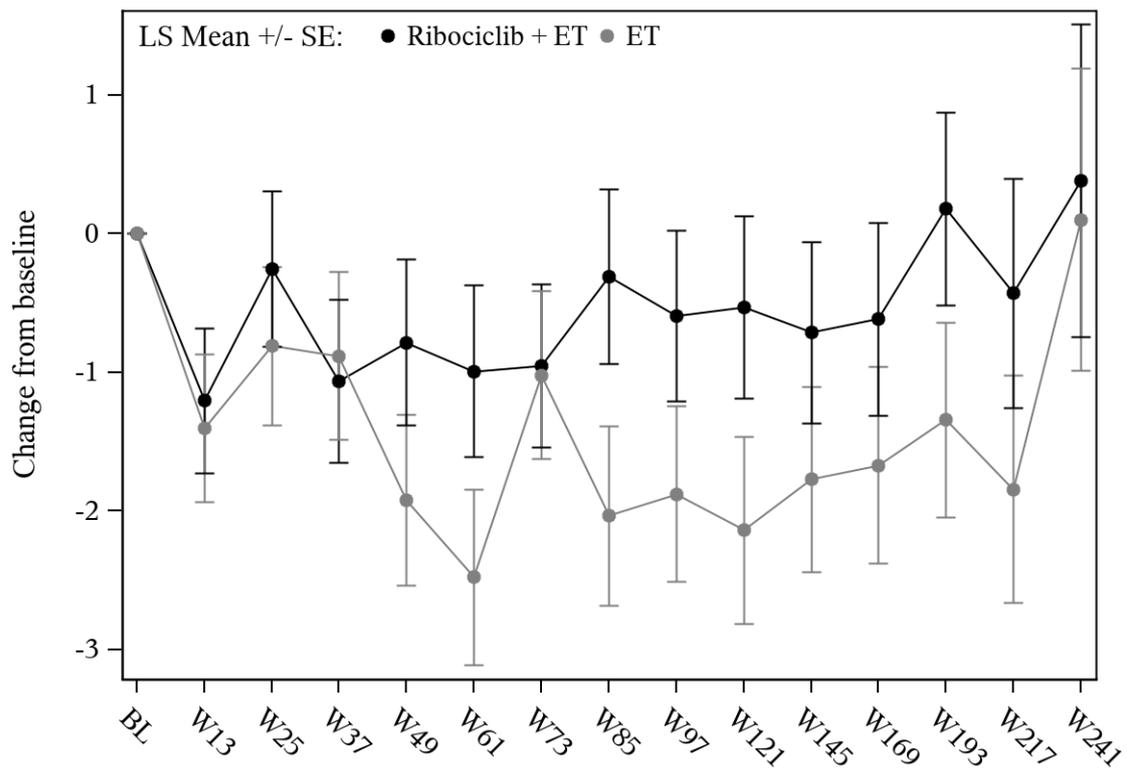
Abbildung 187: Verlaufskurve für "Krankheitssymptomatik (HADS – Depression)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige Mastektomie: Nein)

4.3.1.3.2.6 Subgruppenanalyse zum Gesundheitszustand anhand des EQ-5D-5L VAS – RCT

Für die Subpopulation der **postmenopausalen Frauen** ergab sich nachfolgender signifikanter Interaktionstest für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) – Veränderung zur Baseline“:

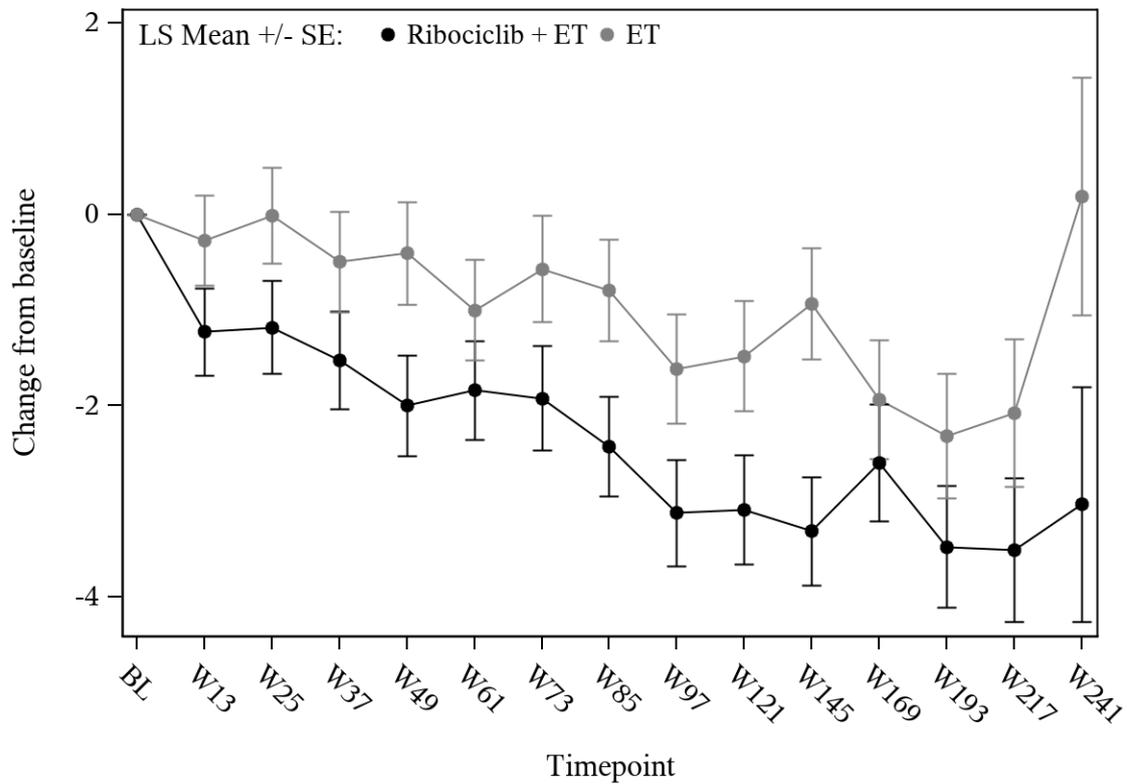
Tabelle 4-106: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für „Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) – Veränderung zur Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen)

NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich			
	Ribociclib + ET (N = 1.424)	ET (N = 1.420)	Parameter	Schätzer	[95%-KI]	p-Wert
EQ-5D-5L VAS						
Altersgruppe 2 bei Randomisierung (Median für Subpopulation postmenopausale Frauen)						
Interaktionstest	p = 0,008					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
< Median	601 -0,56 (0,48)	577 -1,51 (0,49)	Differenz	0,94	[-0,39; 2,28]	0,167
			Hedges' g	0,08	[-0,03; 0,19]	
≥ Median	722 -2,45 (0,43)	682 -0,98 (0,44)	Differenz	-1,47	[-2,66; -0,27]	0,016
			Hedges' g	-0,13	[-0,23; -0,02]	
EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level; ET: endokrine Therapie (Anastrozol/Letrozol); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N': Anzahl der Patientinnen in der Analyse; N: Anzahl der Patientinnen gesamt; SE: Standardfehler (standard error); VAS: visuelle Analogskala						
Analysemethode für Interaktionstest: p-Wert aus einem gemischten linearen Modell (MMRM) mit unstrukturierter Kovarianzmatrix: Veränderung gegenüber Baseline = Behandlung + Visite + Behandlung * Visite + Subgruppenfaktor + Behandlung * Subgruppenfaktor + Subgruppenfaktor * Visite + Behandlung * Subgruppenfaktor * Visite + Baselinewert						
Analysemethoden für die Analyse innerhalb der Subgruppen: Adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert und Gesamteffekt ermittelt anhand eines MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix: Veränderung gegenüber Baseline = Behandlung + Visite + Behandlung * Visite + Baseline-Wert						



Ribociclib + ET	601	566	540	547	538	535	530	518	511	491	475	403	329	199	34
ET	577	543	524	507	507	501	494	487	477	468	462	386	322	215	39

Abbildung 188: Verlaufskurve für "Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Altersgruppe 2 bei Randomisierung: < Median)



Ribociclib + ET	722	688	668	653	646	633	624	606	610	587	585	505	435	278	56
ET	682	641	619	618	622	602	608	595	587	572	545	484	406	265	56

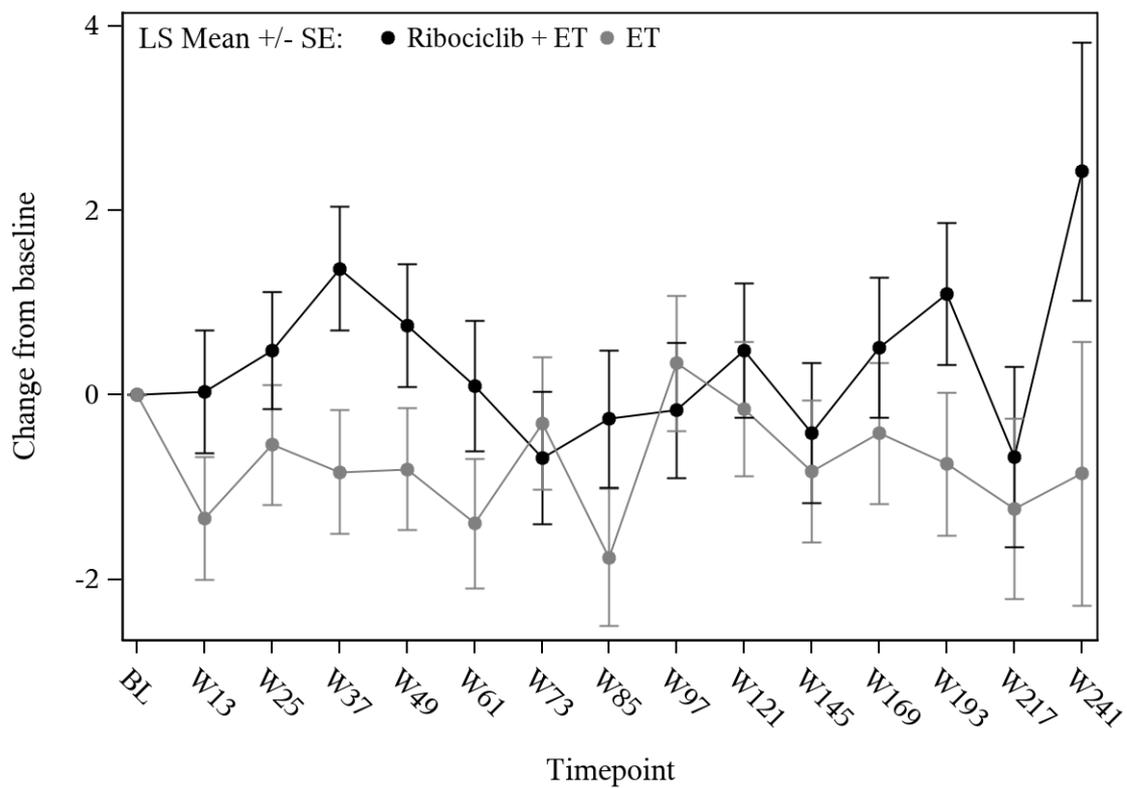
Abbildung 189: Verlaufskurve für "Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Altersgruppe 2 bei Randomisierung: \geq Median)

Für die Subpopulation der **prämenopausalen Frauen** ergaben sich nachfolgende signifikante Interaktionstests für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) – Veränderung zur Baseline“:

Tabelle 4-107: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für „Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) – Veränderung zur Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen)

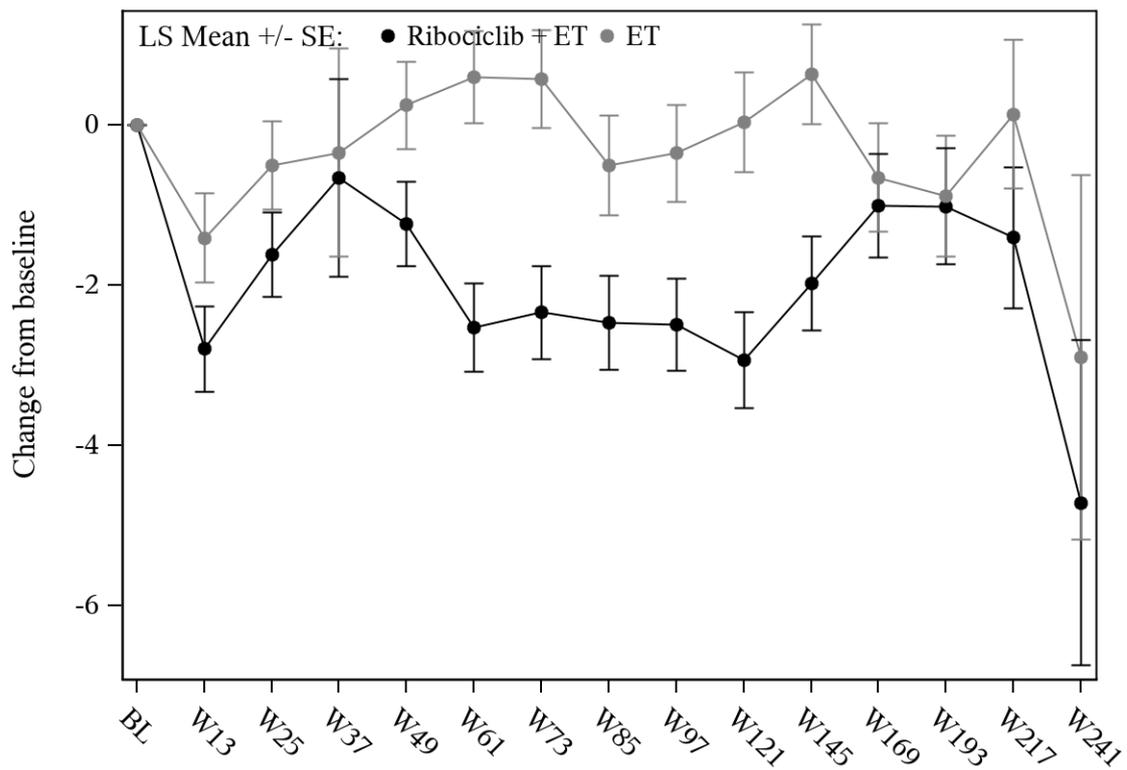
NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich			
	Ribociclib + ET (N = 1.115)	ET (N = 1.123)	Parameter	Schätzer	[95%-KI]	p-Wert
EQ-5D-5L VAS						
Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation						
Interaktionstest	p = 0,012					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
Stadium I/II	394 0,36 (0,56)	397 -0,78 (0,56)	Differenz	1,14	[-0,43; 2,71]	0,155
			Hedges' g	0,10	[-0,04; 0,24]	
Stadium III	657 -2,09 (0,49)	602 -0,38 (0,52)	Differenz	-1,70	[-3,11; -0,29]	0,018
			Hedges' g	-0,13	[-0,24; -0,02]	
Anatomische Stadien						
Interaktionstest	p = 0,022					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
IA/IB/IIA	162 1,55 (0,83)	187 -1,34 (0,79)	Differenz	2,89	[0,63; 5,14]	0,012
			Hedges' g	0,27	[0,06; 0,48]	
IIB	232 -0,71 (0,74)	210 -0,40 (0,77)	Differenz	-0,31	[-2,42; 1,79]	0,770
			Hedges' g	-0,03	[-0,21; 0,16]	
IIIA	429 -1,91 (0,62)	367 -0,58 (0,68)	Differenz	-1,33	[-3,14; 0,47]	0,147
			Hedges' g	-0,10	[-0,24; 0,04]	
IIIB	61 -1,41 (1,53)	51 -0,17 (1,69)	Differenz	-1,24	[-5,76; 3,27]	0,586
			Hedges' g	-0,10	[-0,48; 0,27]	
IIIC	167 -2,66 (0,85)	184 0,37 (0,82)	Differenz	-3,03	[-5,35; -0,71]	0,011
			Hedges' g	-0,27	[-0,49; -0,06]	

NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich			
	Ribociclib + ET (N = 1.115)	ET (N = 1.123)	Parameter	Schätzer	[95%-KI]	p-Wert
Nodalstatus						
Interaktionstest	p = 0,022					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
N0	84 1,46 (0,86)	110 -1,74 (0,78)	Differenz	3,20	[0,91; 5,49]	0,006
			Hedges' g	0,40	[0,11; 0,69]	
N1-N3	967 -1,20 (0,28)	886 -0,24 (0,30)	Differenz	-0,96	[-1,76; -0,15]	0,020
			Hedges' g	-0,11	[-0,20; -0,02]	
Vorherige Mastektomie						
Interaktionstest	p < 0,001					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
Ja	730 -1,46 (0,45)	695 0,43 (0,46)	Differenz	-1,89	[-3,15; -0,63]	0,003
			Hedges' g	-0,16	[-0,26; -0,05]	
Nein	321 -0,30 (0,61)	304 -2,39 (0,64)	Differenz	2,09	[0,36; 3,82]	0,018
			Hedges' g	0,19	[0,03; 0,35]	
<p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level; ET: endokrine Therapie (Anastrozol/Letrozol, in Kombination mit Goserelin); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N': Anzahl der Patientinnen in der Analyse; N: Anzahl der Patientinnen gesamt; SE: Standardfehler (standard error); VAS: visuelle Analogskala</p> <p>Analysemethode für Interaktionstest: p-Wert aus einem gemischten linearen Modell (MMRM) mit unstrukturierter Kovarianzmatrix: Veränderung gegenüber Baseline = Behandlung + Visite + Behandlung * Visite + Subgruppenfaktor + Behandlung * Subgruppenfaktor + Subgruppenfaktor * Visite + Behandlung * Subgruppenfaktor * Visite + Baselinewert</p> <p>Analysemethoden für die Analyse innerhalb der Subgruppen: Adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert und Gesamteffekt ermittelt anhand eines MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix: Veränderung gegenüber Baseline = Behandlung + Visite + Behandlung * Visite + Baseline-Wert</p>						



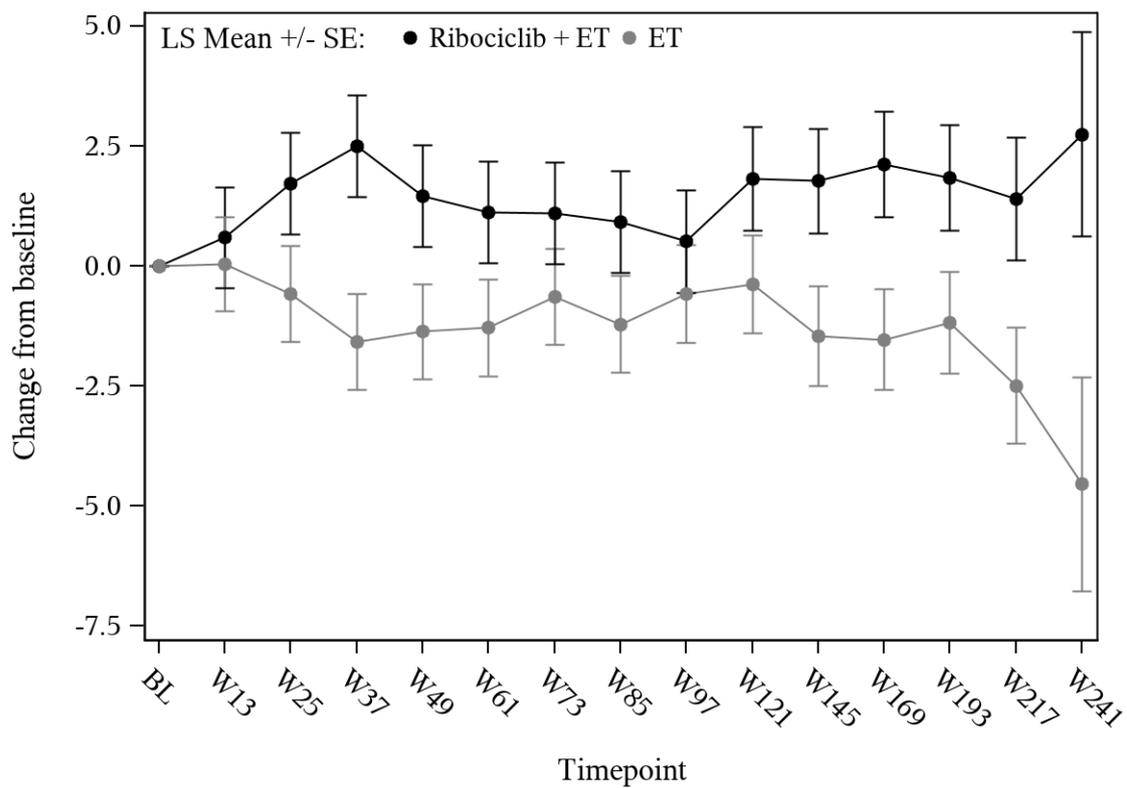
Ribociclib + ET	394	381	370	366	360	359	354	354	350	340	339	314	314	175	30
ET	397	378	351	364	367	358	360	343	345	333	322	315	305	176	28

Abbildung 190: Verlaufskurve für "Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation: Stadium I/II)



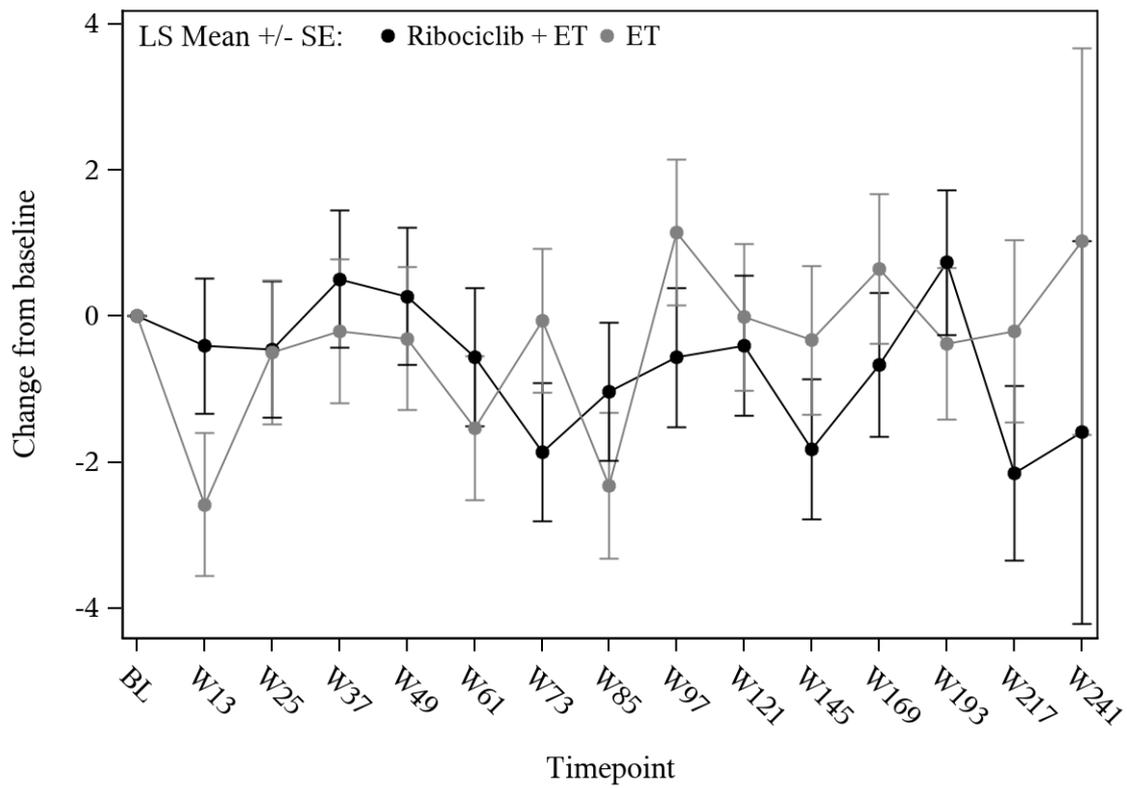
Ribociclib + ET	657	629	604	601	600	597	588	580	575	551	549	407	290	166	27
ET	602	575	564	541	551	537	526	525	511	500	482	363	262	148	24

Abbildung 191: Verlaufskurve für "Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation: Stadium III)



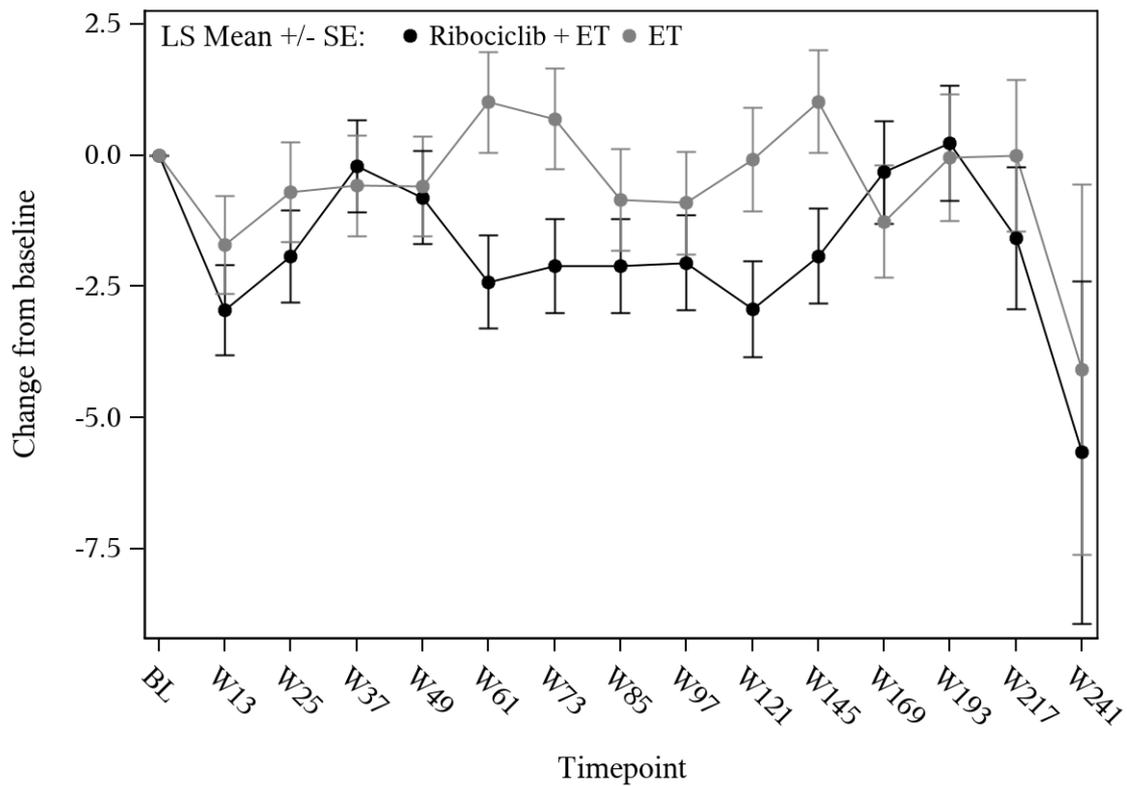
Ribociclib + ET	162	157	154	155	151	154	151	151	148	141	141	136	135	79	16
ET	187	181	161	169	170	165	169	161	162	155	149	147	141	88	14

Abbildung 192: Verlaufskurve für "Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IA/IB/IIA)



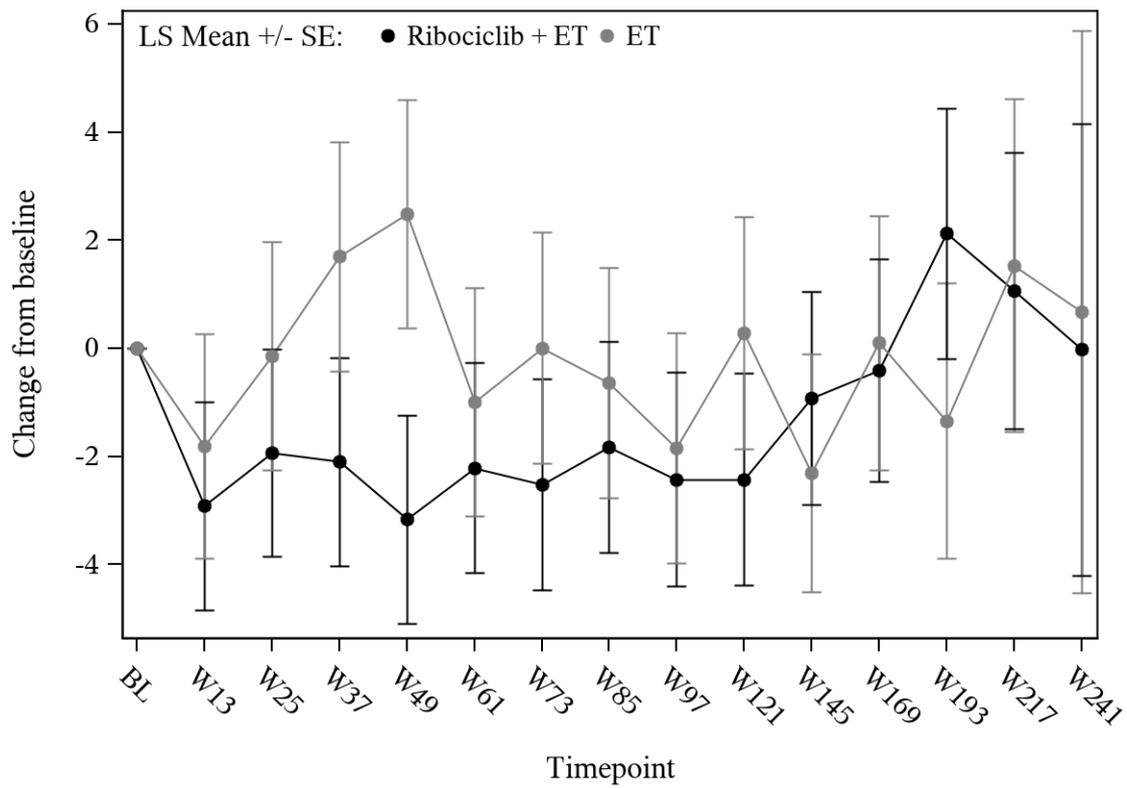
Ribociclib + ET	232	224	216	211	209	205	203	203	202	199	198	178	179	96	14
ET	210	197	190	195	197	193	191	182	183	178	173	168	164	88	14

Abbildung 193: Verlaufskurve für "Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIB)



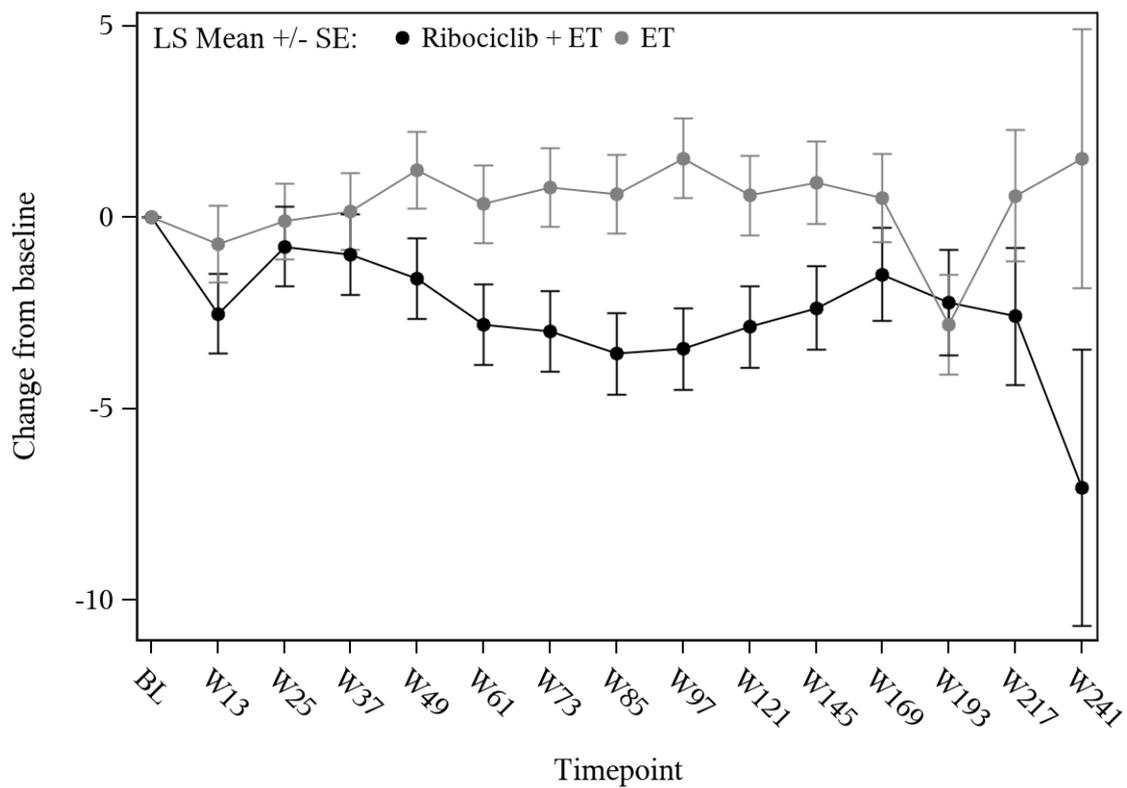
Ribociclib + ET	429	407	385	388	387	385	380	371	370	348	354	266	194	110	15
ET	367	349	339	327	335	326	323	321	313	305	299	223	161	98	13

Abbildung 194: Verlaufskurve für "Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIIA)



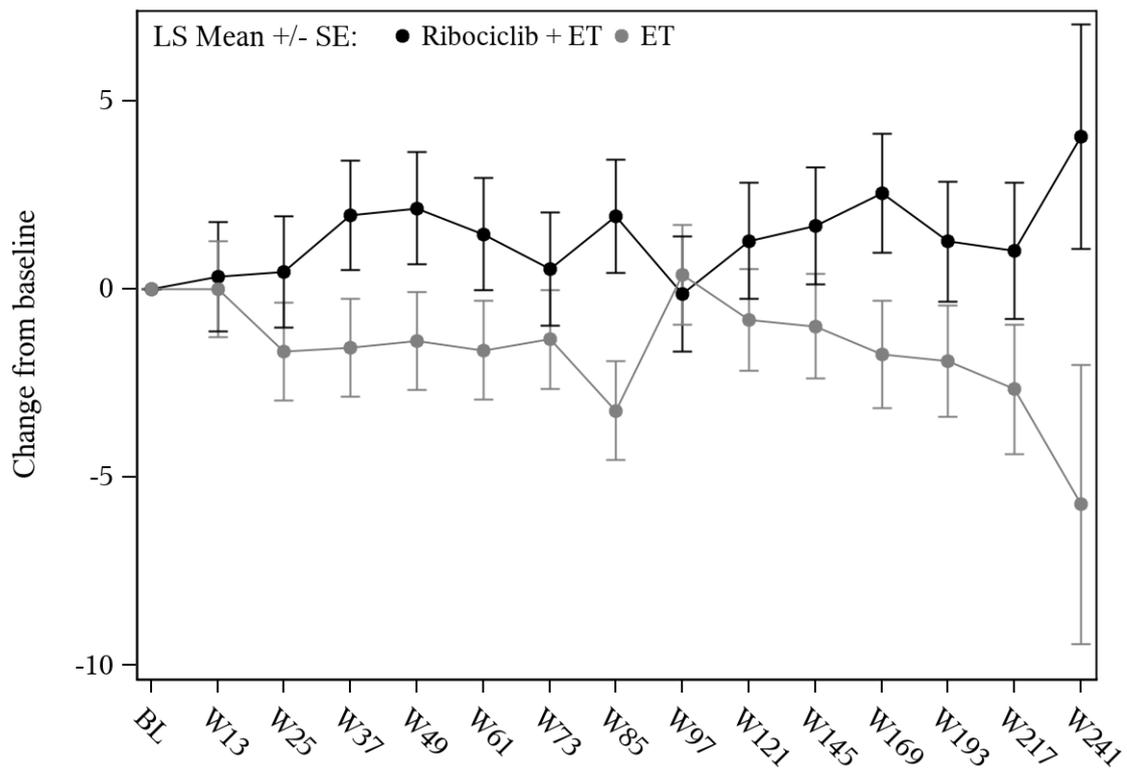
Ribociclib + ET	61	59	60	58	58	57	56	57	54	56	55	45	30	23	6
ET	51	51	48	47	48	49	46	47	47	46	42	32	25	14	4

Abbildung 195: Verlaufskurve für "Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIIB)



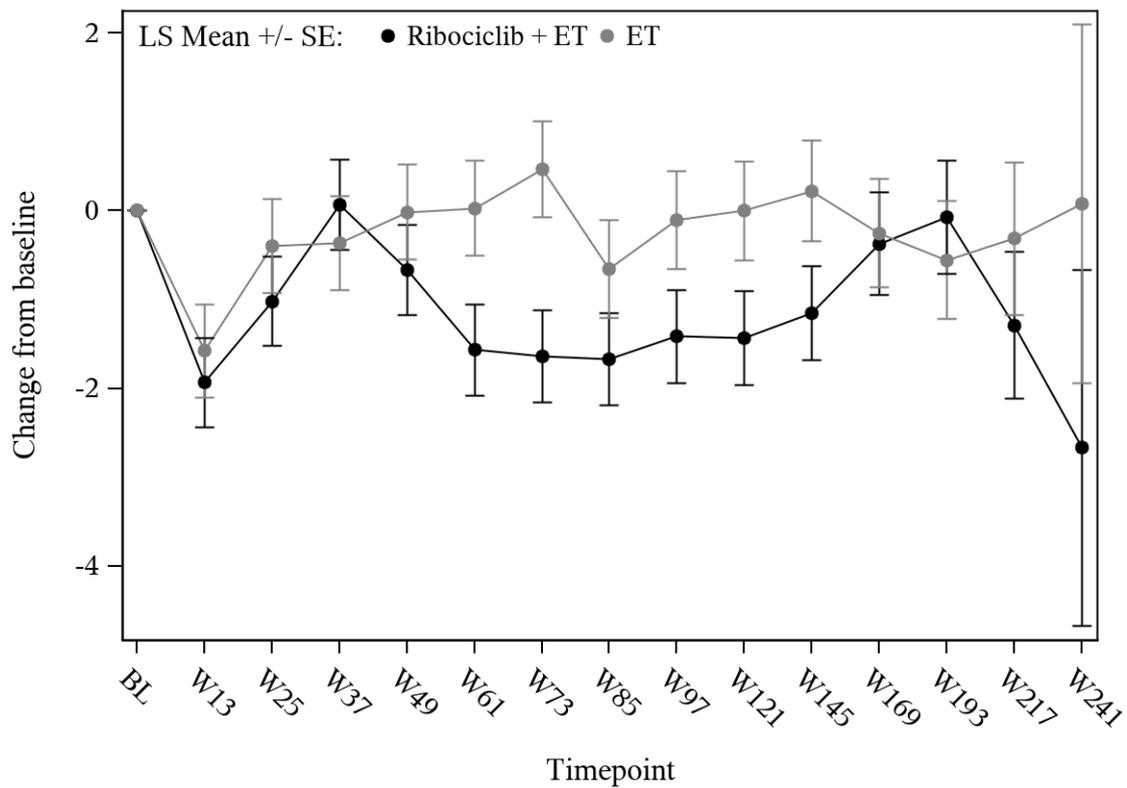
Ribociclib + ET	167	163	159	155	155	155	152	152	151	147	140	96	66	33	6
ET	184	175	177	167	168	162	157	157	151	149	141	108	76	36	7

Abbildung 196: Verlaufskurve für "Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIC)



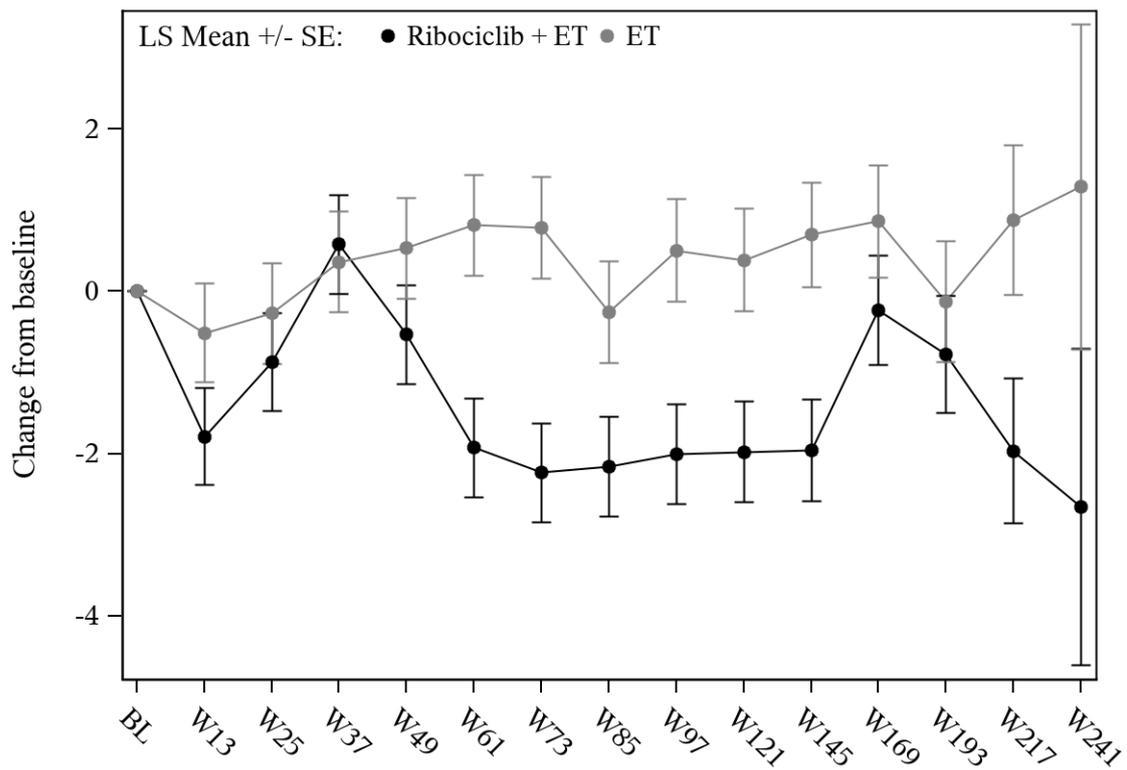
Ribociclib + ET	84	82	77	82	76	78	74	77	73	71	71	66	65	45	13
ET	110	108	98	97	104	100	99	99	98	93	87	80	76	48	8

Abbildung 197: Verlaufskurve für "Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Nodalstatus: N0)



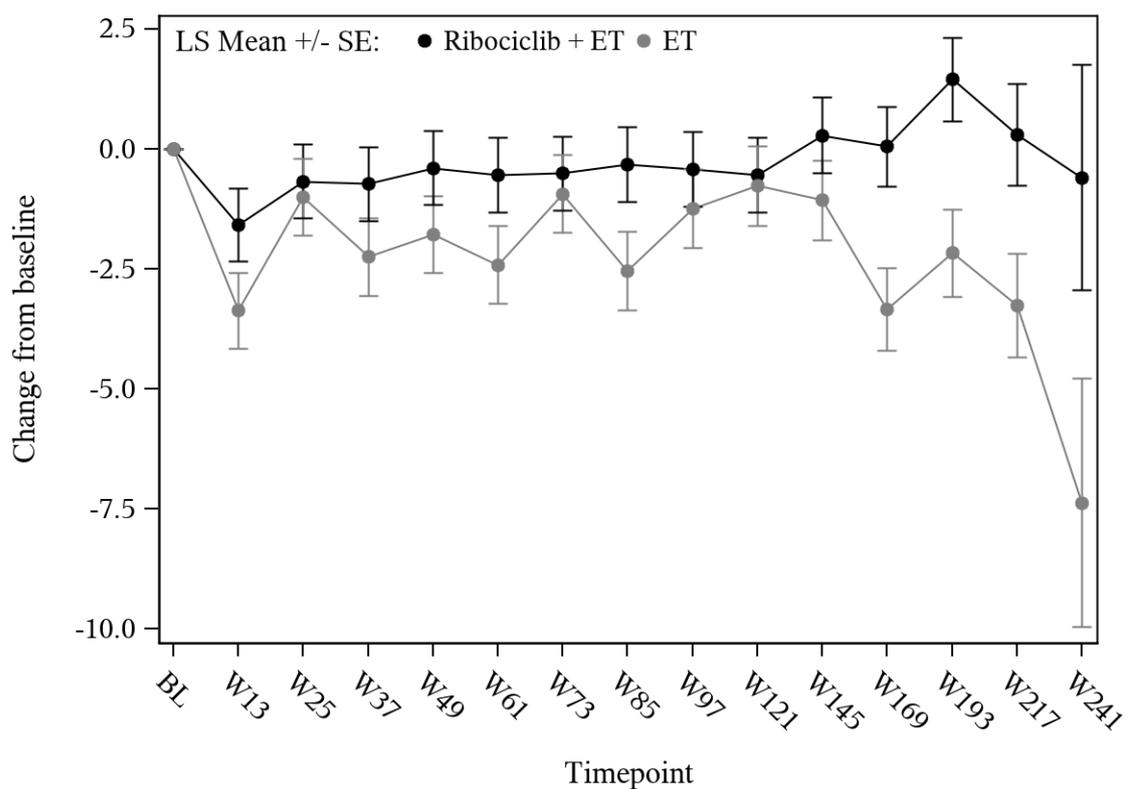
Ribociclib + ET	967	928	897	885	884	878	868	857	852	820	817	655	539	296	44
ET	886	842	814	805	813	793	785	767	756	738	715	596	489	274	44

Abbildung 198: Verlaufskurve für "Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Nodalstatus: N1-N3)



Ribociclib + ET	730	697	674	665	658	658	643	641	630	607	604	485	400	230	40
ET	695	660	644	631	643	625	619	611	597	586	557	460	379	215	38

Abbildung 199: Verlaufskurve für "Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige Mastektomie: Ja)



Ribociclib + ET	321	313	300	302	302	298	299	293	295	284	284	236	204	111	17
ET	304	293	271	274	275	270	267	257	259	247	247	218	188	109	14

Abbildung 200: Verlaufskurve für "Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige Mastektomie: Nein)

4.3.1.3.2.7 Subgruppenanalyse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der Skala zur Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 – RCT

Für die Subpopulation der **postmenopausalen Frauen** ergaben sich nachfolgende signifikante Interaktionstests für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) – Veränderung zur Baseline“:

Tabelle 4-108: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) – Veränderung zur Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen)

Behandlungsgruppen			Vergleich			
	Ribociclib + ET (N = 1.424)	ET (N = 1.420)	Parameter	Schätzer	[95%-KI]	p-Wert
QLQ-C30 – allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität						
Altersgruppe 2 bei Randomisierung (Median für Subpopulation postmenopausale Frauen)						
Interaktionstest	p = 0,027					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
< Median	598 -2,18 (0,53)	578 -2,95 (0,54)	Differenz	0,77	[-0,70; 2,25]	0,305
			Hedges' g	0,06	[-0,05; 0,17]	
≥ Median	724 -3,43 (0,47)	680 -2,01 (0,49)	Differenz	-1,42	[-2,75; -0,09]	0,036
			Hedges' g	-0,11	[-0,22; -0,01]	
QLQ-C30 – Körperliche Funktion						
Vorherige endokrine Therapie						
Interaktionstest	p = 0,024					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
Ja	893 -2,62 (0,37)	867 -2,51 (0,37)	Differenz	-0,11	[-1,14; 0,92]	0,833
			Hedges' g	-0,01	[-0,10; 0,08]	
Nein	433 -1,00 (0,55)	397 -3,17 (0,58)	Differenz	2,16	[0,60; 3,73]	0,007
			Hedges' g	0,19	[0,05; 0,32]	
QLQ-C30 – Emotionale Funktion						
Altersgruppe 2 bei Randomisierung (Median für Subpopulation postmenopausale Frauen)						
Interaktionstest	p = 0,020					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
< Median	598 -2,48 (0,61)	578 -4,83 (0,62)	Differenz	2,35	[0,64; 4,06]	0,007
			Hedges' g	0,16	[0,04; 0,27]	
≥ Median	725 -3,11 (0,52)	681 -2,84 (0,54)	Differenz	-0,27	[-1,74; 1,20]	0,719
			Hedges' g	-0,02	[-0,12; 0,09]	

Behandlungsgruppen			Vergleich			
	Ribociclib + ET (N = 1.424)	ET (N = 1.420)	Parameter	Schätzer	[95%-KI]	p-Wert
Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation						
Interaktionstest	p = 0,035					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
Stadium I/II	542 -3,14 (0,60)	551 -2,75 (0,59)	Differenz	-0,39	[-2,05; 1,27]	0,644
			Hedges' g	-0,03	[-0,15; 0,09]	
Stadium III	780 -2,46 (0,53)	708 -4,56 (0,56)	Differenz	2,09	[0,58; 3,61]	0,007
			Hedges' g	0,14	[0,04; 0,24]	
QLQ-C30 – Kognitive Funktion						
Altersgruppe 2 bei Randomisierung (Median für Subpopulation postmenopausale Frauen)						
Interaktionstest	p = 0,020					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
< Median	598 -4,17 (0,66)	579 -6,17 (0,67)	Differenz	2,01	[0,17; 3,84]	0,032
			Hedges' g	0,12	[0,01; 0,24]	
≥ Median	724 -4,78 (0,49)	681 -4,13 (0,50)	Differenz	-0,66	[-2,03; 0,72]	0,349
			Hedges' g	-0,05	[-0,15; 0,05]	
Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation						
Interaktionstest	p = 0,039					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
Stadium I/II	542 -4,66 (0,62)	552 -3,98 (0,61)	Differenz	-0,68	[-2,39; 1,04]	0,439
			Hedges' g	-0,05	[-0,17; 0,07]	
Stadium III	779 -4,33 (0,53)	708 -6,06 (0,55)	Differenz	1,73	[0,22; 3,23]	0,024
			Hedges' g	0,12	[0,02; 0,22]	
Art des NSAI						
Interaktionstest	p = 0,043					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
Letrozol	847 -5,03 (0,51)	822 -4,71 (0,51)	Differenz	-0,32	[-1,73; 1,10]	0,658
			Hedges' g	-0,02	[-0,12; 0,07]	
Anastrozol	475 -3,63 (0,66)	435 -5,73 (0,70)	Differenz	2,09	[0,20; 3,98]	0,030
			Hedges' g	0,14	[0,01; 0,27]	

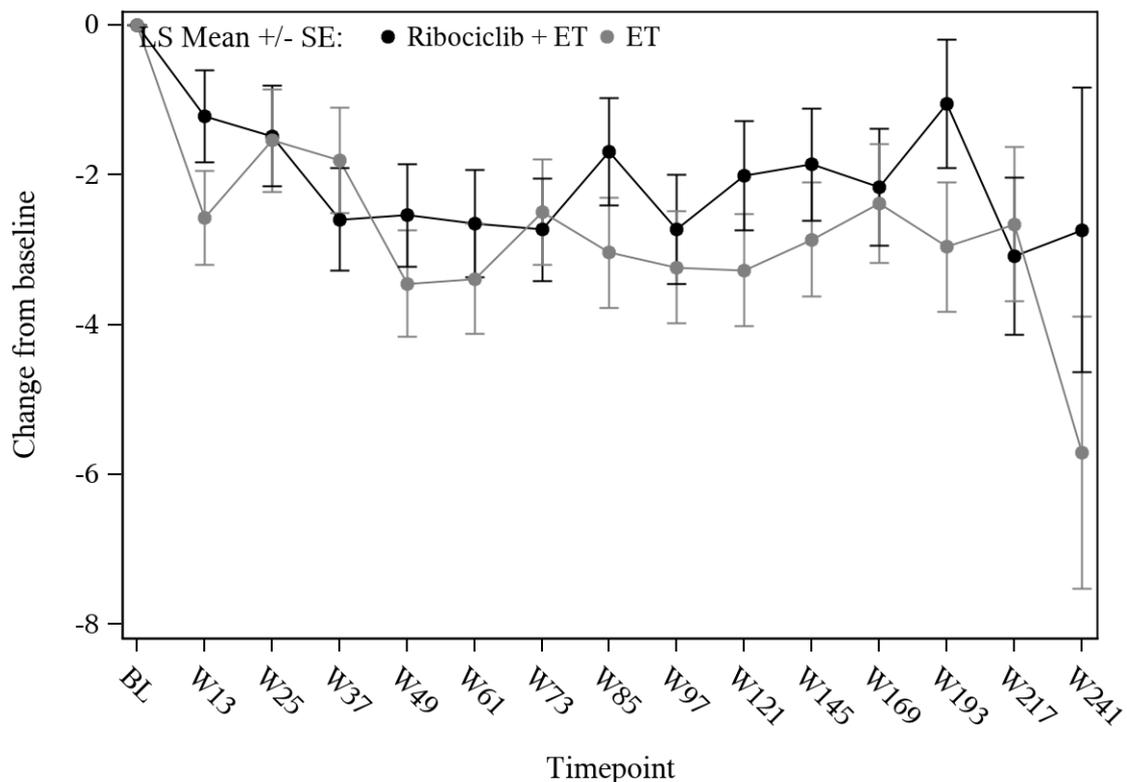
Behandlungsgruppen			Vergleich			
	Ribociclib + ET (N = 1.424)	ET (N = 1.420)	Parameter	Schätzer	[95%-KI]	p-Wert
Vorherige neoadjuvante Chemotherapie						
Interaktionstest	p = 0,049					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
Ja	499 -3,53 (0,68)	451 -5,69 (0,71)	Differenz	2,17	[0,24; 4,10]	0,028
			Hedges' g	0,14	[0,02; 0,27]	
Nein	823 -5,10 (0,49)	809 -4,89 (0,50)	Differenz	-0,21	[-1,58; 1,16]	0,766
			Hedges' g	-0,01	[-0,11; 0,08]	
Vorherige Mastektomie						
Interaktionstest	p = 0,043					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
Ja	808 -4,34 (0,54)	777 -5,83 (0,55)	Differenz	1,49	[-0,02; 3,01]	0,054
			Hedges' g	0,10	[-0,00; 0,20]	
Nein	514 -4,88 (0,59)	483 -3,93 (0,60)	Differenz	-0,95	[-2,60; 0,70]	0,260
			Hedges' g	-0,07	[-0,20; 0,05]	
QLQ-C30 – Soziale Funktion						
Ki67-Status aus dem Operationspräparat						
Interaktionstest	p = 0,013					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
Ki67 ≤ 20	619 -0,68 (0,61)	590 0,99 (0,62)	Differenz	-1,67	[-3,38; 0,05]	0,056
			Hedges' g	-0,11	[-0,22; 0,00]	
Ki67 > 20	466 0,62 (0,73)	474 -1,08 (0,73)	Differenz	1,70	[-0,33; 3,73]	0,101
			Hedges' g	0,11	[-0,02; 0,24]	

Behandlungsgruppen		Vergleich			
Ribociclib + ET (N = 1.424)	ET (N = 1.420)	Parameter	Schätzer	[95%-KI]	p-Wert

AJCC: American Joint Committee on Cancer; ET: endokrine Therapie (Anastrozol/Letrozol); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N': Anzahl der Patientinnen in der Analyse; N: Anzahl der Patientinnen gesamt; NSAI: nichtsteroidale Aromatasehemmer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; SE: Standardfehler (standard error)

Analysemethode für Interaktionstest:
 p-Wert aus einem gemischten linearen Modell (MMRM) mit unstrukturierter Kovarianzmatrix:
 Veränderung gegenüber Baseline = Behandlung + Visite + Behandlung * Visite + Subgruppenfaktor + Behandlung * Subgruppenfaktor + Subgruppenfaktor * Visite + Behandlung * Subgruppenfaktor * Visite + Baselinewert

Analysemethoden für die Analyse innerhalb der Subgruppen:
 Adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert und Gesamteffekt ermittelt anhand eines MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix:
 Veränderung gegenüber Baseline = Behandlung + Visite + Behandlung * Visite + Baseline-Wert



Ribociclib + ET	598	570	540	549	537	528	528	515	510	489	474	400	322	197	33
ET	578	549	523	512	508	503	497	487	477	471	462	383	321	214	37

Abbildung 201: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität)" aus RCT mit dem zu bewertenden

Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Altersgruppe 2 bei Randomisierung: < Median)

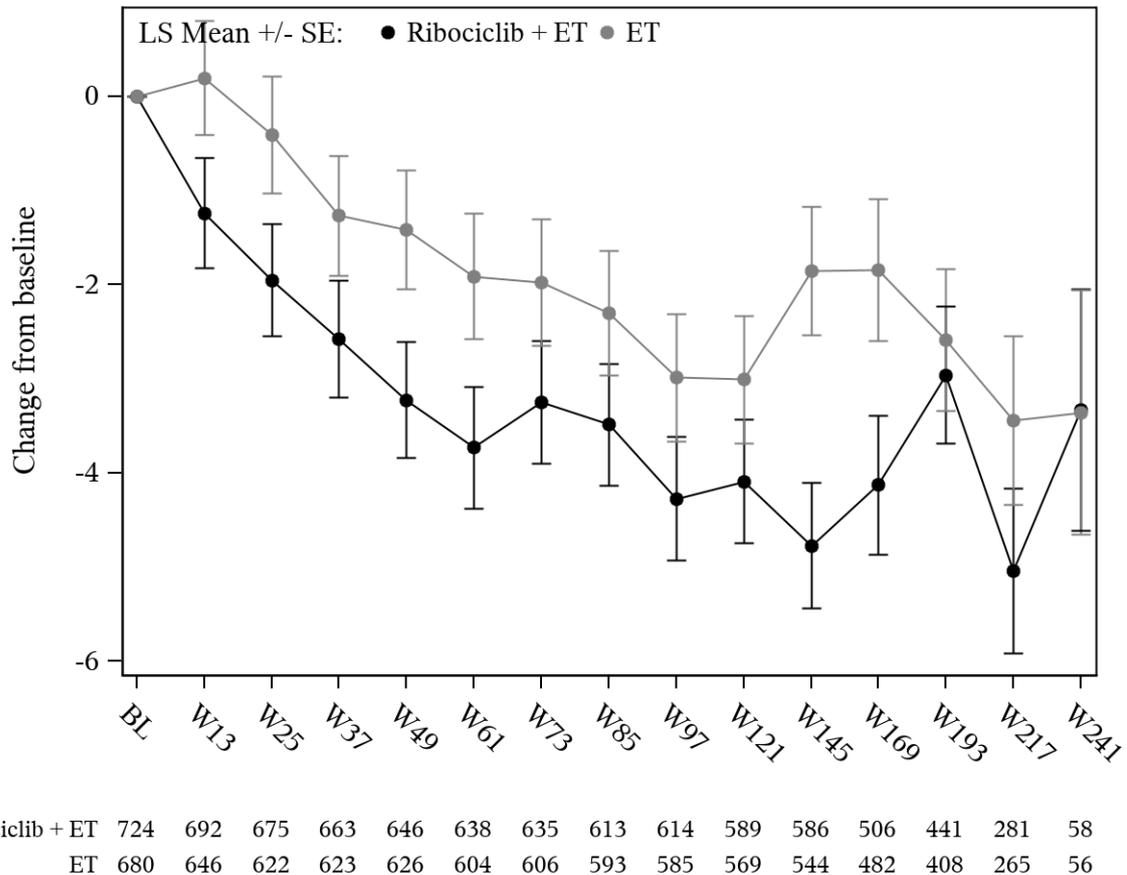
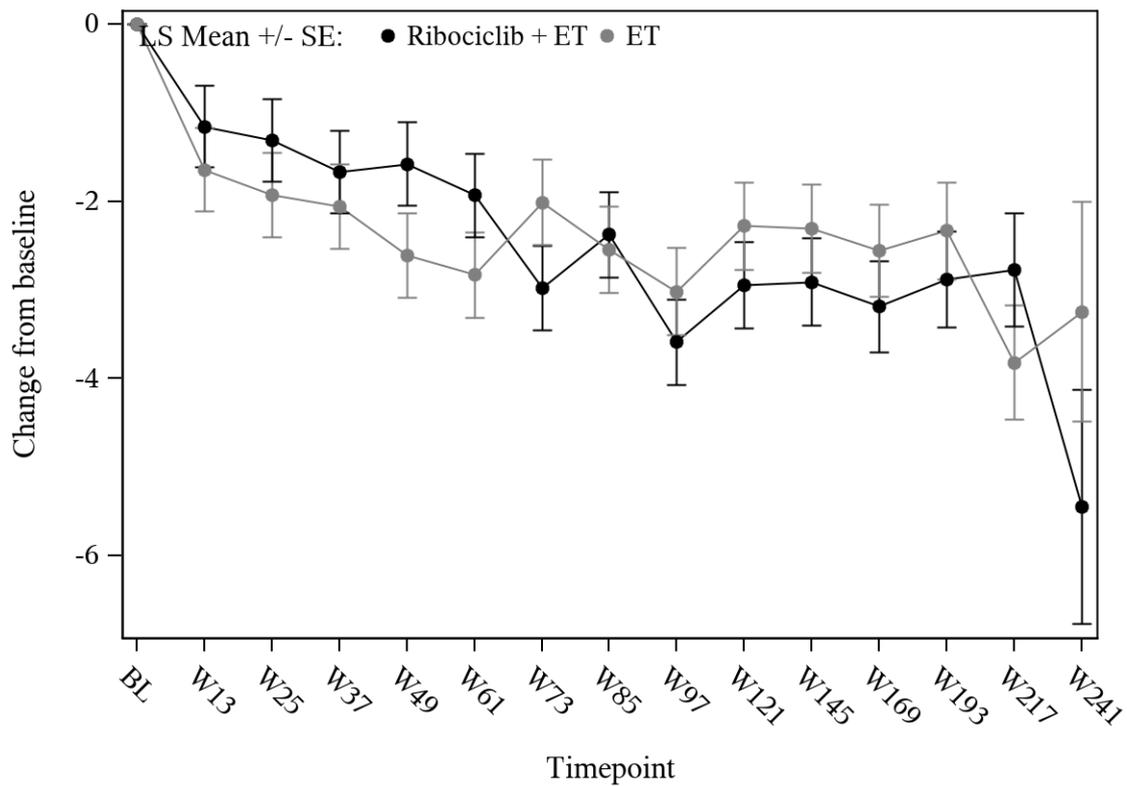
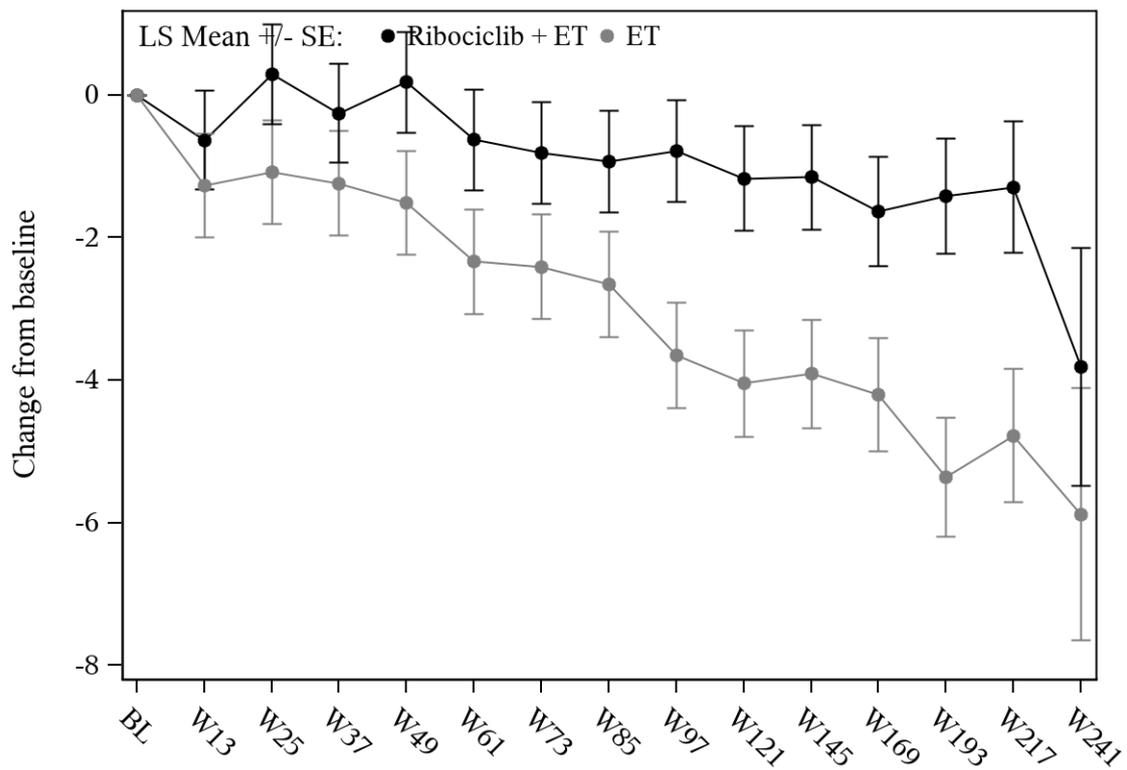


Abbildung 202: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Altersgruppe 2 bei Randomisierung: ≥ Median)



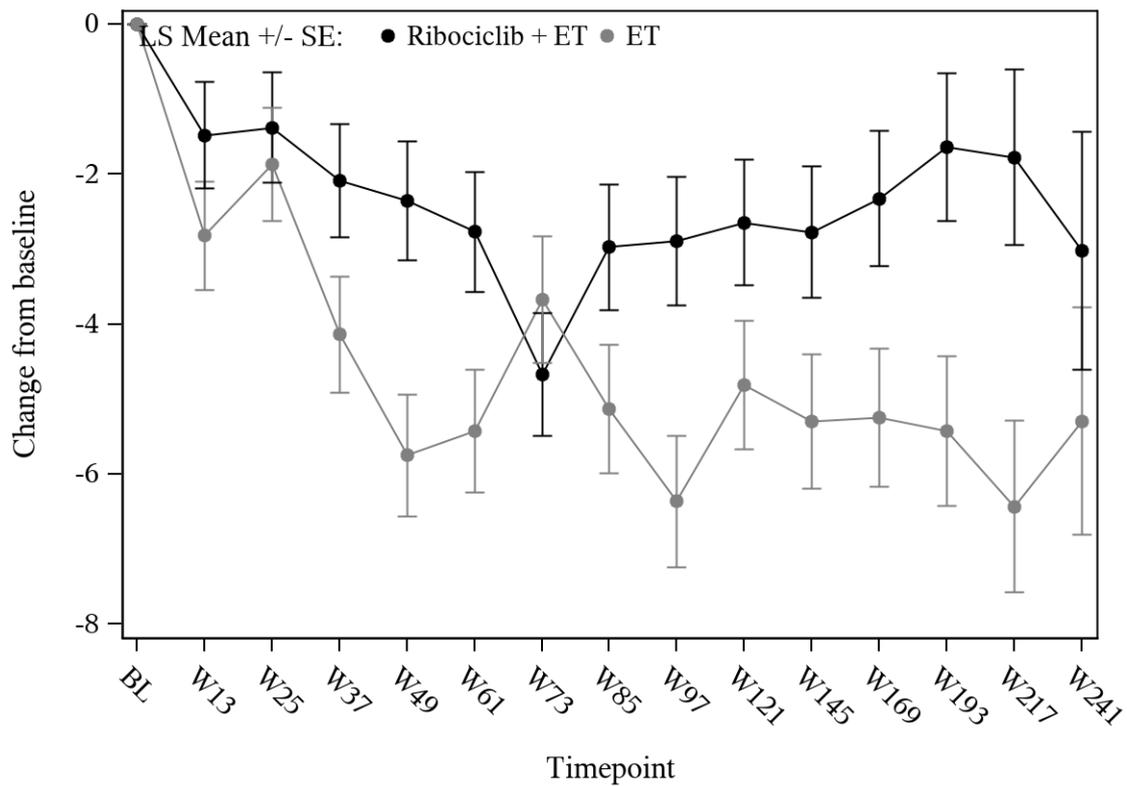
Ribociclib + ET	893	856	819	816	806	794	791	763	757	735	723	621	516	311	55
ET	867	824	790	788	778	759	748	741	724	714	696	596	506	314	64

Abbildung 203: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – körperliche Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige endokrine Therapie: Ja)



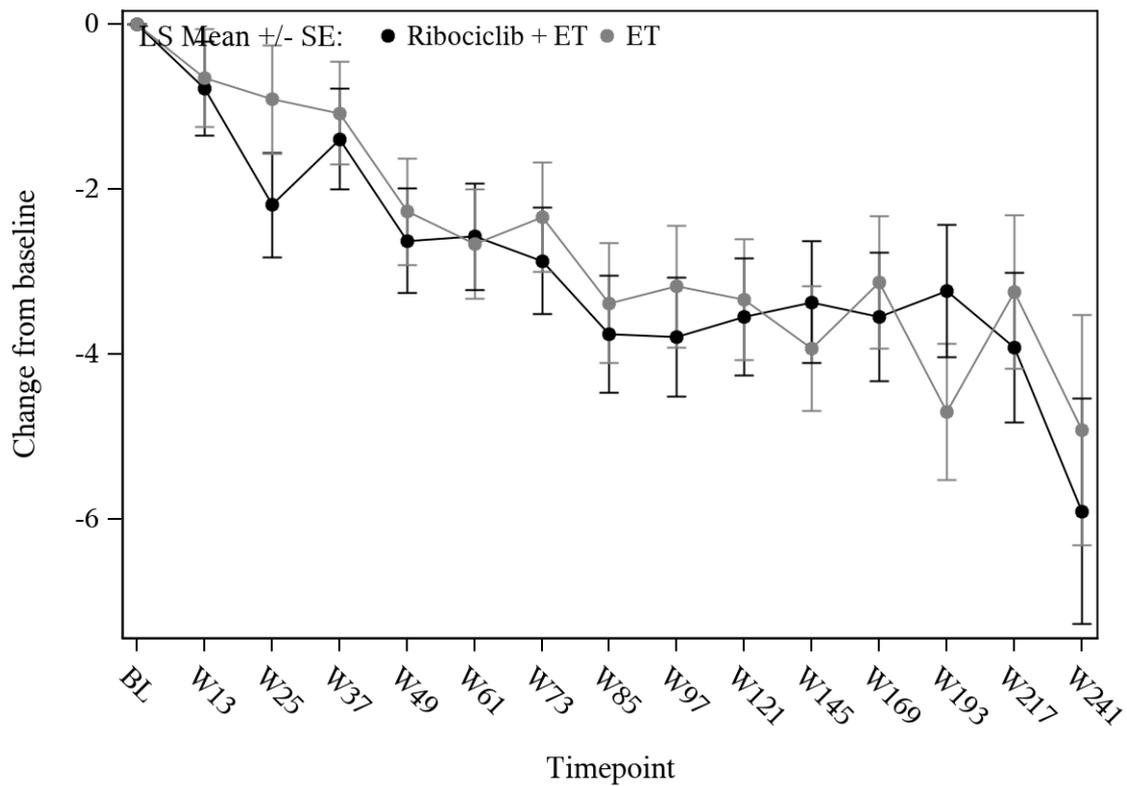
Ribociclib + ET	433	414	398	397	381	380	376	365	370	345	344	287	250	167	36
ET	397	377	365	356	367	355	357	347	345	331	317	276	230	166	32

Abbildung 204: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – körperliche Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige endokrine Therapie: Nein)



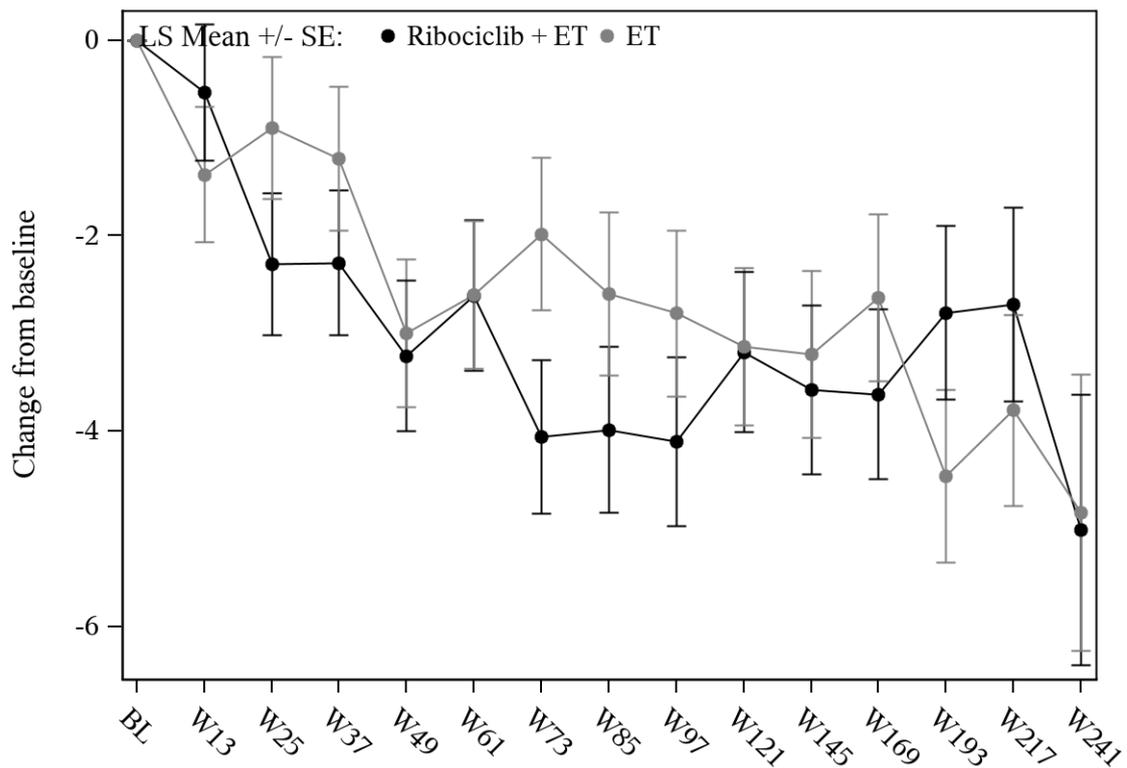
Ribociclib + ET	598	570	540	549	537	529	529	515	510	489	475	400	322	196	33
ET	578	548	524	512	508	503	497	487	477	471	462	384	321	214	38

Abbildung 205: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – emotionale Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Altersgruppe 2 bei Randomisierung: < Median)



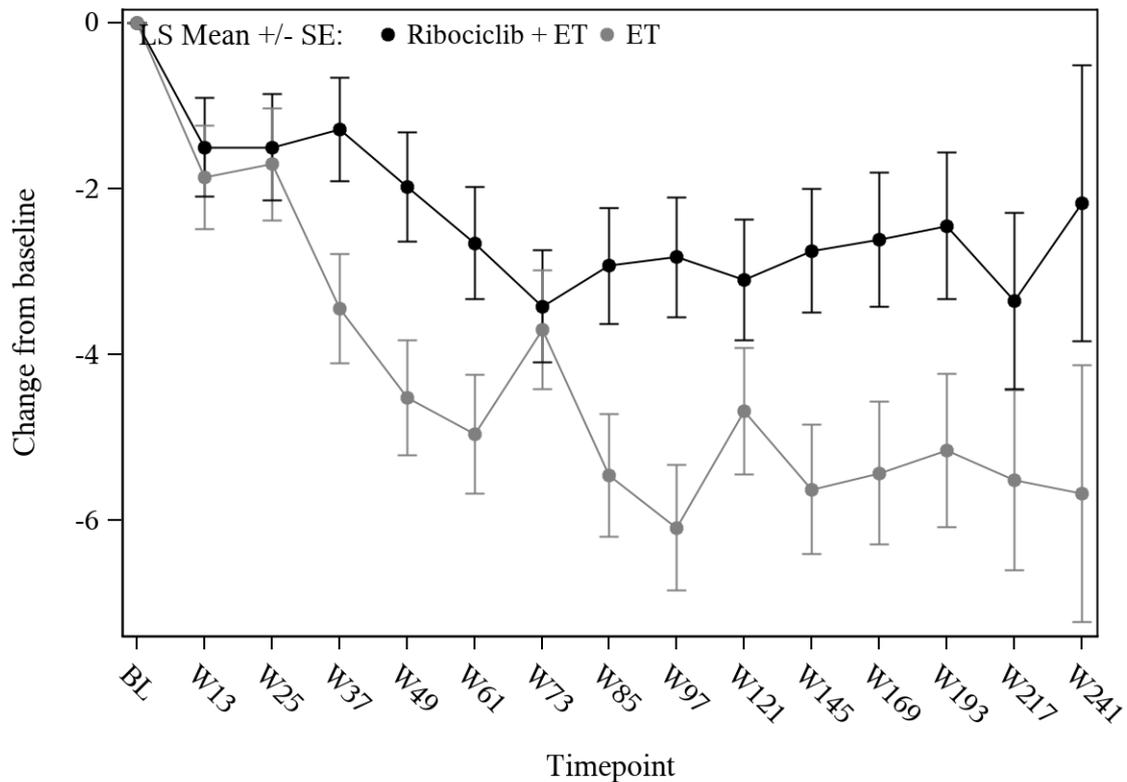
Ribociclib + ET	725	694	677	665	647	640	637	615	616	592	588	507	442	282	58
ET	681	647	623	626	628	607	607	594	585	569	547	483	409	266	56

Abbildung 206: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – emotionale Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Altersgruppe 2 bei Randomisierung: \geq Median)



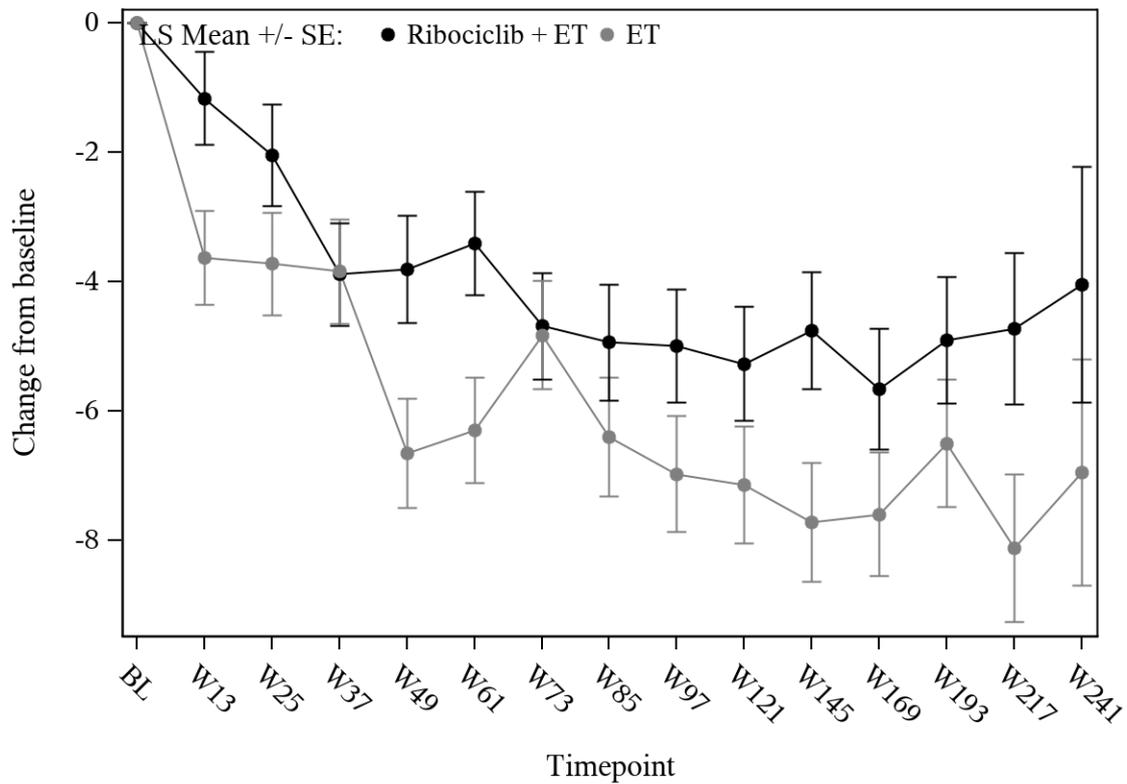
Ribociclib + ET	542	520	508	500	495	477	484	473	474	461	456	425	433	284	61
ET	551	522	505	504	511	496	492	490	484	476	463	445	432	293	57

Abbildung 207: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – emotionale Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation: Stadium I/II)



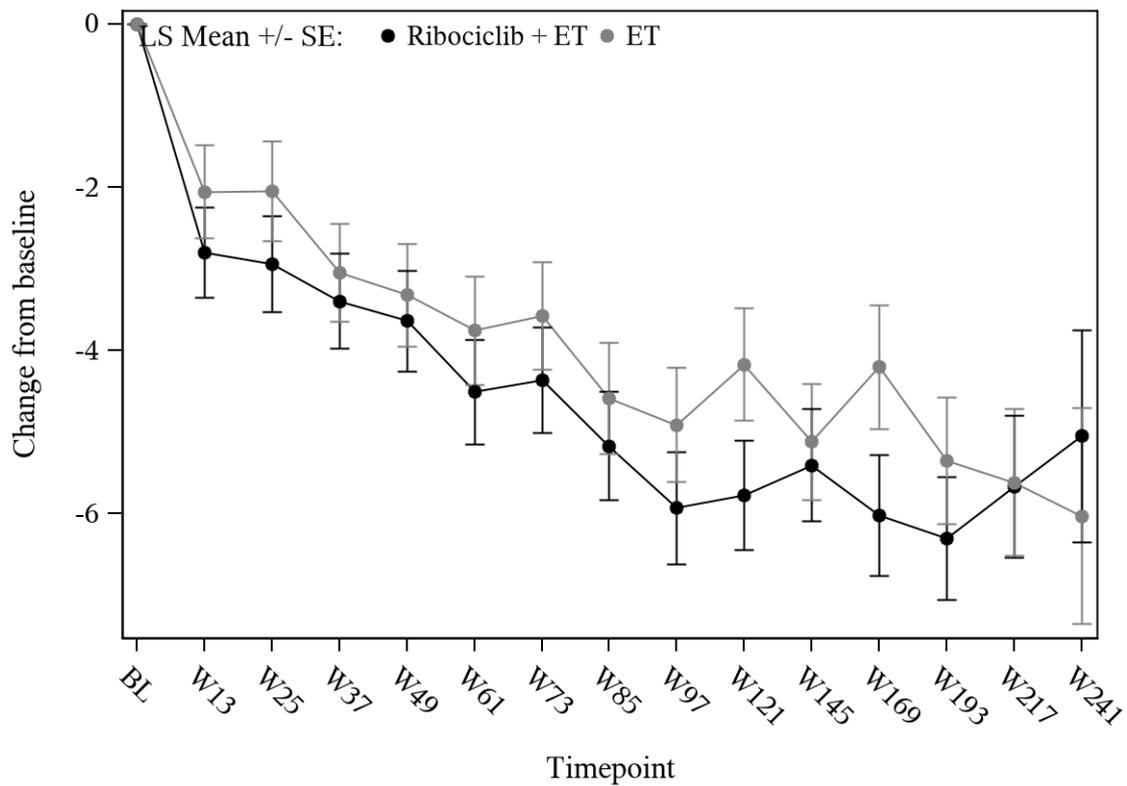
Ribociclib + ET	780	743	708	714	689	692	682	657	652	620	607	482	331	194	30
ET	708	673	642	634	625	614	612	591	578	564	546	422	298	187	37

Abbildung 208: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – emotionale Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation: Stadium III)



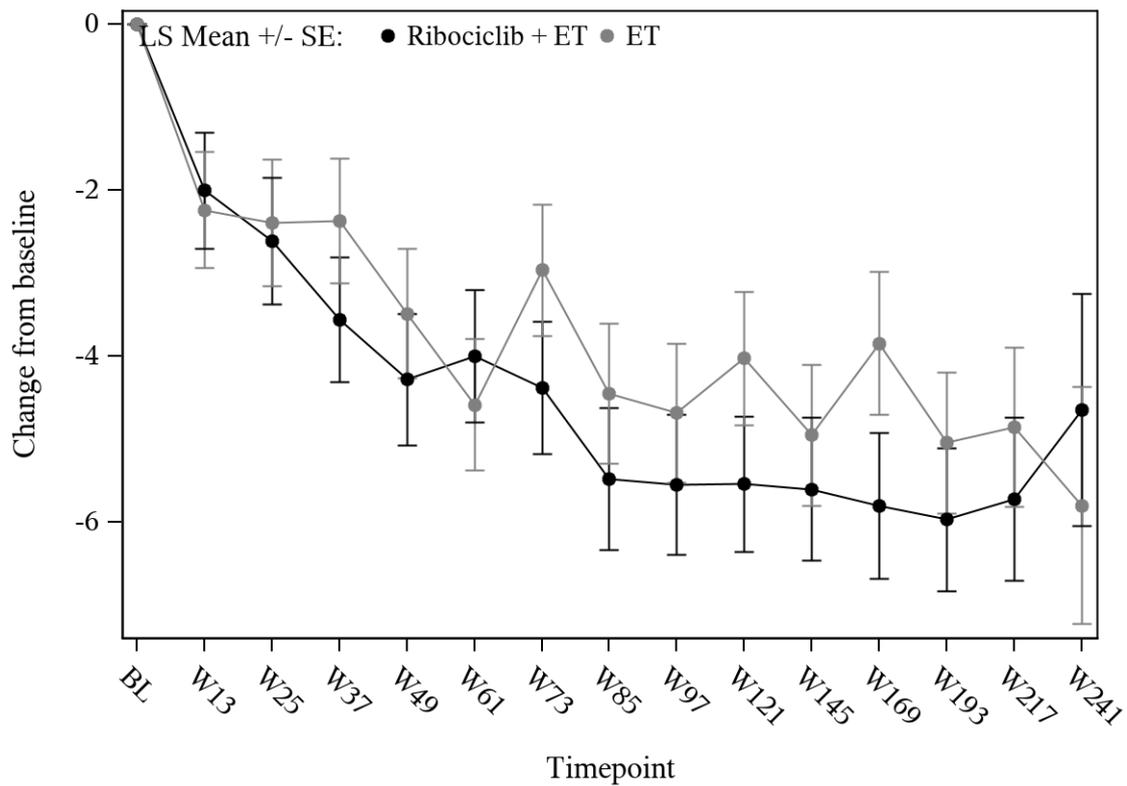
Ribociclib + ET	598	570	540	549	537	529	529	515	510	489	475	400	322	196	33
ET	579	549	525	513	509	504	498	488	478	472	463	385	322	215	38

Abbildung 209: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – kognitive Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Altersgruppe 2 bei Randomisierung: < Median)



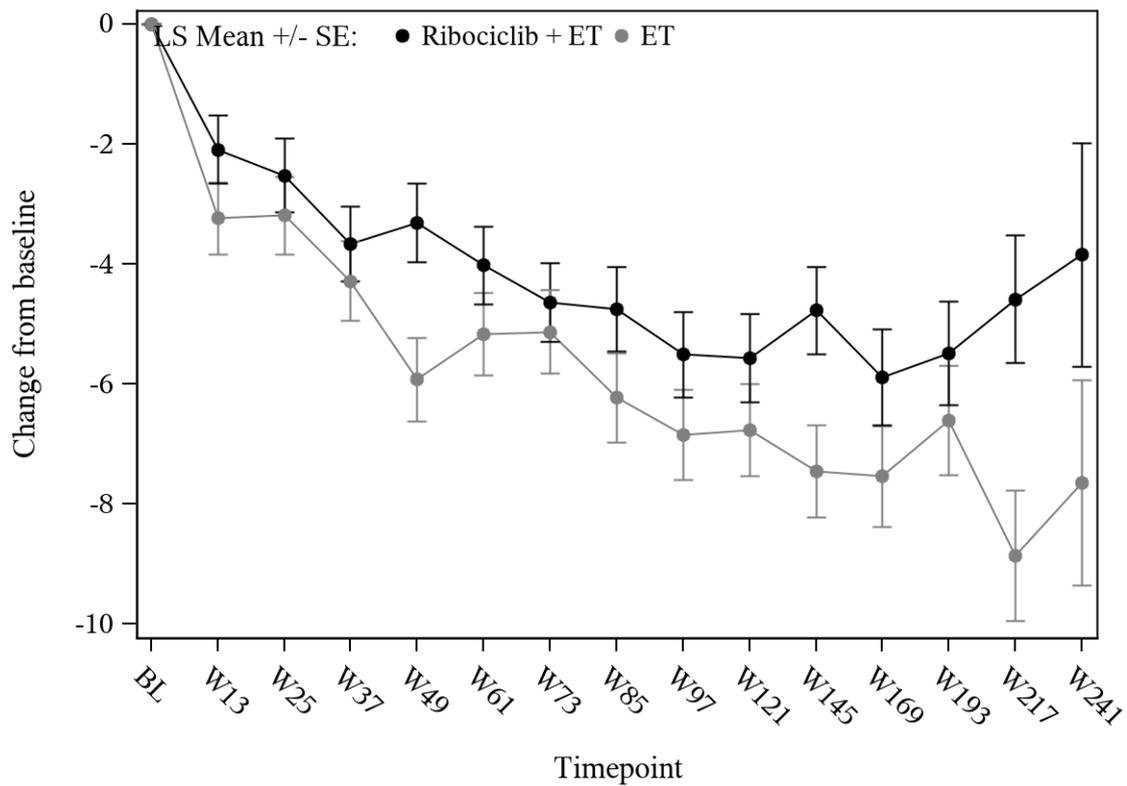
Ribociclib + ET	724	693	676	664	646	639	636	614	615	591	587	506	442	282	58
ET	681	647	623	626	628	607	607	593	586	570	547	484	409	266	56

Abbildung 210: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – kognitive Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Altersgruppe 2 bei Randomisierung: \geq Median)



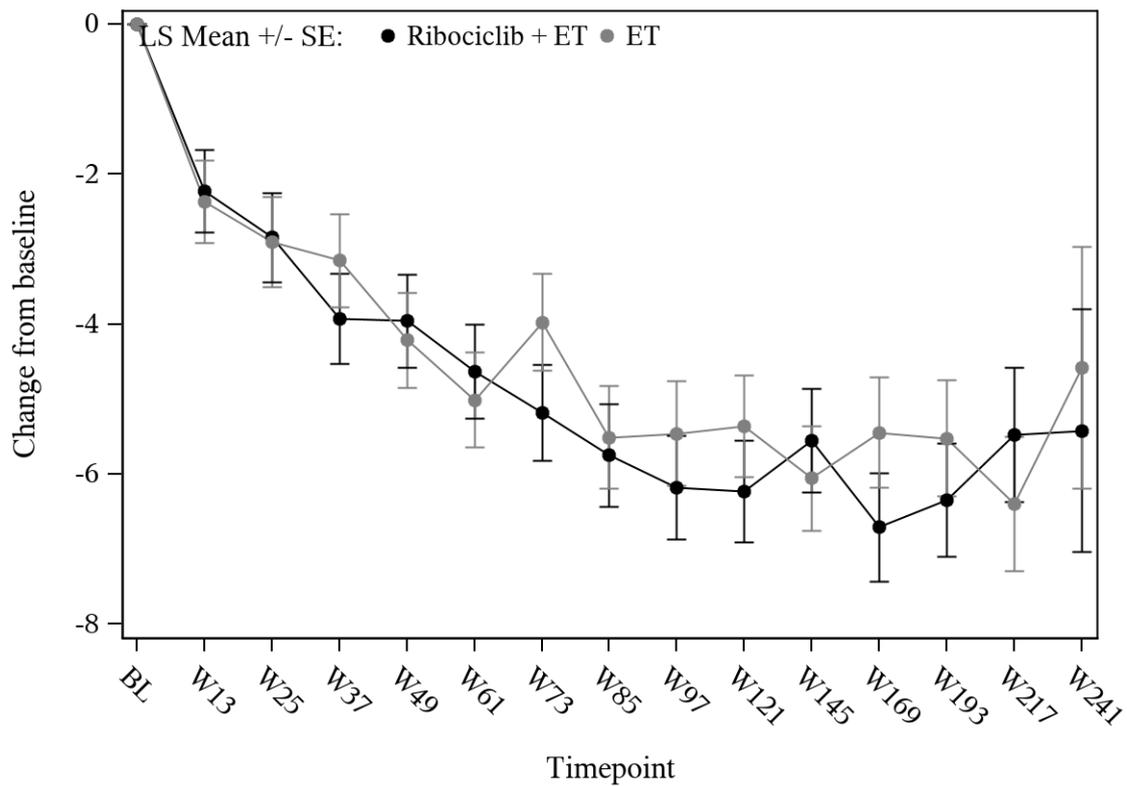
Ribociclib + ET	542	520	508	500	495	477	484	473	474	461	456	425	433	284	61
ET	552	523	506	505	512	497	493	491	485	477	464	446	433	294	57

Abbildung 211: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – kognitive Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation: Stadium I/II)



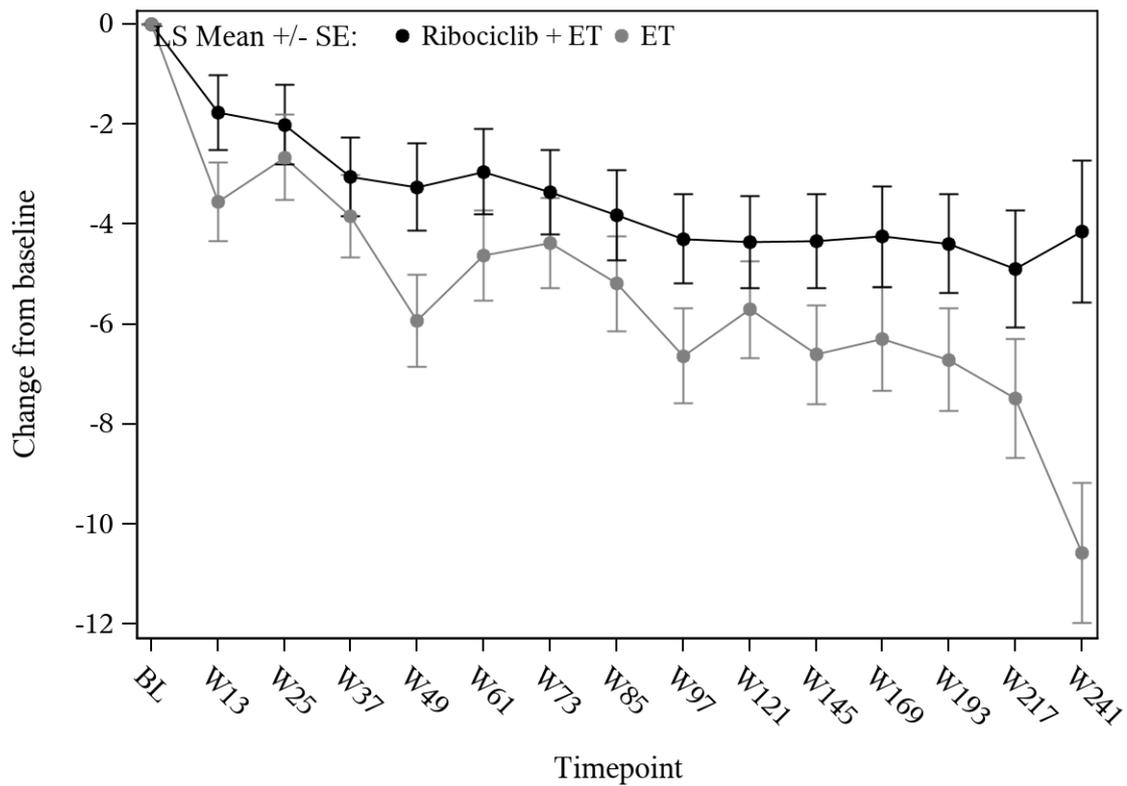
Ribociclib + ET	779	742	707	713	688	691	681	656	651	619	606	481	331	194	30
ET	708	673	642	634	625	614	612	590	579	565	546	423	298	187	37

Abbildung 212: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – kognitive Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation: Stadium III)



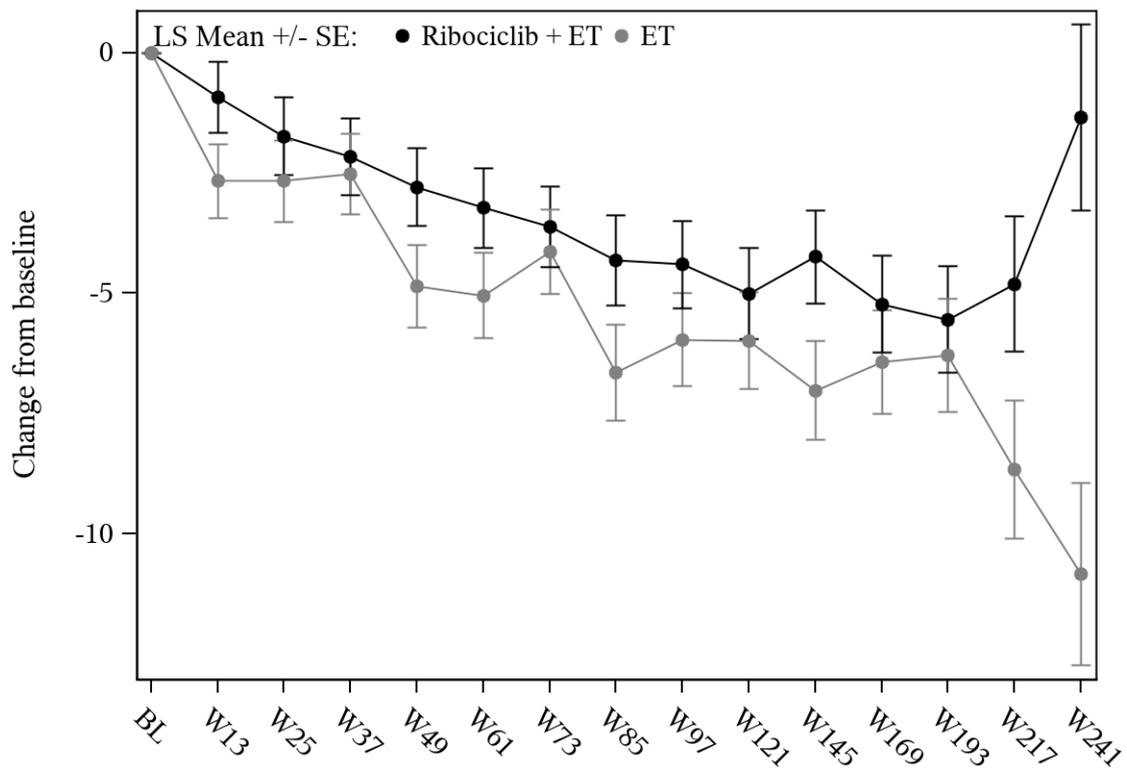
Ribociclib + ET	847	804	772	778	756	751	746	726	723	709	694	607	509	313	51
ET	822	784	759	737	749	739	741	720	717	703	679	581	486	311	52

Abbildung 213: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – kognitive Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Art des NSAI: Letrozol)



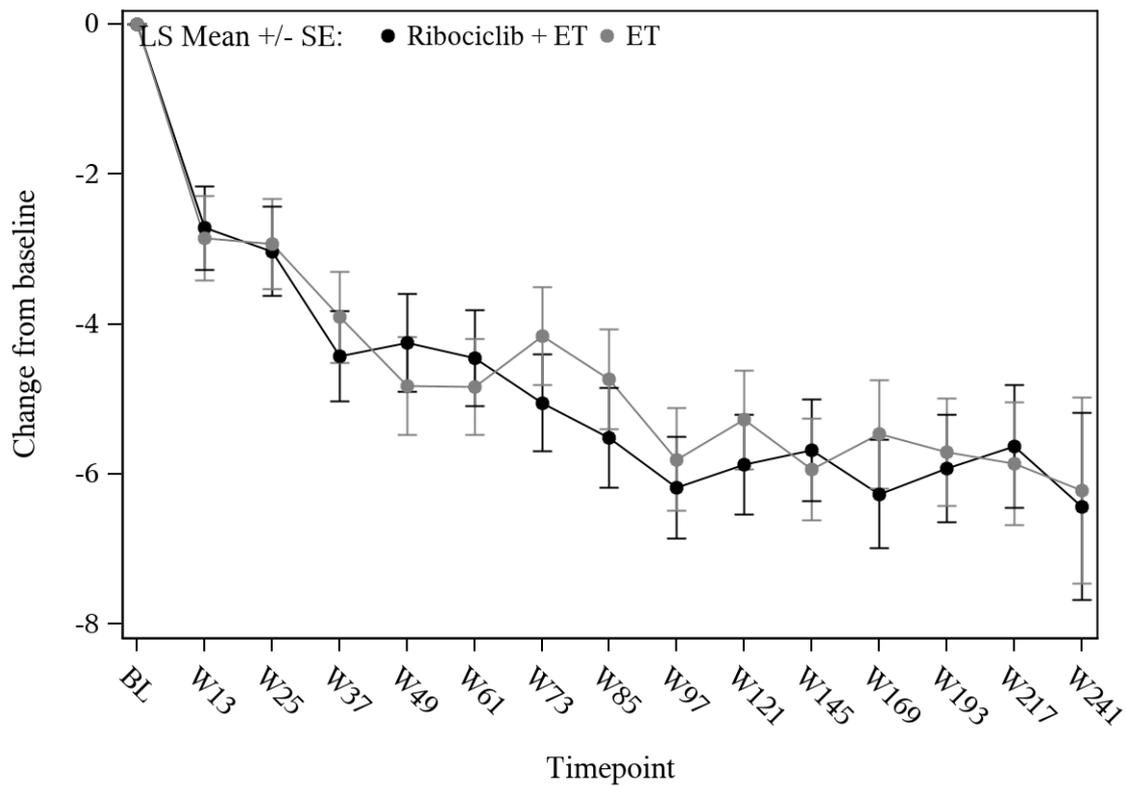
Ribociclib + ET	475	459	444	435	427	417	419	403	402	371	368	299	255	165	40
ET	435	411	388	401	388	370	364	361	346	339	330	288	245	170	42

Abbildung 214: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – kognitive Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Art des NSAI: Anastrozol)



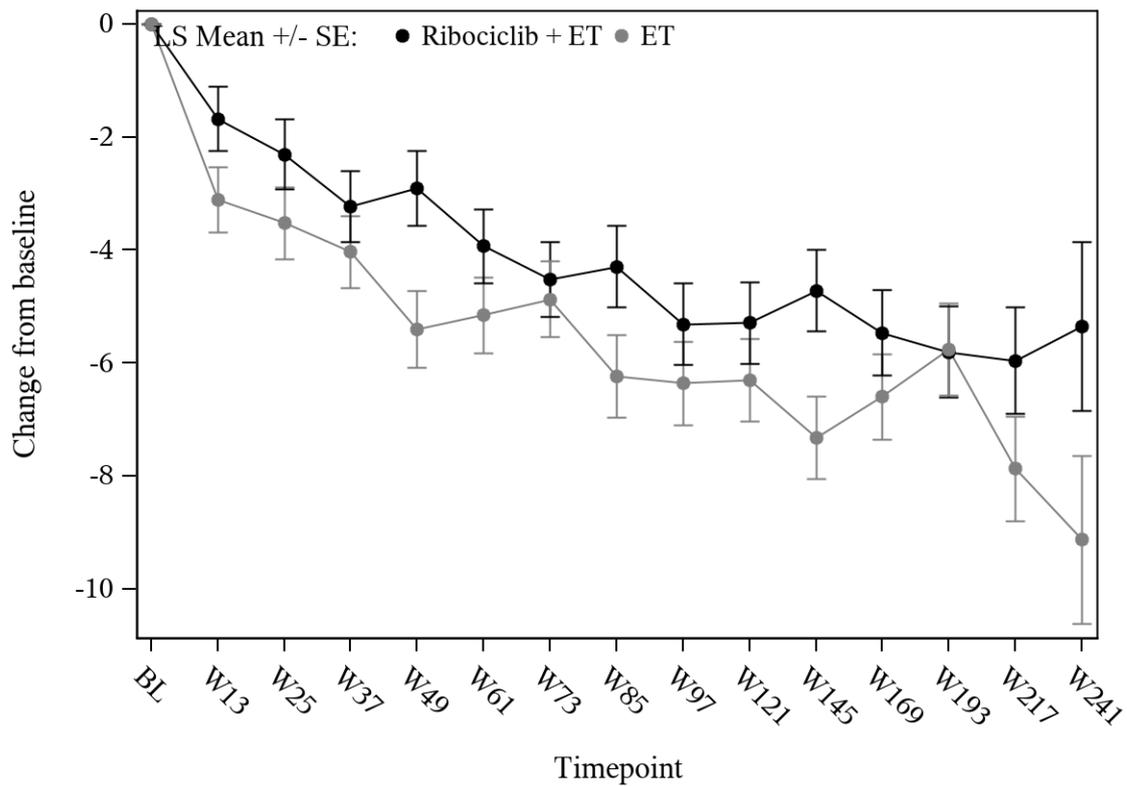
Ribociclib + ET	499	475	463	450	448	440	436	425	420	400	391	311	240	139	24
ET	451	432	411	396	394	387	385	373	362	352	345	272	215	138	25

Abbildung 215: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – kognitive Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe vorherige neoadjuvante Chemotherapie: Ja)



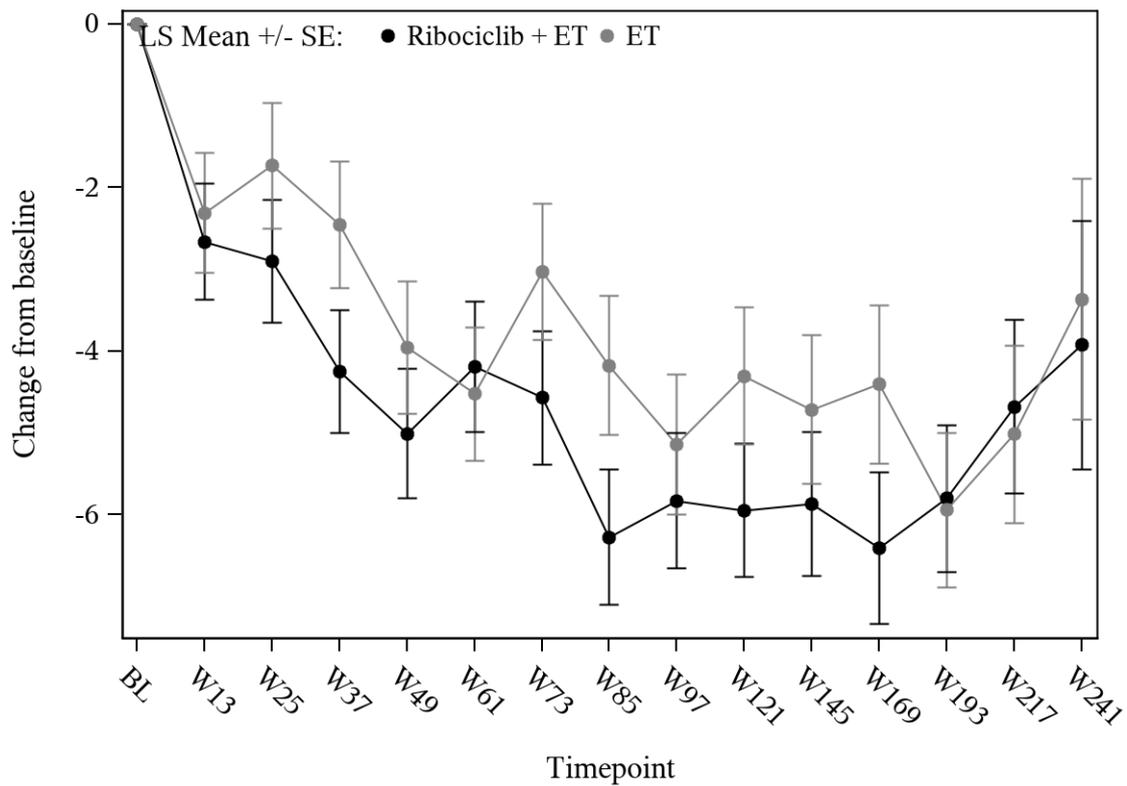
Ribociclib + ET	823	788	753	763	735	728	729	704	705	680	671	595	524	339	67
ET	809	764	737	743	743	724	720	708	702	690	665	597	516	343	69

Abbildung 216: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – kognitive Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe vorherige neoadjuvante Chemotherapie: Nein)



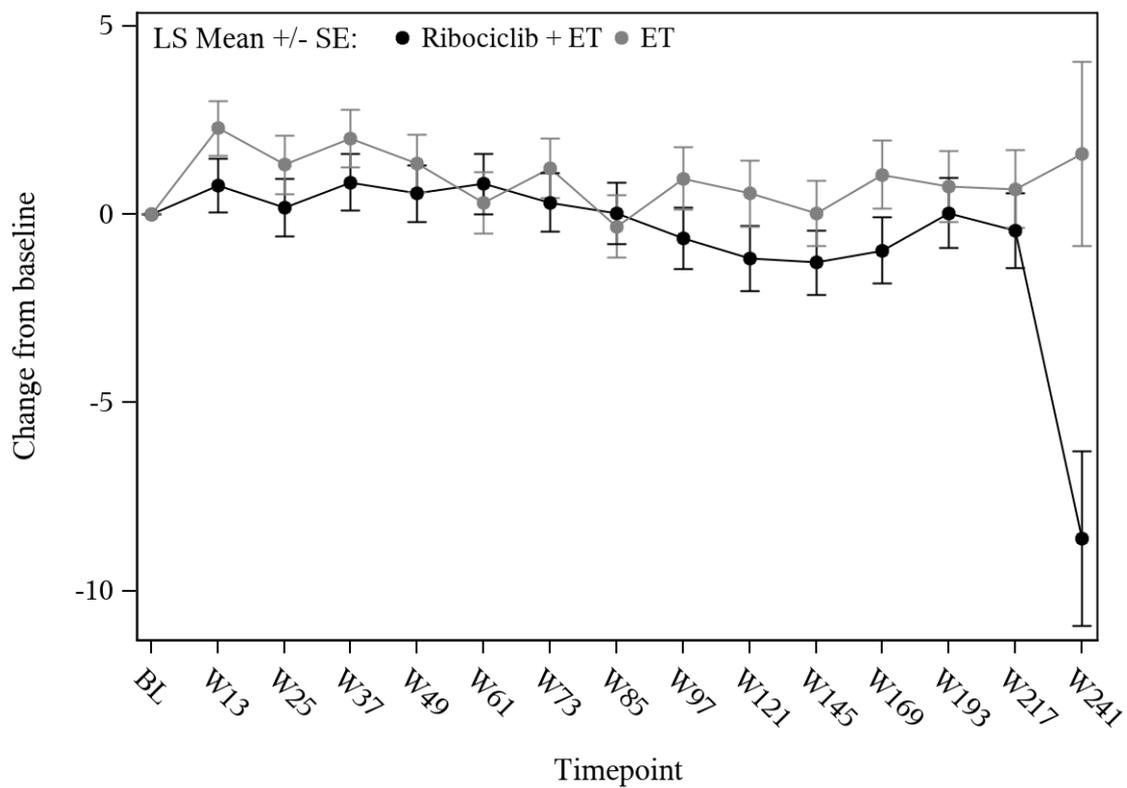
Ribociclib + ET	808	769	761	742	728	725	716	683	681	648	633	519	413	271	57
ET	777	742	704	704	700	686	680	667	655	639	622	519	421	285	57

Abbildung 217: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – kognitive Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige Mastektomie: Ja)



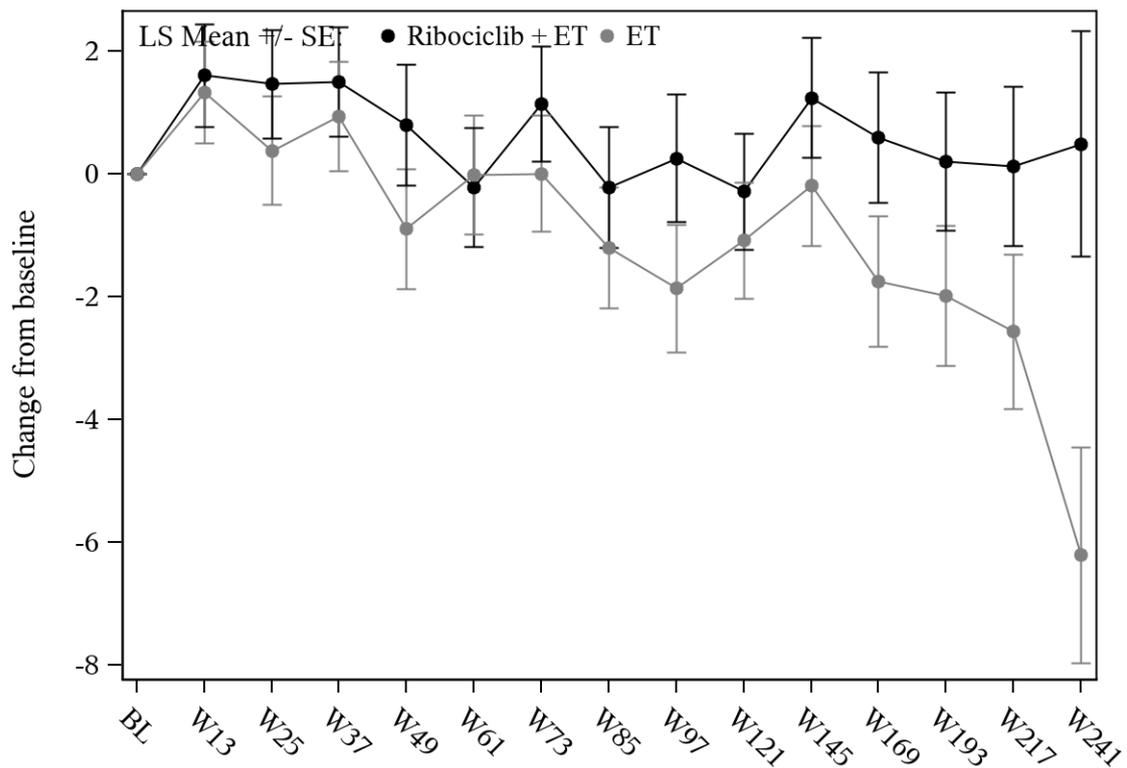
Ribociclib + ET	514	494	455	471	455	443	449	446	444	432	429	387	351	207	34
ET	483	454	444	435	437	425	425	414	409	403	388	350	310	196	37

Abbildung 218: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – kognitive Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige Mastektomie: Nein)



Ribociclib + ET	619	597	568	568	549	548	538	531	533	515	506	438	352	217	39
ET	590	561	538	535	536	530	523	513	507	499	483	412	343	210	35

Abbildung 219: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – soziale Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Ki67-Status aus dem Operationspräparat: Ki67 ≤ 20)



Ribociclib + ET	466	449	441	433	424	421	419	405	400	388	377	326	293	169	33
ET	474	455	438	429	423	416	416	405	398	386	374	325	284	189	38

Abbildung 220: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – soziale Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Ki67-Status aus dem Operationspräparat: Ki67 > 20)

Für die Subpopulation der **prämenopausalen Frauen** ergaben sich nachfolgende signifikante Interaktionstests für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) – Veränderung zur Baseline“:

Tabelle 4-109: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) – Veränderung zur Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen)

NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich			
	Ribociclib + ET (N = 1.115)	ET (N = 1.123)	Parameter	Schätzer	[95%-KI]	p-Wert
QLQ-C30 - allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität						
Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation						
Interaktionstest	p = 0,040					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
Stadium I/II	394 -2,39 (0,65)	399 -2,73 (0,65)	Differenz	0,34	[-1,47; 2,14]	0,716
			Hedges' g	0,03	[-0,11; 0,17]	
Stadium III	662 -4,02 (0,52)	604 -2,12 (0,55)	Differenz	-1,90	[-3,39; -0,42]	0,012
			Hedges' g	-0,14	[-0,25; -0,03]	
Anatomische Stadien						
Interaktionstest	p = 0,004					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
IA/IB/IIA	164 0,87 (0,94)	189 -2,45 (0,90)	Differenz	3,32	[0,77; 5,88]	0,011
			Hedges' g	0,27	[0,06; 0,48]	
IIB	230 -4,41 (0,85)	210 -2,80 (0,88)	Differenz	-1,61	[-4,02; 0,79]	0,188
			Hedges' g	-0,13	[-0,31; 0,06]	
IIIA	433 -4,80 (0,64)	366 -2,34 (0,69)	Differenz	-2,47	[-4,32; -0,61]	0,009
			Hedges' g	-0,19	[-0,32; -0,05]	
IIIB	62 -2,90 (1,68)	52 -5,26 (1,86)	Differenz	2,36	[-2,67; 7,40]	0,354
			Hedges' g	0,18	[-0,19; 0,54]	
IIIC	167 -3,02 (1,00)	186 -1,03 (0,95)	Differenz	-1,99	[-4,71; 0,73]	0,151
			Hedges' g	-0,15	[-0,36; 0,06]	

NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich			
	Ribociclib + ET (N = 1.115)	ET (N = 1.123)	Parameter	Schätzer	[95%-KI]	p-Wert
Nodalstatus						
Interaktionstest	p = 0,011					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
N0	84 -0,29 (1,33)	110 -2,27 (1,19)	Differenz	1,98	[-1,53; 5,50]	0,267
			Hedges' g	0,16	[-0,12; 0,45]	
N1-N3	972 -3,76 (0,42)	890 -2,34 (0,44)	Differenz	-1,43	[-2,61; -0,24]	0,018
			Hedges' g	-0,11	[-0,20; -0,02]	
Vorherige Mastektomie						
Interaktionstest	p = 0,003					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
Ja	734 -3,73 (0,48)	698 -1,45 (0,50)	Differenz	-2,28	[-3,64; -0,92]	0,001
			Hedges' g	-0,17	[-0,28; -0,07]	
Nein	322 -2,93 (0,74)	305 -4,46 (0,77)	Differenz	1,53	[-0,57; 3,63]	0,152
			Hedges' g	0,11	[-0,04; 0,27]	
QLQ-C30 - Körperliche Funktion						
Region						
Interaktionstest	p = 0,028					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
NA/WE/O	600 -2,45 (0,42)	576 -0,62 (0,43)	Differenz	-1,83	[-3,02; -0,64]	0,003
			Hedges' g	-0,18	[-0,29; -0,06]	
ROW	460 -0,26 (0,46)	427 -0,08 (0,48)	Differenz	-0,18	[-1,47; 1,12]	0,789
			Hedges' g	-0,02	[-0,15; 0,11]	
Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation						
Interaktionstest	p = 0,011					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
Stadium I/II	395 -1,00 (0,51)	397 -1,24 (0,52)	Differenz	0,23	[-1,20; 1,66]	0,749
			Hedges' g	0,02	[-0,12; 0,16]	
Stadium III	665 -1,93 (0,43)	606 0,36 (0,46)	Differenz	-2,29	[-3,52; -1,06]	< 0,001
			Hedges' g	-0,20	[-0,32; -0,09]	

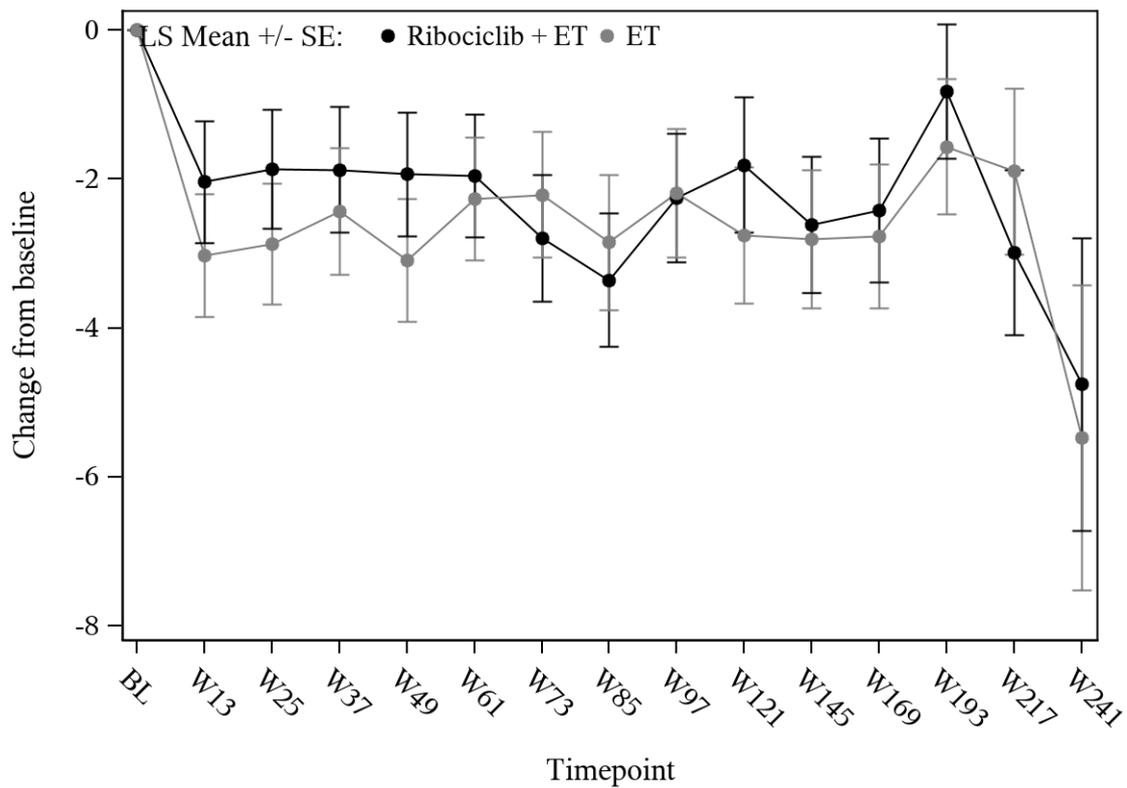
NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich			
	Ribociclib + ET (N = 1.115)	ET (N = 1.123)	Parameter	Schätzer	[95%-KI]	p-Wert
QLQ-C30 - Rollenfunktion						
Region						
Interaktionstest	p = 0,030					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
NA/WE/O	599 -4,16 (0,72)	577 -1,06 (0,73)	Differenz	-3,10	[-5,11; -1,09]	0,003
			Hedges' g	-0,18	[-0,29; -0,06]	
ROW	460 -1,22 (0,67)	427 -1,26 (0,70)	Differenz	0,04	[-1,87; 1,94]	0,971
			Hedges' g	0,00	[-0,13; 0,13]	
Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation						
Interaktionstest	p < 0,001					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
Stadium I/II	394 -0,80 (0,83)	399 -3,32 (0,83)	Differenz	2,52	[0,23; 4,81]	0,031
			Hedges' g	0,15	[0,01; 0,29]	
Stadium III	665 -4,14 (0,63)	605 0,23 (0,67)	Differenz	-4,37	[-6,17; -2,57]	< 0,001
			Hedges' g	-0,27	[-0,38; -0,16]	
Anatomische Stadien						
Interaktionstest	p < 0,001					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
IA/IB/IIA	163 2,35 (0,89)	189 -0,87 (0,86)	Differenz	3,22	[0,78; 5,66]	0,010
			Hedges' g	0,28	[0,07; 0,49]	
IIB	231 -2,49 (0,83)	210 -5,07 (0,86)	Differenz	2,58	[0,22; 4,94]	0,033
			Hedges' g	0,20	[0,02; 0,39]	
IIIA	433 -4,62 (0,59)	368 -0,48 (0,64)	Differenz	-4,14	[-5,84; -2,45]	< 0,001
			Hedges' g	-0,34	[-0,48; -0,20]	
IIIB	63 0,01 (1,75)	52 2,68 (1,97)	Differenz	-2,67	[-7,90; 2,57]	0,315
			Hedges' g	-0,19	[-0,56; 0,18]	
IIIC	169 -4,00 (0,95)	185 -0,09 (0,91)	Differenz	-3,91	[-6,50; -1,31]	0,003
			Hedges' g	-0,31	[-0,52; -0,11]	

NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich			
	Ribociclib + ET (N = 1.115)	ET (N = 1.123)	Parameter	Schätzer	[95%-KI]	p-Wert
Art des NSAI						
Interaktionstest	p = 0,029					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
Letrozol	775 -2,12 (0,58)	721 -1,52 (0,61)	Differenz	-0,59	[-2,24; 1,05]	0,480
			Hedges' g	-0,04	[-0,14; 0,06]	
Anastrozol	284 -5,19 (0,98)	281 -0,78 (0,99)	Differenz	-4,41	[-7,13; -1,68]	0,002
			Hedges' g	-0,27	[-0,43; -0,10]	
Vorherige Mastektomie						
Interaktionstest	p = 0,034					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
Ja	737 -3,14 (0,60)	699 -0,43 (0,62)	Differenz	-2,72	[-4,40; -1,03]	0,002
			Hedges' g	-0,17	[-0,27; -0,06]	
Nein	322 -2,70 (0,89)	305 -2,95 (0,93)	Differenz	0,26	[-2,27; 2,78]	0,842
			Hedges' g	0,02	[-0,14; 0,17]	
QLQ-C30 - Emotionale Funktion						
Region						
Interaktionstest	p = 0,012					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
NA/WE/O	596 -7,47 (0,72)	576 -5,27 (0,74)	Differenz	-2,20	[-4,23; -0,18]	0,033
			Hedges' g	-0,12	[-0,24; -0,01]	
ROW	460 -4,05 (0,70)	427 -5,67 (0,73)	Differenz	1,62	[-0,37; 3,61]	0,110
			Hedges' g	0,11	[-0,02; 0,24]	
Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation						
Interaktionstest	p = 0,005					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
Stadium I/II	393 n.b.	399 n.b.	Differenz	n.b.	[n.b.]	n.b.
			Hedges' g	n.b.	[n.b.]	
Stadium III	663 n.b.	604 n.b.	Differenz	n.b.	[n.b.]	n.b.
			Hedges' g	n.b.	[n.b.]	

NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich			
	Ribociclib + ET (N = 1.115)	ET (N = 1.123)	Parameter	Schätzer	[95%-KI]	p-Wert
Anatomische Stadien						
Interaktionstest	p = 0,035					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
IA/IB/IIA	163 -3,63 (1,25)	189 -7,38 (1,19)	Differenz	3,75	[0,35; 7,14]	0,031
			Hedges' g	0,23	[0,02; 0,44]	
IIB	230 -7,38 (1,05)	210 -7,76 (1,09)	Differenz	0,38	[-2,60; 3,36]	0,802
			Hedges' g	0,02	[-0,16; 0,21]	
IIIA	433 -6,50 (0,77)	366 -4,15 (0,84)	Differenz	-2,35	[-4,59; -0,12]	0,039
			Hedges' g	-0,15	[-0,29; -0,01]	
IIIB	62 -6,07 (2,03)	52 -5,05 (2,24)	Differenz	-1,01	[-7,06; 5,03]	0,740
			Hedges' g	-0,06	[-0,43; 0,31]	
IIIC	168 -4,41 (1,16)	186 -3,04 (1,11)	Differenz	-1,37	[-4,52; 1,78]	0,392
			Hedges' g	-0,09	[-0,30; 0,12]	
Nodalstatus						
Interaktionstest	p = 0,048					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
N0	84 -3,93 (1,66)	110 -7,65 (1,48)	Differenz	3,72	[-0,68; 8,13]	0,097
			Hedges' g	0,24	[-0,04; 0,53]	
N1-N3	972 n.b.	890 n.b.	Differenz	n.b.	[n.b.]	n.b.
			Hedges' g	n.b.	[n.b.]	
Vorherige Mastektomie						
Interaktionstest	p = 0,005					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
Ja	735 -5,90 (0,61)	698 -4,17 (0,62)	Differenz	-1,73	[-3,43; -0,02]	0,047
			Hedges' g	-0,10	[-0,21; -0,00]	
Nein	321 -6,05 (0,93)	305 -8,54 (0,97)	Differenz	2,49	[-0,15; 5,12]	0,064
			Hedges' g	0,15	[-0,01; 0,31]	

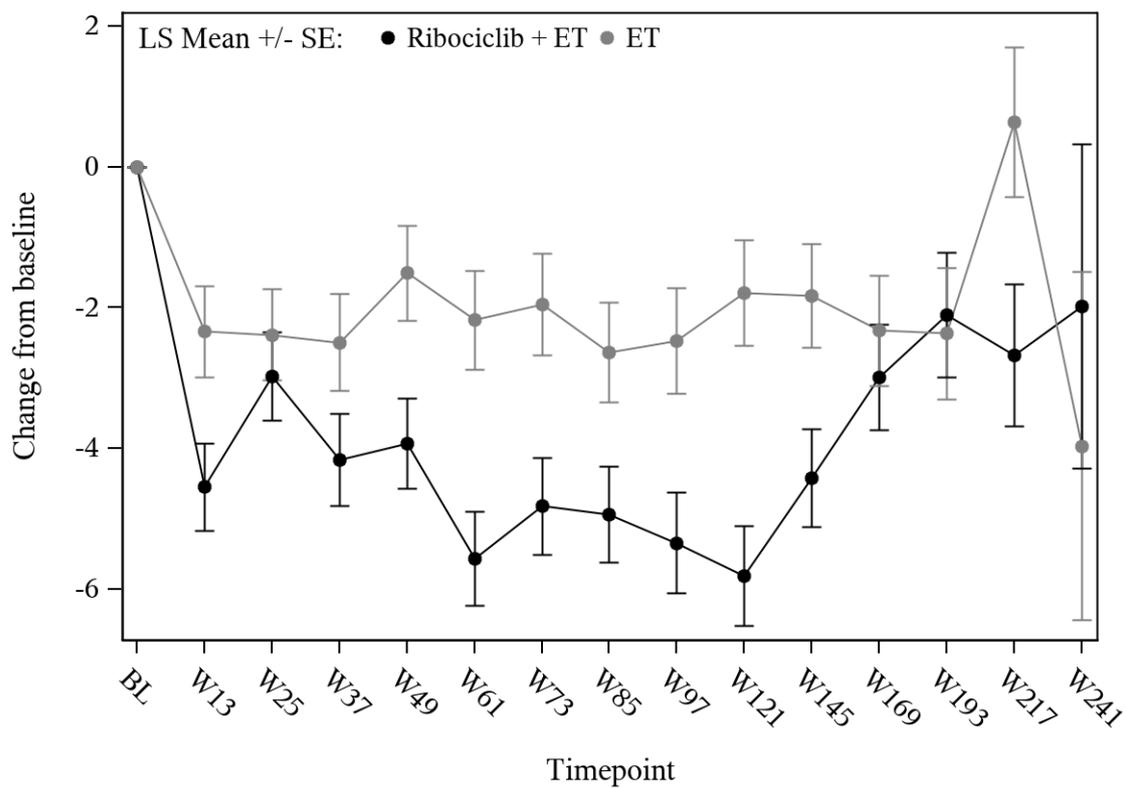
NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich			
	Ribociclib + ET (N = 1.115)	ET (N = 1.123)	Parameter	Schätzer	[95%-KI]	p-Wert
QLQ-C30 - Kognitive Funktion						
Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation						
Interaktionstest	p = 0,002					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
Stadium I/II	393 -6,31 (0,90)	399 -7,91 (0,90)	Differenz	1,60	[-0,91; 4,11]	0,210
			Hedges' g	0,09	[-0,05; 0,23]	
Stadium III	663 -6,00 (0,61)	604 -3,59 (0,64)	Differenz	-2,41	[-4,15; -0,67]	0,007
			Hedges' g	-0,15	[-0,26; -0,04]	
Anatomische Stadien						
Interaktionstest	p = 0,010					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
IA/IB/IIA	163 -3,55 (1,28)	189 -7,54 (1,21)	Differenz	3,99	[0,53; 7,45]	0,024
			Hedges' g	0,24	[0,03; 0,45]	
IIB	230 -8,03 (1,18)	210 -7,86 (1,23)	Differenz	-0,17	[-3,51; 3,18]	0,923
			Hedges' g	-0,01	[-0,20; 0,18]	
IIIA	433 -6,42 (0,76)	366 -3,48 (0,83)	Differenz	-2,94	[-5,15; -0,73]	0,009
			Hedges' g	-0,19	[-0,33; -0,05]	
IIIB	62 -4,66 (2,05)	52 -2,68 (2,27)	Differenz	-1,98	[-8,17; 4,22]	0,528
			Hedges' g	-0,12	[-0,49; 0,25]	
IIIC	168 -6,23 (1,20)	186 -3,16 (1,14)	Differenz	-3,07	[-6,32; 0,19]	0,065
			Hedges' g	-0,20	[-0,41; 0,01]	
Nodalstatus						
Interaktionstest	p = 0,006					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
N0	84 -2,21 (1,67)	110 -7,65 (1,49)	Differenz	5,44	[1,04; 9,85]	0,016
			Hedges' g	0,35	[0,07; 0,64]	
N1-N3	972 -6,73 (0,53)	890 -4,96 (0,55)	Differenz	-1,77	[-3,27; -0,27]	0,021
			Hedges' g	-0,11	[-0,20; -0,02]	

NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich			
	Ribociclib + ET (N = 1.115)	ET (N = 1.123)	Parameter	Schätzer	[95%-KI]	p-Wert
QLQ-C30 - Soziale Funktion						
Vorherige Mastektomie						
Interaktionstest	p = 0,031					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
Ja	735 -0,52 (0,62)	698 2,70 (0,64)	Differenz	-3,21	[-4,97; -1,46]	< 0,001
			Hedges' g	-0,19	[-0,29; -0,09]	
Nein	321 0,12 (0,92)	304 -0,19 (0,96)	Differenz	0,31	[-2,29; 2,91]	0,815
			Hedges' g	0,02	[-0,14; 0,18]	
<p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; ET: endokrine Therapie (Anastrozol/Letrozol, in Kombination mit Goserelin); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N': Anzahl der Patientinnen in der Analyse; N: Anzahl der Patientinnen gesamt; NA: Nordamerika; n.b.: nicht berechenbar; NSAI: nichtsteroidale Aromatasehemmer; O: Ozeanien; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; ROW: Rest der Welt (rest of the world); SE: Standardfehler (standard error); WE: Westeuropa</p> <p>Analysemethode für Interaktionstest: p-Wert aus einem gemischten linearen Modell (MMRM) mit unstrukturierter Kovarianzmatrix: Veränderung gegenüber Baseline = Behandlung + Visite + Behandlung * Visite + Subgruppenfaktor + Behandlung * Subgruppenfaktor + Subgruppenfaktor * Visite + Behandlung * Subgruppenfaktor * Visite + Baselinewert</p> <p>Analysemethoden für die Analyse innerhalb der Subgruppen: Adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert und Gesamteffekt ermittelt anhand eines MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix: Veränderung gegenüber Baseline = Behandlung + Visite + Behandlung * Visite + Baseline-Wert</p>						



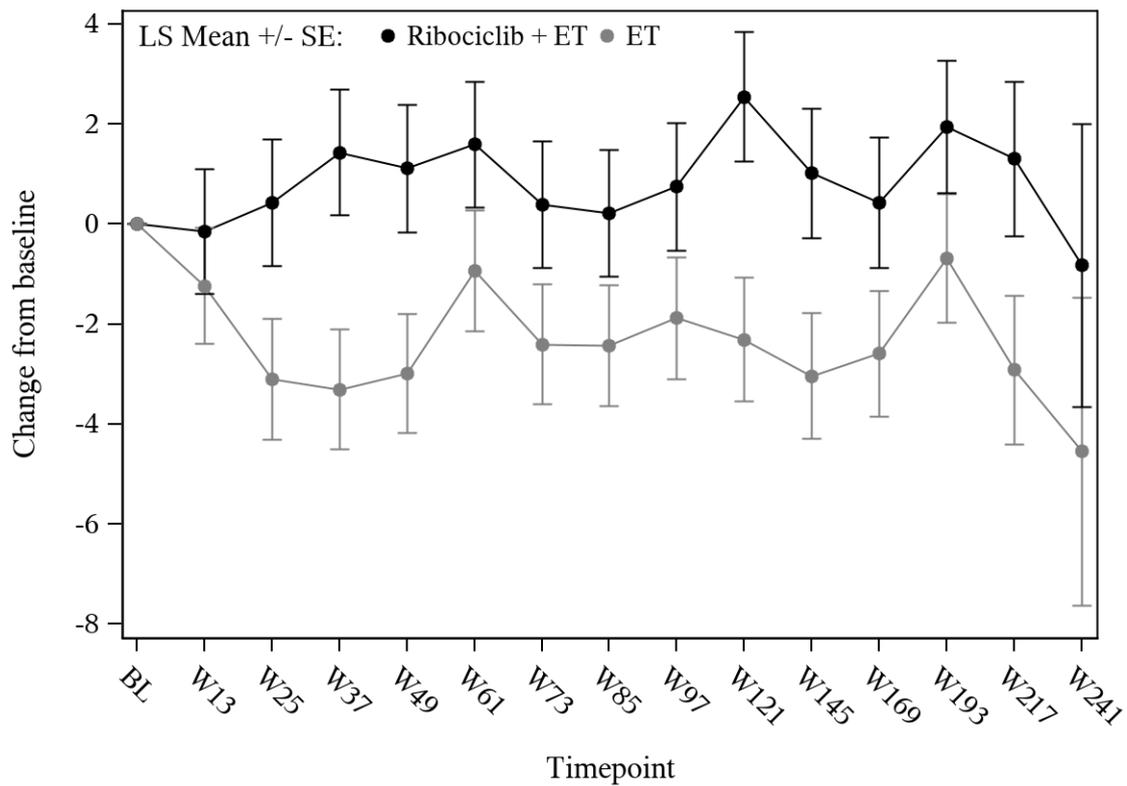
Ribociclib + ET	394	384	367	367	360	360	354	356	352	341	339	316	314	177	31
ET	399	381	349	363	366	359	361	342	344	334	322	316	303	175	28

Abbildung 221: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation: Stadium I/II)



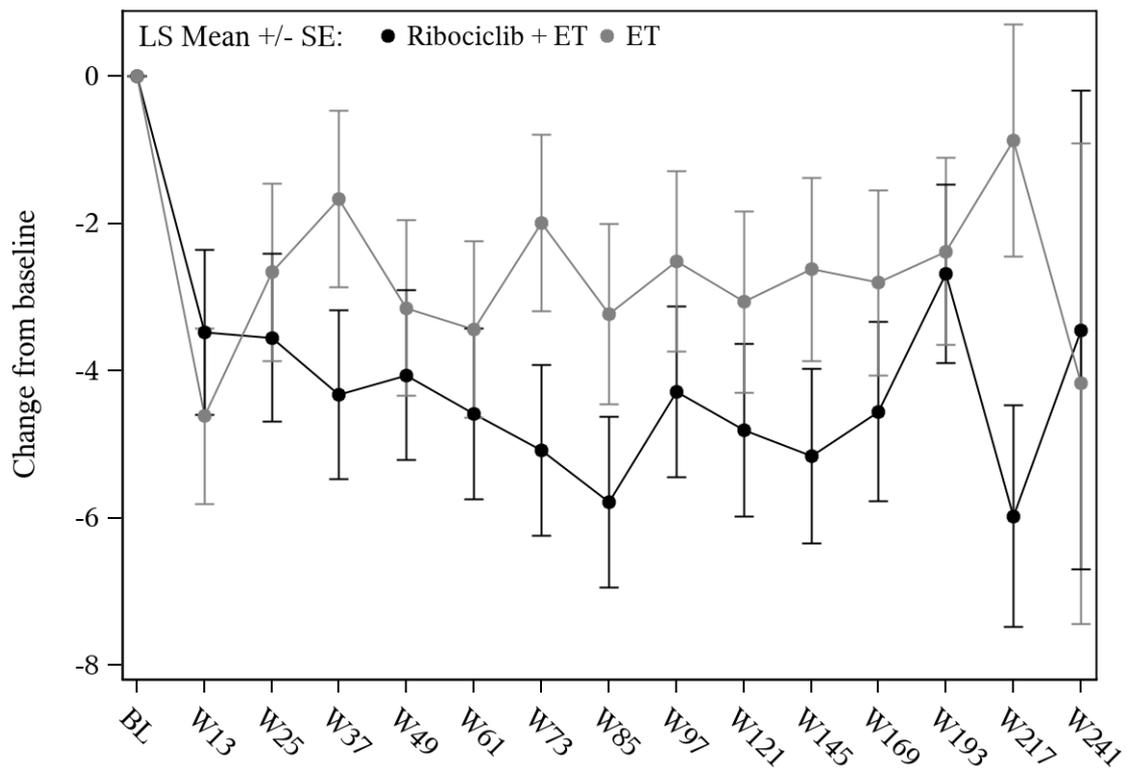
Ribociclib + ET	662	641	609	615	607	601	599	582	576	556	557	409	292	167	27
ET	604	575	567	544	549	542	531	527	512	504	486	363	264	148	24

Abbildung 222: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation: Stadium III)



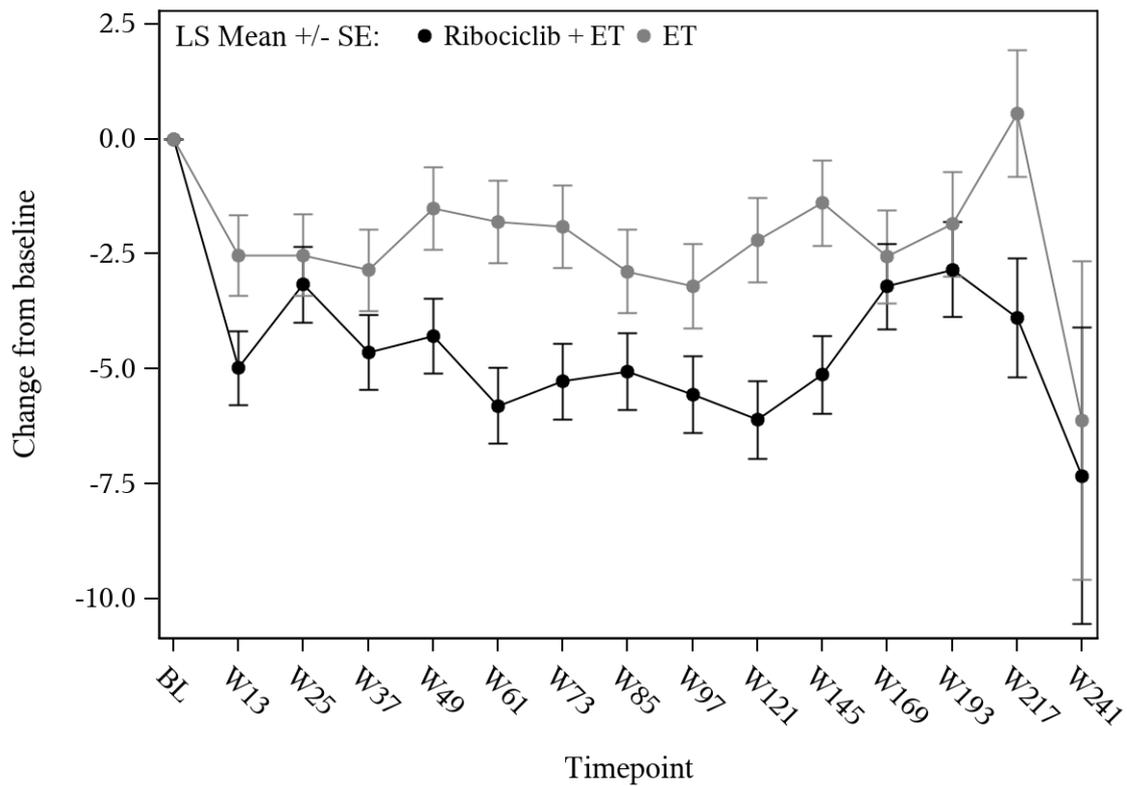
Ribociclib + ET	164	160	154	156	152	156	151	152	148	142	143	139	134	80	17
ET	189	183	161	169	170	167	170	162	162	155	148	148	140	87	14

Abbildung 223: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IA/IB/IIA)



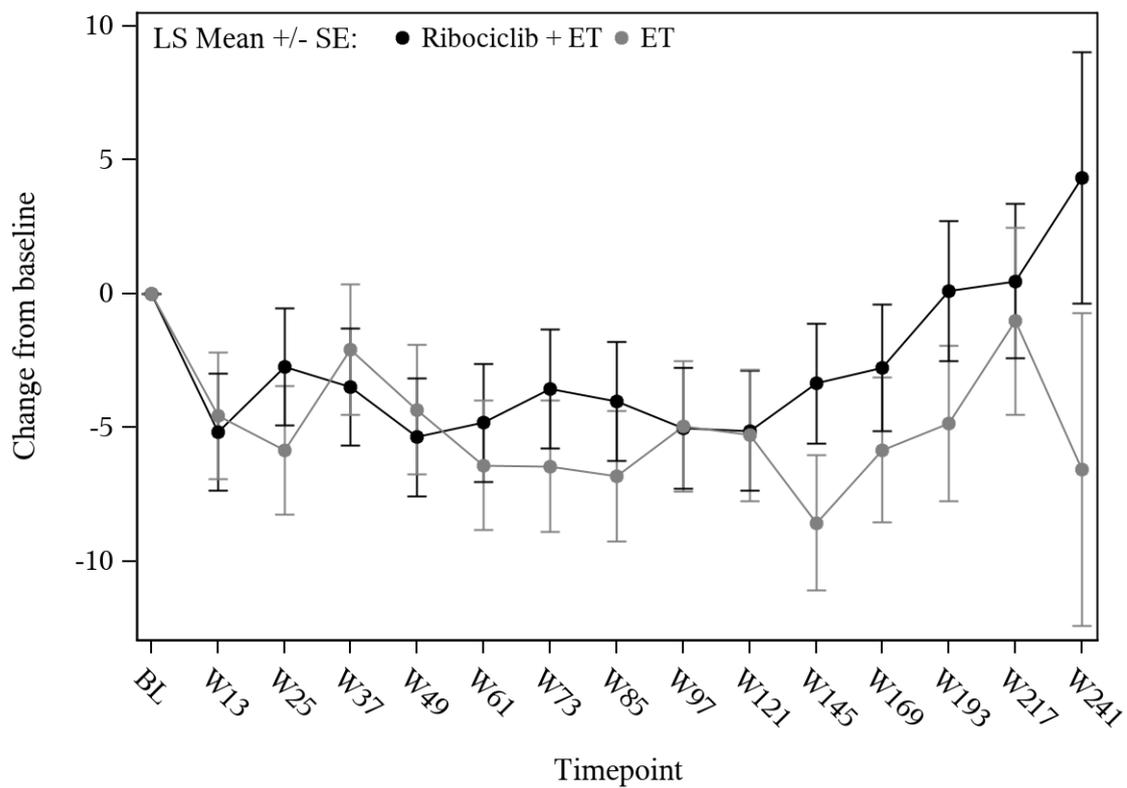
Ribociclib + ET	230	224	213	211	208	204	203	204	204	199	196	177	180	97	14
ET	210	198	188	194	196	192	191	180	182	179	174	168	163	88	14

Abbildung 224: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIB)



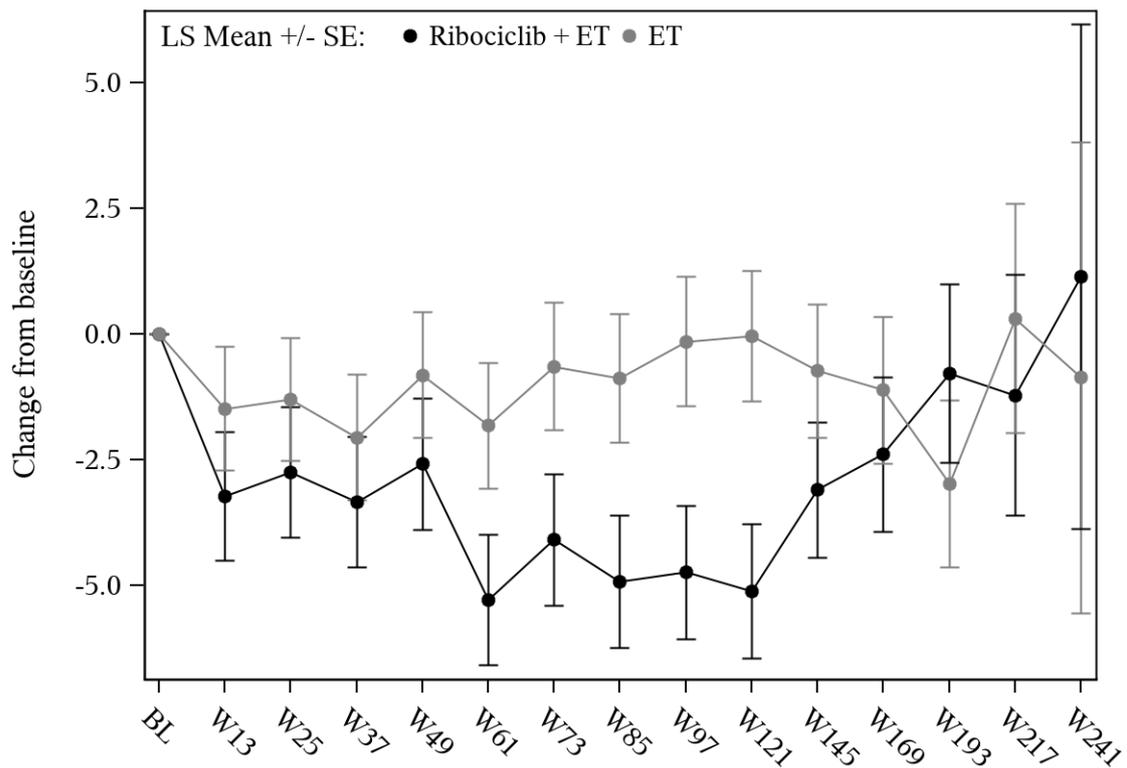
Ribociclib + ET	433	416	391	398	393	387	387	372	372	354	360	268	196	112	15
ET	366	348	340	328	330	327	325	321	312	305	302	223	163	99	13

Abbildung 225: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIIA)



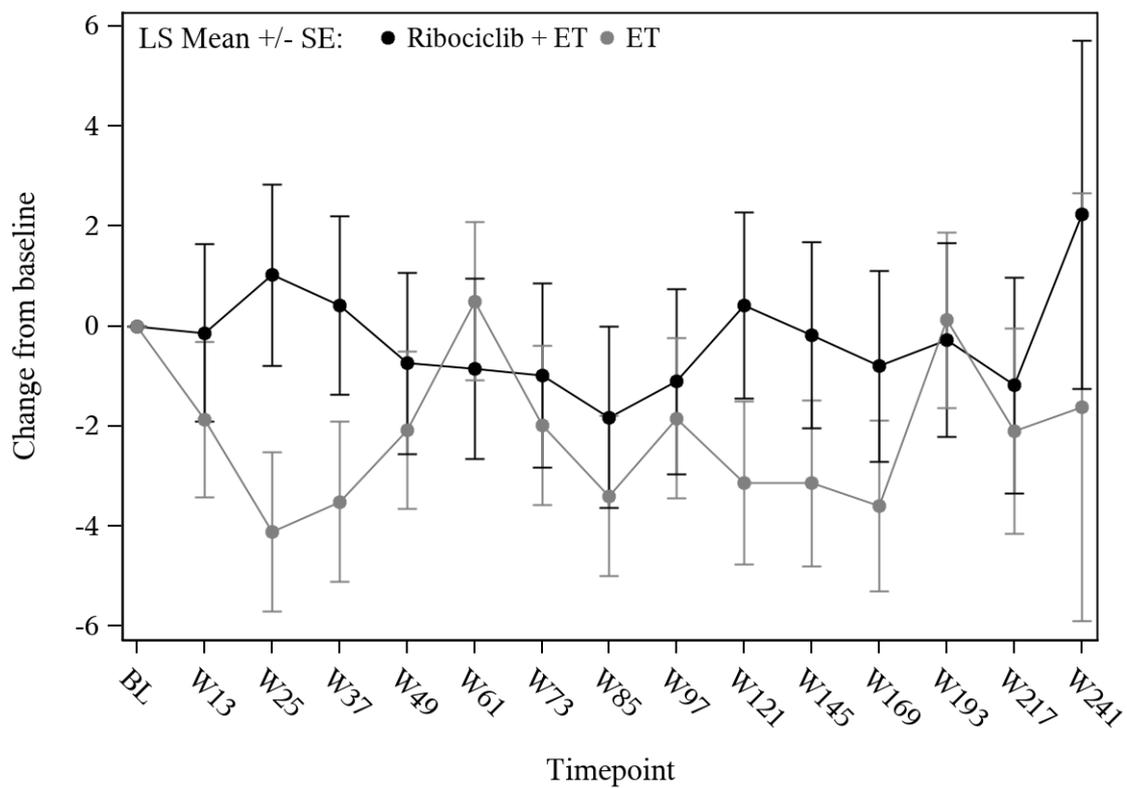
Ribociclib + ET	62	60	60	60	59	58	57	58	56	57	57	46	31	23	6
ET	52	52	49	47	49	49	46	47	47	46	42	33	25	14	4

Abbildung 226: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIIB)



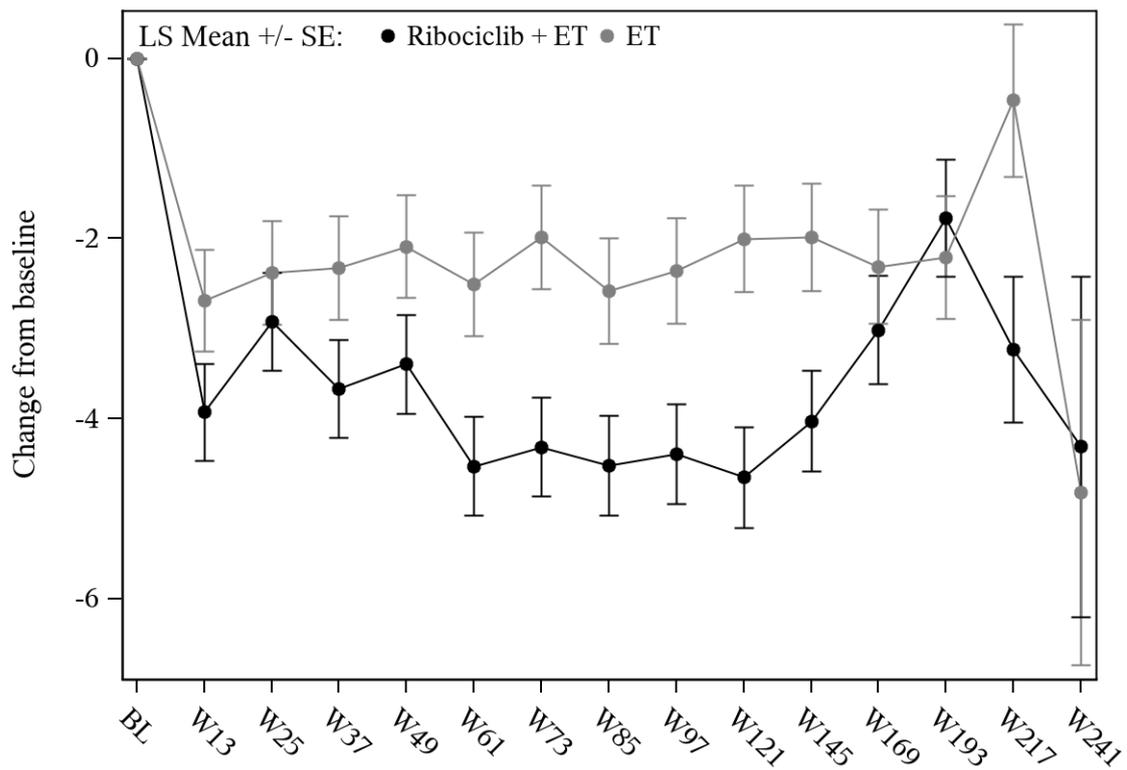
Ribociclib + ET	167	165	158	157	155	156	155	152	148	145	140	95	65	32	6
ET	186	175	178	169	170	166	160	159	153	153	142	107	76	35	7

Abbildung 227: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIIC)



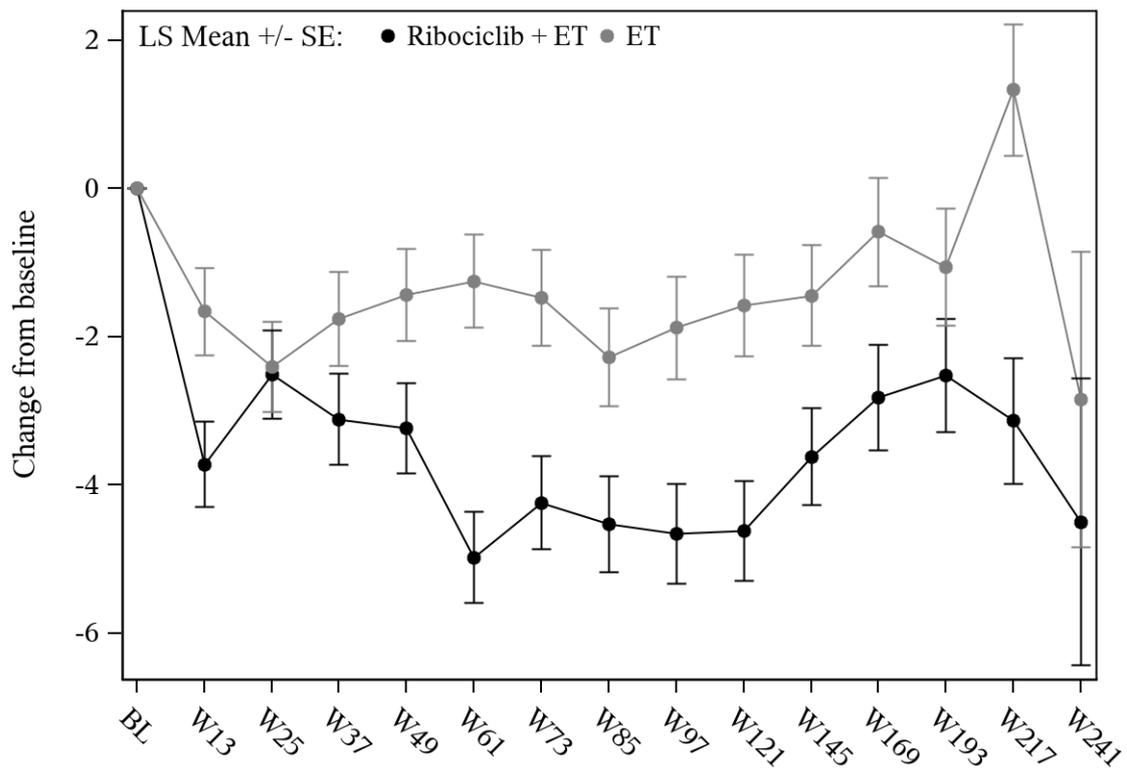
Ribociclib + ET	84	83	77	82	77	78	74	78	73	71	72	66	64	45	13
ET	110	108	98	98	104	102	100	97	98	93	87	81	75	47	8

Abbildung 228: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Nodalstatus: N0)



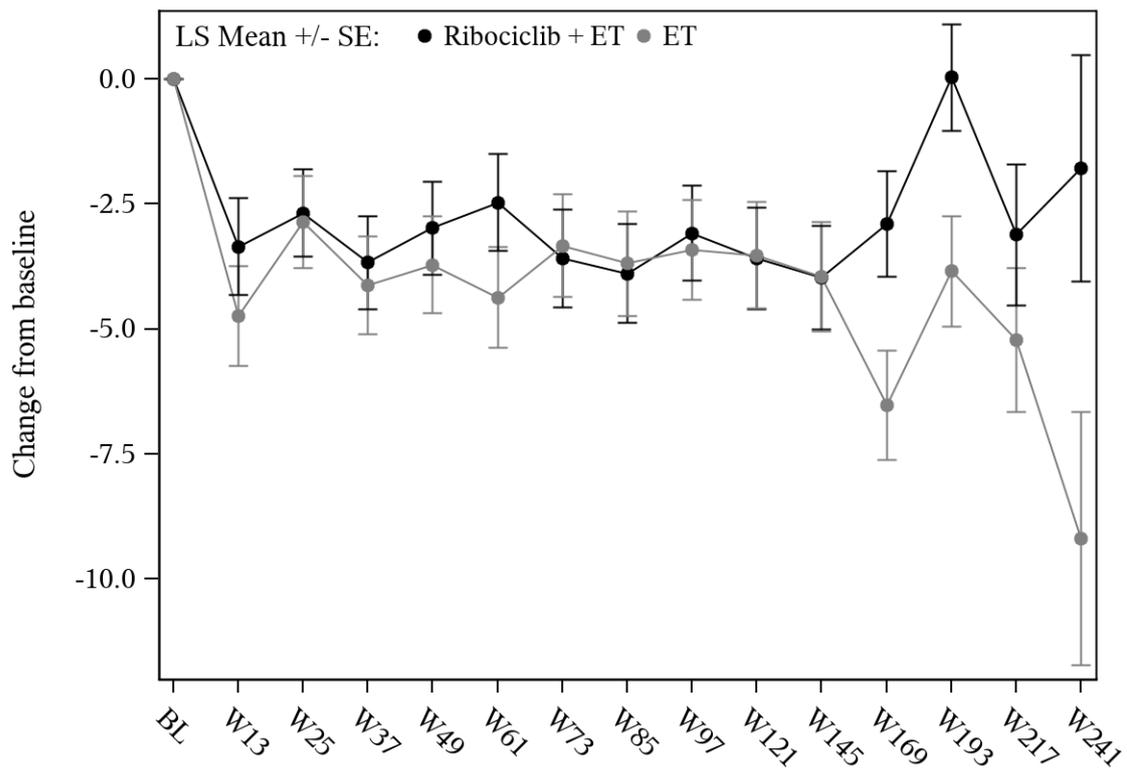
Ribociclib + ET	972	942	899	900	890	883	879	860	855	826	824	659	542	299	45
ET	890	845	815	806	810	797	790	770	756	743	719	596	490	274	44

Abbildung 229: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Nodalstatus: N1-N3)



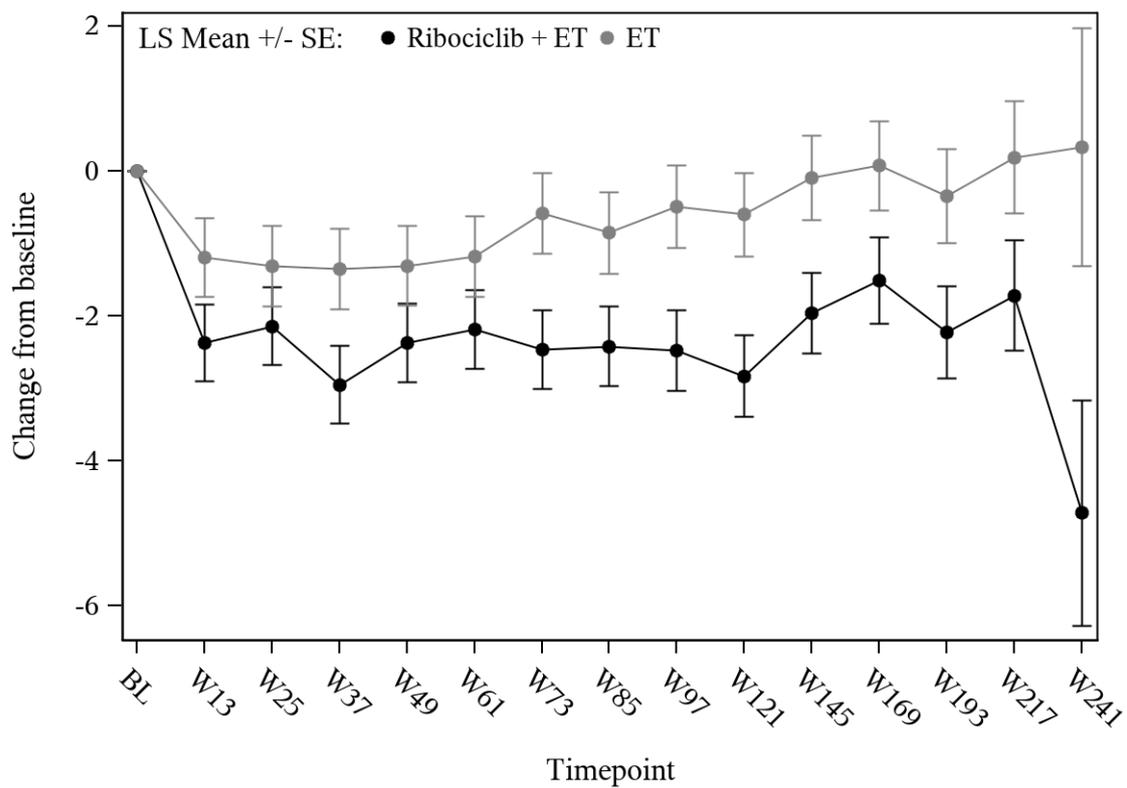
Ribociclib + ET	734	708	674	674	664	662	653	644	633	614	611	487	401	231	40
ET	698	658	647	634	642	630	623	611	596	587	558	457	377	213	38

Abbildung 230: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige Mastektomie: Ja)



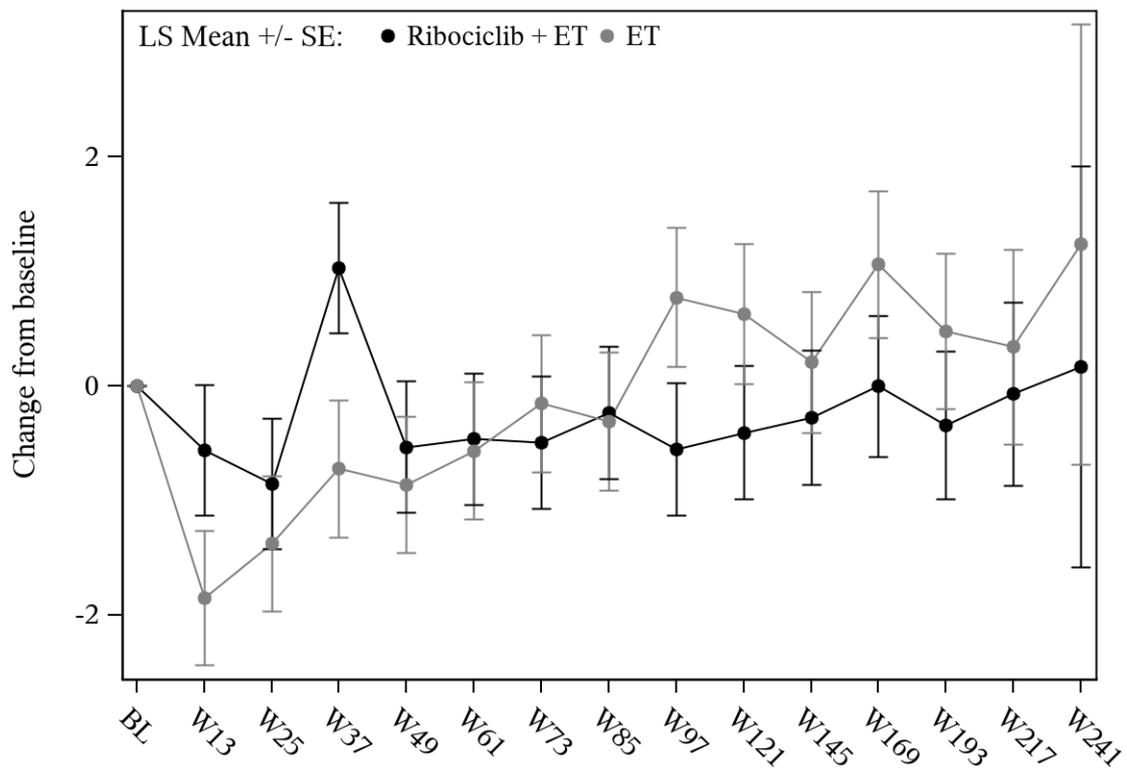
Ribociclib + ET	322	317	302	308	303	299	300	294	295	283	285	238	205	113	18
ET	305	298	269	273	273	271	269	258	260	251	250	222	190	110	14

Abbildung 231: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige Mastektomie: Nein)



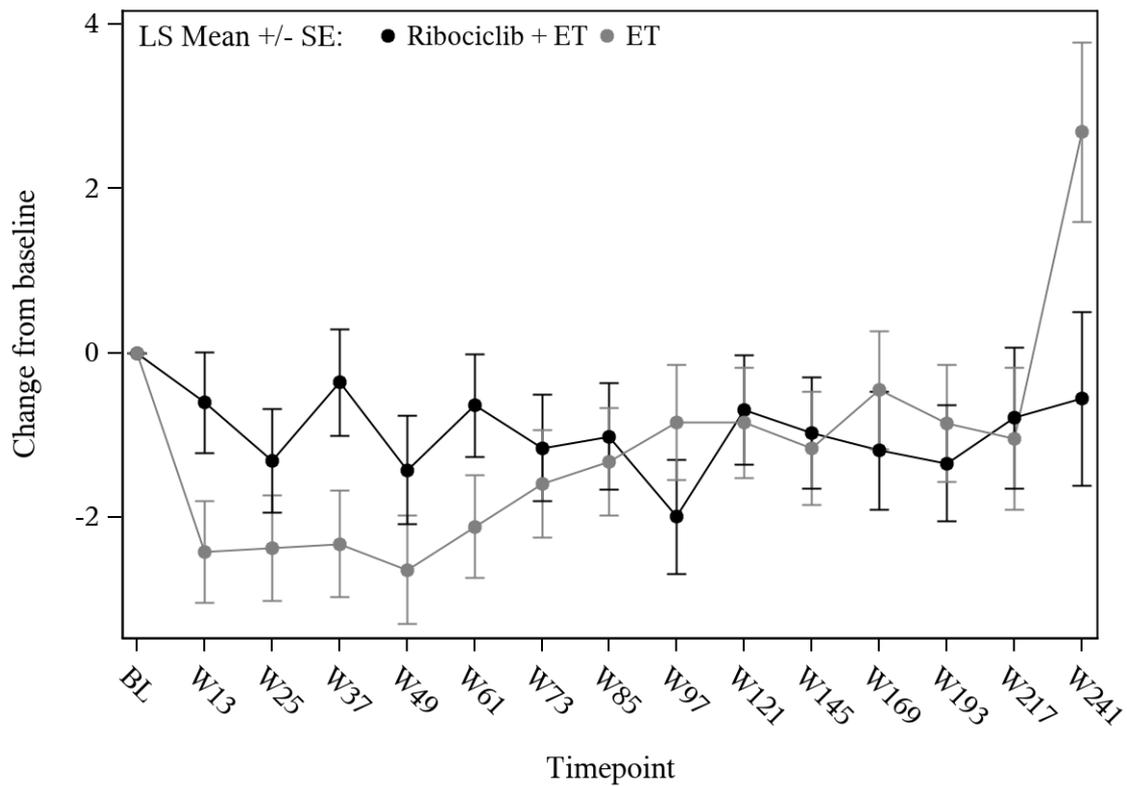
Ribociclib + ET	600	569	531	540	530	530	521	511	505	482	482	387	318	191	35
ET	576	538	504	506	512	502	495	474	471	461	441	365	305	188	32

Abbildung 232: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Körperliche Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Region: NA/WE/O)



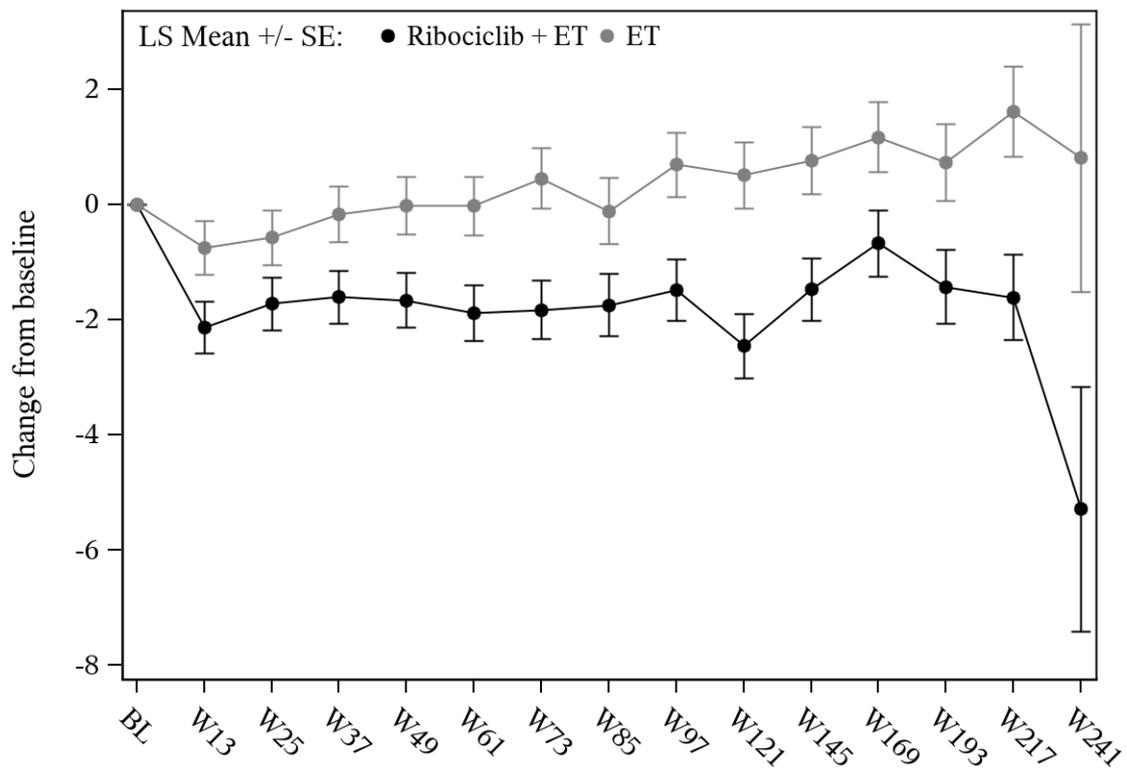
Ribociclib + ET	460	460	451	447	444	436	436	433	430	422	418	341	293	153	23
ET	427	425	418	406	411	402	398	395	388	380	369	316	260	135	19

Abbildung 233: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Körperliche Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Region: ROW)



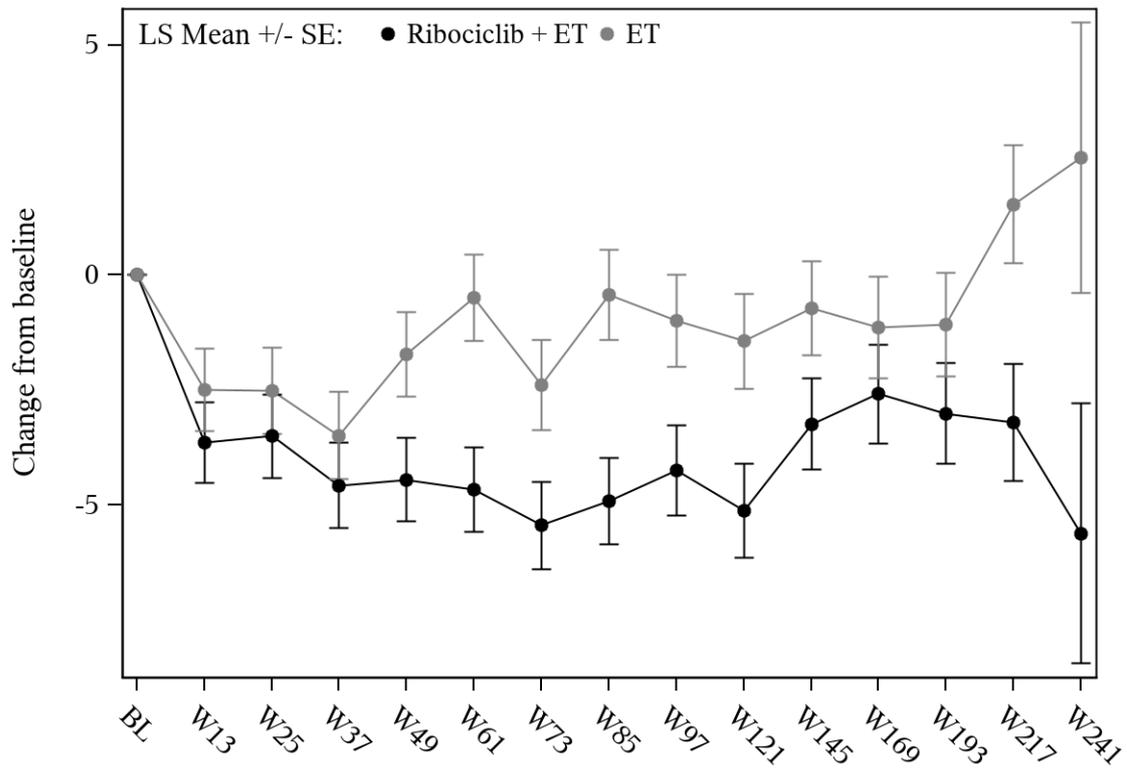
Ribociclib + ET	395	385	369	366	362	361	357	355	353	342	340	316	316	177	31
ET	397	380	351	365	368	359	360	341	346	334	321	315	302	175	28

Abbildung 234: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Körperliche Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation: Stadium I/II)



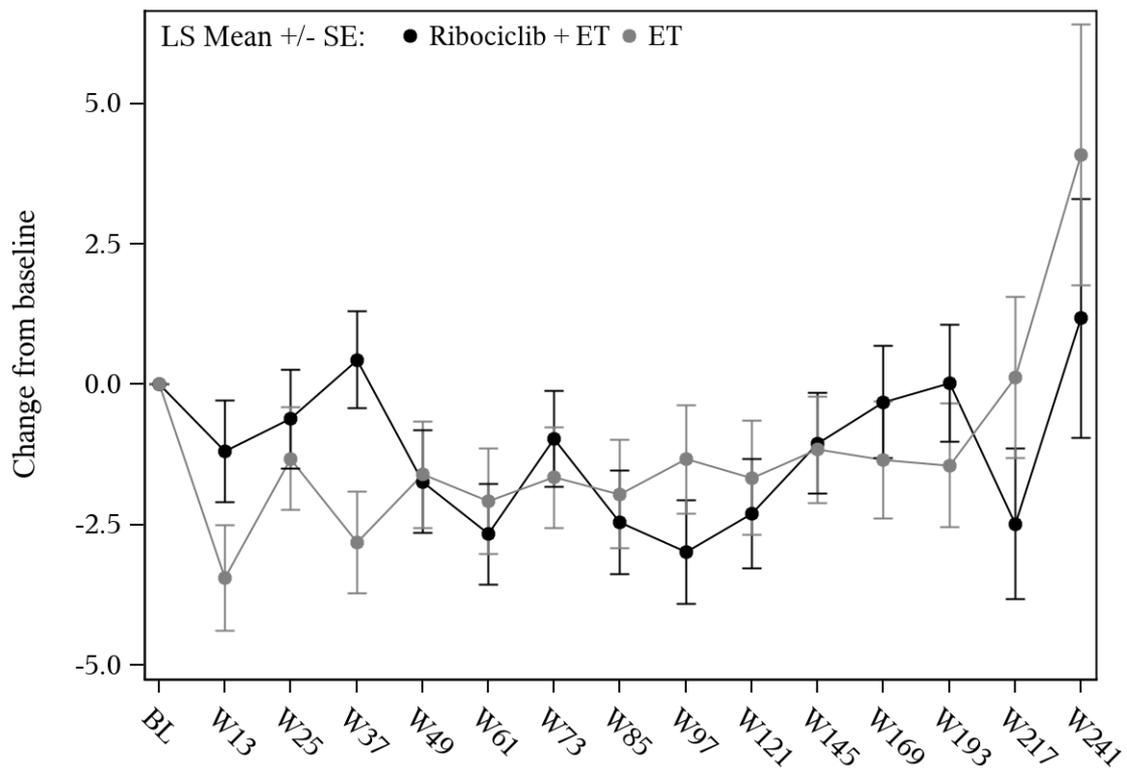
Ribociclib + ET	665	644	613	621	612	605	600	589	582	562	560	412	295	167	27
ET	606	583	571	547	555	545	533	528	513	507	489	366	263	148	23

Abbildung 235: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Körperliche Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation: Stadium III)



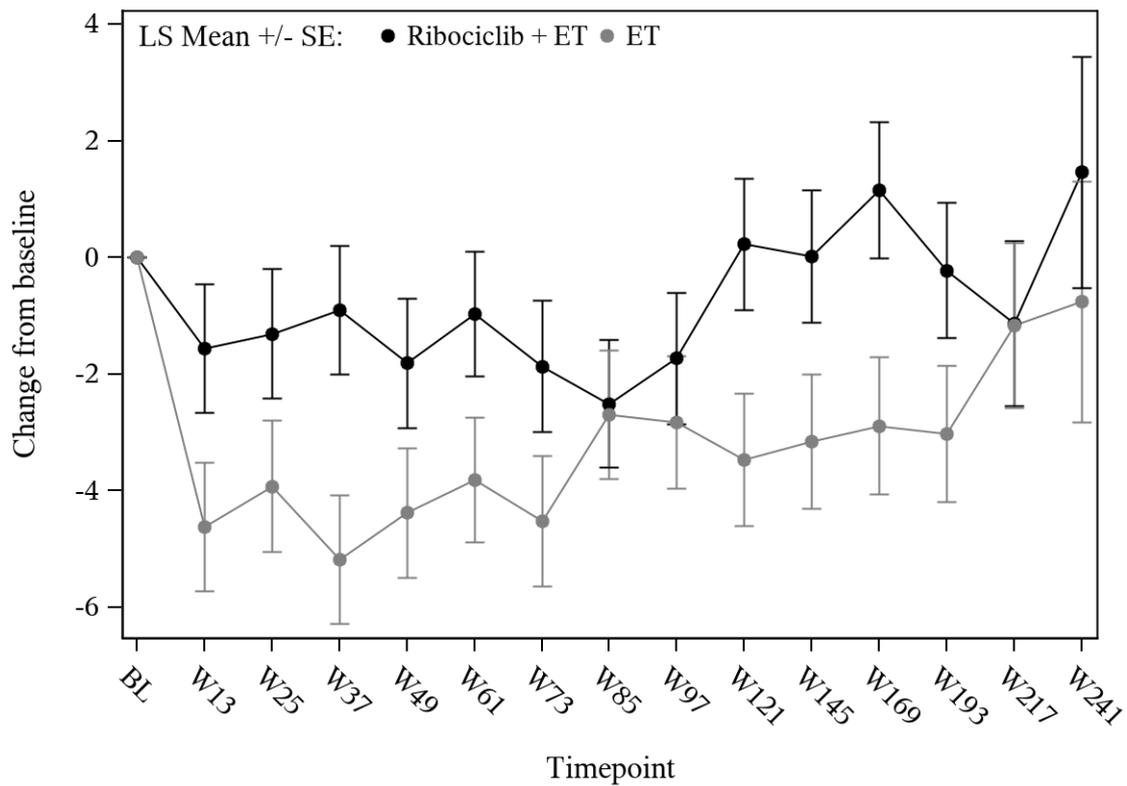
Ribociclib + ET	599	567	530	539	528	529	520	511	504	481	482	386	317	190	35
ET	577	539	503	506	511	501	496	475	472	462	442	367	306	188	33

Abbildung 236: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Region: NA/WE/O)



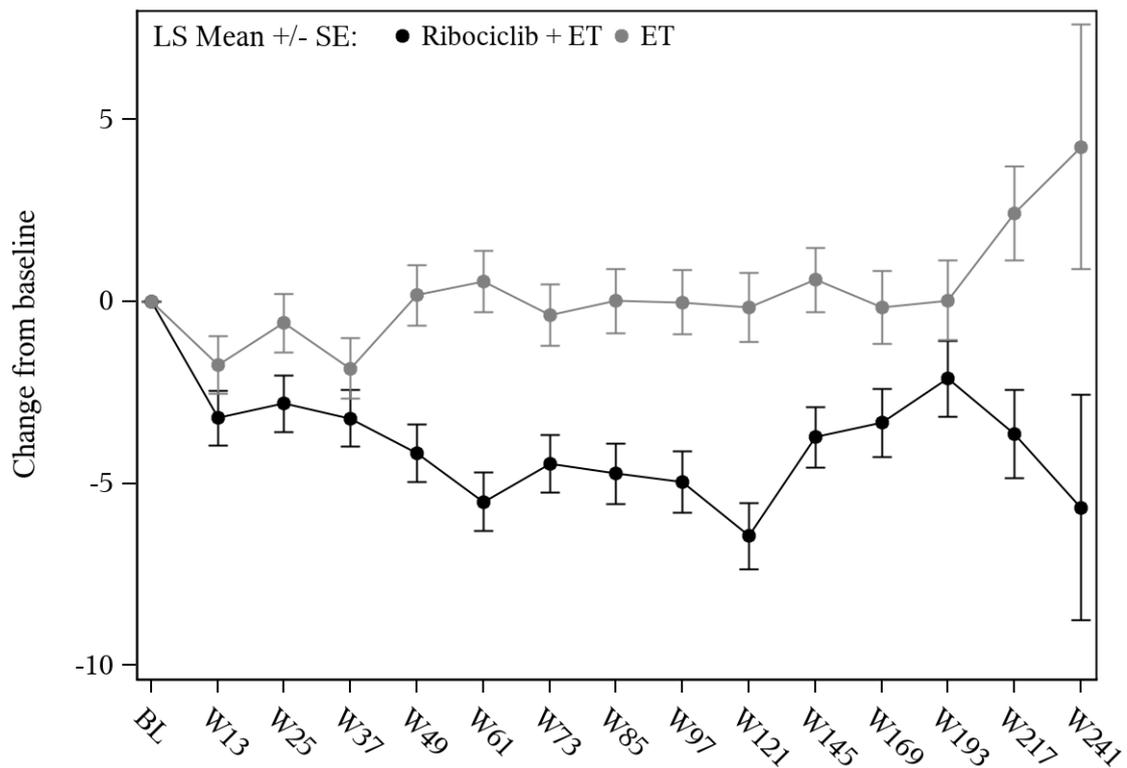
Ribociclib + ET	460	460	451	447	444	436	436	433	430	422	418	341	293	154	23
ET	427	425	418	406	411	402	398	394	388	380	369	316	259	135	19

Abbildung 237: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Region: ROW)



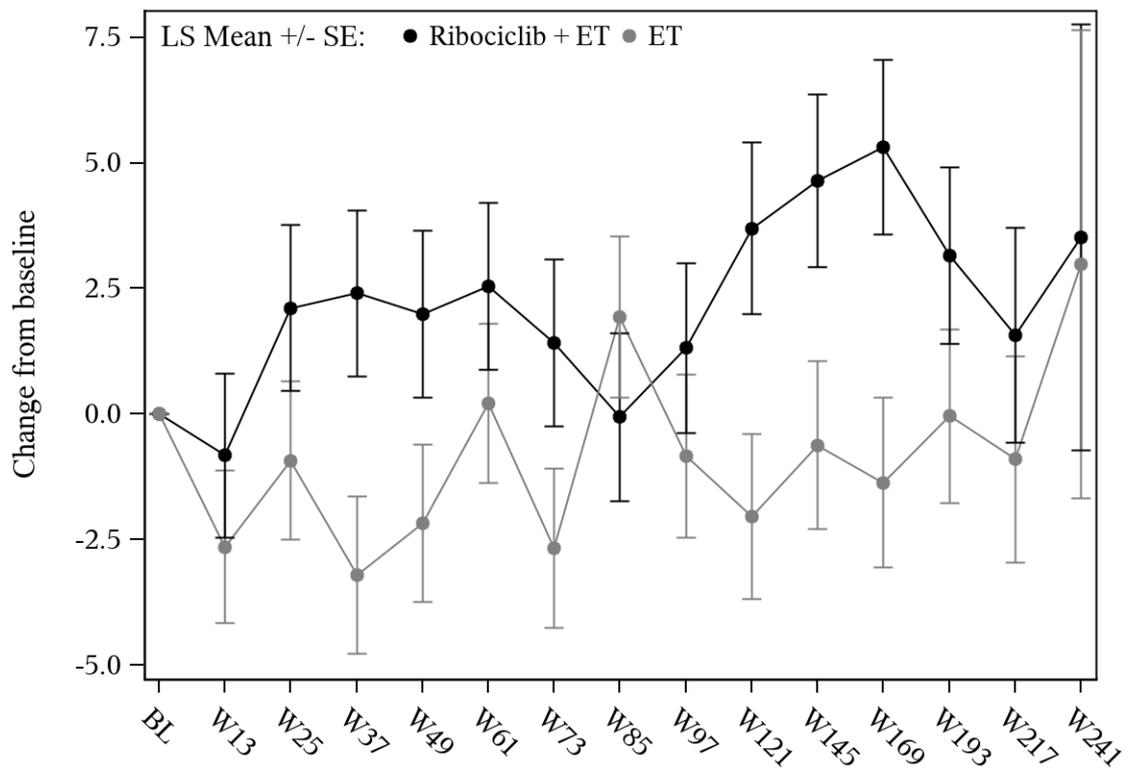
Ribociclib + ET	394	384	368	365	362	360	356	355	352	341	340	315	315	176	31
ET	399	382	351	366	368	360	361	342	347	335	322	317	302	175	28

Abbildung 238: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation: Stadium I/II)



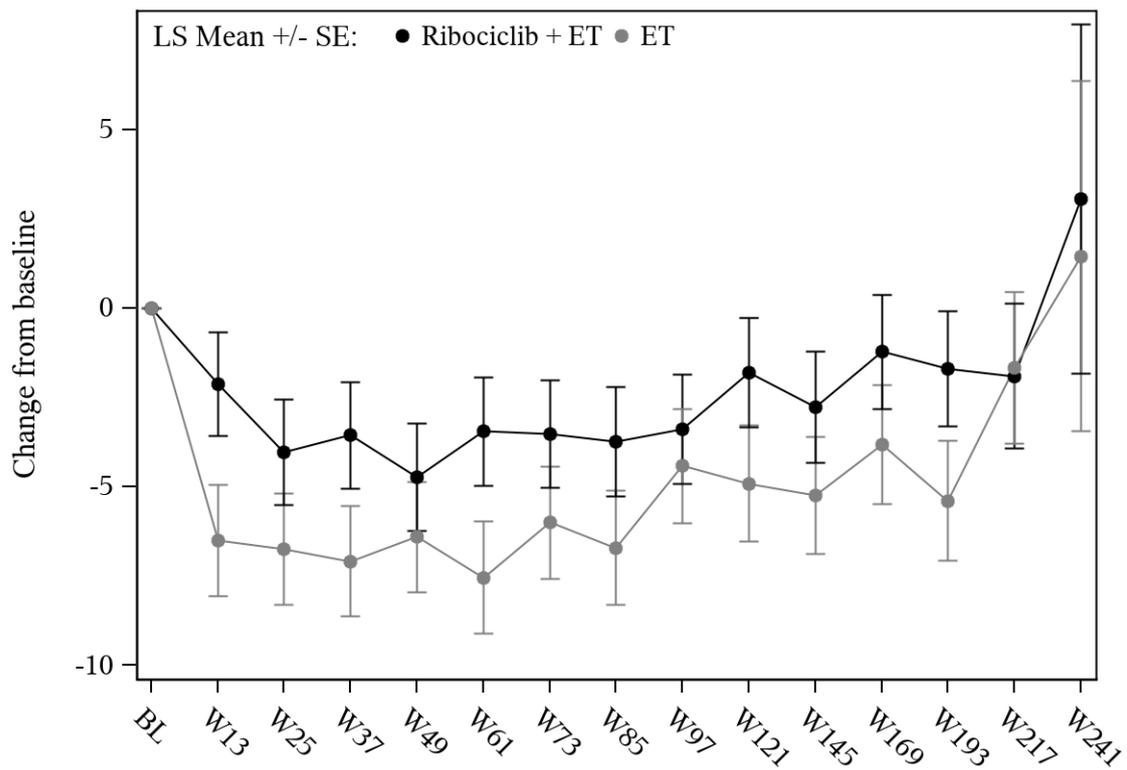
Ribociclib + ET	665	643	613	621	610	605	600	589	582	562	560	412	295	168	27
ET	605	582	570	546	554	543	533	527	513	507	489	366	263	148	24

Abbildung 239: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation: Stadium III)



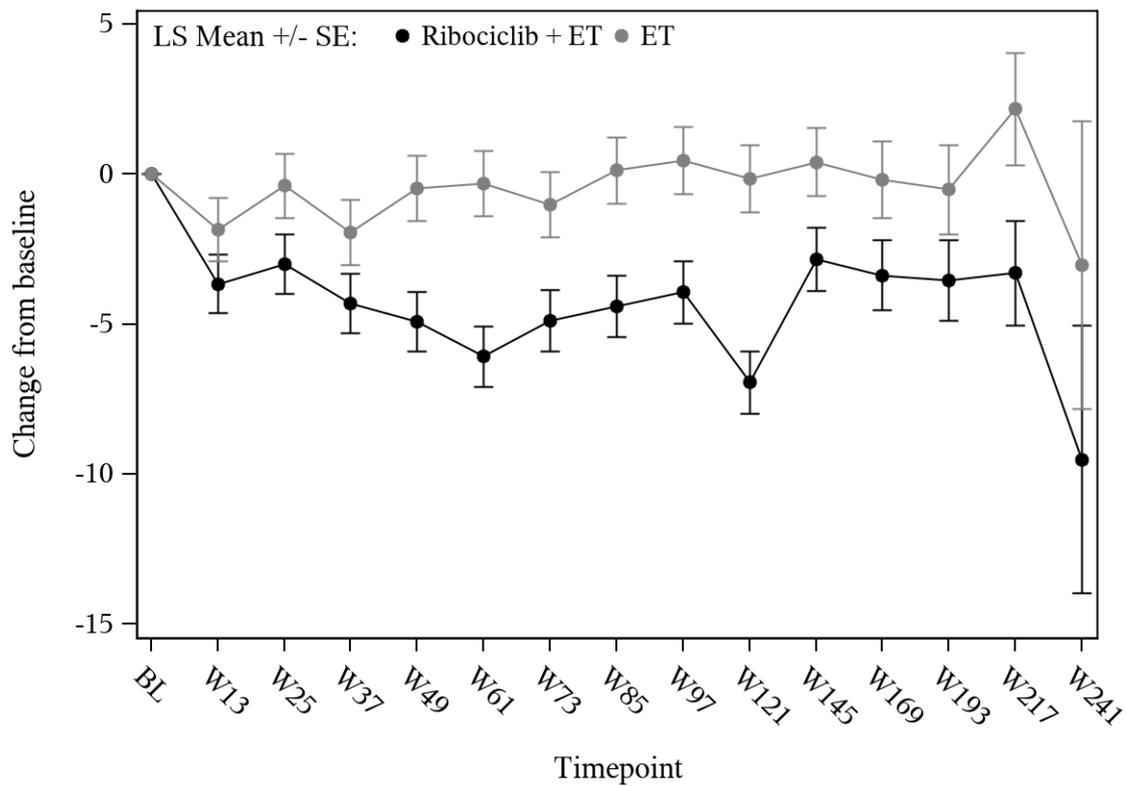
Ribociclib + ET	163	159	154	154	153	155	151	152	148	142	143	138	135	79	17
ET	189	184	161	170	171	167	170	162	162	156	148	148	139	87	14

Abbildung 240: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IA/IB/IIA)



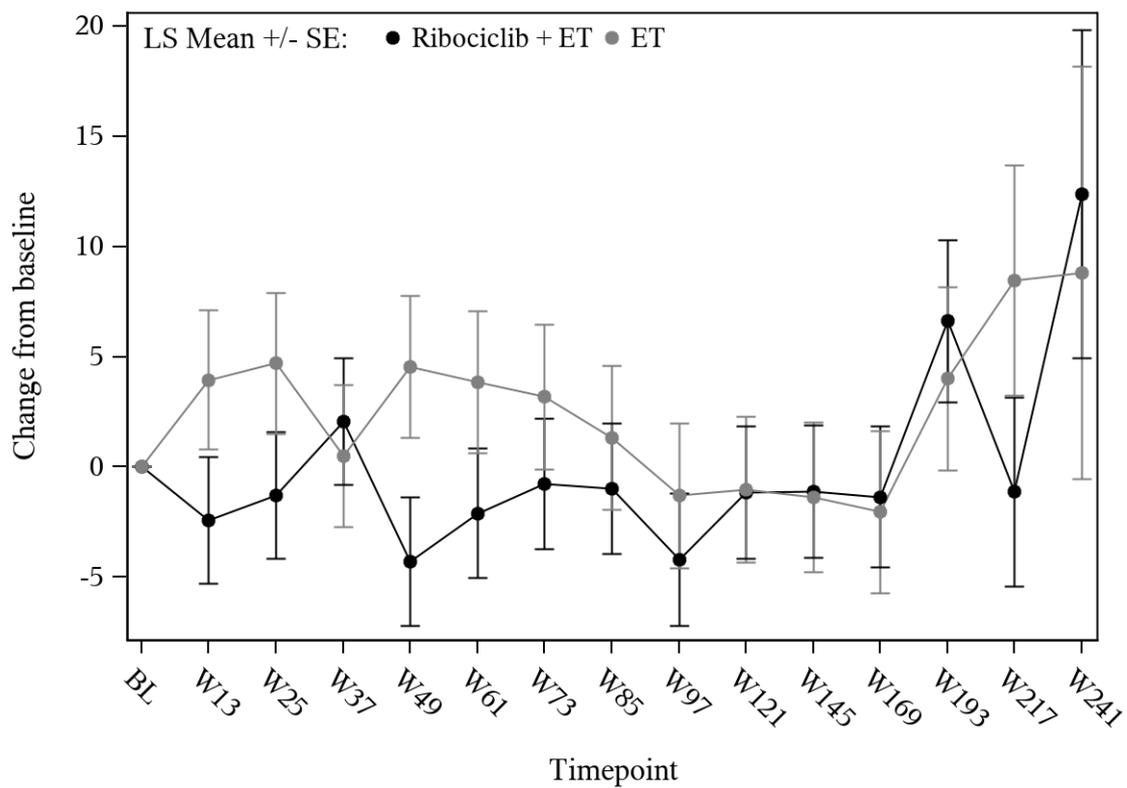
Ribociclib + ET	231	225	214	211	209	205	205	203	204	199	197	177	180	97	14
ET	210	198	190	196	197	193	191	180	185	179	174	169	163	88	14

Abbildung 241: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIB)



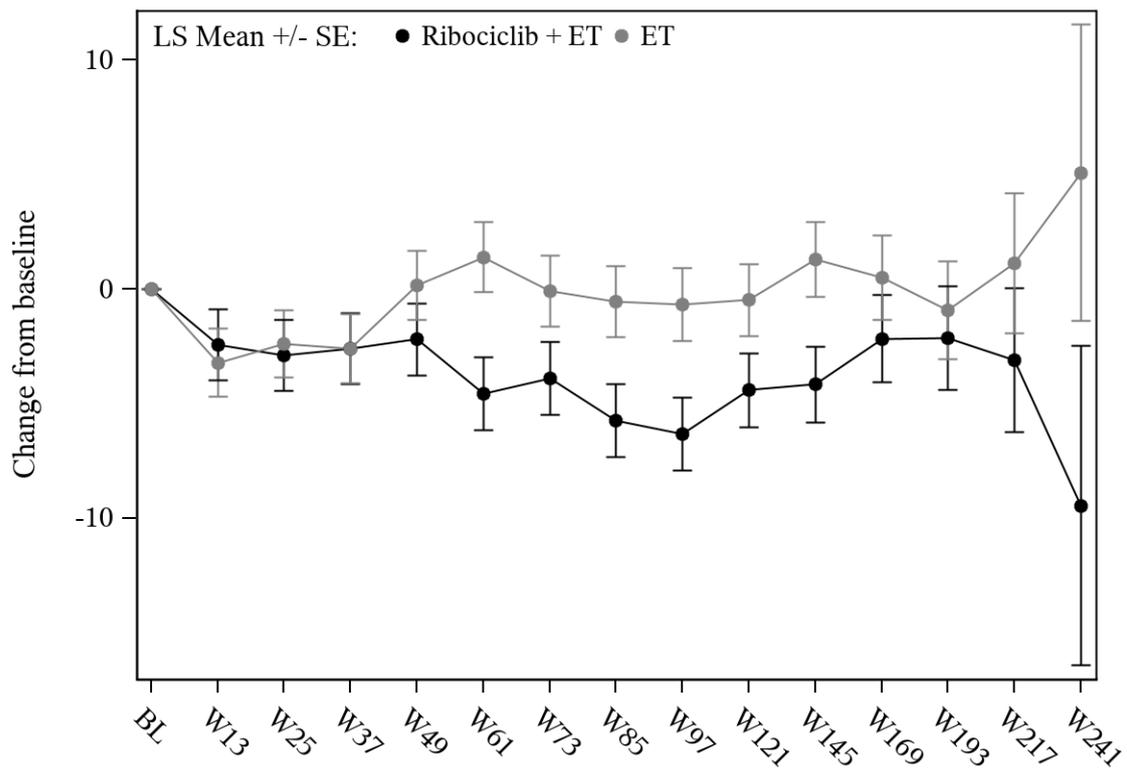
Ribociclib + ET	433	416	391	400	392	389	385	376	374	357	360	269	197	112	15
ET	368	355	343	330	336	329	327	321	313	308	304	225	162	99	13

Abbildung 242: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIIA)



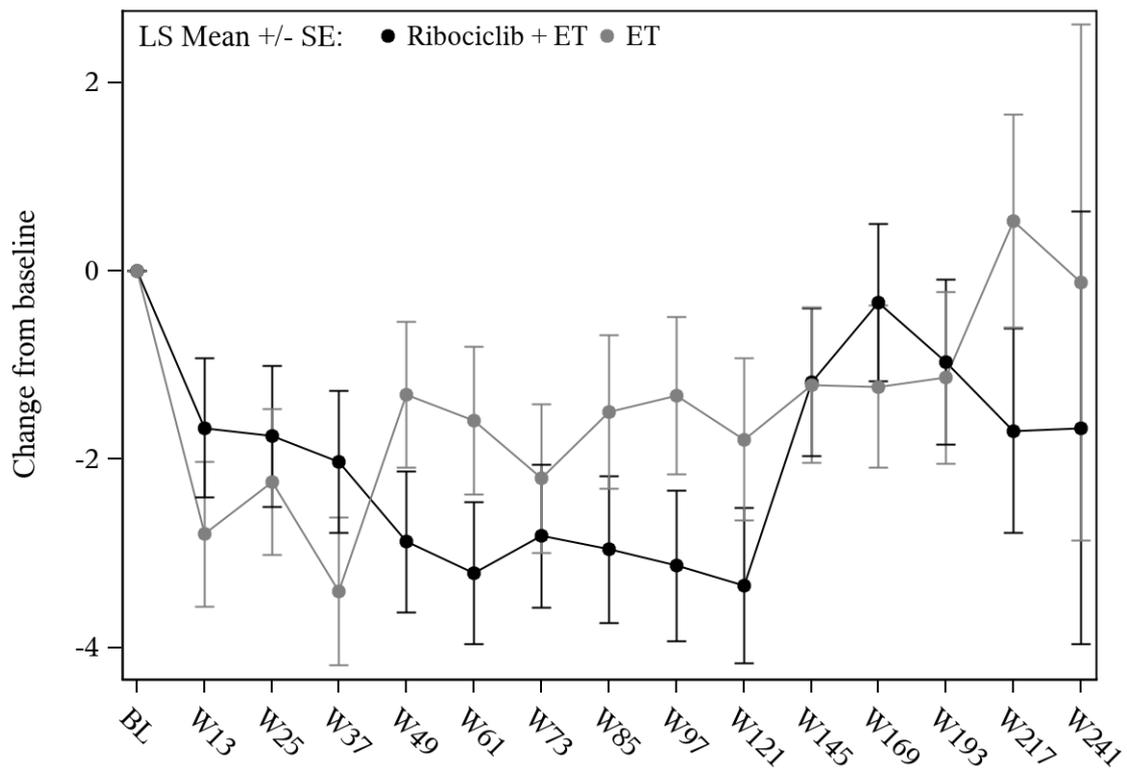
Ribociclib + ET	63	62	62	61	60	59	58	59	56	57	57	46	31	23	6
ET	52	52	49	47	49	49	46	47	47	46	42	33	25	14	4

Abbildung 243: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIIB)



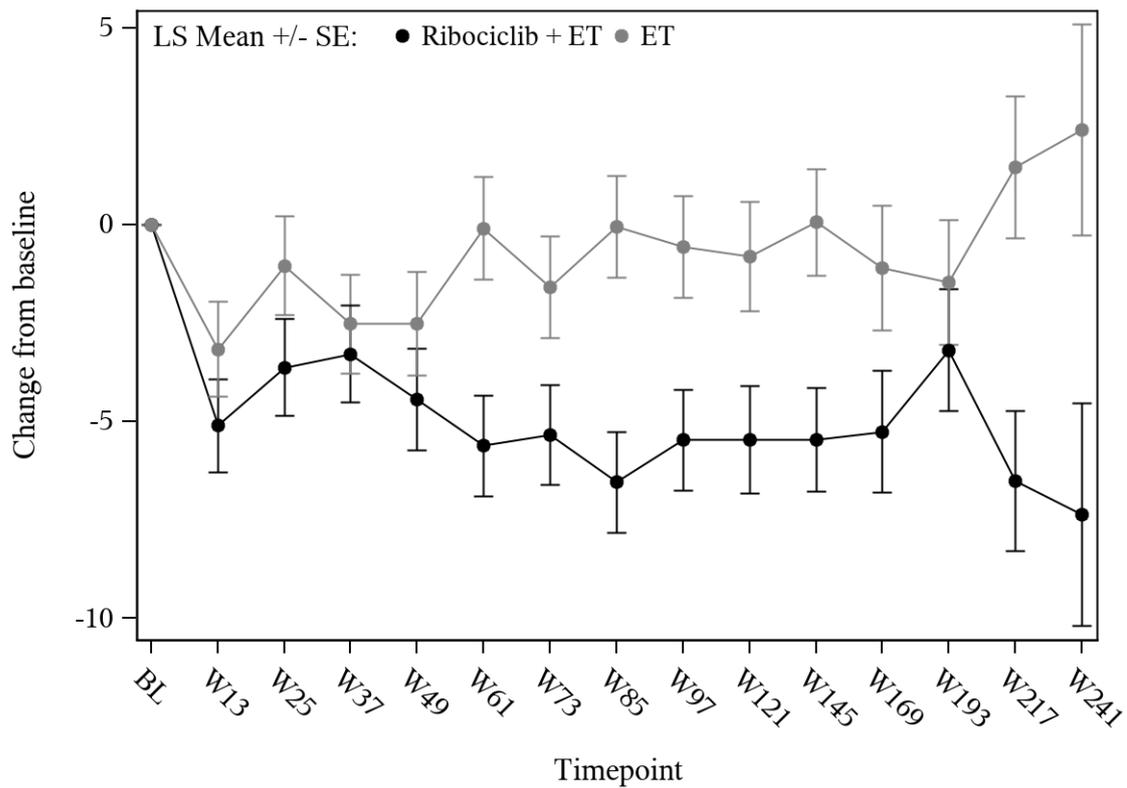
Ribociclib + ET	169	165	160	160	158	157	157	154	152	148	143	97	67	33	6
ET	185	175	178	169	169	165	160	159	153	153	143	108	76	35	7

Abbildung 244: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIIC)



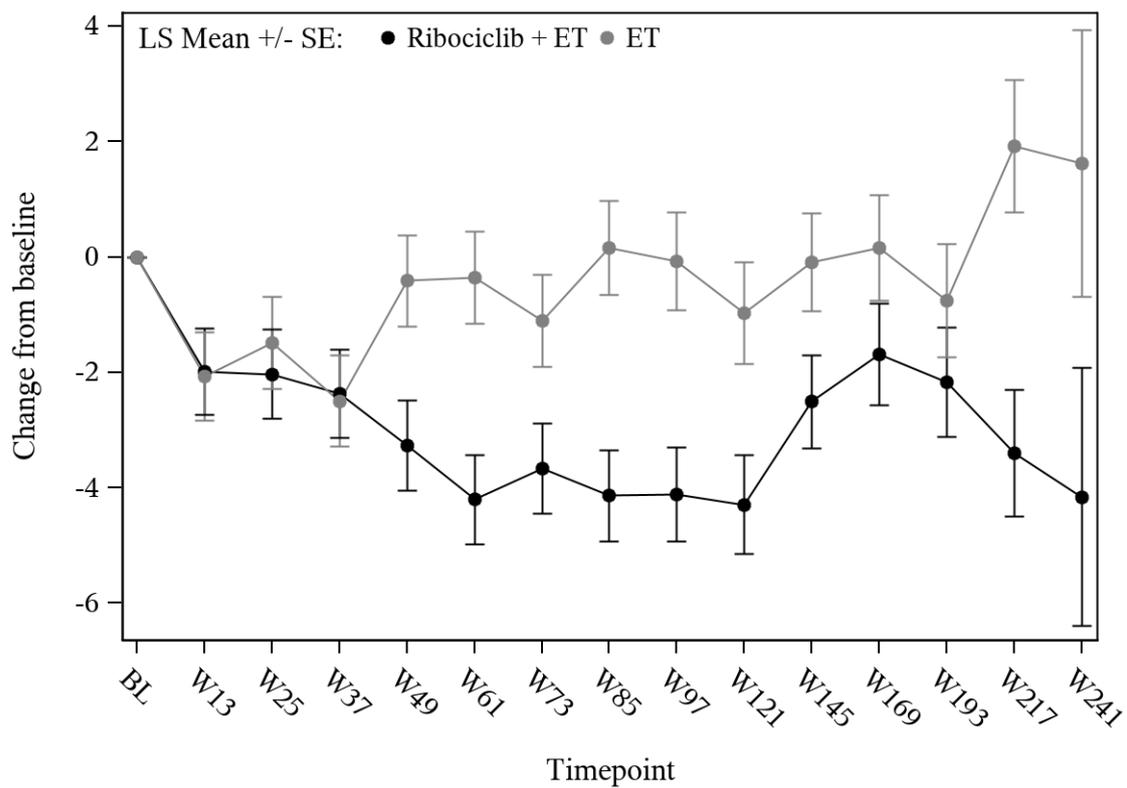
Ribociclib + ET	775	752	717	724	710	710	704	699	695	666	663	538	455	255	37
ET	721	693	672	661	671	657	649	630	628	615	594	507	416	234	26

Abbildung 245: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Art des NSAI: Letrozol)



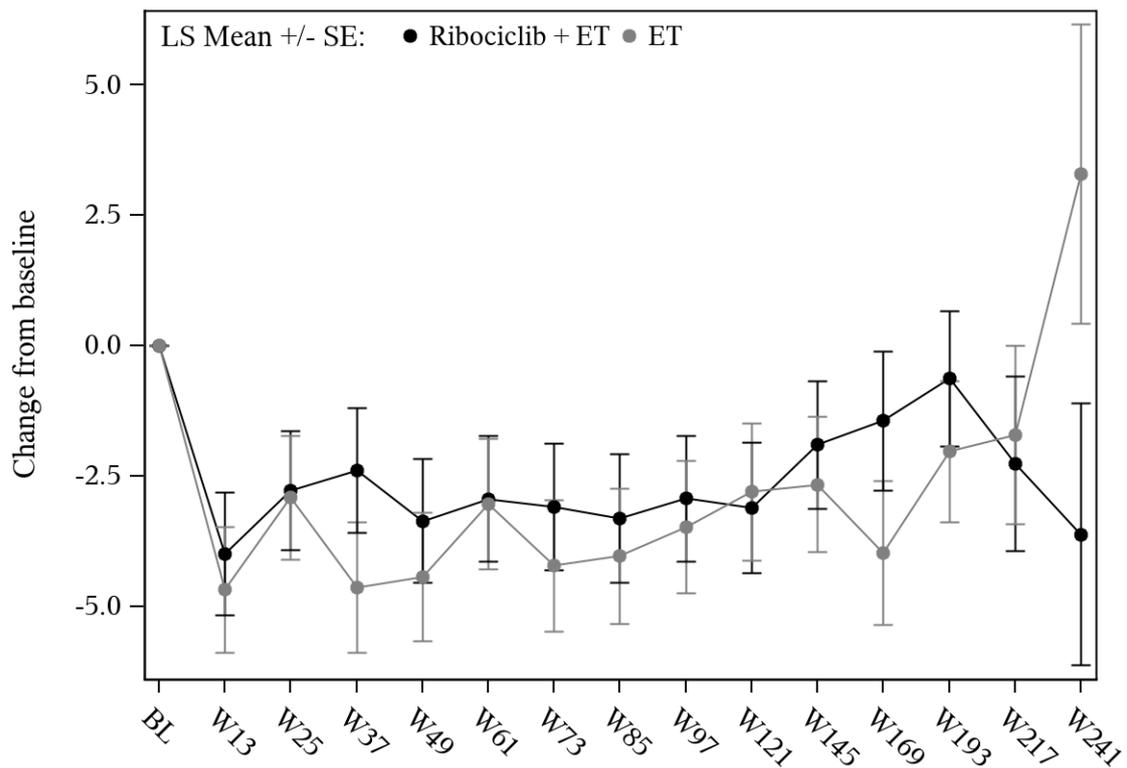
Ribociclib + ET	284	275	264	262	262	255	252	245	239	237	237	189	155	89	21
ET	281	269	249	251	251	246	245	239	232	227	217	176	149	89	26

Abbildung 246: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Art des NSAI: Anastrozol)



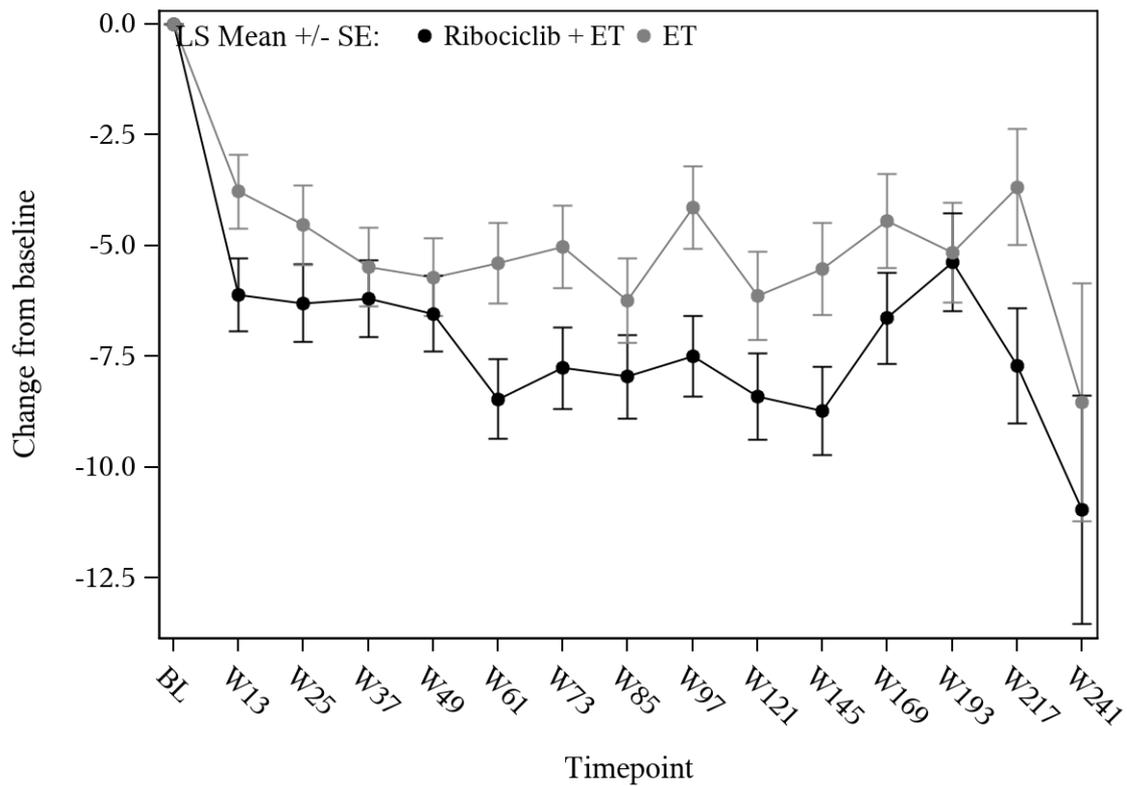
Ribociclib + ET	737	710	680	679	667	665	657	649	640	619	613	490	404	232	40
ET	699	666	650	637	647	631	624	610	599	590	560	461	376	213	38

Abbildung 247: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige Mastektomie: Ja)



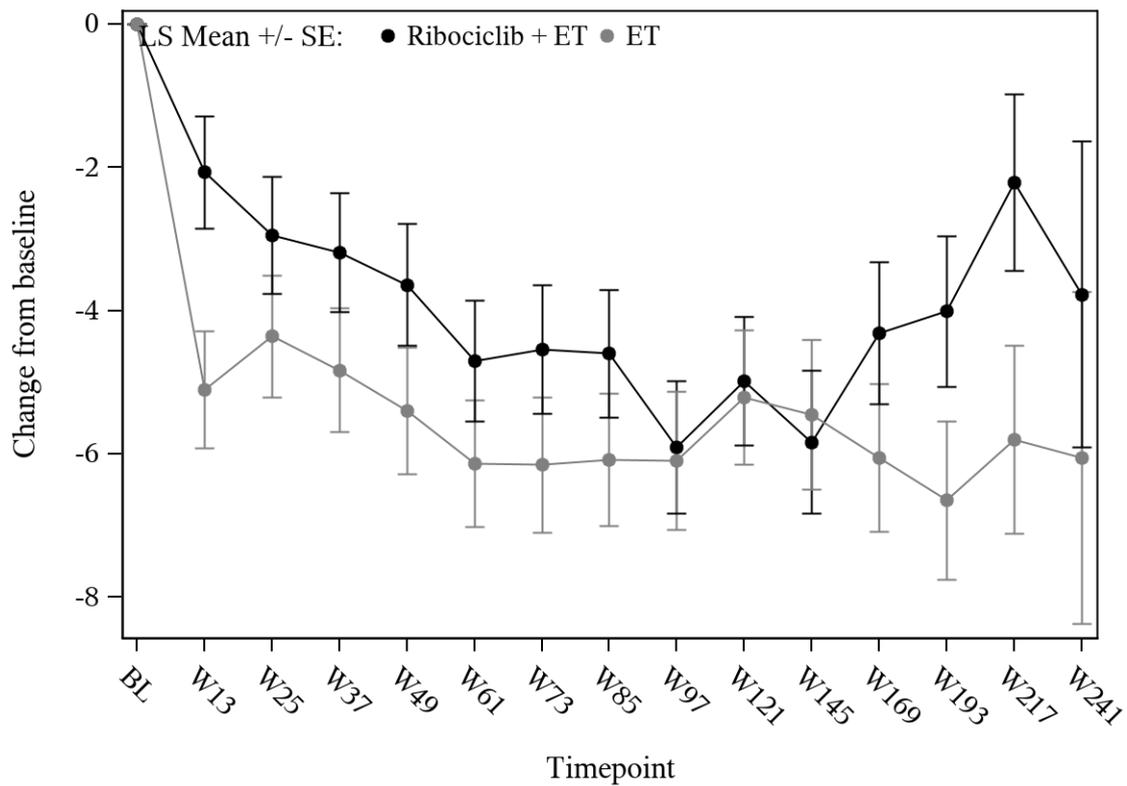
Ribociclib + ET	322	317	301	307	305	300	299	295	294	284	287	237	206	112	18
ET	305	298	271	275	275	272	270	259	261	252	251	222	189	110	14

Abbildung 248: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige Mastektomie: Nein)



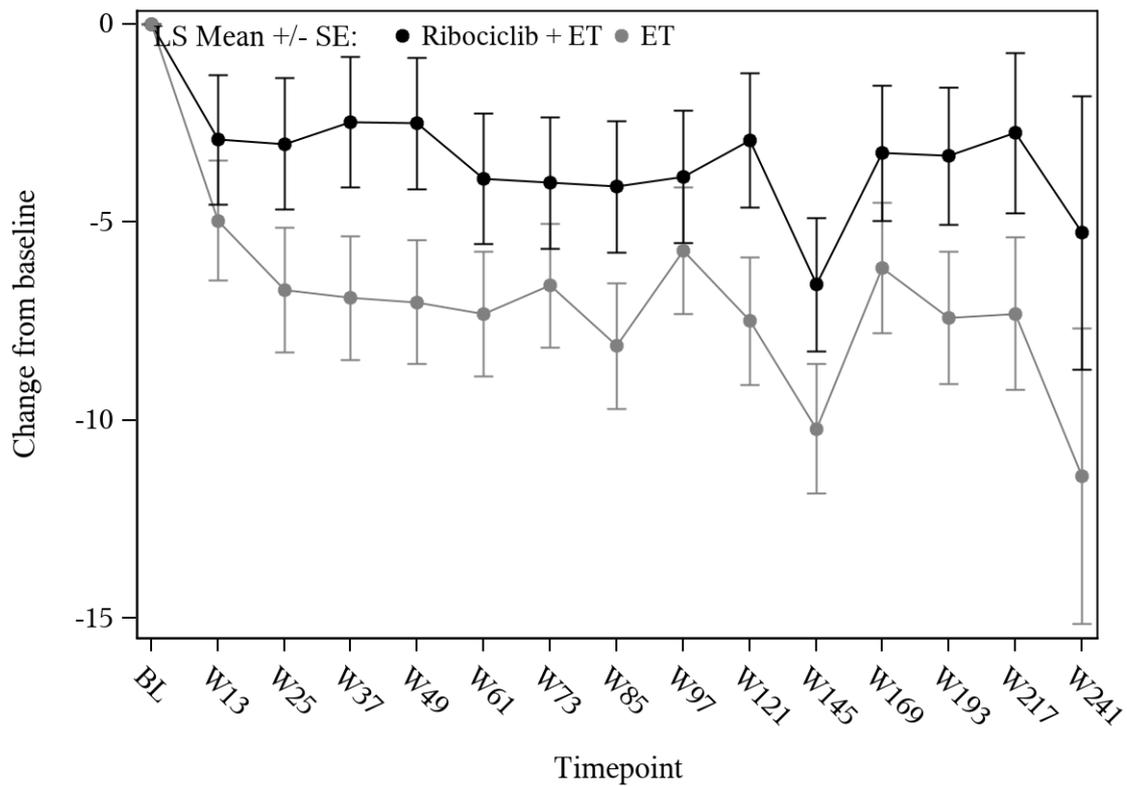
Ribociclib + ET	596	564	526	535	524	525	517	507	500	476	478	384	314	190	35
ET	576	533	500	502	505	499	494	474	469	459	439	363	306	188	33

Abbildung 249: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Region: NA/WE/O)



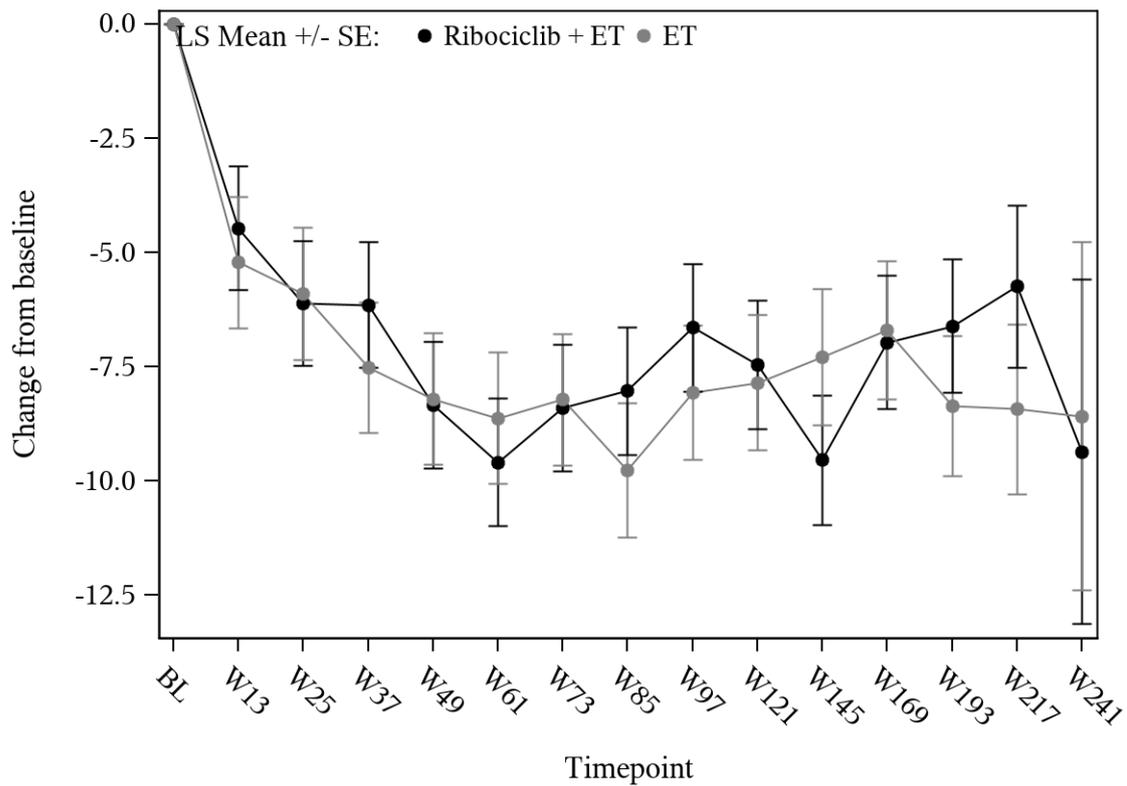
Ribociclib + ET	460	460	450	447	444	436	435	433	430	422	418	341	292	154	23
ET	427	425	418	404	411	402	398	395	387	380	369	316	261	135	19

Abbildung 250: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Region: ROW)



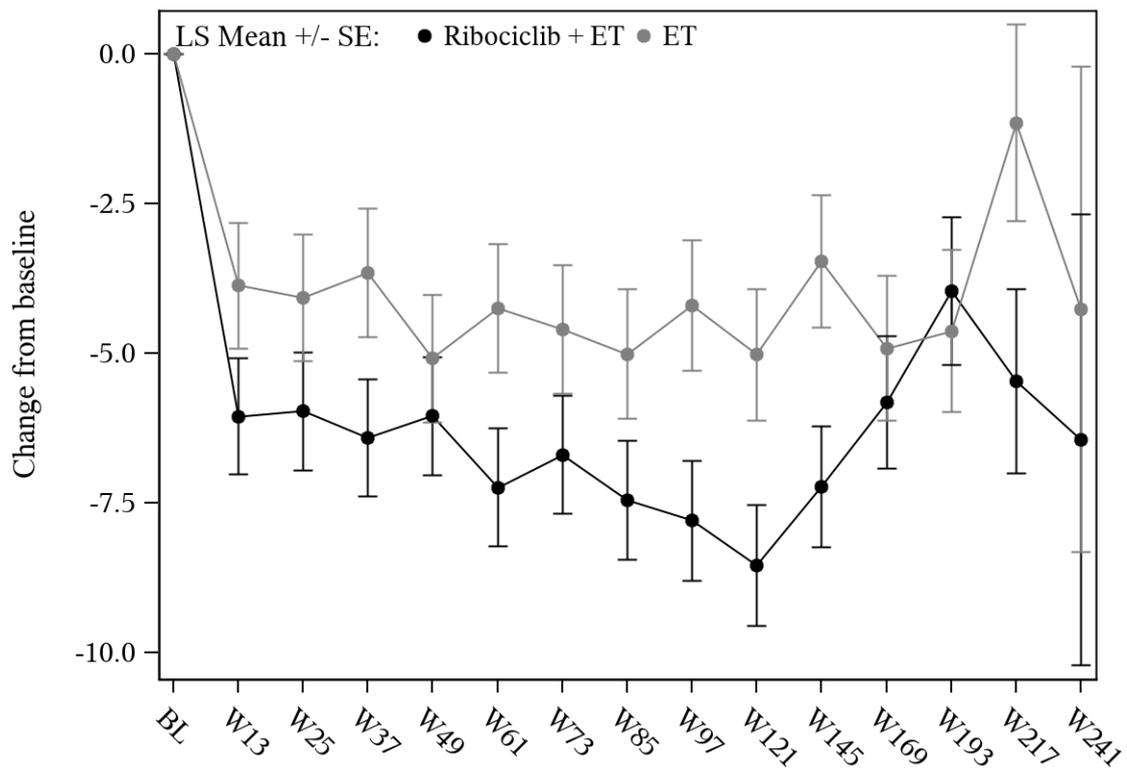
Ribociclib + ET	163	159	153	155	152	155	150	152	147	141	142	138	133	79	17
ET	189	183	161	168	170	167	170	162	162	156	148	148	140	87	14

Abbildung 251: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IA/IB/IIA)



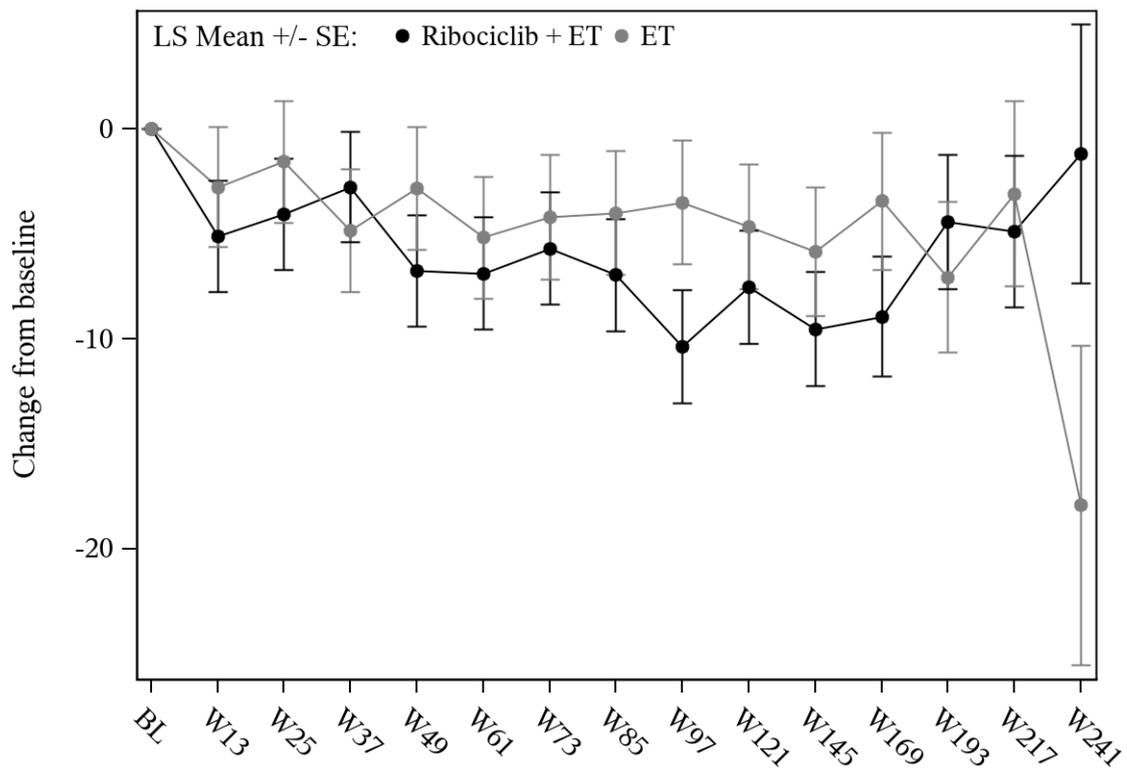
Ribociclib + ET	230	224	213	211	208	204	203	204	204	199	196	177	180	97	14
ET	210	198	189	194	196	192	191	180	182	179	174	168	163	88	14

Abbildung 252: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIB)



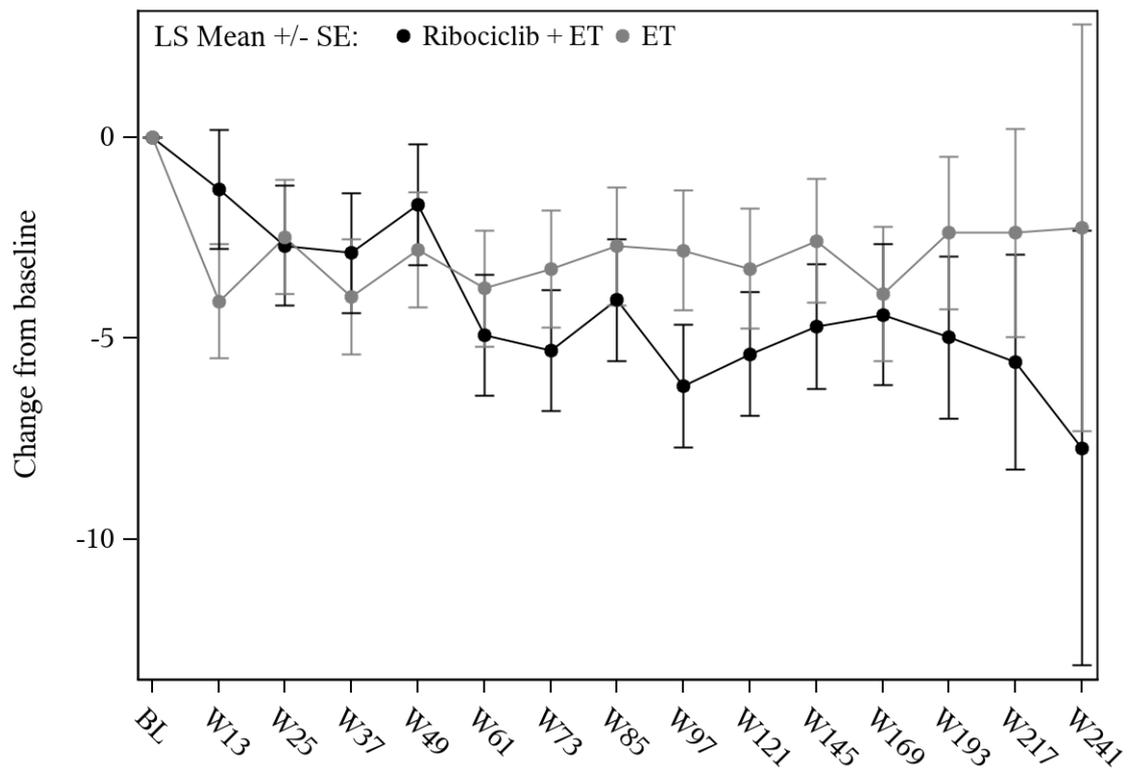
Ribociclib + ET	433	416	391	398	393	388	386	373	373	355	360	268	197	112	15
ET	366	349	341	328	331	327	325	321	312	305	302	223	163	99	13

Abbildung 253: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIIA)



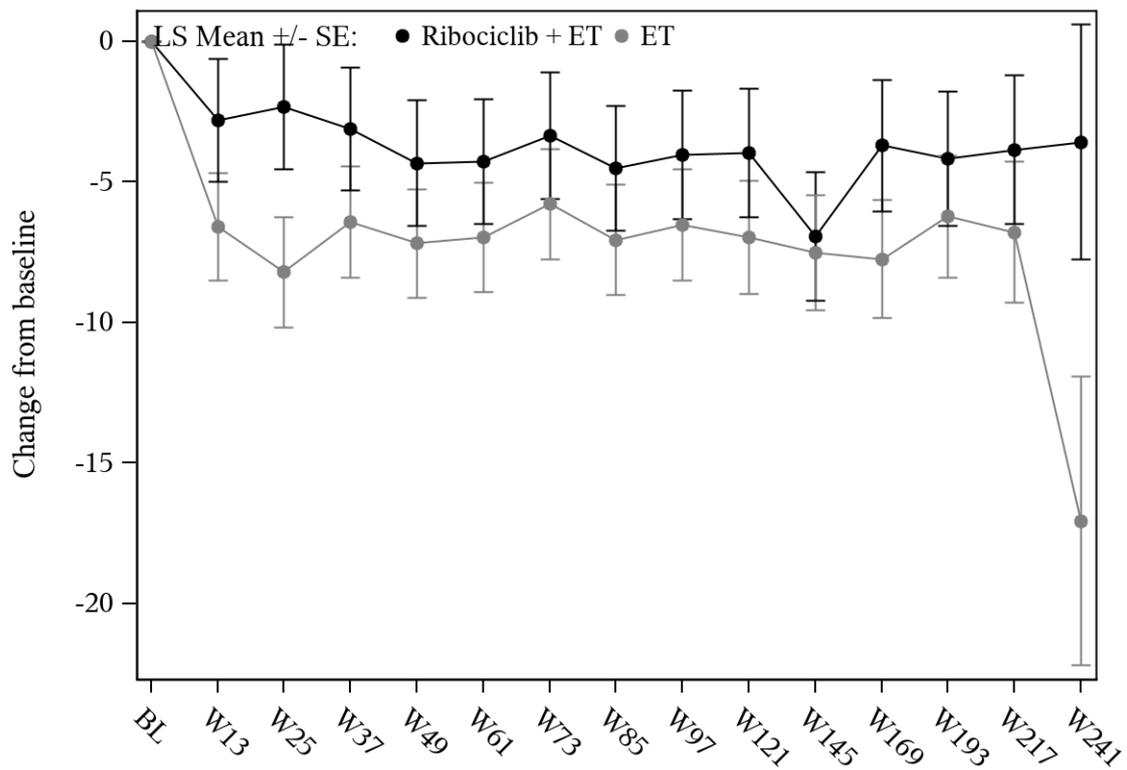
Ribociclib + ET	62	60	60	60	59	58	57	58	56	57	57	46	31	23	6
ET	52	52	49	47	49	49	46	47	47	46	42	33	25	14	4

Abbildung 254: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIIB)



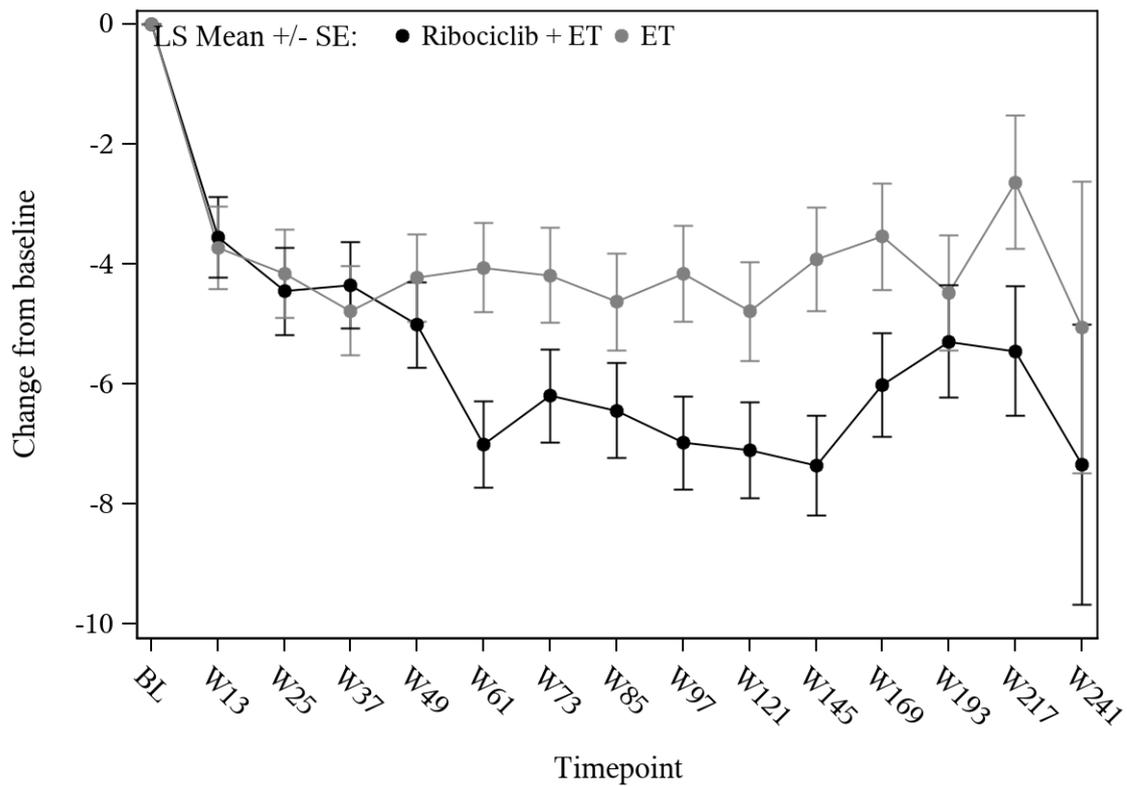
Ribociclib + ET	168	165	159	158	156	156	156	153	150	146	141	96	65	33	6
ET	186	176	178	169	170	166	160	159	153	153	142	107	76	35	7

Abbildung 255: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIIC)



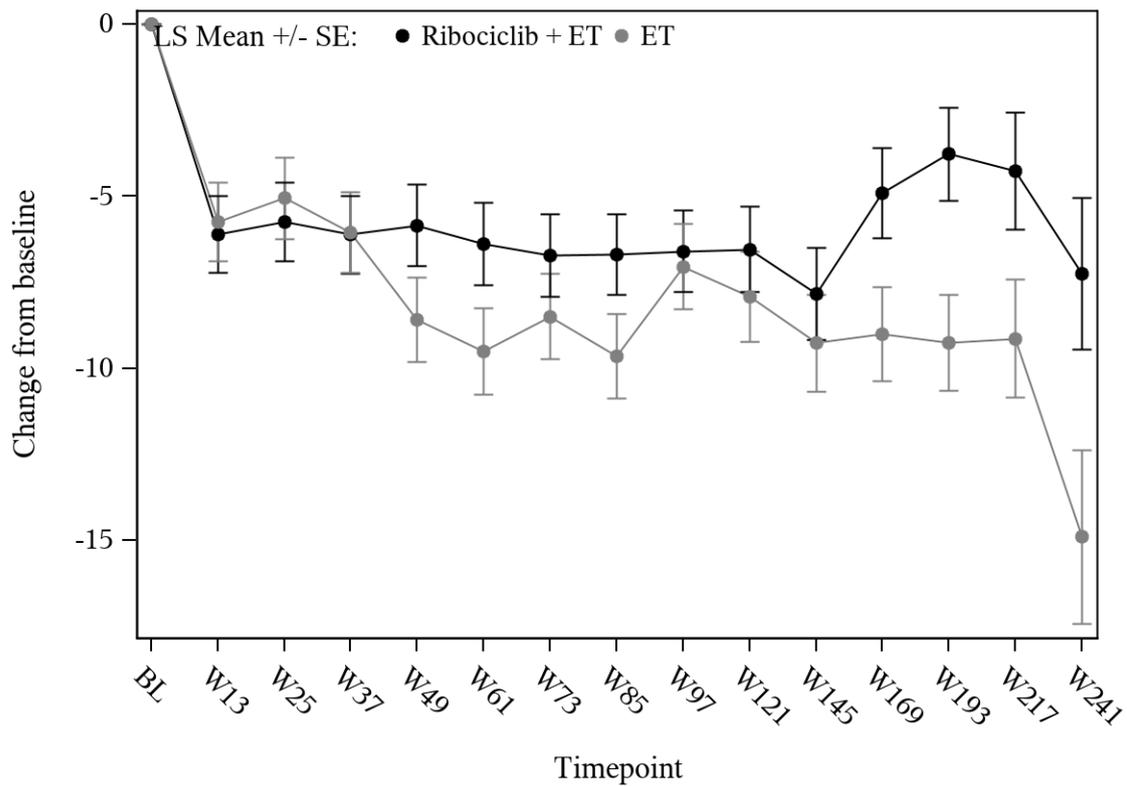
Ribociclib + ET	84	83	77	82	77	78	74	78	73	71	72	66	64	45	13
ET	110	108	98	97	104	102	100	97	98	93	87	81	75	47	8

Abbildung 256: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Nodalstatus: N0)



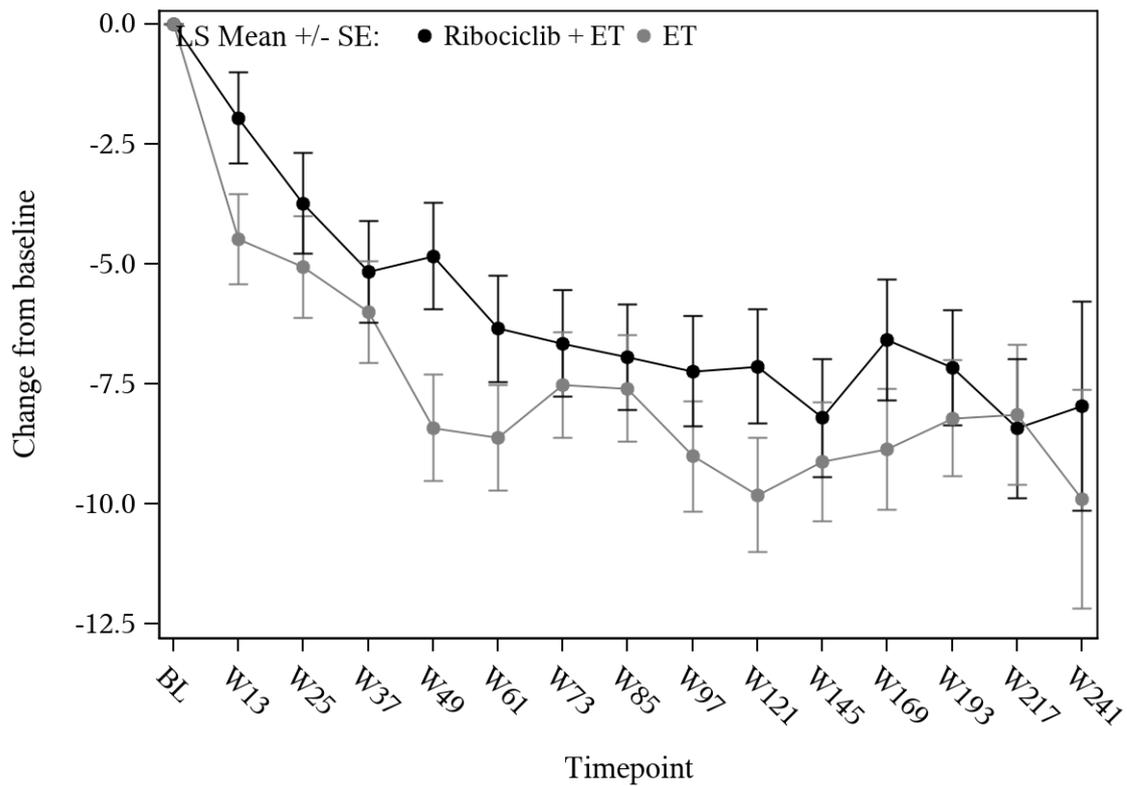
Ribociclib + ET	735	708	675	675	665	662	653	646	636	616	612	488	401	232	40
ET	698	660	648	634	643	630	623	611	596	588	558	457	377	213	38

Abbildung 257: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige Mastektomie: Ja)



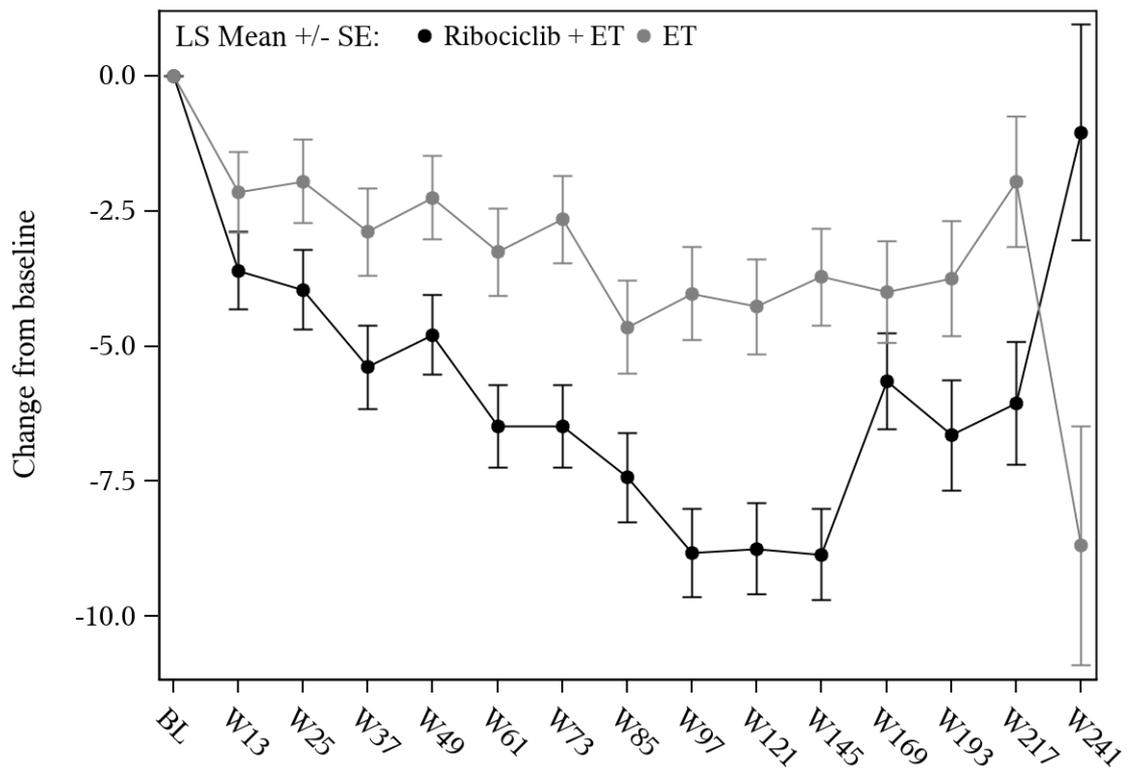
Ribociclib + ET	321	316	301	307	303	299	299	294	294	282	284	237	205	112	18
ET	305	298	270	272	273	271	269	258	260	251	250	222	190	110	14

Abbildung 258: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige Mastektomie: Nein)



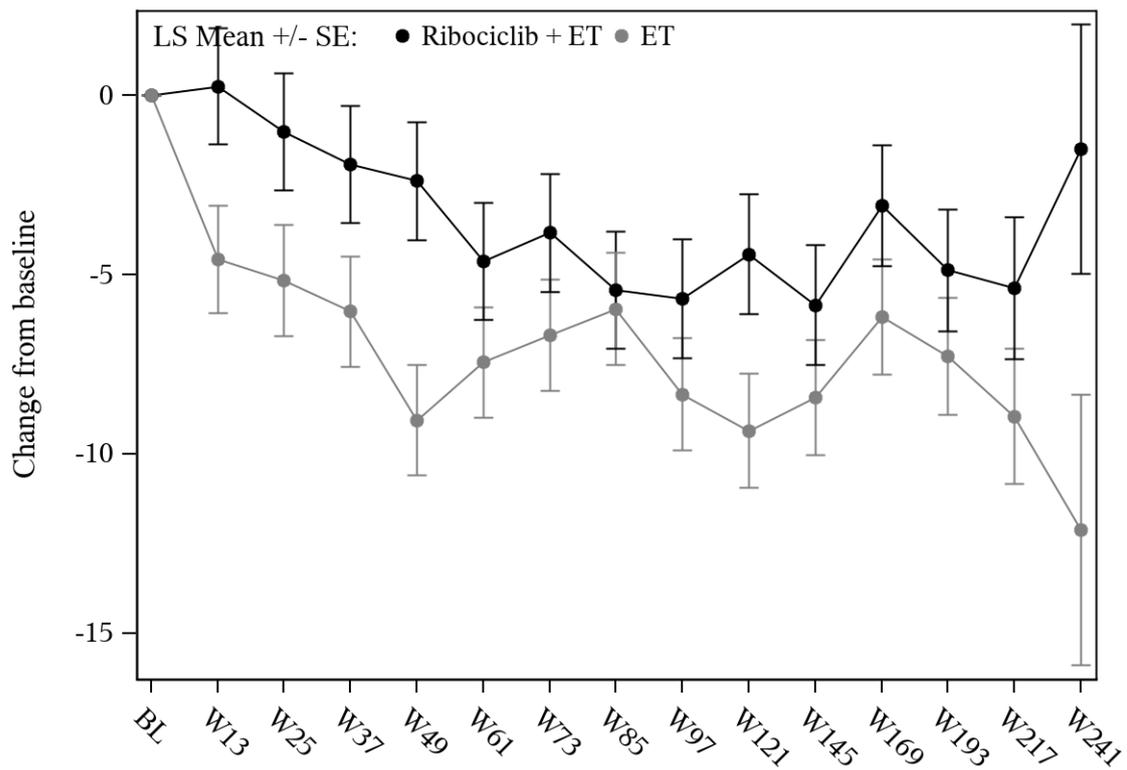
Ribociclib + ET	393	383	366	366	360	359	353	356	351	340	338	315	313	176	31
ET	399	381	350	363	366	359	361	342	344	335	322	316	303	175	28

Abbildung 259: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation: Stadium I/II)



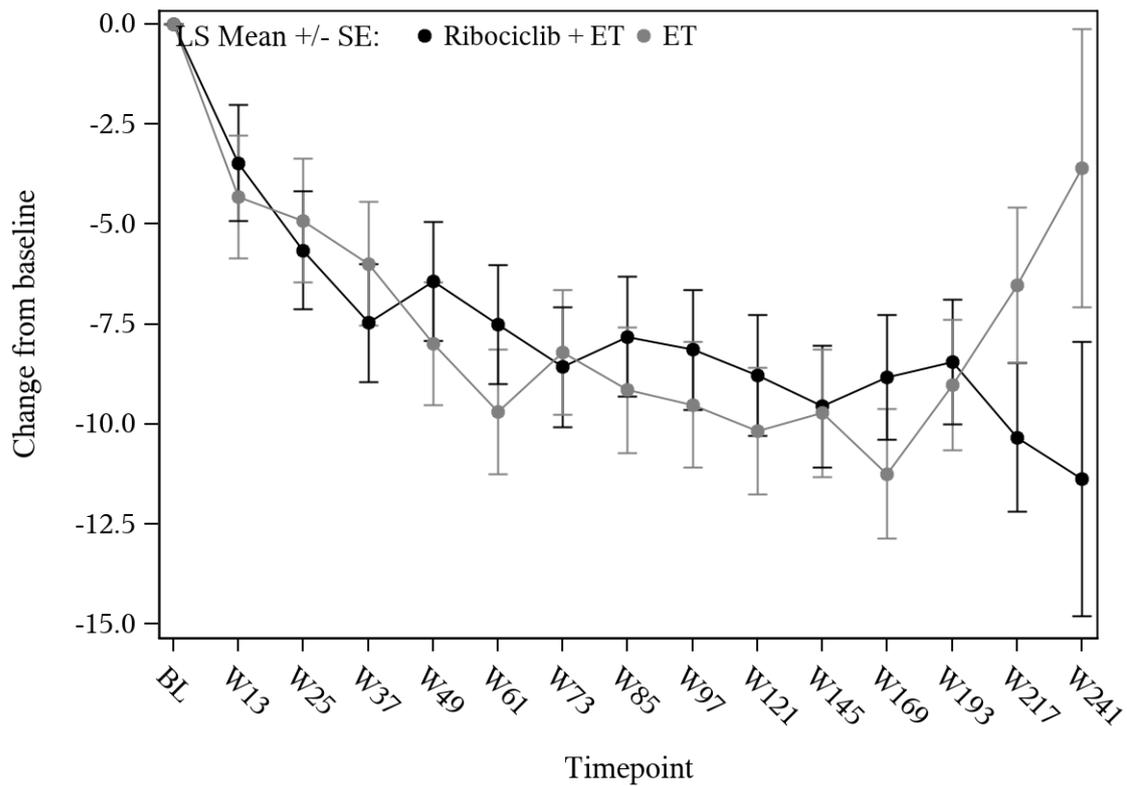
Ribociclib + ET	663	641	610	616	608	602	599	584	579	559	558	410	293	168	27
ET	604	578	568	544	550	542	531	527	512	504	486	363	264	148	24

Abbildung 260: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation: Stadium III)



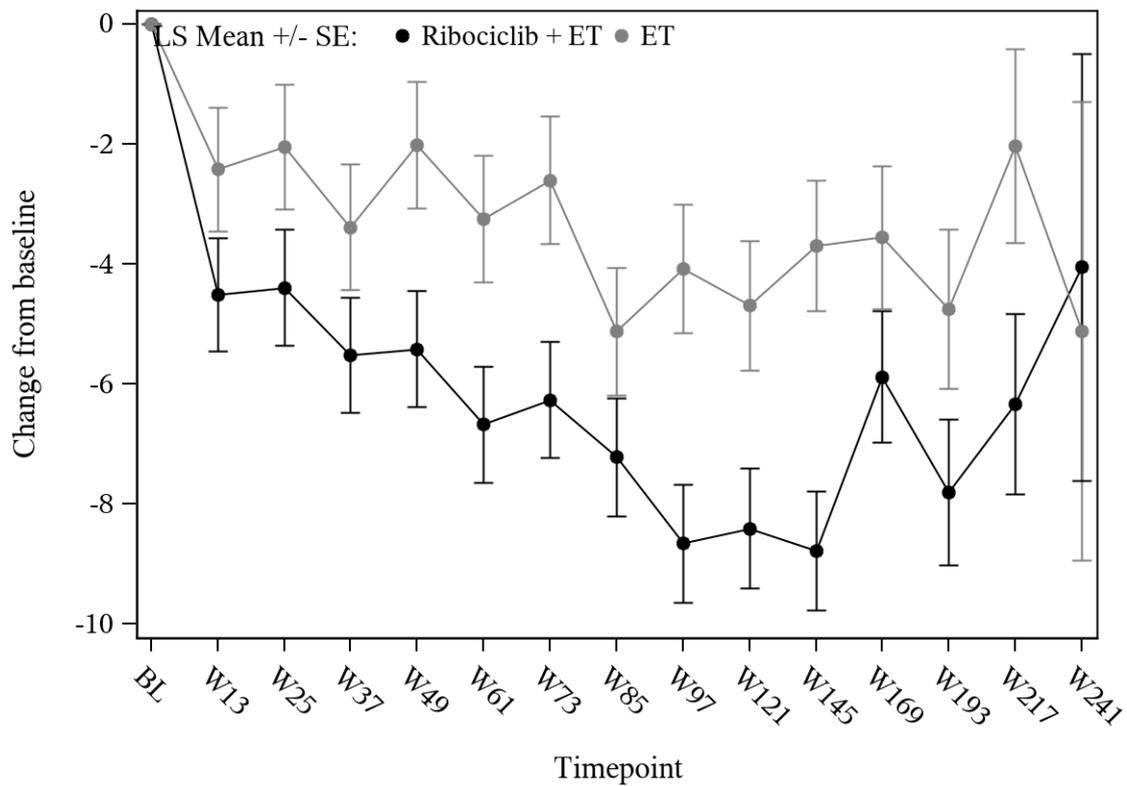
Ribociclib + ET	163	159	153	155	152	155	150	152	147	141	142	138	133	79	17
ET	189	183	161	169	170	167	170	162	162	156	148	148	140	87	14

Abbildung 261: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IA/IB/IIA)



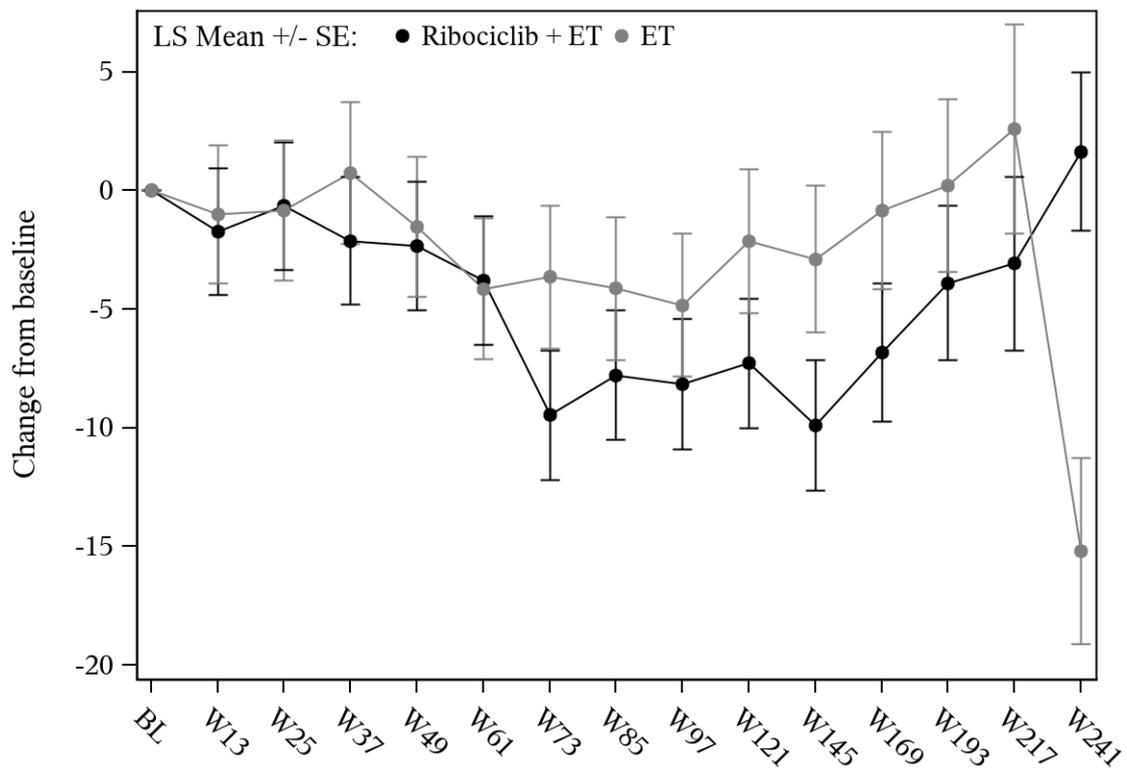
Ribociclib + ET	230	224	213	211	208	204	203	204	204	199	196	177	180	97	14
ET	210	198	189	194	196	192	191	180	182	179	174	168	163	88	14

Abbildung 262: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIB)



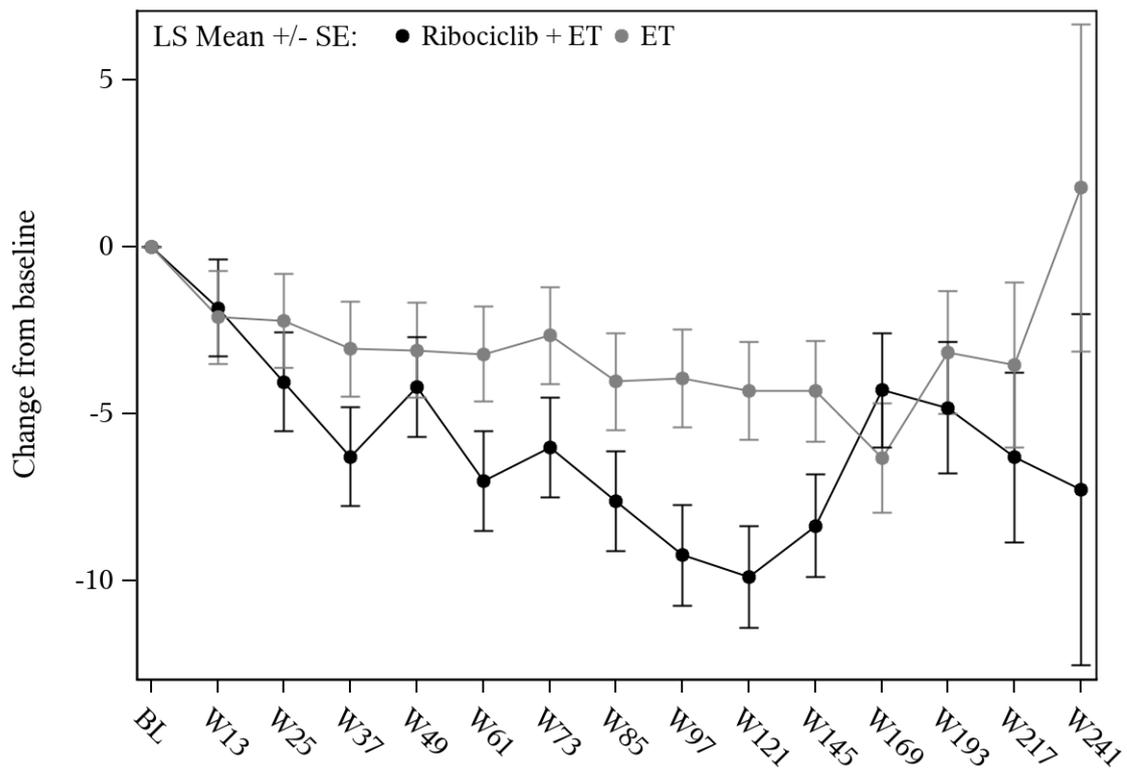
Ribociclib + ET	433	416	391	398	393	388	386	373	373	355	360	268	197	112	15
ET	366	350	341	328	331	327	325	321	312	305	302	223	163	99	13

Abbildung 263: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIIA)



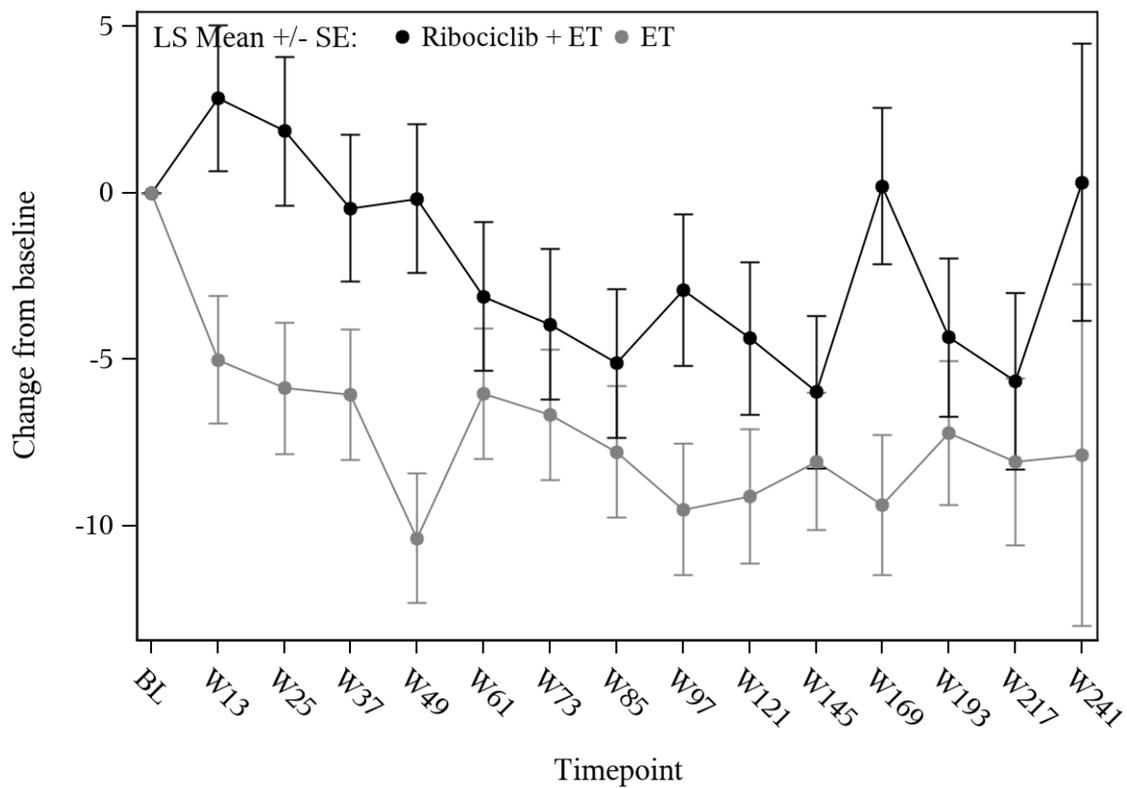
Ribociclib + ET	62	60	60	60	59	58	57	58	56	57	57	46	31	23	6
ET	52	52	49	47	49	49	46	47	47	46	42	33	25	14	4

Abbildung 264: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIIB)



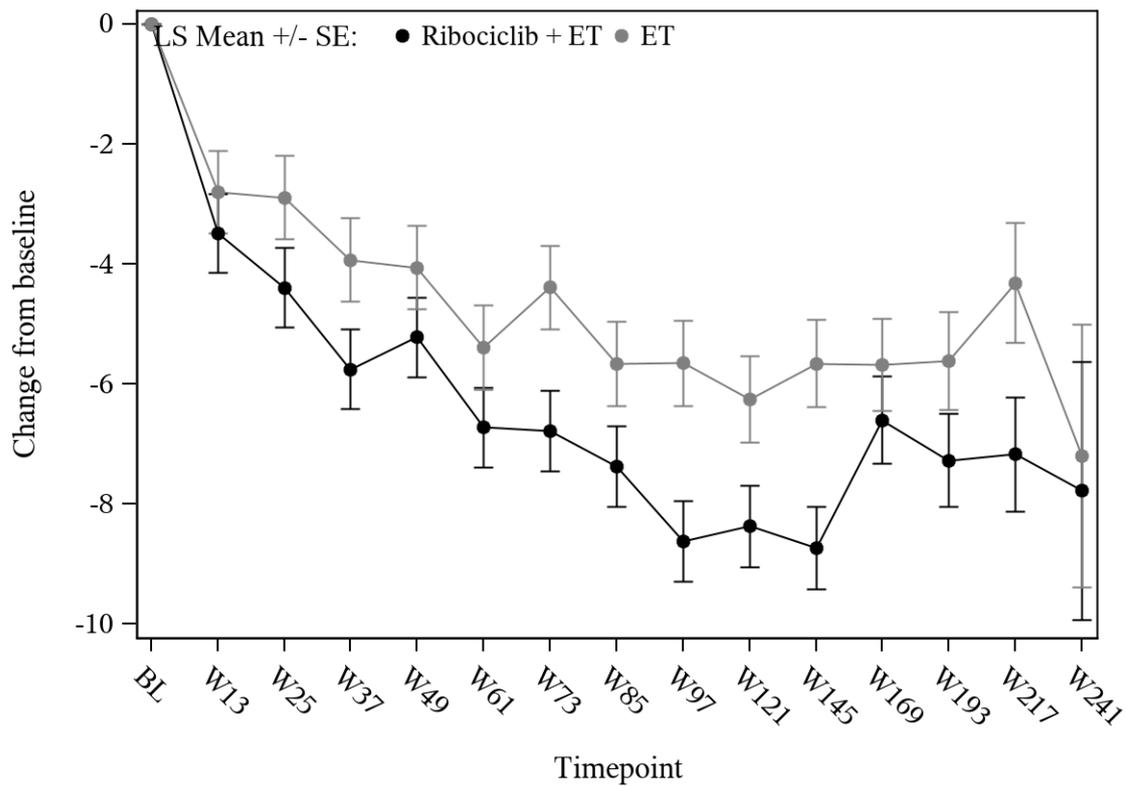
Ribociclib + ET	168	165	159	158	156	156	156	153	150	147	141	96	65	33	6
ET	186	176	178	169	170	166	160	159	153	153	142	107	76	35	7

Abbildung 265: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomische Stadien: IIIC)



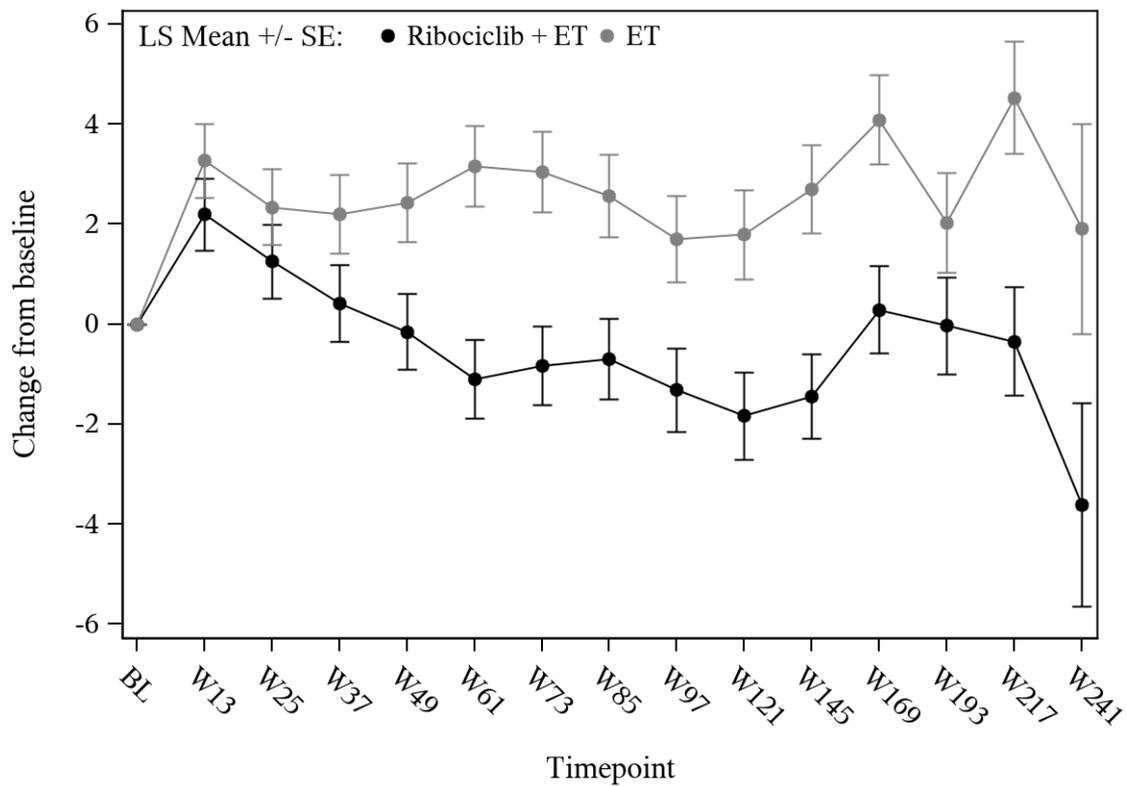
Ribociclib + ET	84	83	77	82	77	78	74	78	73	71	72	66	64	45	13
ET	110	108	98	98	104	102	100	97	98	93	87	81	75	47	8

Abbildung 266: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Nodalstatus: N0)



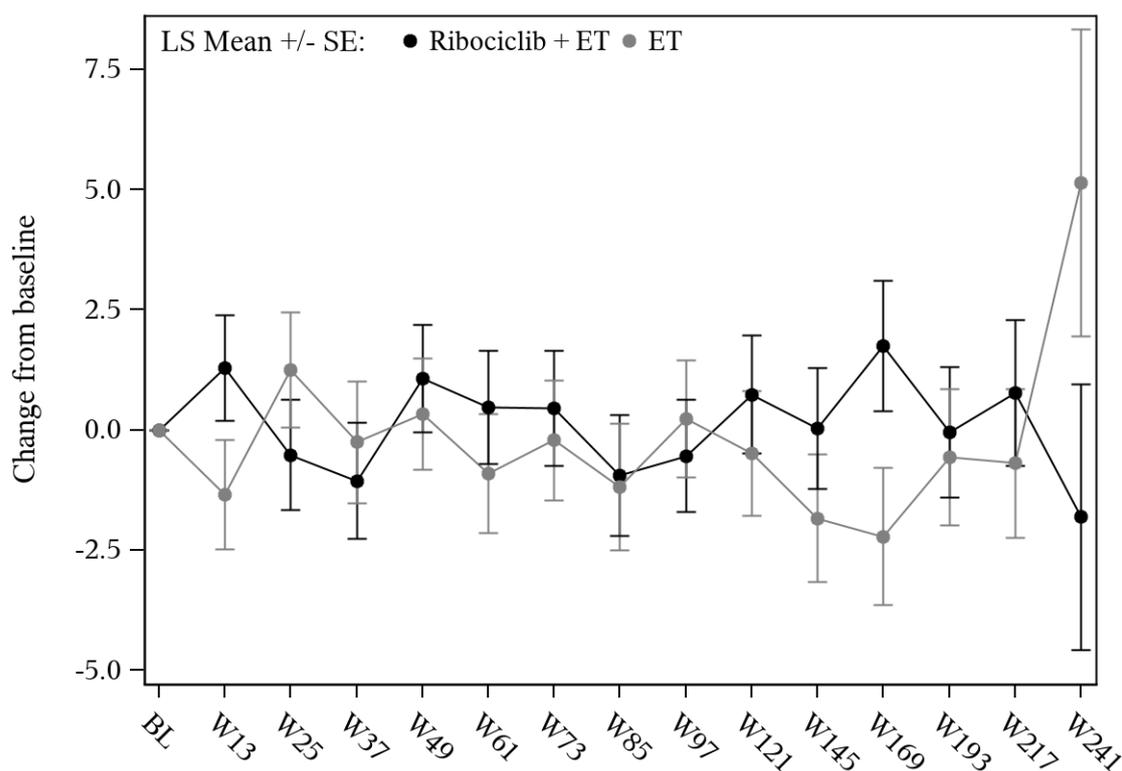
Ribociclib + ET	972	941	899	900	891	883	878	862	857	828	824	659	542	299	45
ET	890	848	817	806	811	797	790	770	756	744	719	596	490	274	44

Abbildung 267: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Nodalstatus: N1-N3)



Ribociclib + ET	735	708	675	675	665	662	653	646	635	615	612	488	401	232	40
ET	698	660	648	634	643	630	623	611	596	588	558	456	377	213	38

Abbildung 268: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige Mastektomie: Ja)



Ribociclib + ET	321	316	301	307	303	299	299	294	294	282	284	237	205	112	18
ET	304	297	268	272	272	270	268	257	259	250	249	221	189	110	14

Abbildung 269: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige Mastektomie: Nein)

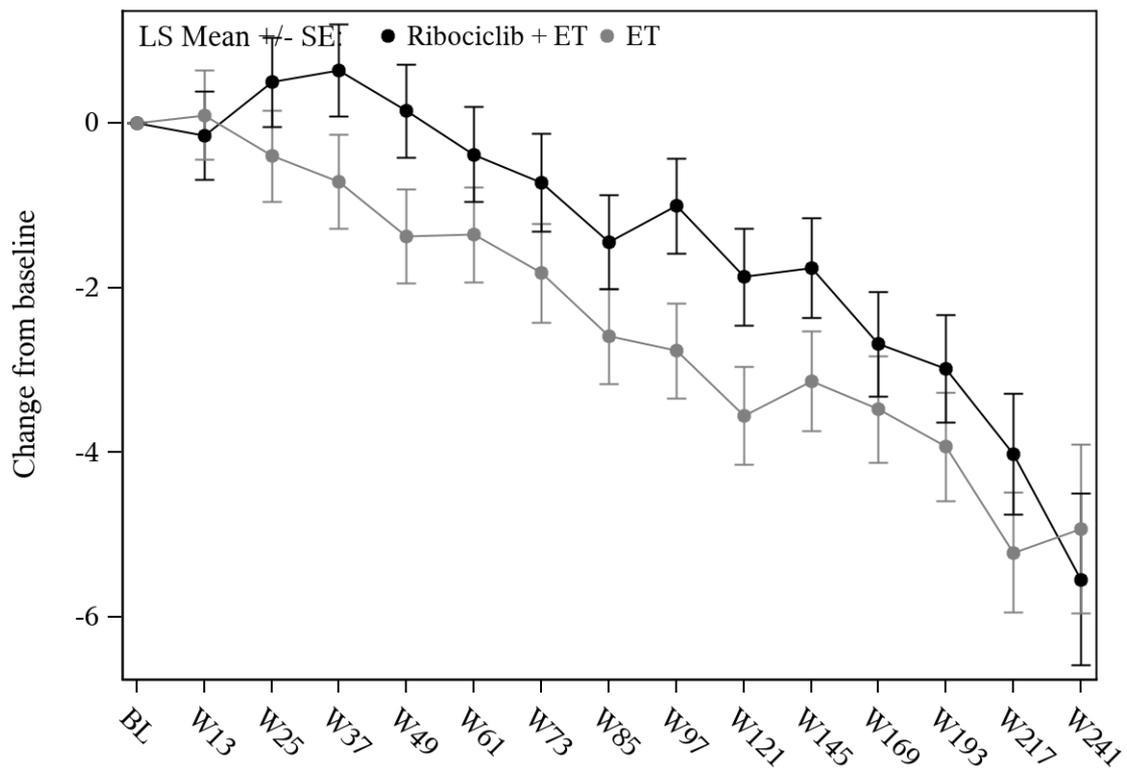
4.3.1.3.2.8 Subgruppenanalyse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der Skala zur Lebensqualität des EORTC QLQ- BR23 – RCT

Für die Subpopulation der **postmenopausalen Frauen** ergaben sich nachfolgende signifikante Interaktionstests für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ- BR23) – Veränderung zur Baseline“:

Tabelle 4-110: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23) – Veränderung zur Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen)

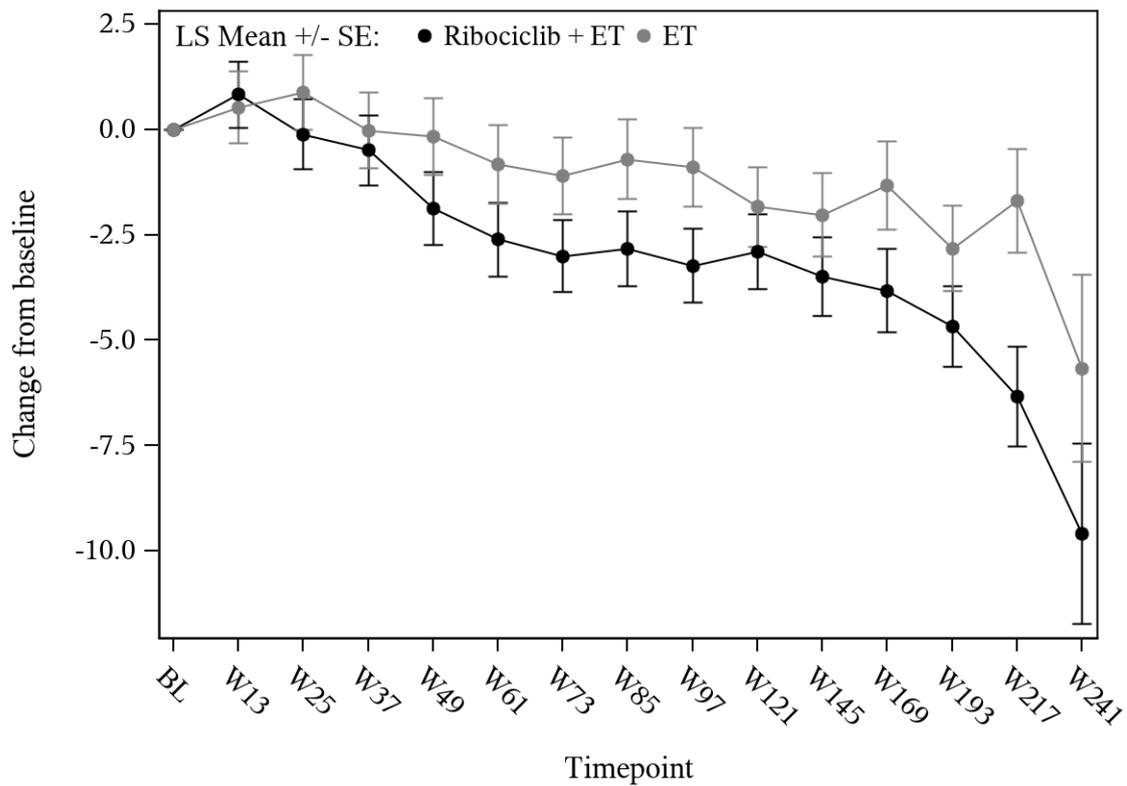
NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich			
	Ribociclib + ET (N = 1.424)	ET (N = 1.420)	Parameter	Schätzer	[95%-KI]	p-Wert
QLQ-BR23 – Sexuelle Funktion						
BMI bei der Screening-Visite						
Interaktionstest	p = 0,014					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
≥ 25	858 -1,52 (0,42)	839 -2,51 (0,43)	Differenz	0,99	[-0,19; 2,17]	0,099
			Hedges' g	0,08	[-0,02; 0,18]	
< 25	428 -3,15 (0,68)	371 -1,26 (0,72)	Differenz	-1,89	[-3,84; 0,05]	0,056
			Hedges' g	-0,14	[-0,27; 0,00]	
Vorherige neoadjuvante Chemotherapie						
Interaktionstest	p = 0,022					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
Ja	493 -2,79 (0,61)	438 -1,35 (0,64)	Differenz	-1,44	[-3,17; 0,30]	0,104
			Hedges' g	-0,11	[-0,24; 0,02]	
Nein	804 -1,44 (0,45)	783 -2,45 (0,45)	Differenz	1,00	[-0,25; 2,25]	0,117
			Hedges' g	0,08	[-0,02; 0,18]	
Vorherige Mastektomie						
Interaktionstest	p = 0,049					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
Ja	799 -2,47 (0,44)	750 -1,76 (0,45)	Differenz	-0,71	[-1,95; 0,53]	0,260
			Hedges' g	-0,06	[-0,16; 0,04]	
Nein	498 -1,10 (0,61)	471 -2,49 (0,63)	Differenz	1,39	[-0,33; 3,11]	0,113
			Hedges' g	0,10	[-0,02; 0,23]	

NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich			
	Ribociclib + ET (N = 1.424)	ET (N = 1.420)	Parameter	Schätzer	[95%-KI]	p-Wert
QLQ-BR23 – Sexueller Genuss						
BMI bei der Screening-Visite						
Interaktionstest	p = 0,038					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
≥ 25	367 -5,57 (0,95)	345 -6,73 (0,99)	Differenz	1,17	[-1,53; 3,87]	0,395
			Hedges' g	0,06	[-0,08; 0,21]	
< 25	209 -7,55 (1,33)	163 -3,44 (1,51)	Differenz	-4,11	[-8,06; -0,17]	0,041
			Hedges' g	-0,21	[-0,42; -0,01]	
<p>BMI: Body-Mass-Index; ET: endokrine Therapie (Anastrozol/Letrozol); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N': Anzahl der Patientinnen in der Analyse; N: Anzahl der Patientinnen gesamt; NSAI: nichtsteroidale Aromatasehemmer; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire- Breast Cancer 23; SE: Standardfehler (standard error)</p> <p>Analysemethode für den Interaktionstest: p-Wert aus einem gemischten linearen Modell (MMRM) mit unstrukturierter Kovarianzmatrix: Veränderung gegenüber Baseline = Behandlung + Visite + Behandlung * Visite + Subgruppenfaktor + Behandlung * Subgruppenfaktor + Subgruppenfaktor * Visite + Behandlung * Subgruppenfaktor * Visite + Baselinewert</p> <p>Analysemethoden für die Analyse innerhalb der Subgruppen: Adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert und Gesamteffekt ermittelt anhand eines MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix: Veränderung gegenüber Baseline = Behandlung + Visite + Behandlung * Visite + Baseline-Wert</p>						



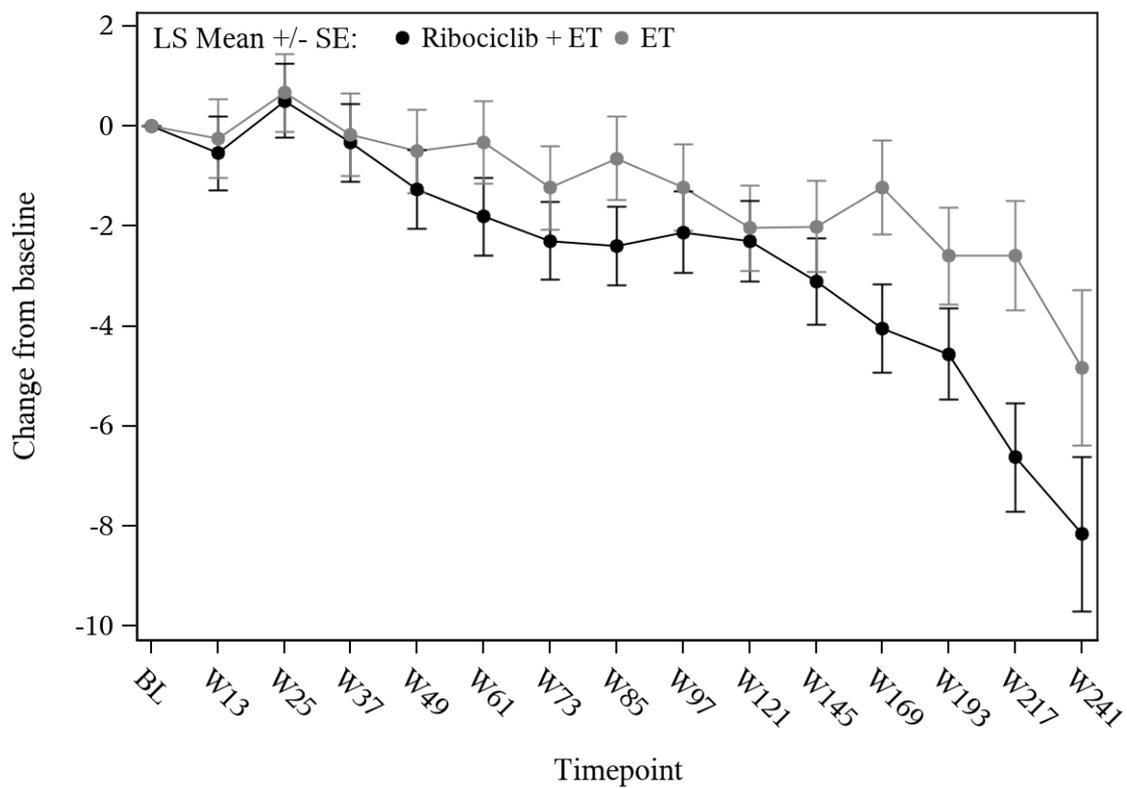
Ribociclib + ET	858	809	781	784	760	753	743	709	716	681	670	570	476	303	64
ET	839	786	757	750	758	743	727	721	710	685	671	558	470	314	66

Abbildung 270: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23 – sexuelle Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe BMI bei der Screening-Visite: ≥ 25)



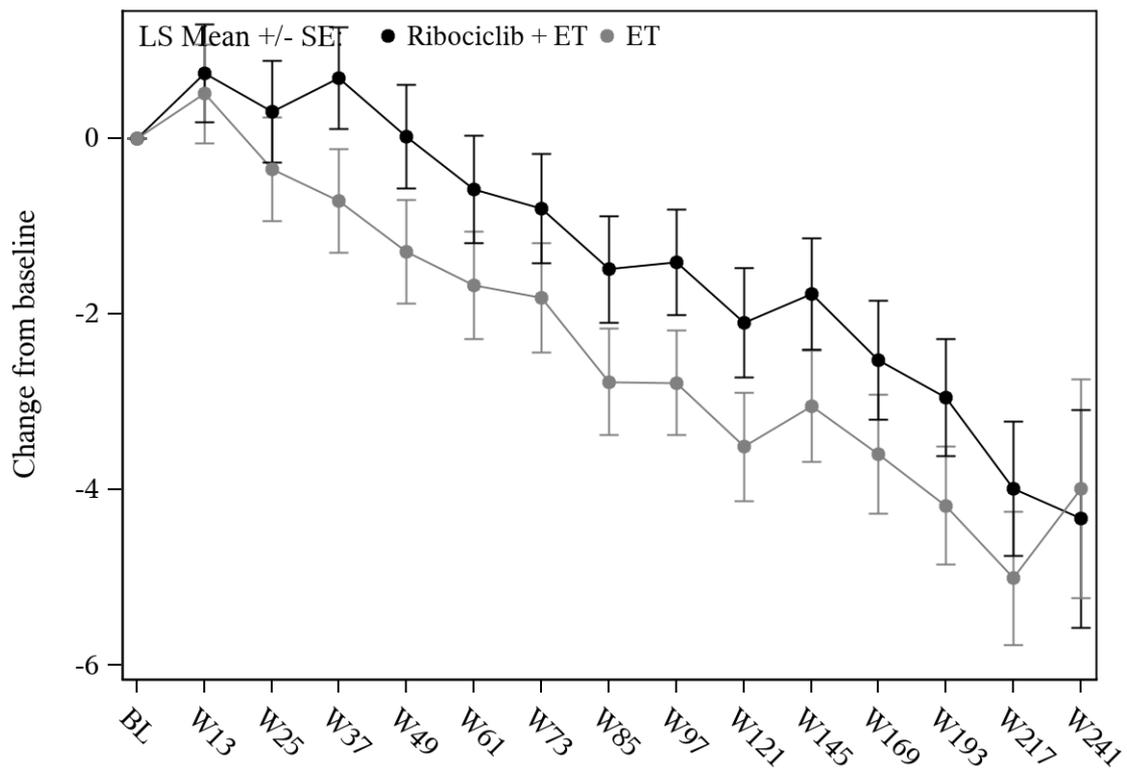
Ribociclib + ET	428	406	386	372	366	352	350	348	341	329	324	275	227	137	24
ET	371	347	334	332	328	320	318	307	300	297	280	251	210	131	24

Abbildung 271: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23 – sexuelle Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe BMI bei der Screening-Visite: < 25)



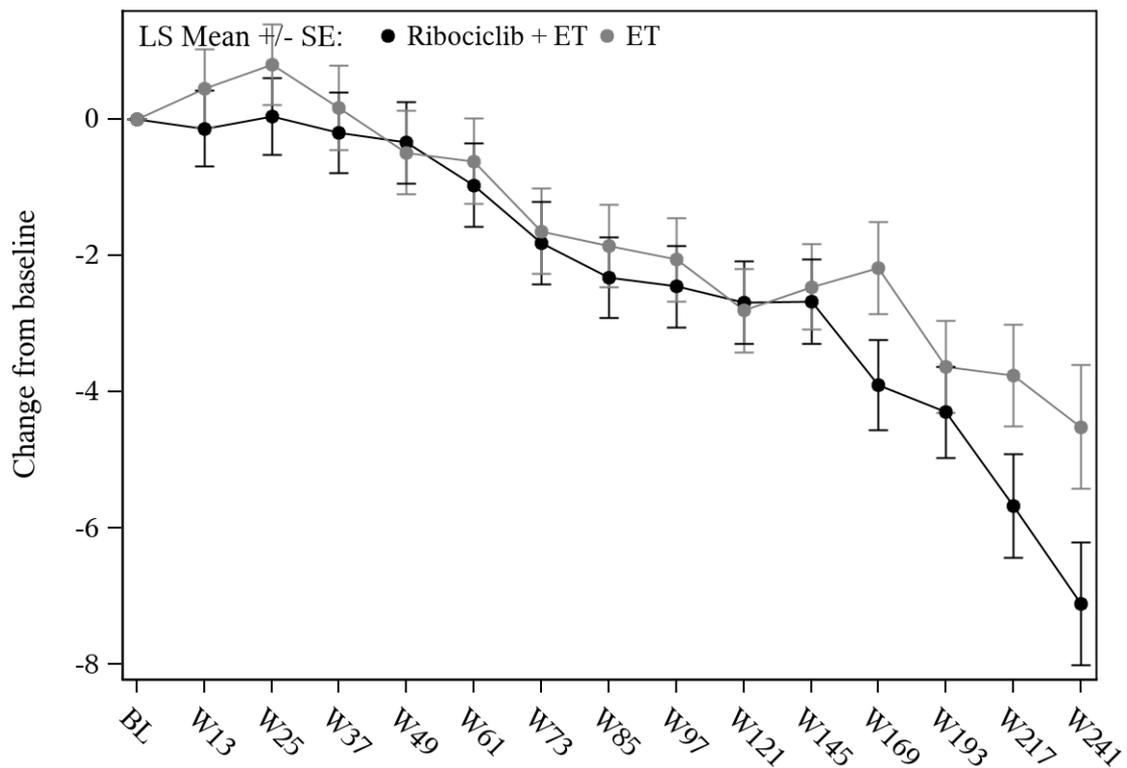
Ribociclib + ET	493	462	452	436	433	424	419	404	398	384	371	294	221	127	23
ET	438	411	398	380	384	377	370	359	351	339	330	263	203	129	25

Abbildung 272: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23 – sexuelle Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige neoadjuvante Chemotherapie: Ja)



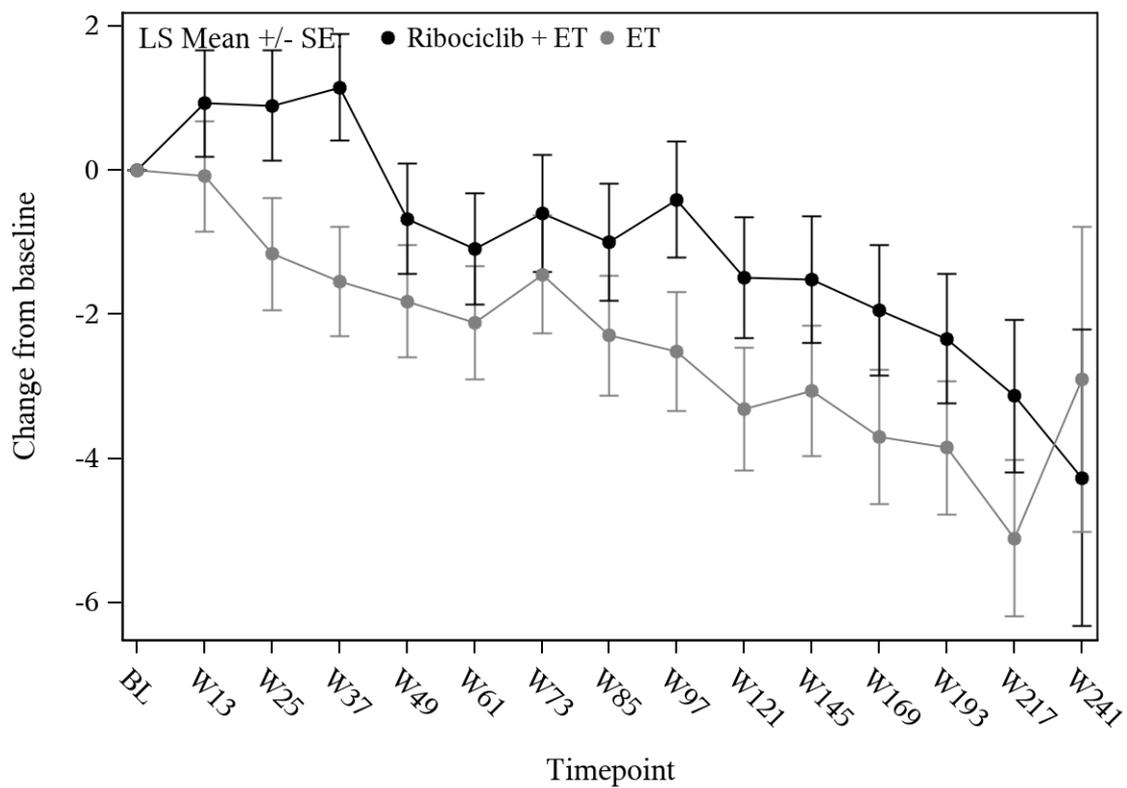
Ribociclib + ET	804	763	725	729	703	691	684	663	669	633	632	558	489	317	66
ET	783	731	701	711	713	694	684	676	670	650	629	554	483	321	65

Abbildung 273: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23 – sexuelle Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige neoadjuvante Chemotherapie: Nein)



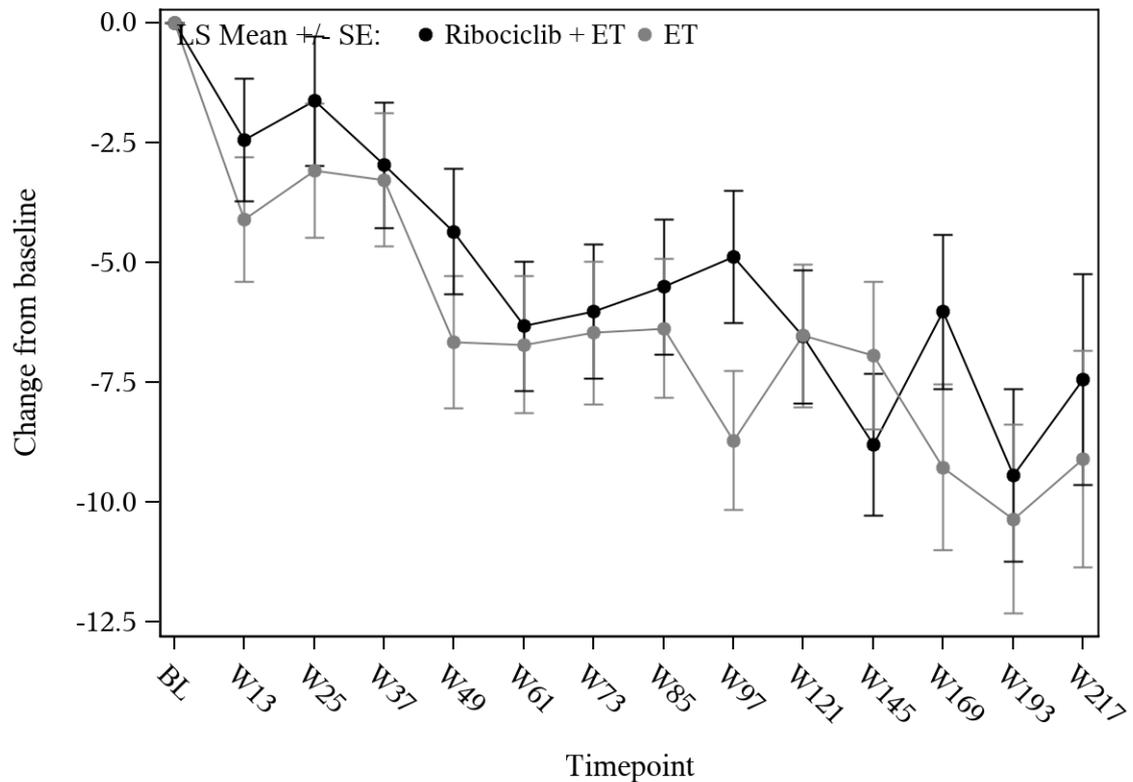
Ribociclib + ET	799	754	744	717	702	693	688	654	659	619	606	493	392	256	55
ET	750	704	670	676	673	658	648	639	629	610	593	489	398	270	58

Abbildung 274: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23 – sexuelle Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige Mastektomie: Ja)



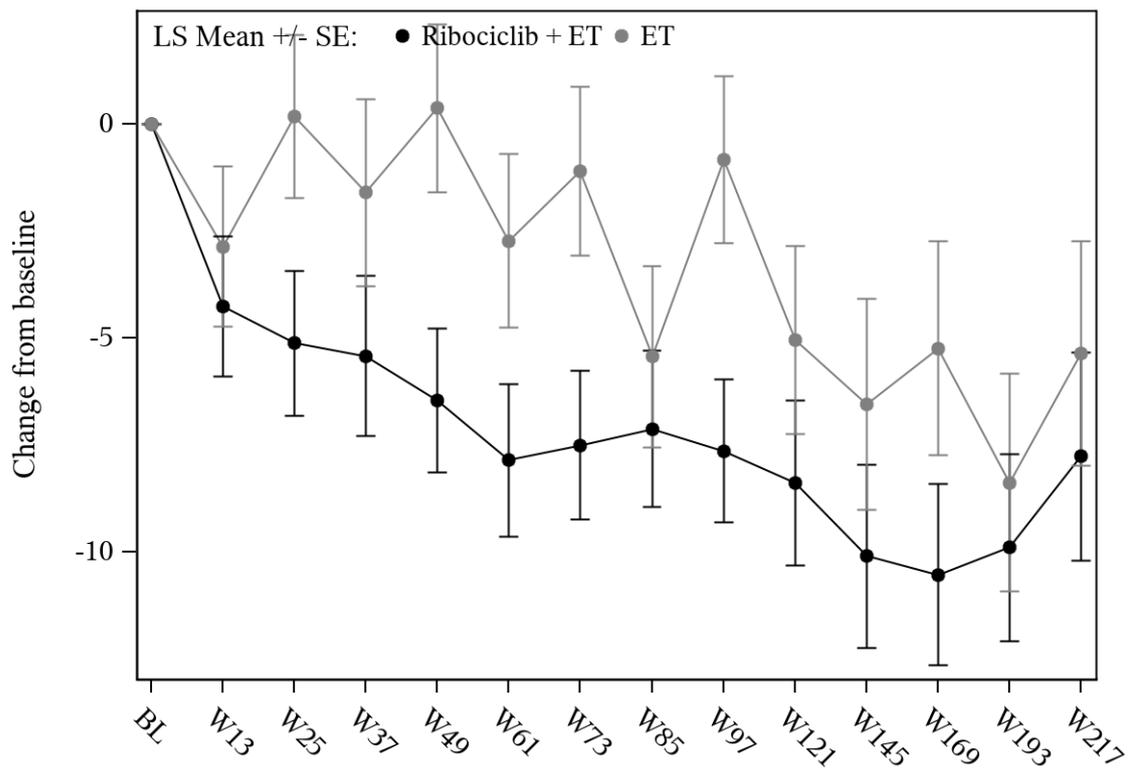
Ribociclib + ET	498	471	433	448	434	422	415	413	408	398	397	359	318	188	34
ET	471	438	429	415	424	413	406	396	392	379	366	328	288	180	32

Abbildung 275: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23 – sexuelle Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige Mastektomie: Nein)



Ribociclib + ET	367	261	260	259	265	253	245	230	229	223	213	174	149	85
ET	345	256	239	225	233	226	216	222	209	191	194	144	122	81

Abbildung 276: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23 – sexueller Genuss)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe BMI bei der Screening-Visite: ≥ 25)



Ribociclib + ET	209	172	149	150	147	140	138	132	137	124	116	107	79	44
ET	163	129	119	106	101	106	106	98	94	94	84	72	57	42

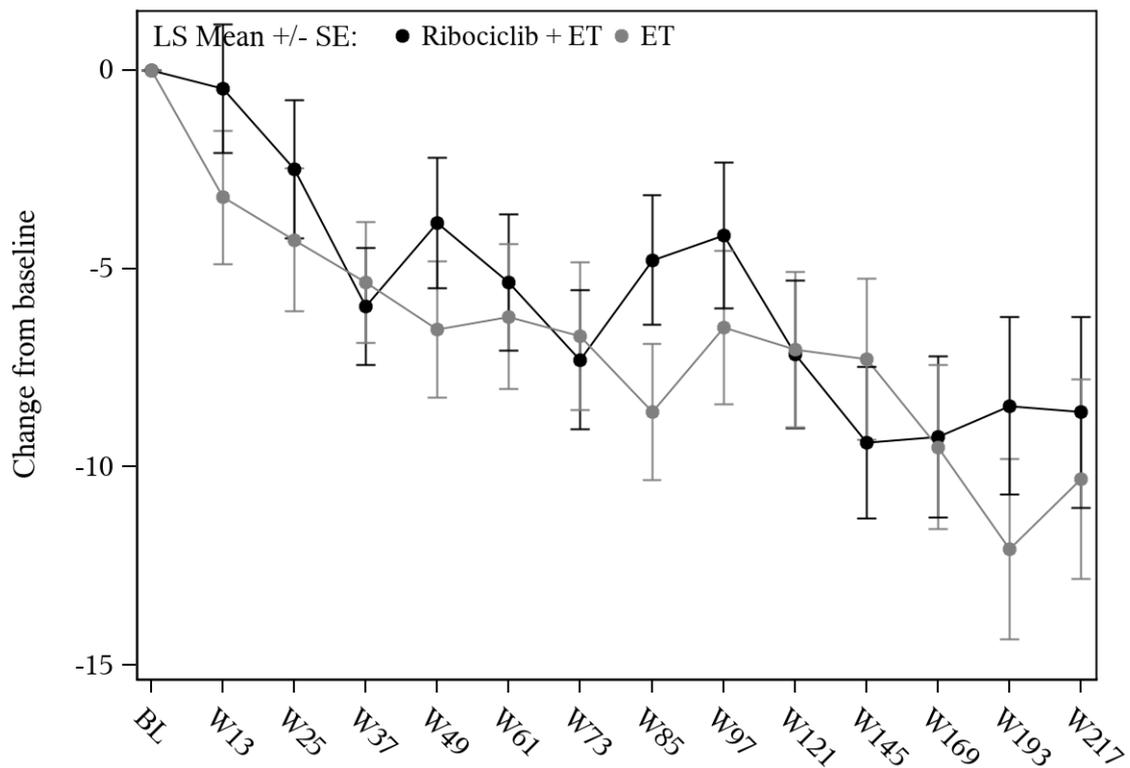
Abbildung 277: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23 – sexueller Genuss)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen, Subgruppe BMI bei der Screening-Visite: < 25)

Für die Subpopulation der **prämenopausalen Frauen** ergaben sich nachfolgende signifikante Interaktionstests für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23) – Veränderung zur Baseline“:

Tabelle 4-111: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23) – Veränderung zur Baseline“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen)

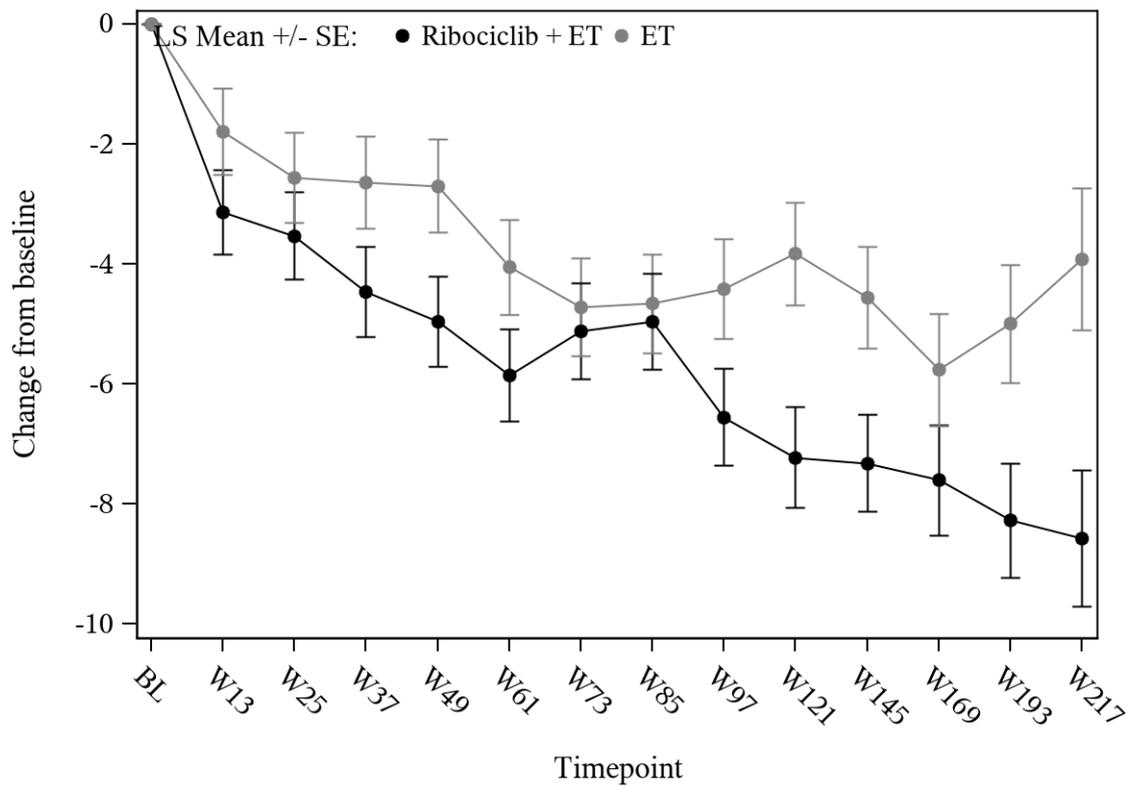
NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich			
	Ribociclib + ET (N = 1.115)	ET (N = 1.123)	Parameter	Schätzer	[95%-KI]	p-Wert
QLQ-BR23 - Sexuelle Funktion						
Histologischer Differenzierungsgrad zum Zeitpunkt der Operation						
Interaktionstest	p = 0,029					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
Grad 1	104 -5,94 (1,30)	97 -7,20 (1,36)	Differenz	1,26	[-2,47; 4,98]	0,506
			Hedges' g	0,09	[-0,18; 0,37]	
Grad 2	572 -5,97 (0,60)	552 -3,89 (0,62)	Differenz	-2,07	[-3,77; -0,37]	0,017
			Hedges' g	-0,14	[-0,26; -0,03]	
Grad 3	279 -2,84 (0,88)	249 -4,39 (0,93)	Differenz	1,55	[-0,97; 4,07]	0,227
			Hedges' g	0,11	[-0,07; 0,28]	
QLQ-BR23 - Zukunftsperspektive						
Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation						
Interaktionstest	p = 0,025					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
Stadium I/II	395 11,12 (1,07)	394 10,68 (1,08)	Differenz	0,43	[-2,56; 3,43]	0,777
			Hedges' g	0,02	[-0,12; 0,16]	
Stadium III	663 9,30 (0,86)	603 12,08 (0,91)	Differenz	-2,77	[-5,24; -0,30]	0,028
			Hedges' g	-0,12	[-0,23; -0,01]	
Nodalstatus						
Interaktionstest	p = 0,008					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
N0	84 18,42 (2,23)	109 11,57 (1,99)	Differenz	6,86	[0,96; 12,76]	0,023
			Hedges' g	0,33	[0,05; 0,62]	
N1-N3	974 9,18 (0,67)	885 11,28 (0,70)	Differenz	-2,10	[-4,01; -0,19]	0,031
			Hedges' g	-0,10	[-0,19; -0,01]	

NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich			
	Ribociclib + ET (N = 1.115)	ET (N = 1.123)	Parameter	Schätzer	[95%-KI]	p-Wert
Vorherige Mastektomie						
Interaktionstest	p = 0,011					
	N' adjustierter MW (SE)	N' adjustierter MW (SE)				
Ja	735 9,15 (0,81)	697 12,26 (0,83)	Differenz	-3,12	[-5,38; -0,85]	0,007
			Hedges' g	-0,14	[-0,25; -0,04]	
Nein	323 11,93 (1,20)	300 9,99 (1,26)	Differenz	1,94	[-1,48; 5,36]	0,266
			Hedges' g	0,09	[-0,07; 0,25]	
<p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; ET: endokrine Therapie (Anastrozol/Letrozol, in Kombination mit Goserelin); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N': Anzahl der Patientinnen in der Analyse; N: Anzahl der Patientinnen gesamt; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire- Breast Cancer 23; SE: Standardfehler (standard error)</p> <p>Analysemethode für Interaktionstest: p-Wert aus einem gemischten linearen Modell (MMRM) mit unstrukturierter Kovarianzmatrix: Veränderung gegenüber Baseline = Behandlung + Visite + Behandlung * Visite + Subgruppenfaktor + Behandlung * Subgruppenfaktor + Subgruppenfaktor * Visite + Behandlung * Subgruppenfaktor * Visite + Baselinewert</p> <p>Analysemethoden für die Analyse innerhalb der Subgruppen: Adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert und Gesamteffekt ermittelt anhand eines MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix: Veränderung gegenüber Baseline = Behandlung + Visite + Behandlung * Visite + Baseline-Wert</p>						



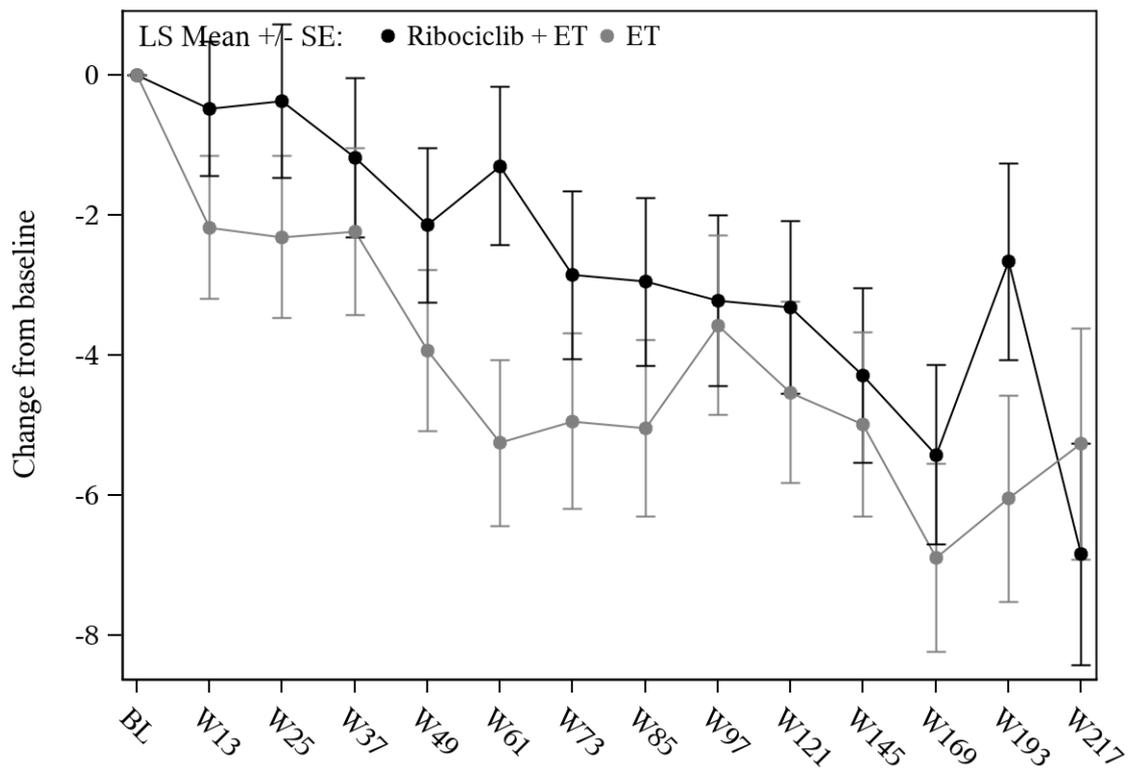
Ribociclib + ET	104	99	102	97	97	99	99	93	94	93	93	74	64	36
ET	97	91	93	91	89	86	86	86	83	85	82	76	65	33

Abbildung 278: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23 – Sexuelle Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Histologischer Differenzierungsgrad zum Zeitpunkt der Operation: Grad 1)



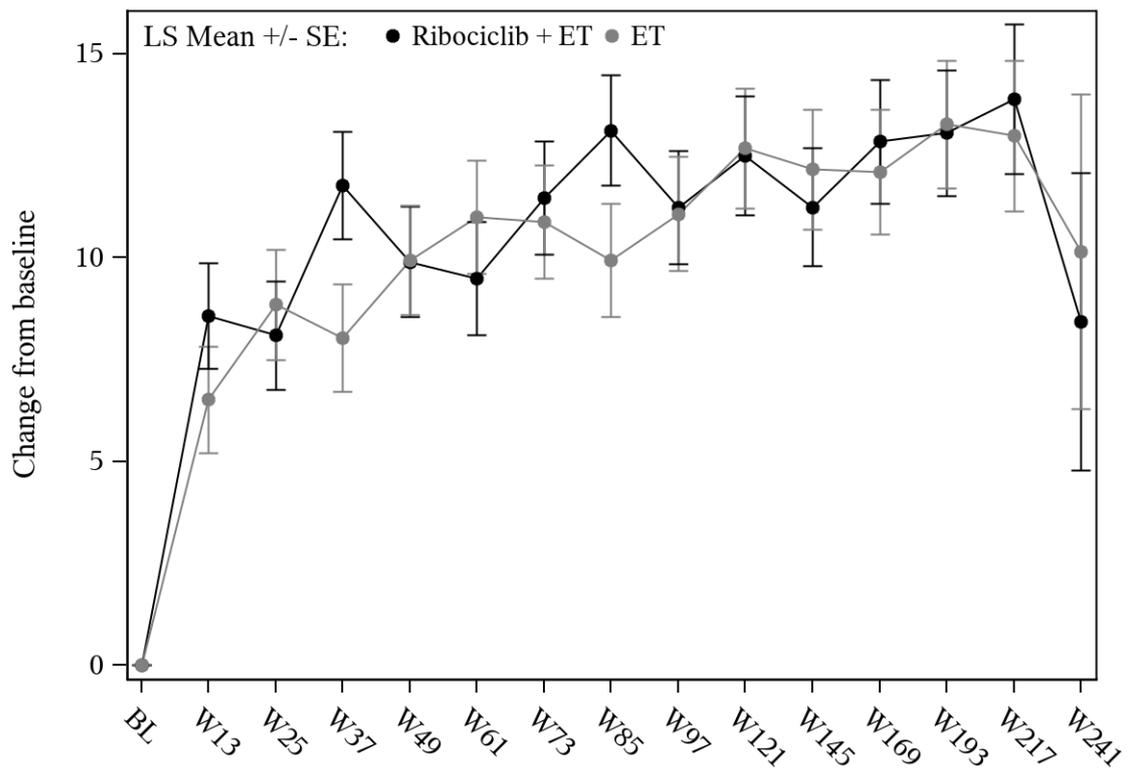
Ribociclib + ET	572	551	529	533	526	528	520	511	507	486	490	403	338	190
ET	552	530	498	494	502	491	486	470	466	454	443	381	306	171

Abbildung 279: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23 – Sexuelle Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Histologischer Differenzierungsgrad zum Zeitpunkt der Operation: Grad 2)



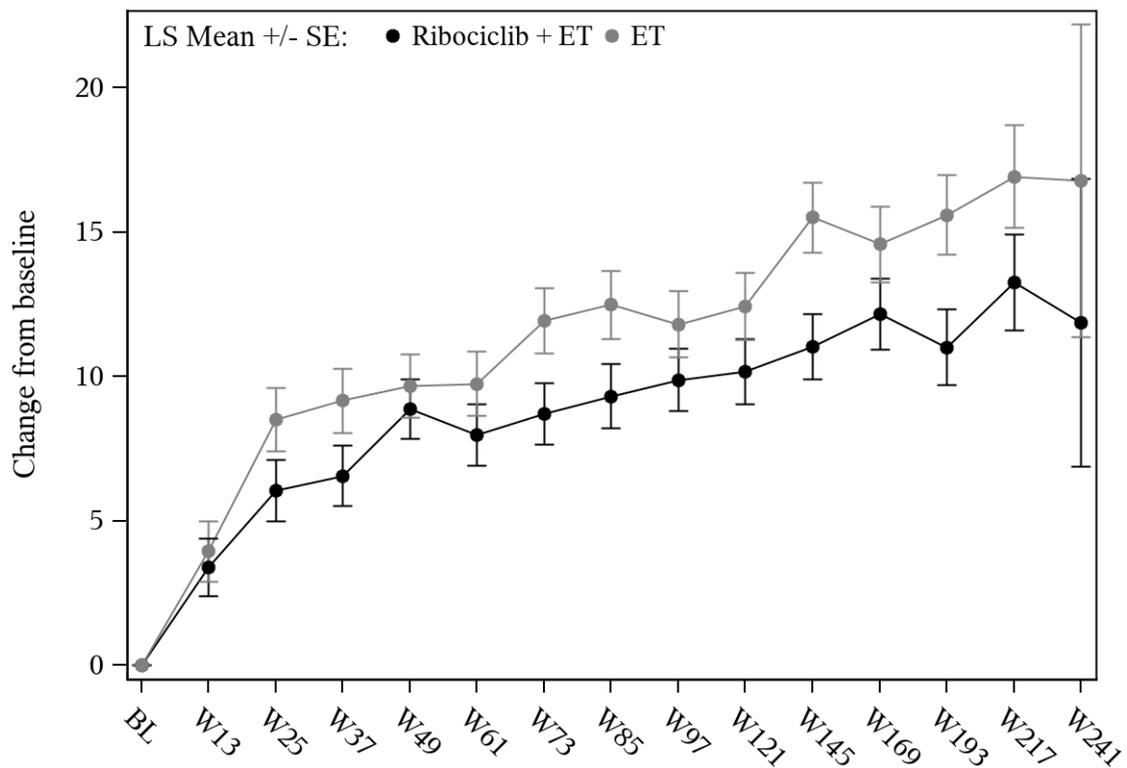
Ribociclib + ET	279	266	247	247	250	242	239	238	230	227	218	171	143	82
ET	249	236	222	223	229	223	221	214	205	203	192	155	132	77

Abbildung 280: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23 – Sexuelle Funktion)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Histologischer Differenzierungsgrad zum Zeitpunkt der Operation: Grad 3)



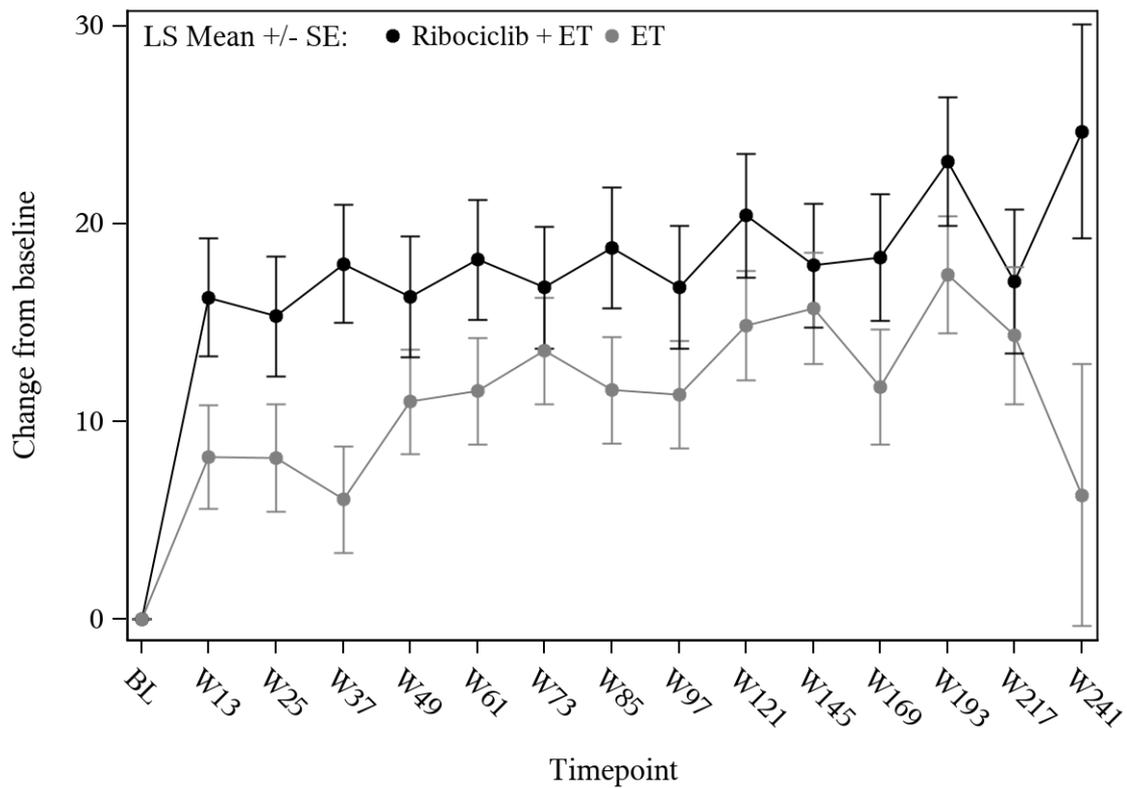
Ribociclib + ET	395	384	369	365	357	359	355	357	348	340	339	314	312	177	31
ET	394	373	345	362	363	352	357	339	338	330	316	314	299	173	27

Abbildung 281: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23 – Zukunftsperspektive)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation: Stadium I/II)



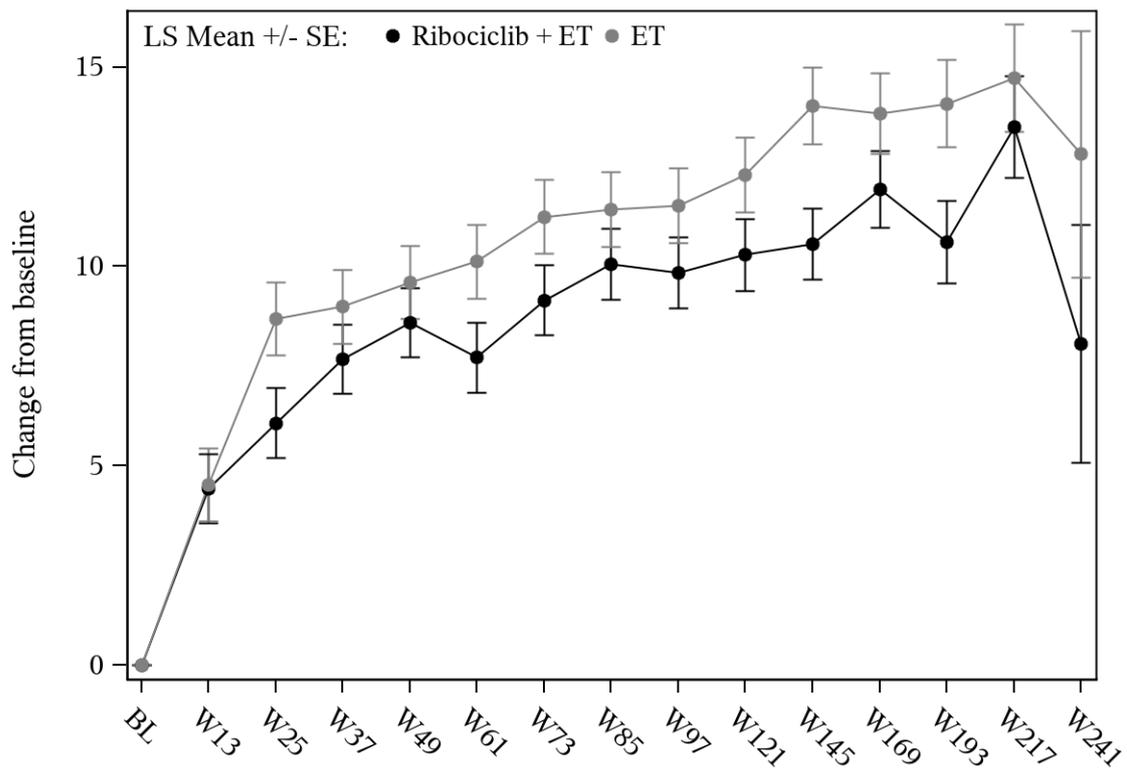
Ribociclib + ET	663	630	607	617	609	601	594	582	578	557	554	412	294	167	27
ET	603	572	564	540	549	539	529	529	511	503	483	363	262	147	23

Abbildung 282: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23 – Zukunftsperspektive)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation: Stadium III)



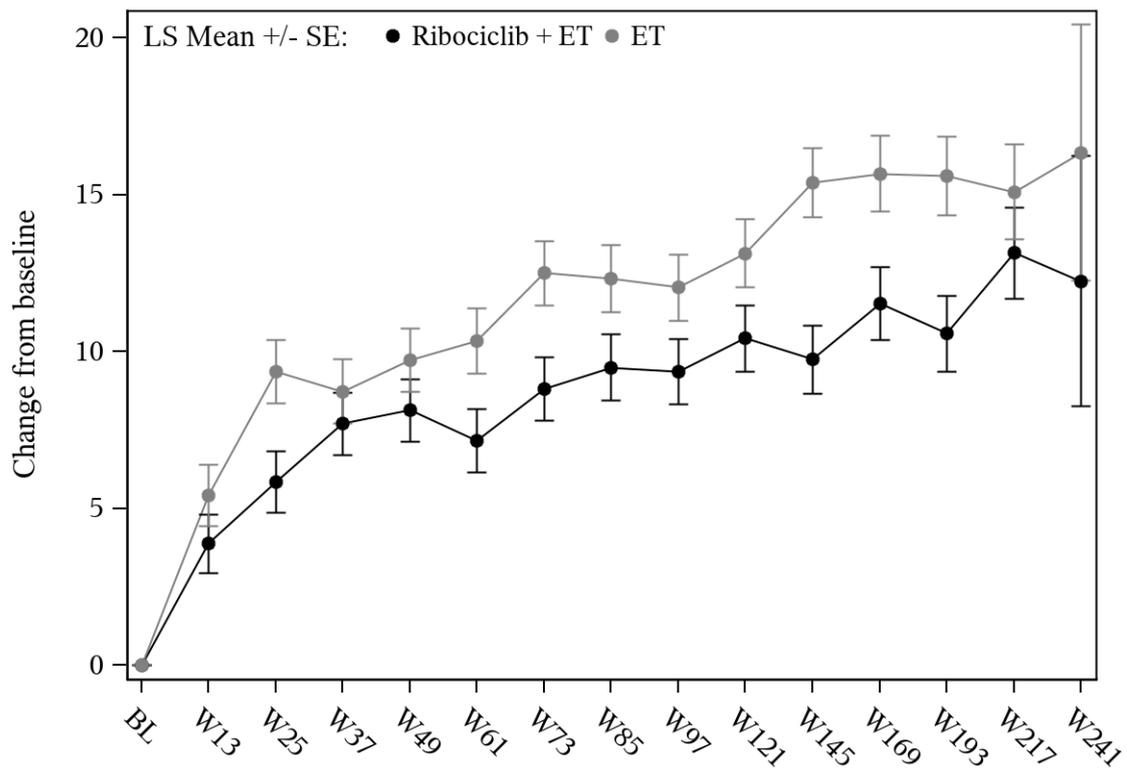
Ribociclib + ET	84	83	78	82	76	77	74	78	73	71	72	65	64	45	13
ET	109	107	96	97	103	99	98	96	94	91	85	79	74	46	8

Abbildung 283: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23 – Zukunftsperspektive)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Nodalstatus: N0)



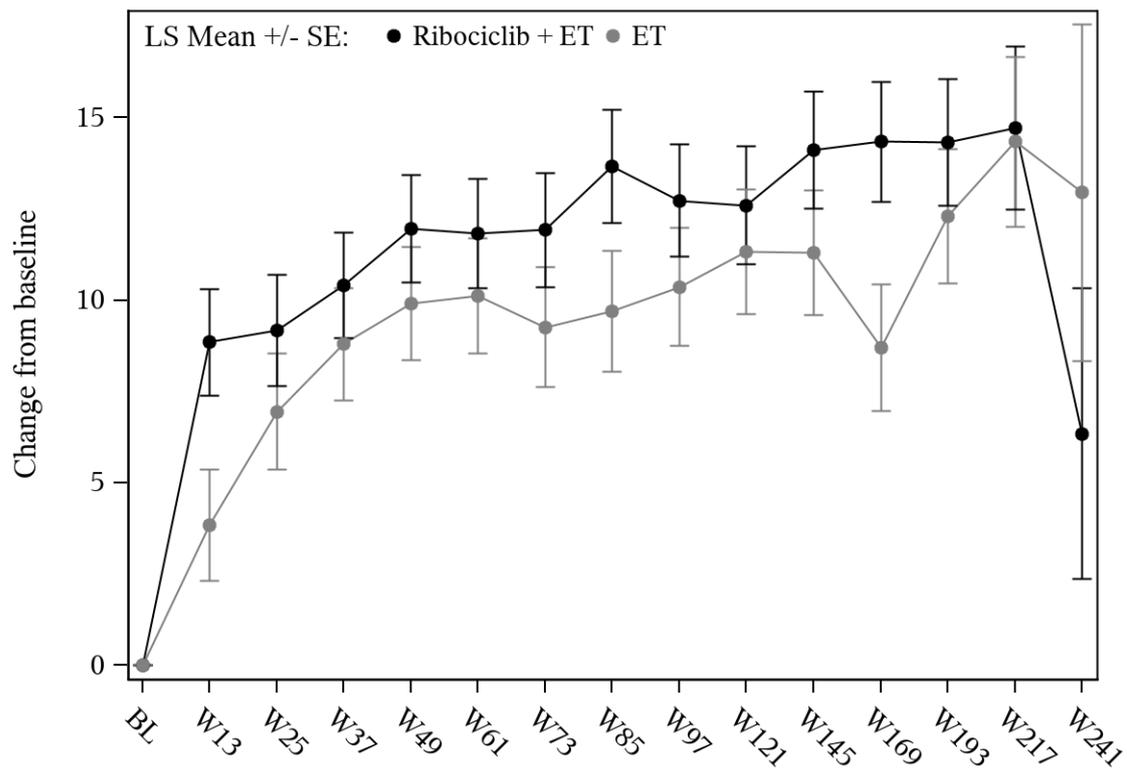
Ribociclib + ET	974	931	898	900	890	883	875	861	853	826	821	661	542	299	45
ET	885	835	811	802	808	790	786	770	753	740	712	596	485	272	42

Abbildung 284: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23 – Zukunftsperspektive)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Nodalstatus: N1-N3)



Ribociclib + ET	735	698	675	675	664	661	649	644	634	614	609	490	401	231	40
ET	697	654	642	631	641	624	619	612	594	584	556	459	375	213	38

Abbildung 285: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23 – Zukunftsperspektive)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige Mastektomie: Ja)



Ribociclib + ET	323	316	301	307	302	299	300	295	292	283	284	236	205	113	18
ET	300	291	267	271	271	267	267	256	255	249	243	218	186	107	12

Abbildung 286: Verlaufskurve für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23 – Zukunftsperspektive)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen, Subgruppe Vorherige Mastektomie: Nein)

4.3.1.3.2.9 Subgruppenanalyse zu unerwünschten Ereignissen – RCT

Für die Subpopulation der **postmenopausalen Frauen** ergaben sich nachfolgende signifikante Interaktionstests für die Endpunkte „Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten)“ und „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“:

Tabelle 4-112: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für „Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen)

NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	Ribociclib + ET (N = 1.409)	ET (N = 1.362)	RR	[95%-KI]	p-Wert
Unerwünschte Ereignisse					
	n / N (%)	n / N (%)			
Vorherige neoadjuvant Chemotherapie					
Interaktionstest	p = 0,034				
Ja	521 / 528 (98,7)	431 / 503 (85,7)	1,15	[1,11; 1,20]	< 0,001
Nein	855 / 881 (97,0)	752 / 859 (87,5)	1,11	[1,08; 1,14]	< 0,001
Vorherige endokrine Therapie					
Interaktionstest	p = 0,038				
Ja	941 / 957 (98,3)	817 / 940 (86,9)	1,13	[1,10; 1,16]	< 0,001
Nein	435 / 452 (96,2)	366 / 422 (86,7)	1,11	[1,06; 1,16]	< 0,001
Unerwünschte Ereignisse Grad ≥ 3					
	n / N (%)	n / N (%)			
Abstammung					
Interaktionstest	p < 0,001				
Asiatisch	96 / 128 (75,0)	18 / 127 (14,2)	5,29	[3,41; 8,21]	< 0,001
Nicht asiatisch	733 / 1203 (60,9)	245 / 1167 (21,0)	2,90	[2,57; 3,27]	< 0,001
BMI bei der Screening-Visite					
Interaktionstest	p < 0,001				
≥ 25	561 / 935 (60,0)	206 / 935 (22,0)	2,72	[2,39; 3,11]	< 0,001
< 25	315 / 460 (68,5)	71 / 410 (17,3)	3,95	[3,17; 4,93]	< 0,001
Vorherige neo/adjuvante Chemotherapie					
Interaktionstest	p = 0,005				
Ja	760 / 1194 (63,7)	224 / 1146 (19,5)	3,26	[2,87; 3,69]	< 0,001
Nein	123 / 215 (57,2)	56 / 216 (25,9)	2,21	[1,71; 2,84]	< 0,001
Vorherige neoadjuvante Chemotherapie					
Interaktionstest	p = 0,043				
Ja	339 / 528 (64,2)	90 / 503 (17,9)	3,59	[2,94; 4,37]	< 0,001
Nein	544 / 881 (61,7)	190 / 859 (22,1)	2,79	[2,44; 3,20]	< 0,001
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse					
	n / N (%)	n / N (%)			
Vorherige Mastektomie					
Interaktionstest	p = 0,017				
Ja	165 / 857 (19,3)	102 / 847 (12,0)	1,60	[1,27; 2,01]	< 0,001
Nein	64 / 552 (11,6)	60 / 515 (11,7)	1,00	[0,71; 1,39]	0,977

NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	Ribociclib + ET (N = 1.409)	ET (N = 1.362)	RR	[95%-KI]	p-Wert
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung (jegliche Komponente) führten					
	n / N (%)	n / N (%)			
Art des NSAI					
Interaktionstest	p = 0,015				
Letrozol	215 / 907 (23,7)	33 / 895 (3,7)	6,43	[4,51; 9,17]	< 0,001
Anastrozol	125 / 502 (24,9)	35 / 467 (7,5)	3,32	[2,33; 4,73]	< 0,001
BMI: Body-Mass-Index; ET: endokrine Therapie (Anastrozol/Letrozol); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen; N: Anzahl der Patientinnen gesamt; NSAI: nichtsteroidale Aromatasehemmer; RR: relatives Risiko					
Analysemethode für Interaktionstest: p-Wert aus logistischem Regressionsmodell. logit (Proportion) = Behandlung + Subgruppenfaktor + Behandlung * Subgruppenfaktor					
Analysemethode für die Analyse innerhalb der Subgruppen: RR und RD mit Wald 95%-KI und p-Wert wurden direkt berechnet. Im Falle von Nullzellen in einem Behandlungsarm wurden zu allen Zellen jeweils 0,5 Ereignisse hinzugefügt.					

Tabelle 4-113: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation postmenopausale Frauen)

NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	Ribociclib + ET (N = 1.409)	ET (N = 1.362)	RR	[95%-KI]	p-Wert
Hepatobiliäre Toxizität					
	n / N (%)	n / N (%)			
Altersgruppe 1 bei Randomisierung					
Interaktionstest	p = 0,040				
< 45	12 / 60 (20,0)	3 / 52 (5,8)	3,47	[1,03; 11,62]	0,044
45 bis 54	69 / 300 (23,0)	41 / 322 (12,7)	1,81	[1,27; 2,57]	0,001
55 bis 64	204 / 651 (31,3)	62 / 642 (9,7)	3,24	[2,50; 4,22]	< 0,001
≥ 65	118 / 398 (29,6)	46 / 346 (13,3)	2,23	[1,64; 3,04]	< 0,001
BMI bei der Screening-Visite					
Interaktionstest	p = 0,038				
≥ 25	311 / 935 (33,3)	111 / 935 (11,9)	2,80	[2,30; 3,41]	< 0,001
< 25	88 / 460 (19,1)	39 / 410 (9,5)	2,01	[1,41; 2,86]	< 0,001
Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis					
	n / N (%)	n / N (%)			

NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	Ribociclib + ET (N = 1.409)	ET (N = 1.362)	RR	[95%-KI]	p-Wert
Vorherige neoadjuvante Chemotherapie					
Interaktionstest	p = 0,025				
Ja	14 / 528 (2,7)	3 / 503 (0,6)	4,45	[1,29; 15,38]	0,018
Nein	11 / 881 (1,2)	13 / 859 (1,5)	0,83	[0,37; 1,83]	0,636
Infektionen					
	n / N (%)	n / N (%)			
Altersgruppe 1 bei Randomisierung					
Interaktionstest	p = 0,009				
< 45	37 / 60 (61,7)	20 / 52 (38,5)	1,60	[1,08; 2,39]	0,020
45 bis 54	172 / 300 (57,3)	105 / 322 (32,6)	1,76	[1,46; 2,12]	< 0,001
55 bis 64	300 / 651 (46,1)	239 / 642 (37,2)	1,24	[1,09; 1,41]	0,001
≥ 65	189 / 398 (47,5)	117 / 346 (33,8)	1,40	[1,17; 1,68]	< 0,001
Altersgruppe 2 bei Randomisierung (Median für Subpopulation postmenopausale Patientinnen)					
Interaktionstest	p = 0,013				
< Median	346 / 633 (54,7)	222 / 632 (35,1)	1,56	[1,37; 1,77]	< 0,001
≥ Median	352 / 776 (45,4)	259 / 730 (35,5)	1,28	[1,13; 1,45]	< 0,001
Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation					
Interaktionstest	p = 0,012				
Stadium I/II	264 / 585 (45,1)	215 / 589 (36,5)	1,24	[1,08; 1,42]	0,003
Stadium III	434 / 823 (52,7)	266 / 772 (34,5)	1,53	[1,36; 1,72]	< 0,001
Anatomisches Stadium nach AJCC-Klassifikation					
Interaktionstest	p = 0,037				
IA/IB/IIA	137 / 310 (44,2)	110 / 311 (35,4)	1,25	[1,03; 1,52]	0,026
IIB	127 / 275 (46,2)	105 / 278 (37,8)	1,22	[1,00; 1,49]	0,046
IIIA	253 / 482 (52,5)	171 / 450 (38,0)	1,38	[1,19; 1,60]	< 0,001
IIIB	50 / 100 (50,0)	21 / 82 (25,6)	1,95	[1,29; 2,96]	0,002
IIIC	131 / 241 (54,4)	74 / 240 (30,8)	1,76	[1,41; 2,20]	< 0,001
Vorherige neo/adjuvante Chemotherapie					
Interaktionstest	p = 0,026				
Ja	608 / 1.194 (50,9)	400 / 1.146 (34,9)	1,46	[1,32; 1,61]	< 0,001
Nein	90 / 215 (41,9)	81 / 216 (37,5)	1,12	[0,88; 1,41]	0,356
Vorherige neoadjuvante Chemotherapie					
Interaktionstest	p = 0,018				
Ja	259 / 528 (49,1)	148 / 503 (29,4)	1,67	[1,42; 1,96]	< 0,001
Nein	439 / 881 (49,8)	333 / 859 (38,8)	1,29	[1,15; 1,43]	< 0,001
Myelosuppression – Leukopenie					
	n / N (%)	n / N (%)			

NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	Ribociclib + ET (N = 1.409)	ET (N = 1.362)	RR	[95%-KI]	p-Wert
Geografische Region					
Interaktionstest	p = 0,023				
Europa	215 / 832 (25,8)	23 / 824 (2,8)	9,26	[6,09; 14,08]	< 0,001
Nordamerika/Australien	71 / 400 (17,8)	17 / 364 (4,7)	3,80	[2,28; 6,33]	< 0,001
Asien	35 / 102 (34,3)	3 / 101 (3,0)	11,55	[3,67; 36,36]	< 0,001
Lateinamerika	21 / 75 (28,0)	2 / 73 (2,7)	10,22	[2,48; 42,03]	0,001
Myelosuppression – Thrombozytopenie					
	n / N (%)	n / N (%)			
Vorherige neo/adjuvante Chemotherapie					
Interaktionstest	p = 0,004				
Ja	92 / 1.194 (7,7)	18 / 1.146 (1,6)	4,91	[2,98; 8,08]	< 0,001
Nein	14 / 215 (6,5)	11 / 216 (5,1)	1,28	[0,59; 2,75]	0,530
Vorherige neoadjuvante Chemotherapie					
Interaktionstest	p = 0,013				
Ja	57 / 528 (10,8)	8 / 503 (1,6)	6,79	[3,27; 14,08]	< 0,001
Nein	49 / 881 (5,6)	21 / 859 (2,4)	2,28	[1,38; 3,76]	0,001
QT-Intervall verlängert					
	n / N (%)	n / N (%)			
Region					
Interaktionstest	p = 0,035				
NA/WE/O	33 / 899 (3,7)	13 / 856 (1,5)	2,42	[1,28; 4,56]	0,006
ROW	35 / 510 (6,9)	4 / 506 (0,8)	8,68	[3,11; 24,25]	< 0,001
Ki67-Status aus dem Operationspräparat					
Interaktionstest	p = 0,039				
Ki67 ≤ 20	29 / 660 (4,4)	10 / 629 (1,6)	2,76	[1,36; 5,62]	0,005
Ki67 > 20	28 / 489 (5,7)	2 / 516 (0,4)	14,77	[3,54; 61,68]	< 0,001
Vorherige neoadjuvante Chemotherapie					
Interaktionstest	p = 0,029				
Ja	33 / 528 (6,3)	3 / 503 (0,6)	10,48	[3,23; 33,95]	< 0,001
Nein	35 / 881 (4,0)	14 / 859 (1,6)	2,44	[1,32; 4,50]	0,004
Zweiter Primärtumor					
	n / N (%)	n / N (%)			

NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	Ribociclib + ET (N = 1.409)	ET (N = 1.362)	RR	[95%-KI]	p-Wert
Altersgruppe 1 bei Randomisierung					
Interaktionstest	p = 0,039				
< 45	2 / 60 (3,3)	0 / 52 (0,0)	4,34	[0,21; 88,48]	0,339
45 bis 54	7 / 300 (2,3)	3 / 322 (0,9)	2,50	[0,65; 9,60]	0,180
55 bis 64	16 / 651 (2,5)	16 / 642 (2,5)	0,99	[0,50; 1,96]	0,968
≥ 65	7 / 398 (1,8)	17 / 346 (4,9)	0,36	[0,15; 0,85]	0,020
Altersgruppe 2 bei Randomisierung (Median für Subpopulation postmenopausale Patientinnen)					
Interaktionstest	p = 0,025				
< Median	15 / 633 (2,4)	8 / 632 (1,3)	1,87	[0,80; 4,38]	0,149
≥ Median	17 / 776 (2,2)	28 / 730 (3,8)	0,57	[0,32; 1,03]	0,065
Vorherige neoadjuvante Chemotherapie					
Interaktionstest	p = 0,020				
Ja	17 / 528 (3,2)	9 / 503 (1,8)	1,80	[0,81; 4,00]	0,149
Nein	15 / 881 (1,7)	27 / 859 (3,1)	0,54	[0,29; 1,01]	0,054
<p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; BMI: Body-Mass-Index; ET: endokrine Therapie (Anastrozol/Letrozol, ggf. in Kombination mit Goserelin); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen gesamt; NA/WE/O: Nordamerika+Westeuropa+Ozeanien; NSAI: nichtsteroidale Aromatasehemmer; ROW: Rest der Welt; RR: relatives Risiko</p> <p>Analysemethode für den Interaktionstest: p-Wert aus logistischem Regressionsmodell. logit (Proportion) = Behandlung + Subgruppenfaktor + Behandlung * Subgruppenfaktor</p> <p>Analysemethode für die Analyse innerhalb der Subgruppen: RR und RD mit Wald 95%-KI und p-Wert wurden direkt berechnet. Im Falle von Nullzellen in einem Behandlungsarm wurden zu allen Zellen jeweils 0,5 Ereignisse hinzugefügt.</p>					

Für die Subpopulation der **prämenopausalen Frauen** ergaben sich nachfolgende signifikante Interaktionstests für die Endpunkte „Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten)“ und „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“:

Tabelle 4-114: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für „Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen)

NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	Ribociclib + ET (N = 1.108)	ET (N = 1.070)	RR	[95%-KI]	p-Wert
Unerwünschte Ereignisse Grad ≥ 3					
	n / N (%)	n / N (%)			
Geografische Region					
Interaktionstest	p = 0,003				
Europa	416 / 654 (63,6)	111 / 638 (17,4)	3,66	[3,06; 4,37]	< 0,001
Nordamerika/Australien	142 / 213 (66,7)	39 / 194 (20,1)	3,32	[2,47; 4,46]	< 0,001
Asien	143 / 178 (80,3)	32 / 168 (19,0)	4,22	[3,06; 5,81]	< 0,001
Lateinamerika	33 / 63 (52,4)	18 / 70 (25,7)	2,04	[1,28; 3,24]	0,003
Abstammung					
Interaktionstest	p = 0,004				
Asiatisch	169 / 211 (80,1)	36 / 186 (19,4)	4,14	[3,06; 5,59]	< 0,001
Nicht asiatisch	534 / 840 (63,6)	155 / 827 (18,7)	3,39	[2,92; 3,94]	< 0,001
BMI bei der Screening-Visite					
Interaktionstest	p < 0,001				
≥ 25	317 / 551 (57,5)	108 / 523 (20,7)	2,79	[2,32; 3,34]	< 0,001
< 25	407 / 542 (75,1)	89 / 535 (16,6)	4,51	[3,71; 5,49]	< 0,001
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse					
	n / N (%)	n / N (%)			
Abstammung					
Interaktionstest	p = 0,021				
Asiatisch	22 / 211 (10,4)	25 / 186 (13,4)	0,78	[0,45; 1,33]	0,355
Nicht asiatisch	120 / 840 (14,3)	75 / 827 (9,1)	1,58	[1,20; 2,07]	0,001
Histologischer Subtyp					
Interaktionstest	p = 0,014				
Duktal	98 / 863 (11,4)	87 / 835 (10,4)	1,09	[0,83; 1,43]	0,536
Lobulär	34 / 172 (19,8)	12 / 169 (7,1)	2,78	[1,49; 5,19]	0,001
Sonstige	13 / 73 (17,8)	6 / 66 (9,1)	1,96	[0,79; 4,86]	0,147
Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung (jegliche Komponente) führten					
	n / N (%)	n / N (%)			

NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	Ribociclib + ET (N = 1.108)	ET (N = 1.070)	RR	[95%-KI]	p-Wert
Region					
Interaktionstest	p < 0,001				
NA/WE/O	115 / 640 (18,0)	52 / 627 (8,3)	2,17	[1,59; 2,95]	< 0,001
ROW	75 / 468 (16,0)	8 / 443 (1,8)	8,87	[4,33; 18,18]	< 0,001
Geografische Region					
Interaktionstest	p = 0,037				
Europa	120 / 654 (18,3)	36 / 638 (5,6)	3,25	[2,28; 4,64]	< 0,001
Nordamerika/Australien	39 / 213 (18,3)	21 / 194 (10,8)	1,69	[1,03; 2,77]	0,037
Asien	23 / 178 (12,9)	1 / 168 (0,6)	21,71	[2,96; >99,99]	0,002
Lateinamerika	8 / 63 (12,7)	2 / 70 (2,9)	4,44	[0,98; 20,15]	0,053
BMI: Body-Mass-Index; ET: endokrine Therapie (Anastrozol/Letrozol, in Kombination mit Goserelin); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen; N: Anzahl der Patientinnen gesamt; NA: Nordamerika; O: Ozeanien; ROW: Rest der Welt; RR: relatives Risiko; WE: Westeuropa Analysemethode für Interaktionstest: p-Wert aus logistischem Regressionsmodell. logit (Proportion) = Behandlung + Subgruppenfaktor + Behandlung * Subgruppenfaktor Analysemethode für die Analyse innerhalb der Subgruppen: RR und RD mit Wald 95%-KI und p-Wert wurden direkt berechnet. Im Falle von Nullzellen in einem Behandlungsarm wurden zu allen Zellen jeweils 0,5 Ereignisse hinzugefügt.					

Tabelle 4-115: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subpopulation prämenopausale Frauen)

NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	Ribociclib + ET (N = 1.108)	ET (N = 1.070)	RR	[95%-KI]	p-Wert
Hepatobiliäre Toxizität					
	n / N (%)	n / N (%)			
Anatomische Stadien					
Interaktionstest	p = 0,011				
IA/IB/IIA	45 / 171 (26,3)	19 / 198 (9,6)	2,74	[1,67; 4,50]	< 0,001
IIB	58 / 246 (23,6)	25 / 220 (11,4)	2,07	[1,35; 3,20]	< 0,001
IIIA	96 / 451 (21,3)	59 / 393 (15,0)	1,42	[1,06; 1,90]	0,020
IIIB	21 / 67 (31,3)	6 / 59 (10,2)	3,08	[1,33; 7,12]	0,008
IIIC	50 / 173 (28,9)	16 / 200 (8,0)	3,61	[2,14; 6,11]	< 0,001

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

NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	Ribociclib + ET (N = 1.108)	ET (N = 1.070)	RR	[95%-KI]	p-Wert
Nodalstatus					
Interaktionstest	p = 0,046				
N0	28 / 91 (30,8)	9 / 117 (7,7)	4,00	[1,99; 8,05]	< 0,001
N1-N3	242 / 1.017 (23,8)	116 / 950 (12,2)	1,95	[1,59; 2,39]	< 0,001
Vorherige neoadjuvante Chemotherapie					
Interaktionstest	p = 0,018				
Ja	138 / 546 (25,3)	50 / 538 (9,3)	2,72	[2,01; 3,67]	< 0,001
Nein	132 / 562 (23,5)	75 / 532 (14,1)	1,67	[1,29; 2,16]	< 0,001
Infektionen					
	n / N (%)	n / N (%)			
Region					
Interaktionstest	p = 0,013				
NA/WE/O	364 / 640 (56,9)	247 / 627 (39,4)	1,44	[1,28; 1,62]	< 0,001
ROW	217 / 468 (46,4)	176 / 443 (39,7)	1,17	[1,00; 1,36]	0,044
Geografische Region					
Interaktionstest	p = 0,015				
Europa	310 / 654 (47,4)	243 / 638 (38,1)	1,24	[1,10; 1,41]	< 0,001
Nordamerika/Australien	138 / 213 (64,8)	74 / 194 (38,1)	1,70	[1,38; 2,08]	< 0,001
Asien	103 / 178 (57,9)	75 / 168 (44,6)	1,30	[1,05; 1,60]	0,015
Lateinamerika	30 / 63 (47,6)	31 / 70 (44,3)	1,08	[0,74; 1,56]	0,700
Myelosuppression - Anämie					
	n / N (%)	n / N (%)			
Ki67-Status aus dem Operationspräparat					
Interaktionstest	p = 0,027				
Ki67 ≤ 20	40 / 527 (7,6)	24 / 552 (4,3)	1,75	[1,07; 2,85]	0,026
Ki67 > 20	39 / 422 (9,2)	7 / 378 (1,9)	4,99	[2,26; 11,02]	< 0,001
Myelosuppression - Neutropenie					
	n / N (%)	n / N (%)			
Vorherige Strahlentherapie					
Interaktionstest	p = 0,048				
Ja	672 / 1.011 (66,5)	55 / 987 (5,6)	11,93	[9,19; 15,48]	< 0,001
Nein	67 / 97 (69,1)	11 / 83 (13,3)	5,21	[2,96; 9,18]	< 0,001
Myelosuppression - Thrombozytopenie					
	n / N (%)	n / N (%)			

NATALEE	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	Ribociclib + ET (N = 1.108)	ET (N = 1.070)	RR	[95%-KI]	p-Wert
BMI bei der Screening-Visite					
Interaktionstest	p = 0,048				
≥ 25	25 / 551 (4,5)	17 / 523 (3,3)	1,40	[0,76; 2,55]	0,279
< 25	33 / 542 (6,1)	9 / 535 (1,7)	3,62	[1,75; 7,49]	< 0,001
Vorherige endokrine Therapie					
Interaktionstest	p = 0,008				
Ja	37 / 853 (4,3)	7 / 789 (0,9)	4,89	[2,19; 10,90]	< 0,001
Nein	21 / 255 (8,2)	19 / 281 (6,8)	1,22	[0,67; 2,21]	0,517
Verlängerung des QT-Intervalls					
	n / N (%)	n / N (%)			
Vorherige adjuvante Chemotherapie					
Interaktionstest	p = 0,004				
Ja	24 / 513 (4,7)	15 / 488 (3,1)	1,52	[0,81; 2,87]	0,193
Nein	43 / 595 (7,2)	6 / 582 (1,0)	7,01	[3,01; 16,34]	< 0,001
Vorherige neoadjuvante Chemotherapie					
Interaktionstest	p = 0,015				
Ja	42 / 546 (7,7)	7 / 538 (1,3)	5,91	[2,68; 13,04]	< 0,001
Nein	25 / 562 (4,4)	14 / 532 (2,6)	1,69	[0,89; 3,22]	0,110
Vorherige Strahlentherapie					
Interaktionstest	p = 0,028				
Ja	64 / 1.011 (6,3)	17 / 987 (1,7)	3,68	[2,17; 6,23]	< 0,001
Nein	3 / 97 (3,1)	4 / 83 (4,8)	0,64	[0,15; 2,79]	0,554
Nierentoxizität					
	n / N (%)	n / N (%)			
Region					
Interaktionstest	p = 0,022				
NA/WE/O	21 / 640 (3,3)	2 / 627 (0,3)	10,29	[2,42; 43,69]	0,002
ROW	12 / 468 (2,6)	8 / 443 (1,8)	1,42	[0,59; 3,44]	0,438
<p>BMI: Body-Mass-Index; ET: endokrine Therapie (Anastrozol/Letrozol, in Kombination mit Goserelin); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patientinnen; N: Anzahl der Patientinnen gesamt; N: Nodalstatus; NA: Nordamerika; O: Ozeanien; ROW: Rest der Welt (rest of the world); RR: relatives Risiko; WE: Westeuropa</p> <p>Analysemethode für Interaktionstest: p-Wert aus logistischem Regressionsmodell. logit (Proportion) = Behandlung + Subgruppenfaktor + Behandlung * Subgruppenfaktor</p> <p>Analysemethode für die Analyse innerhalb der Subgruppen: RR und RD mit Wald 95%-KI und p-Wert wurden direkt berechnet. Im Falle von Nullzellen in einem Behandlungsarm wurden zu allen Zellen jeweils 0,5 Ereignisse hinzugefügt.</p>					

Subgruppenanalysen unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen der unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT für die beiden Subpopulationen sind in den Anhängen 1 und 2 zu Modul 4 dargestellt.

4.3.1.3.2.10 Zusammenfassende Einordnung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen

In den **Subgruppenanalysen der postmenopausalen Patientinnen (A1)** ergaben die Interaktionstests insgesamt keine systematischen und über alle Endpunkte hinweg konsistenten Anhaltspunkte für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch demographische Faktoren (wie Region, Alter, Abstammung, Body Mass Index (BMI)), Krankheitscharakteristika (wie anatomisches Stadium, Tumorkategorie, Nodalstatus, histologischer Differenzierungsgrad, histologischer Subtyp, Ki67-Status, Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus), Art des nichtsteroidalen Aromatasehemmers oder Vorbehandlungsstatus (vorherige neo/adjuvante Chemotherapie, vorherige adjuvante Chemotherapie, vorherige neoadjuvante Chemotherapie, vorherige endokrine Therapie, vorherige Mastektomie, vorherige Strahlentherapie). Bei der Interpretation sind insbesondere die teilweise geringen Fallzahlen in bestimmten Subgruppen und die erhöhte Wahrscheinlichkeit falsch-positiver Ergebnisse ($p < 0,05$) durch unadjustierte multiple Tests zu berücksichtigen.

In den **Subgruppenanalysen der prämenopausalen Patientinnen (A2)** ergaben sich keine signifikanten Interaktionstests bei den bewertungsrelevanten Endpunkten „Gesamtüberleben“ und „iDFS“, sodass eine Modifikation des Behandlungseffekts durch demografische Faktoren, Krankheitscharakteristika, Art des NSAI oder Vorbehandlungsstatus bei diesen Endpunkten nicht wahrscheinlich ist.

Hinsichtlich der patientenberichteten Endpunkte „Krankheitssymptomatik“, „Gesundheitszustand“ und „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ zeigten sich in der Hauptanalyse der Subpopulation der prämenopausalen Patientinnen keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.

In den Subgruppenanalysen ergaben sich über mehrere Endpunkte hinweg signifikante Interaktionstests nach AJCC-Stadium, die auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts hindeuten könnten. Signifikante und klinisch relevante Unterschiede zu Ungunsten des Interventionsarms wurden für das AJCC-Stadium IIIA in den patientenberichteten Skalen/Items „EORTC QLQ-C30 – Fatigue“, „EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion“ und „EORTC QLQ-BR23 – Nebenwirkungen der systemischen Therapie“ festgestellt. Die Effekte zwischen den AJCC-Stadien IA/IB/IIA/IIB und IIIA/IIIB/IIIC waren beim „EORTC QLQ-C30 – Fatigue“ und „EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion“ gegengerichtet. Beim „EORTC QLQ-BR23 – Nebenwirkungen der systemischen Therapie“

waren die Effekte zwischen den AJCC-Stadien IA/IB/IIA und IIB/IIIA/IIIB/IIIC gegengerichtet (siehe hierzu Tabelle 4-101, Tabelle 4-103, Tabelle 4-109).

Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass es sich bei den zuvor aufgeführten Endpunkten mit möglicher Effektmodifikation um patientenberichtete Endpunkte handelt. Aufgrund des offenen Studiendesigns ist das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte hoch, was die Aussagesicherheit und Interpretation dieser Ergebnisse beeinflusst. Im Gegensatz dazu zeigen bewertungsrelevante Endpunkte mit niedrigem Verzerrungspotenzial (z. B. iDFS, Gesamtüberleben, Unerwünschte Ereignisse) keine Hinweise auf eine konsistente Effektmodifikation durch das anatomische Stadium nach AJCC-Klassifikation. Betrachtet man in diesem Zusammenhang spezifisch die Subgruppenanalysen des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“, so ergaben sich hinsichtlich der zu den PROs korrespondierenden Endpunkte „Gesamtraten jeglicher unerwünschter Ereignisse“ und „PT Fatigue“ keine signifikanten Interaktionstests in Bezug auf das AJCC-Stadium (Anhang 2 zu Modul 4, Tabellen 5-3.1.1 und 5-3.2.21), sodass basierend auf diesen Daten nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch das AJCC-Stadium in Hinblick auf Nebenwirkungen der systemischen Therapie und Fatigue ausgegangen wird.

Weiterhin ist bei der Interpretation der Ergebnisse auch zu berücksichtigen, dass die Skalen der patientenberichteten Endpunkte untereinander hoch positiv korreliert sind, sodass ein signifikanter Interaktionstest bei einer Subskala weitere signifikante Interaktionstests bei anderen Skalen bedingt.

Es konnten keine Meta-Analysen durchgeführt werden, da abgesehen von den dargestellten Ergebnissen der Studie NATALEE keine weiteren RCT für den Vergleich von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-116: Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Studienbezeichnung	Quellen
NATALEE	Studienberichte [83-85] Registereinträge [79-82] Publikationen [77, 78]

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-117: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-118: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-119: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-120: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-121: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend. Nicht randomisierte vergleichende Studien werden für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Ribociclib nicht herangezogen.

4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-122: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-123: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-124: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-125: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-126: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-127: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind,

gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Der medizinische Zusatznutzen der **Subpopulation der postmenopausalen Frauen (A1)** wurde im direkten Vergleich zur vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie

(Anastrozol oder Letrozol) anhand der randomisierten kontrollierten Studie NATALEE bewertet.

Der medizinische Zusatznutzen der **Subpopulation der prämenopausalen Frauen (A2)** wurde im direkten Vergleich zu den Aromatasehemmern Anastrozol und Letrozol – in Kombination mit dem GnRH-Analogen Goserelin zur Ausschaltung der Ovarialfunktion – anhand der randomisierten kontrollierten Studie NATALEE bewertet.

Randomisierte kontrollierte Studien haben gemäß VerfO des G-BA 5. Kapitel, § 5 Absatz 6 die zweithöchste Evidenzstufe (Ib) und sollen vorrangig für Nutzenbewertungen herangezogen werden [12].

Die Studie NATALEE ist hinsichtlich der Studienpopulation, Fallzahl, Studiendauer, Art der Intervention und der Wahl der Endpunkte relevant für die Bewertung des Zusatznutzens. In der Studie wurden patientenrelevante Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen erhoben. Die Erfassung der entsprechenden Zielgrößen erfolgte mit Hilfe validierter Erhebungsinstrumente bzw. standardisierter Messverfahren. Die für die Bewertung herangezogenen Endpunkte sind somit als valide einzustufen.

Insgesamt weist die Studie NATALEE eine hohe Ergebnissicherheit auf: Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde adäquat durchgeführt, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lag nicht vor und das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist als „niedrig“ einzustufen, weshalb die Studienqualität als „hoch“ zu bewerten ist. Das Verzerrungspotenzial der Endpunkte **Gesamtüberleben, iDFS, DDFS und Nebenwirkungen** wird als niedrig eingestuft, weshalb eine hohe qualitative Ergebnissicherheit gewährleistet wird und die Aussagesicherheit für diese Endpunkte als **Hinweis** bewertet werden kann. Das Verzerrungspotenzial der **patientenberichteten Endpunkte**, die anhand des EORTC QLQ-C30, des EORTC QLQ-BR23, des EQ-5D-5L und der HADS erhoben wurden, ist aufgrund der fehlenden Verblindung als „hoch“ zu bewerten, weshalb die qualitative Ergebnissicherheit dieser Endpunkte als „mäßig“ einzustufen ist und die Aussagesicherheit für diese Endpunkte als **Anhaltspunkt** zu bewerten ist.

Zusammengefasst liefern die im Dossier dargestellten Ergebnisse der Studie NATALEE eine mäßige bis hohe Aussagekraft und sind für eine valide Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie (ggf. mit Ausschaltung der Ovarialfunktion) im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet (Subpopulationen postmenopausale Frauen und prämenopausale Frauen) geeignet.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau

der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Der medizinische Nutzen von Ribociclib (Kisqali®) in Kombination mit einem Aromatasehemmer als adjuvante Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit einem HR-positiven, HER2-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko, gilt mit der Zulassung durch die Europäische Kommission als belegt.

Die Studie NATALEE ist aufgrund der Population, Fallzahl, Studiendauer, Art der Intervention und der Wahl der Endpunkte relevant für die Bewertung des Zusatznutzens. Das Verzerrungspotenzial ist auf Studienebene niedrig, die Studienqualität somit hoch. Das Verzerrungspotenzial der Endpunkte Gesamtüberleben, iDFS, DDFS und Nebenwirkungen wird als niedrig eingestuft, weshalb eine hohe qualitative Ergebnissicherheit gewährleistet wird. Das Verzerrungspotenzial der Endpunkte, die anhand des EORTC QLQ-C30, des EORTC QLQ-BR23, des EQ-5D-5L und der HADS erhoben wurden, ist aufgrund der fehlenden Verblindung als „hoch“ zu bewerten, weshalb die qualitative Ergebnissicherheit dieser Endpunkte als „mäßig“ einzustufen ist. In der Gesamtschau liefern die im Dossier dargestellten Ergebnisse der Studie NATALEE eine mäßige bis hohe Aussagekraft und sind für eine valide Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens von Ribociclib im hier relevanten Anwendungsgebiet geeignet.

Die Ergebnisse der Studie NATALEE können auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da überwiegend weiße Patientinnen (78 % der Subpopulation postmenopausale Frauen und 68 % der prämenopausalen Frauen) eingeschlossen wurden und die Mehrzahl der Patientinnen in Zentren in Europa und Nordamerika/Australien behandelt wurden, d. h. in Ländern, in denen die medizinischen Versorgungsstandards hoch und mit denen in Deutschland weitestgehend vergleichbar sind.

Für die Subpopulation der **postmenopausalen Frauen (A1)** wird aufgrund der vorhandenen Evidenz ein **Aromatasehemmer (Anastrozol oder Letrozol) allein** als zweckmäßige Vergleichstherapie zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer herangezogen.

Für die Subpopulationen der **prämenopausalen Frauen (A2)** hat der G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs vom 25.07.2019 Tamoxifen, ggf. zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt [1]. Aufgrund der Weiterentwicklung der medizinischen Erkenntnisse sind für prämenopausale Frauen neben Tamoxifen (ggf. zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion) auch die Aromatasehemmer Anastrozol, Letrozol und Exemestan in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion (z. B. durch Gabe eines GnRH-Analogons) als gleichwertige zweckmäßige Vergleichstherapie zu benennen. Deswegen wird für die Subpopulation der prämenopausalen Frauen ein **Aromatasehemmer (Anastrozol oder Letrozol)** in Kombination mit dem **GnRH-Analogon Goserelin** zur Ausschaltung der Ovarialfunktion als zweckmäßige Vergleichstherapie zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer herangezogen.

Für die Subpopulation der **Männer (A3)** liegen keine bewertungsrelevanten Daten zum Vergleich mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Tamoxifen) vor. Ein **Zusatznutzen ist somit nicht belegt**.

Ergebnisse zur Mortalität

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens (Zeit bis zum Ereignis Tod, Anteil der Patientinnen mit Ereignis Tod) zeigten sich für die Subpopulation der **postmenopausalen Patientinnen** keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen (HR = 0,94; 95%-KI [0,68; 1,30]; p = 0,724 bzw. RR = 0,99; 95%-KI [0,72; 1,35]; p = 0,938).

Für die **prämenopausalen Patientinnen** ergab sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten des Interventionsarms in Hinblick auf die Zeit bis zum Ereignis Tod (HR = 0,63; 95% KI [0,40; 1,00]; p = 0,049). Hinsichtlich des Anteils der

Patientinnen mit Ereignis Tod ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (RR = 0,68; 95%-KI [0,43; 1,05]; p = 0,082).

Ergebnisse zur Morbidität

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen zeigten sich in folgenden Endpunkten:

- **Invasiv-krankheitsfreies Überleben (iDFS)**

Die Zeit bis zum ersten iDFS-Ereignis (lokales Brustkrebsrezidiv, regionäres invasives Brustkrebsrezidiv, kontralateraler invasiver Brustkrebs, Fernrezidiv, sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs), Tod (jegliche Ursache)) war bei den **postmenopausalen Patientinnen** im Interventionsarm gegenüber dem Vergleichsarm signifikant verlängert (HR = 0,75; 95%-KI [0,61; 0,92]; p = 0,005). Hinsichtlich des Anteils der Patientinnen mit iDFS-Ereignis ergaben sich ebenfalls signifikante Unterschiede zu Gunsten des Interventionsarms (RR = 0,81; 95%-KI [0,67; 0,98]; p = 0,027).

In der **prämenopausalen Subpopulation** war bei den Patientinnen des Interventionsarms ebenfalls sowohl die Zeit bis zum ersten iDFS-Ereignis statistisch signifikant verlängert (HR = 0,67; 95%-KI [0,52; 0,87]; p = 0,002) als auch der Anteil der Patientinnen mit iDFS-Ereignis signifikant reduziert (RR = 0,73; 95%-KI [0,57; 0,93]; p = 0,012).

- **fernmetastasenfreies Überleben (DDFS)**

Die Zeit bis zum ersten DDFS-Ereignis (Fernrezidiv, Tod (jegliche Ursache), sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs)) war bei den **postmenopausalen Patientinnen** im Interventionsarm gegenüber dem Vergleichsarm signifikant verlängert (HR = 0,76; 95%-KI [0,61; 0,94]; p = 0,012). Hinsichtlich des Anteils der Patientinnen mit DDFS-Ereignis ergaben sich ebenfalls signifikante Unterschiede zu Gunsten des Interventionsarms (RR = 0,82; 95%-KI [0,67; 1,00]; p = 0,046).

In der **prämenopausalen Subpopulation** war bei den Patientinnen des Interventionsarms sowohl die Zeit bis zum ersten DDFS-Ereignis statistisch signifikant verlängert (HR = 0,65; 95%-KI [0,50; 0,86]; p = 0,002) als auch der Anteil der Patientinnen mit DDFS-Ereignis signifikant reduziert (RR = 0,71; 95%-KI [0,55; 0,93]; p = 0,011).

- **Krankheitssymptomatik**

Im Hinblick auf die Krankheitssymptomatik zeigten sich in der Subpopulation der **postmenopausalen Patientinnen** beim EORTC QLQ-C30 statistisch signifikante Unterschiede zu Gunsten des Interventionsarms in der Symptomskala „Schmerzen“ (Mittelwertdifferenz = -1,52; 95%-KI [-2,82; -0,21]; p = 0,022) und statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten des Interventionsarms in der Symptomskala

„Übelkeit und Erbrechen“ (Mittelwertdifferenz = 0,88; 95%-KI [0,33; 1,44]; $p = 0,002$) sowie beim Einzel-Item „Obstipation“ (Mittelwertdifferenz = 2,78; 95%-KI [1,57; 3,98]; $p < 0,001$).

Beim EORTC QLQ-BR23 ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten des Interventionsarms in der Symptomskala „Nebenwirkungen der systemischen Therapie“ (Mittelwertdifferenz = 1,22; 95%-KI [0,37; 2,07]; $p = 0,005$) und beim Einzelsymptom „Belastung durch Haarausfall“ (Mittelwertdifferenz = 4,75; 95%-KI [1,11; 8,38]; $p = 0,011$).

Eine klinische Relevanz der beobachteten Effekte lässt sich jedoch für die Subpopulation der postmenopausalen Patientinnen nicht ableiten, da die Irrelevanzschwelle für keine der Skalen überschritten wurde (Hedges' g [95%-KI]: „Schmerzen“ -0,09 [-0,17; -0,01]; „Übelkeit und Erbrechen“ 0,12 [0,05; 0,20]; „Obstipation“ 0,18 [0,10; 0,26]; „Nebenwirkungen der systemischen Therapie“ 0,11 [0,03; 0,19]; „Belastung durch Haarausfall“ 0,19 [0,05; 0,34]).

Im Hinblick auf die Krankheitssymptomatik zeigten sich in der Subpopulation der **prämenopausalen Patientinnen** beim EORTC QLQ-C30 statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten des Interventionsarms in den Symptomskalen „Fatigue“ (Mittelwertdifferenz = 2,81; 95%-KI [1,40; 4,21]; $p < 0,001$) und „Übelkeit und Erbrechen“ (Mittelwertdifferenz = 1,02; 95%-KI [0,39; 1,66]; $p = 0,002$) sowie beim Einzel-Item „Obstipation“ (Mittelwertdifferenz = 1,54; 95%-KI [0,16; 2,93]; $p = 0,029$). Beim EORTC QLQ-BR23 ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten des Interventionsarms in den Symptomskalen „Nebenwirkungen der systemischen Therapie“ (Mittelwertdifferenz = 2,52; 95%-KI [1,53; 3,52]; $p < 0,001$), „Brustsymptome“ (Mittelwertdifferenz = 1,01; 95%-KI [0,04; 1,99]; $p = 0,041$) und „Armsymptome“ (Mittelwertdifferenz = 1,78; 95%-KI [0,54; 3,03]; $p = 0,005$).

Sowohl bei der Skala HADS – Angstzustände (Mittelwertdifferenz = 0,27; 95%-KI [0,01; 0,53]; $p = 0,043$), als auch bei der Skala HADS – Depression (Mittelwertdifferenz = 0,29; 95%-KI [0,05; 0,52]; $p = 0,018$) ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten des Interventionsarms.

Eine klinische Relevanz der beobachteten Effekte lässt sich auch für die Subpopulation der prämenopausalen Patientinnen nicht ableiten, da die Irrelevanzschwelle für keine der Skalen überschritten wurde (Hedges' g [95%-KI]: „Fatigue“ 0,17 [0,09; 0,26]; „Übelkeit und Erbrechen“ 0,14 [0,05; 0,23]; „Obstipation“ 0,10 [0,01; 0,18]; „Nebenwirkungen der systemischen Therapie“ 0,22 [0,13; 0,31]; „Brustsymptome“ 0,09 [0,00; 0,18]; „Armsymptome“ 0,12 [0,04; 0,21]; HADS – Angstzustände 0,09 [0,00; 0,18]; HADS – Depression 0,10 [0,02; 0,19]).

Tabelle 4-128: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse der RCT (Subpopulation postmenopausale Frauen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Morbidität

Studie NATALEE		Ribociclib + ET vs. ET	
		Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
iDFS	Zeit bis zum ersten iDFS-Ereignis	HR = 0,75 [0,61; 0,92]	0,005
	Anteil mit iDFS-Ereignis	RR = 0,81 [0,67; 0,98]	0,027
DDFS	Zeit bis zum ersten DDFS-Ereignis	HR = 0,76 [0,61; 0,94]	0,012
	Anteil mit DDFS-Ereignis	RR = 0,82 [0,67; 1,00]	0,046
EORTC QLQ-C30	Schmerzen	Mittelwertdifferenz = -1,52 [-2,82; -0,21] Hedges' g = -0,09 [-0,17; -0,01]	0,022
	Übelkeit und Erbrechen	Mittelwertdifferenz = 0,88 [0,33; 1,44] Hedges' g = 0,12 [0,05; 0,20]	0,002
	Obstipation	Mittelwertdifferenz = 2,78 [1,57; 3,98] Hedges' g = 0,18 [0,10; 0,26]	< 0,001
EORTC QLQ-BR23	Nebenwirkungen der systemischen Therapie	Mittelwertdifferenz = 1,22 [0,37; 2,07] Hedges' g = 0,11 [0,03; 0,19]	0,005
	Belastung durch Haarausfall	Mittelwertdifferenz = 4,75 [1,11; 8,38] Hedges' g = 0,19 [0,05; 0,34]	0,011
DDFS: distant disease-free survival, fernmetastasenfreies Überleben; EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ET: endokrine Therapie (Anastrozol/Letrozol); HR: Hazard Ratio; iDFS: invasive disease-free survival, invasiv-krankheitsfreies Überleben; KI: Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko			

Tabelle 4-129: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse der RCT (Subpopulation prämenopausale Patientinnen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Morbidität

Studie NATALEE		Ribociclib + ET vs. ET (in Kombination mit Goserelin)	
		Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
iDFS	Zeit bis zum ersten iDFS-Ereignis	HR = 0,67 [0,52; 0,87]	0,002
	Anteil mit iDFS-Ereignis	RR = 0,73 [0,57; 0,93]	0,012

DDFS	Zeit bis zum ersten DDFS-Ereignis	HR = 0,65 [0,50; 0,86]	0,002
	Anteil mit DDFS-Ereignis	RR = 0,71 [0,55; 0,93]	0,011
EORTC QLQ-C30	Fatigue	Mittelwertdifferenz = 2,81 [1,40; 4,21] Hedges' g = 0,17 [0,09; 0,26]	< 0,001
	Übelkeit und Erbrechen	Mittelwertdifferenz = 1,02 [0,39; 1,66] Hedges' g = 0,14 [0,05; 0,23]	0,002
	Obstipation	Mittelwertdifferenz = 1,54 [0,16; 2,93] Hedges' g = 0,10 [0,01; 0,18]	0,029
EORTC QLQ-BR23	Nebenwirkungen der systemischen Therapie	Mittelwertdifferenz = 2,52 [1,53; 3,52] Hedges' g = 0,22 [0,13; 0,31]	< 0,001
	Brustsymptome	Mittelwertdifferenz = 1,01 [0,04; 1,99] Hedges' g = 0,09 [0,00; 0,18]	0,041
	Armsymptome	Mittelwertdifferenz = 1,78 [0,54; 3,03] Hedges' g = 0,12 [0,04; 0,21]	0,005
HADS	Angstzustände	Mittelwertdifferenz = 0,27 [0,01; 0,53] Hedges' g = 0,09 [0,00; 0,18]	0,043
	Depression	Mittelwertdifferenz = 0,29 [0,05; 0,52] Hedges' g = 0,10 [0,02; 0,19]	0,018
DDFS: distant disease-free survival, fernmetastasenfreies Überleben; EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ET: endokrine Therapie (Anastrozol/Letrozol); HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; HR: Hazard Ratio; iDFS: invasive disease-free survival, invasiv-krankheitsfreies Überleben; KI: Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko			

Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigten sich in der Subpopulation der **postmenopausalen Patientinnen** keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Im Hinblick auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigten sich beim EORTC QLQ-C30 in der Subpopulation der **prämenopausalen Patientinnen** statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten des Interventionsarms sowohl in der Globalskala „allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität“ (Mittelwertdifferenz = -1,16; 95%-KI [-2,31; -0,02]; p = 0,047) als auch in den Funktionsskalen „körperliche Funktion“ (Mittelwertdifferenz = -1,22; 95%-KI [-2,15; -0,30]; p = 0,010), „Rollenfunktion“

(Mittelwertdifferenz = -1,64; 95%-KI [-3,06; -0,22]; $p = 0,023$) und „soziale Funktion“ (Mittelwertdifferenz = -2,08; 95%-KI [-3,52; -0,64]; $p = 0,005$).

Eine klinische Relevanz der beobachteten Effekte lässt sich jedoch nicht ableiten, da die Irrelevanzschwelle für keine der Skalen überschritten wurde (Hedges' g [95%-KI]: „allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität“ -0,09 [-0,17; -0,00]; „körperliche Funktion“ -0,11 [-0,20; -0,03]; „Rollenfunktion“ -0,10 [-0,19; -0,01]; „soziale Funktion“ -0,12 [-0,21; -0,04]).

Tabelle 4-130: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse der RCT (Subpopulation prämenopausale Patientinnen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie NATALEE		Ribociclib + ET vs. ET (in Kombination mit Goserelin)	
		Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
EORTC QLQ-C30	allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität	Mittelwertdifferenz = -1,16 [-2,31; -0,02] Hedges' $g = -0,09 [-0,17; -0,00]$	0,047
	körperliche Funktion	Mittelwertdifferenz = -1,22 [-2,15; -0,30] Hedges' $g = -0,11 [-0,20; -0,03]$	0,010
	Rollenfunktion	Mittelwertdifferenz = -1,64 [-3,06; -0,22] Hedges' $g = -0,10 [-0,19; -0,01]$	0,023
	soziale Funktion	Mittelwertdifferenz = -2,08 [-3,52; -0,64] Hedges' $g = -0,12 [-0,21; -0,04]$	0,005
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ET: endokrine Therapie (Anastrozol/Letrozol); KI: Konfidenzintervall			

Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen zeigten sich in den folgenden Endpunkten:

- Hinsichtlich der Gesamtraten unerwünschter Ereignisse ergaben sich in der Subpopulation der **postmenopausalen Patientinnen** statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten des Interventionsarms bei jeglichen unerwünschten Ereignissen (RR = 1,12; 95%-KI [1,10; 1,15]; $p < 0,001$), unerwünschten Ereignissen CTCAE-Grad ≥ 3 (RR = 3,05; 95%-KI [2,73; 3,41]; $p < 0,001$), schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (RR = 1,37; 95%-KI [1,13; 1,65]; $p = 0,001$) sowie unerwünschten Ereignissen, die zur Beendigung der Therapie mit jeglicher Komponente führten (RR = 4,83; 95%-KI [3,77; 6,20]; $p < 0,001$).
Signifikante Unterschiede zu Ungunsten des Interventionsarms zeigten sich bei nachfolgend gelisteten unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse:

Myelosuppression, Infektionen, hepatobiliäre Toxizität, QT-Intervall-Verlängerungen und Nierentoxizität.

Tabelle 4-131: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse der RCT (Subpopulation postmenopausale Frauen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Nebenwirkungen

Studie NATALEE		Ribociclib + ET vs. ET	
		Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten	Unerwünschte Ereignisse	RR = 1,12 [1,10; 1,15]	< 0,001
	Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3	RR = 3,05 [2,73; 3,41]	< 0,001
	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR = 1,37 [1,13; 1,65]	0,001
	Unerwünschte Ereignisse, die zur Beendigung der Therapie mit jeglicher Komponente führten	RR = 4,83 [3,77; 6,20]	< 0,001
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	Anämie	RR = 2,94 [2,12; 4,09]	< 0,001
	Leukopenie	RR = 7,35 [5,43; 9,93]	< 0,001
	Leukopenie CTCAE-Grad ≥ 3	RR = 16,76 [7,38; 38,02]	< 0,001
	Neutropenie	RR = 18,56 [13,84; 24,90]	< 0,001
	Neutropenie CTCAE-Grad ≥ 3	RR = 77,06 [36,70; 161,78]	< 0,001
	Thrombozytopenie	RR = 3,53 [2,36; 5,29]	< 0,001
	Infektionen	RR = 1,40 [1,28; 1,53]	< 0,001
	Schwerwiegende Infektionen	RR = 1,72 [1,21; 2,45]	0,003
	Infektionen CTCAE-Grad ≥ 3	RR = 1,71 [1,22; 2,39]	0,002
	Hepatobiliäre Toxizität	RR = 2,56 [2,16; 3,04]	< 0,001
	Schwerwiegende hepatobiliäre Toxizität	RR = 7,73 [1,78; 33,57]	0,006
	Hepatobiliäre Toxizität CTCAE-Grad ≥ 3	RR = 6,54 [4,16; 10,27]	< 0,001
	QT-Intervall verlängert	RR = 3,87 [2,28; 6,54]	< 0,001
Nierentoxizität	RR = 2,21 [1,61; 3,04]	< 0,001	

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ET: endokrine Therapie (Anastrozol/Letrozol); KI: Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko

- Hinsichtlich der Gesamtraten unerwünschter Ereignisse ergaben sich in der Subpopulation der **prämenopausalen Patientinnen** statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten des Interventionsarms bei jeglichen unerwünschten Ereignissen (RR = 1,09; 95%-KI [1,07; 1,12]; $p < 0,001$), unerwünschten Ereignissen CTCAE-Grad ≥ 3 (RR = 3,54; 95%-KI [3,11; 4,04]; $p < 0,001$), schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (RR = 1,33; 95%-KI [1,05; 1,69]; $p = 0,017$) sowie unerwünschten Ereignissen, die zur Beendigung der Therapie mit jeglicher Komponente führten (RR = 3,06; 95%-KI [2,32; 4,04]; $p < 0,001$).
Signifikante Unterschiede zu Ungunsten des Interventionsarms zeigten sich bei nachfolgend gelisteten unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Myelosuppression, Infektionen, hepatobiliäre Toxizität, interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis, QT-Intervall-Verlängerungen und Nierentoxizität.

Tabelle 4-132: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse der RCT (Subpopulation prämenopausale Patientinnen) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Nebenwirkungen

Studie NATALEE		Ribociclib + ET vs. ET (in Kombination mit Goserelin)	
		Effektschätzer [95%-KI]	p-Wert
Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten	Unerwünschte Ereignisse	RR = 1,09 [1,07; 1,12]	< 0,001
	Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3	RR = 3,54 [3,11; 4,04]	< 0,001
	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR = 1,33 [1,05; 1,69]	0,017
	Unerwünschte Ereignisse, die zur Beendigung der Therapie mit jeglicher Komponente führten	RR = 3,06 [2,32; 4,04]	< 0,001
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	Anämie	RR = 2,35 [1,60; 3,45]	< 0,001
	Leukopenie	RR = 3,64 [2,82; 4,69]	< 0,001
	Leukopenie CTCAE-Grad ≥ 3	RR = 23,90 [8,83; 64,71]	< 0,001
	Neutropenie	RR = 10,81 [8,53; 13,71]	< 0,001
	Neutropenie CTCAE-Grad ≥ 3	RR = 38,70 [22,92; 65,33]	< 0,001
	Thrombozytopenie	RR = 2,15 [1,37; 3,40]	< 0,001
	Infektionen	RR = 1,33 [1,21; 1,46]	< 0,001
	Schwerwiegende Infektionen	RR = 1,67 [1,06; 2,61]	0,026
Infektionen CTCAE-Grad ≥ 3	RR = 1,90 [1,22; 2,94]	0,004	

	Hepatobiliäre Toxizität	RR = 2,09 [1,72; 2,53]	< 0,001
	Hepatobiliäre Toxizität CTCAE-Grad \geq 3	RR = 3,45 [2,14; 5,55]	< 0,001
	QT-Intervall verlängert	RR = 3,08 [1,90; 4,99]	< 0,001
	Nierentoxizität	RR = 3,19 [1,58; 6,43]	0,001
	Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis	RR = 3,09 [1,14; 8,41]	0,027
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ET: endokrine Therapie (Anastrozol/Letrozol); KI: Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko			

Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen

In den Subgruppenanalysen der **postmenopausalen Patientinnen** ergaben die Interaktionstests insgesamt keine systematischen und über alle Endpunkte hinweg konsistenten Anhaltspunkte für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch demographische Faktoren (wie Region, Alter, Abstammung, BMI), Krankheitscharakteristika (wie anatomisches Stadium, Tumorkategorie, Nodalstatus, histologischer Differenzierungsgrad, histologischer Subtyp, Ki67-Status, Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus), Art des nichtsteroidalen Aromatasehemmers oder Vorbehandlungsstatus (vorherige neo/adjuvante Chemotherapie, vorherige adjuvante Chemotherapie, vorherige neoadjuvante Chemotherapie, vorherige endokrine Therapie, vorherige Mastektomie, vorherige Strahlentherapie).

In den Subgruppenanalysen der **prämenopausalen Patientinnen** ergaben sich keine signifikanten Interaktionstests bei den bewertungsrelevanten Endpunkten „Gesamtüberleben“ und „iDFS“, sodass eine Modifikation des Behandlungseffekts durch demografische Faktoren, Krankheitscharakteristika, Art des nichtsteroidalen Aromatasehemmers oder Vorbehandlungsstatus bei diesen Endpunkten nicht wahrscheinlich ist.

In der Subgruppenanalyse einiger patientenberichteter Endpunkte ergaben die Interaktionstests einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das anatomische Stadium nach AJCC-Klassifikation. Signifikante und klinisch relevante Unterschiede zu Ungunsten des Interventionsarms wurden für das AJCC-Stadium IIIA in den patientenberichteten Skalen/ Items „EORTC QLQ-C30 – Fatigue“ und „Rollenfunktion“ sowie beim „EORTC QLQ-BR23 – Nebenwirkungen der systemischen Therapie“ festgestellt. Die Effekte waren gegengerichtet zwischen frühen und späteren Stadien.

Bei der Interpretation dieser Ergebnisse ist einschränkend zu berücksichtigen, dass das Verzerrungspotenzial für patientenberichtete Endpunkte aufgrund des Open-Label-Studiendesigns als hoch einzustufen ist. Des Weiteren besteht eine hoch positive Korrelation zwischen den Skalen der patientenberichteten Endpunkte, sodass signifikante Interaktionstests folglich auch gleich bei mehreren Skalen auftreten.

Der in der Subgruppenanalyse aufgetretene Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das AJCC-Stadium hinsichtlich der patientenberichteten Skalen/

Items „EORTC QLQ-C30 – Fatigue“ und „EORTC QLQ BR23 – Nebenwirkungen der systemischen Therapie“ konnte durch die Subgruppenanalysen des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ nicht bestätigt werden. Bei den korrespondierenden Endpunkten „Gesamtraten jeglicher unerwünschter Ereignisse“ und des „PT Fatigue“ zeigten sich keine signifikanten Interaktionstests in Bezug auf das AJCC-Stadium, sodass basierend auf diesen Daten nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch das AJCC-Stadium ausgegangen wird.

Allgemein sind bei der Interpretation der Subgruppenanalysen auch die teilweise geringen Fallzahlen in bestimmten Subgruppen und die erhöhte Wahrscheinlichkeit falsch-positiver Ergebnisse ($p < 0,05$) durch unadjustierte multiple Tests zu berücksichtigen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen

Aufgrund der erbrachten Nachweise begründet sich der Zusatznutzen von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer in den Subpopulationen der **postmenopausalen Patientinnen (A1) und prämenopausalen Patientinnen (A2)** hinsichtlich der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen wie folgt:

Tabelle 4-133: Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib + ET gegenüber ET auf Ebene der untersuchten Endpunkte (postmenopausale Frauen A1)

Endpunkt		Zusatznutzen Ribociclib + ET vs. ET
Mortalität		
Gesamtüberleben	Zeit bis zum Ereignis „Tod“	=
	Anteil der Patientinnen mit Ereignis „Tod“	=
Morbidität		
iDFS	Zeit bis zum ersten iDFS-Ereignis	↑
	Anteil der Patientinnen mit einem iDFS-Ereignis	↑
DDFS	Zeit bis zu einem DDFS-Ereignis	↑
	Anteil der Patientinnen mit einem DDFS-Ereignis	↑
EORTC QLQ-C30	Fatigue	=
	Übelkeit und Erbrechen	[↓]
	Schmerzen	[↑]
	Dyspnoe	=
	Schlaflosigkeit	=
	Appetitverlust	=
	Obstipation	[↓]
	Diarrhö	=
EORTC QLQ-BR23	Nebenwirkungen der systemischen Therapie	[↓]
	Brustsymptome	=
	Armsymptome	=
	Belastung durch Haarausfall	[↓]
HADS	Angst	=
	Depression	=
EQ-5D-5L	VAS	=
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		

Endpunkt		Zusatznutzen Ribociclib + ET vs. ET
EORTC QLQ-C30	Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität	=
	Körperliche Funktion	=
	Rollenfunktion	=
	Emotionale Funktion	=
	Kognitive Funktion	=
	Soziale Funktion	=
EORTC QLQ-BR23	Körperbild	=
	Sexuelle Funktion	=
	Sexueller Genuss	=
	Zukunftsperspektive	=
Nebenwirkungen		
UE – Gesamtraten	UE	↓
	UE Grad ≥ 3	↓
	SUE	↓
	UE, die zur Beendigung der Therapie mit Ribociclib führten	n.d.
	UE, die zur Beendigung der Therapie mit NSAI führten	=
	UE, die zur Beendigung der Therapie mit jeglicher Komponente führten	↓
UE von besonderem Interesse – Myelosuppression	Anämie	↓
	Schwerwiegende Anämie	=
	Anämie Grad ≥ 3	=
	Leukopenie	↓
	Leukopenie Grad ≥ 3	↓
	Neutropenie	↓
	Schwerwiegende Neutropenie	=
	Neutropenie Grad ≥ 3	↓
	Sonstige	=
	Sonstige - Schwerwiegend	=
Sonstige Grad ≥ 3	=	
UE von besonderem Interesse – Infektionen	Infektionen	↓
	Schwerwiegende Infektionen	↓
	Infektionen Grad ≥ 3	↓
UE von besonderem Interesse – hepatobiliäre Toxizität	Hepatobiliäre Toxizität	↓
	Schwerwiegende hepatobiliäre Toxizität	↓
	Hepatobiliäre Toxizität Grad ≥ 3	↓
UE von besonderem Interesse – Verlängerung des QT-Intervalls	QT-Intervall verlängert	↓
	Schwerwiegende Verlängerung des QT-Intervalls	=
	Verlängerung des QT-Intervalls Grad ≥ 3	=
UE von besonderem Interesse – Nierentoxizität	Nierentoxizität	↓
	Schwerwiegende Nierentoxizität	=
	Nierentoxizität Grad ≥ 3	=
UE von besonderem Interesse – Lungentoxizität	Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis	=
	Reproduktive Toxizität	=

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

Endpunkt		Zusatznutzen Ribociclib + ET vs. ET
UE von besonderem Interesse – Reproduktionstoxizität	Schwerwiegende reproduktive Toxizität Reproduktive Toxizität Grad ≥ 3	=
UE von besonderem Interesse – zweiter Primärtumor	Zweiter Primärtumor Schwerwiegender zweiter Primärtumor Zweiter Primärtumor Grad ≥ 3	=
DDFS: distant disease-free survival, fernmetastasenfreies Überleben; EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level; ET: endokrine Therapie (Anastrozol oder Letrozol); HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; iDFS: invasive disease-free survival, invasiv-krankheitsfreies Überleben; n. d.: nicht durchführbar; NSAI: nichtsteroidale Aromatasehemmer; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala		
Datenschnitt 29.04.2024		
↑ statistisch signifikanter Vorteil von Ribociclib + ET		
↓ statistisch signifikanter Vorteil der ET		
= nicht signifikanter Unterschied		
[]: nicht in der Bewertung berücksichtigt, da Irrelevanzschwelle nicht überschritten		

Tabelle 4-134: Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib + ET gegenüber ET auf Ebene der untersuchten Endpunkte (prämenopausale Patientinnen A2)

Endpunkt		Zusatznutzen Ribociclib + ET vs. ET (in Kombination mit Goserelin)
Mortalität		
Gesamtüberleben	Zeit bis zum Ereignis „Tod“ Anteil der Patientinnen mit Ereignis „Tod“	↑ =
Morbidität		
iDFS	Zeit bis zum ersten iDFS-Ereignis Anteil der Patientinnen mit einem iDFS-Ereignis	↑ ↑
DDFS	Zeit bis zu einem DDFS-Ereignis Anteil der Patientinnen mit einem DDFS-Ereignis	↑ ↑
EORTC QLQ-C30	Fatigue	[↓]
	Übelkeit und Erbrechen	[↓]
	Schmerzen	=
	Dyspnoe	=
	Schlaflosigkeit	=
	Appetitverlust	=
	Obstipation	[↓]
EORTC QLQ-BR23	Diarrhö	=
	Nebenwirkungen der systemischen Therapie Brustsymptome	[↓] [↓]

Endpunkt		Zusatznutzen Ribociclib + ET vs. ET (in Kombination mit Goserelin)
	Armsymptome	[↓]
	Belastung durch Haarausfall	=
HADS	Angst	[↓]
	Depression	[↓]
EQ-5D-5L	VAS	=
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30	Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität	[↓]
	Körperliche Funktion	[↓]
	Rollenfunktion	[↓]
	Emotionale Funktion	=
	Kognitive Funktion	=
	Soziale Funktion	[↓]
EORTC QLQ-BR23	Körperbild	=
	Sexuelle Funktion	=
	Sexueller Genuss	=
	Zukunftsperspektive	=
Nebenwirkungen		
UE – Gesamtraten	UE	↓
	UE Grad ≥ 3	↓
	SUE	↓
	UE, die zur Beendigung der Therapie mit Ribociclib führten	n.d.
	UE, die zur Beendigung der Therapie mit NSAID führten	=
	UE, die zur Beendigung der Therapie mit Goserelin führten	=
UE von besonderem Interesse – Myelosuppression	UE, die zur Beendigung der Therapie mit jeglicher Komponente führten	↓
	Anämie	↓
	Anämie Grad ≥ 3	=
	Leukopenie	↓
	Leukopenie Grad ≥ 3	↓
	Neutropenie	↓
	Schwerwiegende Neutropenie	=
	Neutropenie Grad ≥ 3	↓
UE von besonderem Interesse – Infektionen	Thrombozytopenie	↓
	Thrombozytopenie Grad ≥ 3	=
	Infektionen	↓
UE von besonderem Interesse – hepatobiliäre Toxizität	Schwerwiegende Infektionen	↓
	Infektionen Grad ≥ 3	↓
	Hepatobiliäre Toxizität	↓
UE von besonderem Interesse – Verlängerung des QT-Intervalls	Schwerwiegende hepatobiliäre Toxizität	=
	Hepatobiliäre Toxizität Grad ≥ 3	↓
	QT-Intervall verlängert	↓
UE von besonderem Interesse – Verlängerung des QT-Intervalls	Schwerwiegende Verlängerung des QT-Intervalls	=
	Verlängerung des QT-Intervalls Grad ≥ 3	=

Endpunkt		Zusatznutzen Ribociclib + ET vs. ET (in Kombination mit Goserelin)
UE von besonderem Interesse – Nierentoxizität	Nierentoxizität	↓
UE von besonderem Interesse – Lungentoxizität	Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis Schwerwiegende interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis Grad ≥ 3	↓ = =
UE von besonderem Interesse – Reproduktionstoxizität	Reproduktive Toxizität Schwerwiegende reproduktive Toxizität	= =
UE von besonderem Interesse – zweiter Primärtumor	Zweiter Primärtumor Schwerwiegender zweiter Primärtumor Zweiter Primärtumor Grad ≥ 3	= = =
DDFS: distant disease-free survival, fernmetastasenfreies Überleben; EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level; ET: endokrine Therapie (Anastrozol oder Letrozol); HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; iDFS: invasive disease-free survival, invasiv-krankheitsfreies Überleben; n. d.: nicht durchführbar; NSAI: nichtsteroidale Aromatasehemmer; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala		
Datenschnitt 29.04.2024		
↑ statistisch signifikanter Vorteil von Ribociclib + ET		
↓ statistisch signifikanter Vorteil der ET		
= nicht signifikanter Unterschied		
[]: nicht in der Bewertung berücksichtigt, da Irrelevanzschwelle nicht überschritten		

Die Vermeidung von **Rezidiven** ist in der adjuvanten Therapiesituation das wichtigste Therapieziel. Sowohl in der Subpopulation der **postmenopausalen Patientinnen** als auch in der Subpopulation der **prämenopausalen Patientinnen** war die Zeit bis zum ersten iDFS-Ereignis im Interventionsarm gegenüber dem Vergleichsarm signifikant verlängert. Da es für die weitere Prognose der Patientinnen im Hinblick auf das Gesamtüberleben und den Krankheitsverlauf nicht nur relevant ist, ob ein Rezidiv auftritt, sondern auch, wann dieses auftritt, wird vornehmlich die Ereigniszeitanalyse als bewertungsrelevant erachtet. In der ergänzend dargestellten binären Auswertung zeigte sich ebenfalls in beiden Subpopulationen ein signifikanter Unterschied zu Gunsten des Interventionsarms, was die Daten der Ereigniszeitanalyse unterstützt.

Ebenso waren in beiden Subpopulationen die Zeit bis zu einem DDFS-Ereignis bei Patientinnen des Interventionsarms signifikant verlängert sowie der Anteil der Patientinnen mit DDFS-Ereignis im Interventionsarm signifikant reduziert im Vergleich zum Kontrollarm.

Die bedeutsamen Vorteile hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven spiegeln sich bei der **prämenopausalen Subpopulation** auch im Endpunkt „**Gesamtüberleben**“ wider. Der Endpunkt Gesamtüberleben erfordert in der adjuvanten Therapiesituation normalerweise sehr lange Nachbeobachtungszeiten. Für die prämenopausalen Patientinnen ergab sich dennoch bereits zu diesem frühen Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten des Interventionsarms in Hinblick auf die Zeit bis zum Ereignis Tod.

Hinsichtlich der **Krankheitssymptomatik** ergaben sich in der Subpopulation der **postmenopausalen Patientinnen** statistisch signifikante Unterschiede sowohl zu Gunsten als auch zu Ungunsten von Ribociclib. In der Subpopulation der **prämenopausalen Patientinnen** zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten von Ribociclib. Für alle beobachteten Effekte lässt sich jedoch keine klinische Relevanz ableiten, weshalb diese das Ausmaß des Zusatznutzens nicht beeinflussen.

Für die Endpunktkategorie „**gesundheitsbezogenen Lebensqualität**“ wurde in der Subpopulation der **postmenopausalen Patientinnen** kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen festgestellt, sodass kein Einfluss auf das Ausmaß des Zusatznutzens besteht. In der Subpopulation der **prämenopausalen Patientinnen** zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten von Ribociclib. Für die beobachteten Effekte lässt sich jedoch keine klinische Relevanz ableiten, weshalb diese das Ausmaß des Zusatznutzens nicht beeinflussen.

Im Hinblick auf die Endpunktkategorie **Nebenwirkungen** zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten von Ribociclib sowohl in der Subpopulation der **postmenopausalen Patientinnen** als auch in der Subpopulation der **prämenopausalen Patientinnen**. Die Hinzunahme eines weiteren Arzneimittels führt naturgemäß zu weiteren Nebenwirkungen, sodass bei der Bewertung dieser Nebenwirkungen eine medizinisch differenzierte Betrachtung notwendig ist, die im Folgenden dargelegt wird:

Das in der Studie NATALEE gezeigte Nebenwirkungsprofil von Ribociclib ist den Anwendern und medizinischen Experten durch die Erfahrung aus mehreren klinischen Studien sowie durch die jahrelange Anwendung bei fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs bekannt. Es traten in der NATALEE unter Ribociclib keine neuen Safety-Signale auf. Die Ribociclib-vermittelten unerwünschten Ereignisse sind bereits gut charakterisiert, wurden im Rahmen vergangener Nutzenbewertungen detailliert thematisiert und sind in der Fachinformation beschrieben [2-6]. Die Unterschiede zu Ungunsten von Ribociclib sind maßgeblich durch eine Veränderung des Blutbildes bedingt, insbesondere durch Verringerung der Anzahl von Neutrophilen sowie einer Erhöhung der Leberwerte (siehe Anhang 1 und 2 zu Modul 4). Als Laborparameter sind diese für die Patientinnen nicht unmittelbar spürbar. Dies entspricht auch der Einschätzung behandelnder Ärzte und der Fachgesellschaften, die wiederholt betonten, dass es sich bei den Nebenwirkungen von Ribociclib überwiegend um für die Patientinnen nicht spürbare Laborwertveränderungen handelt, die in der klinischen Praxis als gut handhabbar anzusehen sind [7, 8]. Die beobachteten Laborwertveränderungen sind leicht zu überwachen und es besteht ein etabliertes Nebenwirkungsmanagement für Neutropenien, hepatobiliäre Toxizität, QT-Verlängerung, interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis und andere Toxizitäten [6].

Aufgrund des zugrundeliegenden biologischen Mechanismus, der beispielsweise ursächlich ist für die Entstehung einer Neutropenie, sind die Laborwertveränderungen transient und durch einfache Maßnahmen wie Dosismodifikationen wieder vollständig reversibel [9-11].

Zusammenfassend wird das Nebenwirkungsprofil von Ribociclib durch Laborwertveränderungen dominiert, die allerdings gut behandelt werden können, vollständig reversibel sind und dadurch in der Regel ohne für die Patientinnen spürbare Konsequenzen bleiben. Diese Gesamteinschätzung wird gestützt durch die Ergebnisse der Studie NATALEE, die zeigt, dass Ribociclib + ET im Vergleich zu ET allein nicht zu einer Verschlechterung des Gesundheitszustands oder der gesundheitsbezogenen Lebensqualität führt.

Die **Subgruppenanalysen** der **postmenopausalen Subpopulation** ergaben keinen konsistenten Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des therapeutischen Effekts durch demographische Faktoren, Krankheitscharakteristika, Art des nichtsteroidalen Aromatasehemmers oder Vorbehandlungsstatus. Die Subgruppenanalysen der **prämenopausalen Patientinnen** ergaben bei einigen patientenberichteten Endpunkten einen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das anatomische Stadium nach AJCC-Klassifikation. Signifikante und klinisch relevante Unterschiede zu Ungunsten des Interventionsarms wurden für das AJCC-Stadium IIIA in den patientenberichteten Skalen/ Items „EORTC QLQ-C30 – Fatigue“ und „Rollenfunktion“ sowie beim „EORTC QLQ-BR23 – Nebenwirkungen der systemischen Therapie“ festgestellt. Die Effekte waren gegengerichtet zwischen frühen und späteren Stadien. Die bei den patientenberichteten Endpunkten beobachteten, potenziellen Behandlungseffekte bezüglich Nebenwirkungen und Fatigue bestätigten sich nicht in der Subgruppenanalyse der Endpunktkategorie „Nebenwirkungen“, sodass von keiner konsistenten Modifikation des Behandlungseffekts ausgegangen wird.

In der **Gesamtbetrachtung der Subpopulation der postmenopausalen Frauen (A1)** steht somit der patientenrelevante Vorteil hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven den Nachteilen der Endpunktkategorie „Nebenwirkungen“ gegenüber.

Die beobachteten Nebenwirkungen sind jedoch bereits gut charakterisiert, in der Regel einfach zu behandeln und überwiegend transient. In der vorliegenden kurativen Therapiesituation stellt die Vermeidung von Rezidiven das zentrale Therapieziel dar, sodass der Vorteil bei den Rezidiven gegenüber den Nachteilen bei den oft transienten Nebenwirkungen überwiegt.

Daher ergibt sich für die Subpopulation der postmenopausalen Frauen ein geringer Zusatznutzen von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Aussagesicherheit ist aufgrund der Studie NATALEE der Evidenzstufe I b, die der Bewertung zugrunde liegt, und der hohen qualitativen Ergebnissicherheit der bewertungsrelevanten Endpunkte als Hinweis einzustufen.

Für Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer wird im Vergleich zu einer alleinigen endokrinen Therapie in der adjuvanten Behandlung von postmenopausalen Frauen mit einem HR-positiven, HER2-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko somit ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** festgestellt.

In der **Gesamtbetrachtung der Subpopulation der prämenopausalen Frauen (A2)** stehen die patientenrelevanten und bedeutsamen Vorteile hinsichtlich des Gesamtüberlebens und der Vermeidung von Rezidiven den Nachteilen der Endpunktkategorie „Nebenwirkungen“ gegenüber.

Die beobachteten Nebenwirkungen sind bereits gut charakterisiert, in der Regel einfach zu behandeln und überwiegend transient. In der vorliegenden kurativen Therapiesituation stellt die Vermeidung von Rezidiven das zentrale Therapieziel dar. Die Überlegenheit von Ribociclib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigt sich jedoch nicht nur hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven, sondern spiegelt sich bei der prämenopausalen Subpopulation auch im Endpunkt „Gesamtüberleben“ wider. Dieser Endpunkt erfordert insbesondere in adjuvanten Therapiesituationen normalerweise sehr lange Nachbeobachtungszeiten. Umso bedeutsamer ist, dass bereits zu diesem frühen Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Ribociclib in Hinblick auf die Zeit bis zum Ereignis Tod gezeigt werden konnte. In der Gesamtschau überwiegen somit die bedeutsamen Vorteile bei der Vermeidung von Rezidiven und im Gesamtüberleben gegenüber den Nachteilen bei den Nebenwirkungen.

Gemäß der Verfahrensordnung des G-BA liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen vor, wenn eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens erreicht wird, insbesondere u. a. eine moderate Verlängerung der Lebensdauer sowie eine für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung [12]. Diese „deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens“ zeigt sich in der Überlegenheit von Ribociclib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der statistisch signifikant verlängerten Zeit bis zum Eintreten eines Rezidivs (iDFS und DDFS) sowie insbesondere beim Gesamtüberleben.

Daher ergibt sich für die Subpopulation der prämenopausalen Frauen ein beträchtlicher Zusatznutzen von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer (mit Ausschaltung der Ovarialfunktion) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Aussagesicherheit ist aufgrund der Studie NATALEE der Evidenzstufe I b, die der Bewertung zugrunde liegt, und der hohen qualitativen Ergebnissicherheit der bewertungsrelevanten Endpunkte als Hinweis einzustufen.

Für Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer wird im Vergleich zu einer alleinigen endokrinen Therapie (jeweils mit Ausschaltung der Ovarialfunktion) in der adjuvanten Behandlung von prämenopausalen Frauen mit einem HR-positiven, HER2-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** festgestellt.

Für die Subpopulation der **Männer (A3)** liegen keine bewertungsrelevanten Daten zum Vergleich mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Tamoxifen) vor. Ein Zusatznutzen ist somit **nicht belegt**.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-135: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Postmenopausale Patientinnen mit einem HR-positiven, HER2-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Prämenopausale Patientinnen mit einem HR-positiven, HER2-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Männer mit einem HR-positiven, HER2-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko	Kein Zusatznutzen belegbar

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-075. 2019.
2. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Ribociclib (Kisqali®) - Modul 4 B Kombinationstherapie mit einem Aromatasehemmer sowie einem LHRH-Agonisten zur Behandlung von prä- oder perimenopausalen Frauen mit HR- positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie. 2019.
3. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Ribociclib (Kisqali®) - Modul 4 A Kombinationstherapie mit Fulvestrant zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie. 2019.
4. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Ribociclib (Kisqali®) - Modul 4 A Kombinationstherapie mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung postmenopausaler Frauen mit HR-positivem und HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrinbasierte Therapie. 2020.
5. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Ribociclib (Kisqali®) - Modul 4 B Kombinationstherapie mit Fulvestrant zur Behandlung postmenopausaler Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrinbasierte Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie. 2020.

6. Novartis Europharm Limited. Fachinformation für Kisqali® Filmtabletten (Stand 11/2024). 2024.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ribociclib (D-517). 2020.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ribociclib (D-518). 2020.
9. Hu W, Sung T, Jessen BA, Thibault S, Finkelstein MB, Khan NK, et al. Mechanistic Investigation of Bone Marrow Suppression Associated with Palbociclib and its Differentiation from Cytotoxic Chemotherapies. *Clin Cancer Res.* 2016;22(8):2000-2008. Epub 2015/12/04.
10. Spring LM, Zangardi ML, Moy B, Bardia A. Clinical Management of Potential Toxicities and Drug Interactions Related to Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors in Breast Cancer: Practical Considerations and Recommendations. *Oncologist.* 2017;22(9):1039-1048. Epub 2017/07/15.
11. Ettl J. Management of Adverse Events Due to Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors. *Breast Care (Basel).* 2019;14(2):86-92. Epub 2019/12/05.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch den Beschluss vom 18. Juli 2024 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 18.11.2024 B4 in Kraft getreten am 19. November 2024. 2024.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden : Version 7.0. 2023.
14. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) (Stand: Zuletzt geändert durch Art. 6 G v. 19.7.2023 I Nr. 197). 2023.
15. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man- Revision 6 (draft). 2020.
16. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration (FDA). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics - Guidance for Industry. 2018.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. 2011.
18. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *Oncologist.* 2008;13 Suppl 2:19-21. Epub 2008/06/17.
19. Wörmann B. Onkologische Studien: Eine Herausforderung im Zeitalter neuer Therapien. *Dtsch Arztebl.* 2017;114(5):17.
20. Park S, Sato Y, Takita Y, Tamura N, Ninomiya A, Kosugi T, et al. Mindfulness-Based Cognitive Therapy for Psychological Distress, Fear of Cancer Recurrence, Fatigue, Spiritual Well-Being, and Quality of Life in Patients With Breast Cancer—A Randomized Controlled Trial. *Journal of Pain and Symptom Management.* 2020;60(2):381-389.

21. Schapira L, Zheng Y, Gelber SI, Poorvu P, Ruddy KJ, Tamimi RM, et al. Trajectories of fear of cancer recurrence in young breast cancer survivors. *Cancer*. 2021;128(2):335-343.
22. Koch L, Bertram H, Eberle A, Holleczeck B, Schmid-Hopfner S, Waldmann A, et al. Fear of recurrence in long-term breast cancer survivors--still an issue. Results on prevalence, determinants, and the association with quality of life and depression from the cancer survivorship--a multi-regional population-based study. *Psychooncology*. 2014;23(5):547-554. Epub 2013/12/03.
23. Bull AA, Meyerowitz BE, Hart S, Mosconi P, Apolone G, Liberati A. Quality of life in women with recurrent breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 1999;54:47-57.
24. Warren M. Uncertainty, lack of control and emotional functioning in women with metastatic breast cancer: a review and secondary analysis of the literature using the critical appraisal technique. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2010;19(5):564-574.
25. Gohari M, Mahmoudi M, Mohammed K, Pasha E, Khodabakhshi R. Recurrence in breast cancer. *Saudi Med J*. 2006;27(8):1187-1193.
26. Stokes ME, Thompson D, Montoya EL, Weinstein MC, Winer EP, Earle CC. Ten-year survival and cost following breast cancer recurrence: estimates from SEER-medicare data. *Value Health*. 2008;11(2):213-220. Epub 2008/04/03.
27. Hamood R, Hamood H, Merhasin I, Keinan-Boker L. Chronic pain and other symptoms among breast cancer survivors: prevalence, predictors, and effects on quality of life. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;167(1):157-169. Epub 2017/09/02.
28. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). 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.
29. Vicini FA, Kestin L, Huang R, Martinez A. Does local recurrence affect the rate of distant metastases and survival in patients with early-stage breast carcinoma treated with breast-conserving therapy? *Cancer*. 2003;97(4):910-919. Epub 2003/02/06.
30. Hudis CA, Barlow WE, Costantino JP, Gray RJ, Pritchard KI, Chapman JA, et al. Proposal for standardized definitions for efficacy end points in adjuvant breast cancer trials: the STEEP system. *J Clin Oncol*. 2007;25(15):2127-2132. Epub 2007/05/22.
31. Park S, Han W, Kim J, Kim MK, Lee E, Yoo TK, et al. Risk Factors Associated with Distant Metastasis and Survival Outcomes in Breast Cancer Patients with Locoregional Recurrence. *J Breast Cancer*. 2015;18(2):160-166. Epub 2015/07/15.
32. Horan J, Reid C, Boland MR, Daly GR, Keelan S, Lloyd AJ, et al. Assessing Mode of Recurrence in Breast Cancer to Identify an Optimised Follow-Up Pathway: 10-Year Institutional Review. *Ann Surg Oncol*. 2023;30(10):6117-6124. Epub 2023/07/22.
33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Pertuzumab (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, früh mit hohem Rezidivrisiko, adjuvante Therapie, Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie). 2023.
34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Olaparib (Neues Anwendungsgebiet:

- Mammakarzinom, HER2-, BRCA1/2-Mutation, vorbehandelt, hohes Rezidivrisiko, adjuvante Therapie, Monotherapie oder Kombination mit einer endokrinen Therapie). 2023.
35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Abemaciclib (Neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HR+, HER2-, früh mit hohem Rezidivrisiko, adjuvante Therapie, Kombination mit endokriner Therapie). 2022.
 36. Tolaney SM, Garrett-Mayer E, White J, Blinder VS, Foster JC, Amiri-Kordestani L, et al. Updated Standardized Definitions for Efficacy End Points (STEEP) in Adjuvant Breast Cancer Clinical Trials: STEEP Version 2.0. *J Clin Oncol.* 2021;39(24):2720-2731. Epub 2021/05/19.
 37. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Abemaciclib. 2022.
 38. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Modul 4 A Adjuvante Behandlung von Hormonrezeptor-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)negativem nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit hohem Rezidivrisiko in Kombination mit einer endokrinen Therapie - Abemaciclib (Verzenios®). 2022.
 39. Melvin JC, Purushotham AD, Garmo H, Pinder SE, Fentiman IS, Gillett C, et al. Progression of breast cancer following locoregional ipsilateral recurrence: importance of interval time. *Br J Cancer.* 2016;114(1):88-95. Epub 2015/12/15.
 40. Pedersen RN, Mellekjaer L, Ejlersen B, Norgaard M, Cronin-Fenton DP. Mortality After Late Breast Cancer Recurrence in Denmark. *J Clin Oncol.* 2022;40(13):1450-1463. Epub 2022/02/17.
 41. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff Pertuzumab Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 5. November 2018. 2018.
 42. de Boer AZ, Bastiaannet E, Schetelig J, de Glas NA, Manevksi D, Putter H, et al. Breast cancer mortality of older patients with and without recurrence analysed by novel multi-state models. *Eur J Cancer.* 2022;174:212-220. Epub 2022/09/05.
 43. Calip GS, Nabulsi NA, Hubbard C, Asfaw AA, Lee I, Zhou J, et al. Impact of time to distant recurrence on breast cancer-specific mortality in hormone receptor-positive breast cancer. *Cancer Causes Control.* 2022;33(5):793-799. Epub 2022/03/01.
 44. Cherny NI, Paluch-Shimon S, Berner-Wygoda Y. Palliative care: needs of advanced breast cancer patients. *Breast Cancer (Dove Med Press).* 2018;10:231-243. Epub 2018/12/26.
 45. Novartis. A phase III, multicenter, randomized, open-label trial to evaluate efficacy and safety of ribociclib with endocrine therapy as an adjuvant treatment in patients with hormone receptor-positive, HER2-negative, early breast cancer (New Adjuvant Trial with Ribociclib [LEE011]: NATALEE). Clinical Trial Protocol Version 5.0. 2024.
 46. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-

- life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85(5):365-376. Epub 1993/03/03.
47. Cocks K, Wells JR, Johnson C, Schmidt H, Koller M, Oerlemans S, et al. Content validity of the EORTC quality of life questionnaire QLQ-C30 for use in cancer. *Eur J Cancer.* 2023;178:128-138. Epub 2022/11/28.
 48. Salas M, Mordin M, Castro C, Islam Z, Tu N, Hackshaw MD. Health-related quality of life in women with breast cancer: a review of measures. *BMC Cancer.* 2022;22(1):66. Epub 2022/01/17.
 49. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nintedanib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (IQWiG-Berichte – Nr. 290). 2015.
 50. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Afatinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (IQWiG-Berichte – Nr. 318). 2015.
 51. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Crizotinib (neues Anwendungsgebiet). 2016.
 52. Sprangers MAG, Groenvold M, Arraras JI, Franklin J, te Velde A, Muller M, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer-Specific Quality-of-Life Questionnaire Module: First Results From a Three-Country Field Study. *Journal of Clinical Oncology.* 1996;14(10):2756-2768.
 53. Nguyen J, Popovic M, Chow E, Cella D, Beaumont JL, Chu D, et al. EORTC QLQ-BR23 and FACT-B for the assessment of quality of life in patients with breast cancer: a literature review. *J Comp Eff Res.* 2015;4(2):157-166.
 54. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Abemaciclib (Neubewertung nach Fristablauf: (Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Aromatasehemmer)). 2023.
 55. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Abemaciclib (Mammakarzinom; Kombination mit einem Aromatasehemmer) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung) (IQWiG-Berichte – Nr. 1530). 2023.
 56. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Trastuzumab-Deruxtecan (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HER2-low, inoperabel oder metastasiert, vorbehandelt). 2023.
 57. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Trastuzumab-Deruxtecan (Mammakarzinom) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (IQWiG-Berichte – Nr. 1547). 2023.
 58. Saeedi-Saedi H, Shahidsales S, Koochak-Pour M, Sabahi E, Moridi I. Evaluation of emotional distress in breast cancer patients. *Iran J Cancer Prev.* 2015;8(1):36-41.
 59. Hass HG, Seywald M, Wöckel A, Muco B, Tanriverdi M, Stepien J. Psychological distress in breast cancer patients during oncological inpatient rehabilitation: incidence, triggering factors and correlation with treatment-induced side effects. *Archives of Gynecology and Obstetrics.* 2022;307(3):919-925.

60. Muzzatti B, Bomben F, Flaiban C, Piccinin M, Annunziata MA. Quality of life and psychological distress during cancer: a prospective observational study involving young breast cancer female patients. *BMC Cancer*. 2020;20(1).
61. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361-370.
62. Snaith RP. The Hospital Anxiety And Depression Scale. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;1(29).
63. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res*. 2002;52(2):69-77.
64. Annunziata MA, Muzzatti B, Bidoli E, Flaiban C, Bomben F, Piccinin M, et al. Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) accuracy in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2020;28(8):3921-3926. Epub 2019/12/21.
65. Civilotti C, Acquadro Maran D, Santagata F, Varetto A, Stanizzo MR. The use of the Distress Thermometer and the Hospital Anxiety and Depression Scale for screening of anxiety and depression in Italian women newly diagnosed with breast cancer. *Supportive Care in Cancer*. 2020;28(10):4997-5004.
66. Snaith RP, Zigmond AS. The hospital anxiety and depression scale. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986;292(6516):344.
67. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis). 2023.
68. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med*. 2001;33(5):337-343. Epub 2001/08/09.
69. EuroQol Research Foundation. EQ-5D-5L User Guide. 2019.
70. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Fingolimod (Ablauf der Befristung). 2015.
71. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Fingolimod –Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (IQWiG-Berichte – Nr. 313). 2015.
72. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Sacituzumab govitecan (Mammakarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (IQWiG-Berichte – Nr. 1674). 2023.
73. Aidelsburger P, Wasem J. Kosten-Nutzen-Bewertungen von onkologischen Therapien: Gutachten für die Deutsche Krebsgesellschaft e.V. - Juli 2008. 2008.
74. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo Wirkstoff: Avapritinib (nAWG). 2022.
75. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V- Abemaciclib. 2020.
76. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Trastuzumab Deruxtecan (Mammakarzinom, nach 1 Vortherapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (IQWiG-Berichte – Nr. 1450). 2022.

77. Slamon D, Lipatov O, Nowecki Z, McAndrew N, Kukielka-Budny B, Stroyakovskiy D, et al. Ribociclib plus Endocrine Therapy in Early Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2024;390(12):1080-1091. Epub 2024/03/20.
78. Hortobagyi GN, Lacko A, Sohn J, Cruz F, Ruiz Borrego M, Manikhas A, et al. A phase III trial of adjuvant ribociclib plus endocrine therapy versus endocrine therapy alone in patients with HR-positive/HER2-negative early breast cancer: final invasive disease-free survival results from the NATALEE trial. *Ann Oncol.* 2024. Epub 20241021.
79. ClinicalTrials.gov. A Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Ribociclib With Endocrine Therapy as Adjuvant Treatment in Patients With HR+/HER2- Early Breast Cancer (NATALEE). 2018 [Zuletzt aktualisiert 14.11.2024; abgerufen am 27.11.2024]; Abrufbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03701334>.
80. EU Clinical Trials Register. A phase III, multicenter, randomized, open-label trial to evaluate efficacy and safety of ribociclib with endocrine therapy as an adjuvant treatment in patients with hormone receptor-positive, HER2-negative, early breast cancer (New Adjuvant Trial with Ribociclib [LEE011]: NATALEE). 2018 [Zuletzt aktualisiert unbekannt; abgerufen am 27.11.2024]; Abrufbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-002998-21>.
81. Clinical Trials Peruvian Registry (CTPR). A Phase III, Multicenter, Randomized, Open-Label Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Ribociclib with Endocrine Therapy as an Adjuvant Treatment in Patients with Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative, Early Breast Cancer (New Adjuvant Trial with Ribociclib [LEE011]: NATALEE). 2019 [Zuletzt aktualisiert unbekannt; abgerufen am 02.12.2024]; Abrufbar unter: <https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=016-19>.
82. European Medicines Agency (EMA). A phase III multi-center, randomized, open-label trial to evaluate efficacy and safety of ribociclib with endocrine therapy as adjuvant treatment in patients with HR+/HER2- Early Breast Cancer. 2019 [Zuletzt aktualisiert unbekannt; abgerufen am 27.11.2024]; Abrufbar unter: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-510357-42-00>.
83. Novartis. CLEE011O12301C (NATALEE) - A phase III, multicenter, randomized, open-label trial to evaluate efficacy and safety of ribociclib with endocrine therapy as an adjuvant treatment in patients with hormone receptor-positive, HER2-negative, early breast cancer (New Adjuvant Trial with ribociclib [LEE011]: NATALEE) - Clinical Study Report Primary endpoint/third interim analysis (Version 1.0). 2023.
84. Novartis. CLEE011O12301C (NATALEE) - A phase III, multicenter, randomized, open-label trial to evaluate efficacy and safety of ribociclib with endocrine therapy as an adjuvant treatment in patients with hormone receptor-positive, HER2-negative, early breast cancer: efficacy analysis and safety update. Final iDFS Analysis (21-Jul-2023 data cut-off). 2023.
85. Novartis. CLEE011O12301C (NATALEE) - A phase III, multicenter, randomized, open-label trial to evaluate efficacy and safety of ribociclib with endocrine therapy as an adjuvant treatment in patients with hormone receptor-positive, HER2-negative, early breast cancer - End of Ribociclib Analysis Report. 2024.
86. Novartis Pharma GmbH. Ribociclib EBC CLEE011O12301C (NATALEE) - AMNOG initial full dossier submission. Subpopulation: post-menopausal female patients. Cut-off date: 21st Jul 2023. 2023.

87. Novartis Pharma GmbH. Ribociclib EBC CLEE011O12301C (NATALEE) - AMNOG initial full dossier submission. Subpopulation: pre-menopausal female patients. Cut-off date: 21st Jul 2023. 2023.
88. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Abschlussbericht A10-03 - Aromatasehemmer beim Mammakarzinom der Frau (Version 1.0). 2016.
89. Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome - Brustkrebs Nachsorge. 2024.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	25.11.2024	
Zeitsegment	1946 to November 22, 2024	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²²]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(Ribociclib\$ or LEE011\$ or lee-011\$ or "lee 011" or lee011a or lee-011a or "lee 011a" or LEE11\$ or lee-11\$ or "lee 11" or lee11a or lee-11a or "lee 11a" or Kisqali\$).mp.	951
2	exp Breast Neoplasms/	361191
3	((breast adj6 cancer\$) or (breast adj6 neoplasm\$) or (breast adj6 carcinoma\$) or (breast adj6 tumour\$) or (breast adj6 tumor\$) or (breast adj6 adenocarcinom\$) or (breast adj6 malignanc\$)).mp.	514466
4	((mamma\$ adj6 cancer\$) or (mamma\$ adj6 neoplasm\$) or (mamma\$ adj6 carcinoma\$) or (mamma\$ adj6 tumour\$) or (mamma\$ adj6 tumor\$) or (mamma\$ adj6 adenocarcinom\$) or (mamma\$ adj6 malignanc\$)).mp.	52902
5	or/2-4	541564
6	randomized controlled trial.pt.	626534
7	randomized.mp.	1103192
8	placebo.mp.	262190
9	or/6-8	1176786
10	and/1,5,9	160
11	remove duplicates from 10	160

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	25.11.2024	
Zeitsegment	1974 to 2024 November 22	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²²]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp ribociclib/	3461
2	(Ribociclib\$ or LEE011\$ or lee-011\$ or "lee 011" or lee011a or lee-011a or "lee 011a" or LEE11\$ or lee-11\$ or "lee 11" or lee11a or lee-11a or "lee 11a" or Kisqali\$).mp.	3716

²² Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006;94(4):451-5.

3	1374639-75-4.rn.	3313
4	or/1-3	3717
5	exp breast tumor/	699035
6	((breast adj6 cancer\$) or (breast adj6 neoplasm\$) or (breast adj6 carcinoma\$) or (breast adj6 tumour\$) or (breast adj6 tumor\$) or (breast adj6 adenocarcinom\$) or (breast adj6 malignanc\$)).mp.	821611
7	((mamma\$ adj6 cancer\$) or (mamma\$ adj6 neoplasm\$) or (mamma\$ adj6 carcinoma\$) or (mamma\$ adj6 tumour\$) or (mamma\$ adj6 tumor\$) or (mamma\$ adj6 adenocarcinom\$) or (mamma\$ adj6 malignanc\$)).mp.	54668
8	or/5-7	840923
9	random:.tw.	2145581
10	placebo:.mp.	549338
11	double-blind:.tw.	257794
12	or/9-11	2432144
13	and/4,8,12	688
14	remove duplicates from 13	673

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	25.11.2024	
Zeitsegment	1991 to October 2024	
Suchfilter	Nicht zutreffend	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(Ribociclib\$ or LEE011\$ or lee-011\$ or "lee 011" or lee011a or lee-011a or "lee 011a" or LEE11\$ or lee-11\$ or "lee 11" or lee11a or lee-11a or "lee 11a" or Kisqali\$).mp.	418
2	exp Breast Neoplasms/	20645
3	((breast adj6 cancer\$) or (breast adj6 neoplasm\$) or (breast adj6 carcinoma\$) or (breast adj6 tumour\$) or (breast adj6 tumor\$) or (breast adj6 adenocarcinom\$) or (breast adj6 malignanc\$)).mp.	49048
4	((mamma\$ adj6 cancer\$) or (mamma\$ adj6 neoplasm\$) or (mamma\$ adj6 carcinoma\$) or (mamma\$ adj6 tumour\$) or (mamma\$ adj6 tumor\$) or (mamma\$ adj6 adenocarcinom\$) or (mamma\$ adj6 malignanc\$)).mp.	572
5	or/2-4	49176
6	and/1,5	388
7	remove duplicates from 6	374

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	25.11.2024
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Other terms: Ribociclib OR LEE011 OR lee-011 OR lee011a OR lee-011a OR LEE11 OR lee-11 OR lee11a OR lee-11a OR Kisqali
Treffer	195

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	25.11.2024
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Ribociclib OR LEE011 OR lee-011 OR "lee 011" OR lee011a OR lee-011a OR "lee 011a" OR LEE11 OR lee-11 OR "lee 11" OR lee11a OR lee-11a OR "lee 11a" OR Kisqali

Treffer	48
----------------	----

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	25.11.2024
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Ribociclib OR LEE011 OR lee-011 OR lee011a OR lee-011a OR LEE11 OR lee-11 OR lee11a OR lee-11a OR Kisqali
Treffer	243

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Referenz	Publikation	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
1	Keskinkilic M, Arayici ME, Basbinar Y, Ellidokuz H, Yavuzsen T, et al. The efficacy and safety of CDK4/6 inhibitors combined with endocrine therapy versus endocrine therapy alone in the adjuvant treatment of patients with high-risk invasive HR+/HER2-early breast cancer: A comprehensive updated meta-analysis of randomized clinical trials. <i>Breast</i> . 2024;78:103815.	Dokumentationstyp (A7)
2	Pu D, Wu Y, Xu D, Shi G, Chen H, et al. The adverse events of CDK4/6 inhibitors for HR+/HER2- breast cancer: an umbrella review of meta-analyses of randomized controlled trials. <i>Frontiers in Pharmacology</i> . 2024;15:1269922.	Intervention abweichend (A2)
3	Tong F, Lu Y, Ma HF, Shen J. Comparative efficacy and safety of CDK4/6 inhibitors combined with endocrine therapies for HR+/HER2- breast cancer: Systematic review and network meta-analysis. <i>Heliyon</i> . 2024;10(11):e31583.	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
4	Murad B, Reis PCA, Deberaldini MA, Marin CAC, Pinheiro XD, et al. QTc prolongation across CDK4/6 inhibitors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>JNCI Cancer Spectrum</i> . 2024; 8(5):pkae078.	Dokumentationstyp (A7)
5	Takatsuka D, Sawaki M, Hattori M, Yoshimura A, Kotani H, et al. Arthralgia induced by endocrine therapy with or without cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in breast cancer: A systematic review and meta-analysis. <i>Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology</i> . 2023;19(5):e175-e182.	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
6	Stanciu IM, Parosanu AI, Nitipir C. An Overview of the Safety Profile and Clinical Impact of CDK4/6 Inhibitors in Breast Cancer-A Systematic Review of Randomized Phase II and III Clinical Trials. <i>Biomolecules</i> . 2023;13(9):1422.	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
7	Ergun Y, Dogan M, Ucar G, Karacin P, Karacin C. Efficacy of adjuvant CDK4/6 inhibitors in hormone receptor-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. <i>Expert Opinion on Pharmacotherapy</i> . 2023;24(17):1901-1909.	Dokumentationstyp (A7)
8	Huang T, He Y, Yu C, Mao F, Si Y. The effect and safety of CDK4/6 inhibitors combined endocrine therapy on HR+, HER2-breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Endokrynol Pol</i> . 2023;74(1):89-105.	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
9	Arora S, Narayan P, Osgood CL, Wedam S, Prowell TM, et al. U.S. FDA Drug Approvals for Breast Cancer: A Decade in Review. <i>Clin Cancer Res</i> .	Intervention

Referenz	Publikation	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
	2022;28(6):1072-1086.	abweichend (A2)
10	Cunningham NC, Turner NC. Understanding divergent trial results of adjuvant CDK4/6 inhibitors for early stage breast cancer. <i>Cancer Cell</i> . 2021;39(3):307-309.	Intervention abweichend (A2)
11	Lai H, Jiang W, Zhao J, Dinglin X, Li Y, Li S, Wang Y, Yao H. Global Trend in Research and Development of CDK4/6 Inhibitors for Clinical Cancer Therapy: A Bibliometric Analysis. <i>J Cancer</i> . 2021;12(12):3539-3547.	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
12	Dürr P, Schlichtig K, Kelz C, Deutsch B, Maas R, et al. The Randomized AMBORA Trial: Impact of Pharmacological/Pharmaceutical Care on Medication Safety and Patient-Reported Outcomes During Treatment With New Oral Anticancer Agents. <i>J Clin Oncol</i> . 2021;39(18):1983-1994.	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
13	Ribeiro TB, Ribeiro A, Rodrigues LO, Harada G, Nobre MRC. U.S. Food and Drug Administration anticancer drug approval trends from 2016 to 2018 for lung, colorectal, breast, and prostate cancer. <i>Int J Technol Assess Health Care</i> . 2020;36(1):20-28.	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
14	Lasheen S, Shohdy KS, Kassem L, Abdel-Rahman O. Fatigue, alopecia and stomatitis among patients with breast cancer receiving cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors: a systematic review and meta-analysis. <i>Expert Rev Anticancer Ther</i> . 2017;17(9):851-856.	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
15	Benson JR, Jatoi I. Highlights of the San Antonio Breast Cancer Symposium 2016. <i>Future Oncol</i> . 2017 Jun;13(15):1291-1295.	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Liste der ausgeschlossenen Studien aus ClinicalTrials.gov

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
1	NCT06656624	Efficacy and Safety of Ribociclib Combined With AI Versus Physician's Choice of Chemotherapy Sequential Endocrine Therapy in ER Middle-low-expression/HER2-negative Advanced Breast Cancer (Rachel); https://clinicaltrials.gov/study/NCT06656624	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
2	NCT06625333	A Prospective Non-interventional Study to Evaluate Clinical Outcomes of Ribociclib Combined With Endocrine Therapy in Elderly Patients With HR+HER2 - Advanced Breast Cancer in Routine Clinical Practice in Russian Federation; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06625333	Andere Studientypen als RCT (A5)
3	NCT06619704	Observational Retrospective Study to Assess the Use of Ribociclib in Patients With HR+, HER2- Metastatic Breast Cancer Treated With Chemotherapy; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06619704	Andere Studientypen als RCT (A5)
4	NCT06650423	Adherence to Aromatase Inhibitors ± Abemaciclib Treatment in Patients With Early-stage HER2-negative Breast Cancer; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06650423	Andere Studientypen als RCT (A5)
5	NCT06621459	Retrospective Observational Study of the Safety and Toxicity Management of Abemaciclib in Combination with Adjuvant Hormone Therapy in Patients with RH+ ,HER2-nonoveramplified Breast Cancer, Real-life Data (MONARCHE29); https://clinicaltrials.gov/study/NCT06621459	Andere Studientypen als RCT (A5)
6	NCT06075758	A Study of Ribociclib in Combination With Hormonal Therapy in HR+/HER2- Advanced or Metastatic Breast Cancer; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06075758	Andere Studientypen als RCT (A5)
7	NCT06587789	Ribociclib in Combination With Adjuvant Endocrine Therapy for Patients With Early High-risk HR+HER2- Breast Cancer; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06587789	Andere Studientypen als RCT (A5)
8	NCT05996107	Study of Ribociclib Administered Concurrently With Postoperative Radiation Therapy in Patients With High-Risk,	Andere Studientypen als RCT (A5)

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

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
		Node Positive, HR+/HER2- Breast Cancer; https://clinicaltrials.gov/study/NCT05996107	
9	NCT06481956	T-DM1 Combined With CDK4/6 Inhibitor Ribociclib; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06481956	Andere Studientypen als RCT (A5)
10	NCT05216432	First-in-Human Study of Mutant-selective PI3K α Inhibitor, RLY-2608, As a Single Agent in Advanced Solid Tumor Patients and in Combination with Fulvestrant in Patients with Advanced Breast Cancer; https://clinicaltrials.gov/study/NCT05216432	Andere Studientypen als RCT (A5)
11	NCT06344416	Open Label, Controlled, Post Marketing, Registry Study of Ribociclib (Ribo) Treatment Adherence and Patient Reported Outcomes in Participants Using ReX Technology Platform; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06344416	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
12	NCT06148506	A Prospective NIS to Evaluate the Clinical Outcomes of Risarg® (Ribociclib) Combined With Endocrine Therapy or Chemotherapy in Patients With HR+HER2 - aBC in Routine Clinical Practice in the Russia; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06148506	Andere Studientypen als RCT (A5)
13	NCT06311383	A Non-interventional Study for Women With HR-positive, HER2-negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer to Evaluate the Real-world Effectiveness of Treatment Algorithms Beginning With Ribociclib + AI/FUL, or With Endocrine Therapy or Chemotherapy as First Line Treatment; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06311383	Andere Studientypen als RCT (A5)
14	NCT06377852	The CDK4/6 Inhibitor Dosing Knowledge (CDK) Study; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06377852	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
15	NCT06375707	Efficacy and Safety of Ribociclib in Combination With NSAI Versus Physician's Choice of Chemotherapy Sequential Endocrine Therapy in HR+/HER2- Advanced Breast Cancer; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06375707	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
16	NCT05768139	First-in-Human Study of STX-478 as Monotherapy and in Combination With Other Antineoplastic Agents in Participants With Advanced Solid Tumors; https://clinicaltrials.gov/study/NCT05768139	Andere Studientypen als RCT (A5)
17	NCT06463626	Real-life Treatment Patterns With Cyclin-dependent Kinase Inhibitors in Advanced Breast Cancer in Portugal - REVEAL Study; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06463626	Andere Studientypen als RCT (A5)
18	NCT06188520	A First-in-human Dose Escalation and Expansion Study to Evaluate the Safety, and Tolerability of AZD8421 Alone or in Combination in Participants With Selected Advanced or Metastatic Solid Tumors; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06188520	Andere Studientypen als RCT (A5)
19	NCT06062498	Elacestrant vs Elacestrant Plus a CDK4/6 Inhibitor in Patients With ERpositive/HER2-negative Advanced or Metastatic Breast Cancer; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06062498	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
20	NCT05900206	Trastuzumab Deruxtecan Versus Standard Neoadjuvant Treatment for HER2-positive Breast Cancer; https://clinicaltrials.gov/study/NCT05900206	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
21	NCT06367335	Characteristics and Predictors of Liver Injury in Cyclin-dependent Kinase Inhibitors 4/6 (CDK4/6)-Treated Patients With Advanced Breast Cancer; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06367335	Andere Studientypen als RCT (A5)
22	NCT06495164	A Real-life Study to Understand the Use and Effects of Palbociclib in US Patients With Breast Cancer; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06495164	Andere Studientypen als RCT (A5)
23	NCT05384119	Phase 1b/2 Study of TTI-101 in Combination for Patients With Metastatic Hormone Receptor-Positive and HER2-Negative Breast Cancer; https://clinicaltrials.gov/study/NCT05384119	Andere Studientypen als RCT (A5)
24	NCT04964934	Phase III Study to Assess AZD9833+ CDK4/6 Inhibitor in HR+/HER2-MBC With Detectable ESR1m Before Progression (SERENA-6); https://clinicaltrials.gov/study/NCT04964934	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
25	NCT05933395	Genetically-informed Therapy for ER+ Breast Cancer Post-CDK4/6 Inhibitor; https://clinicaltrials.gov/study/NCT05933395	Andere Studientypen als RCT (A5)
26	NCT06409390	Sequential Therapies Modeled on Evolutionary Dynamics for Breast Cancer; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06409390	Andere Studientypen als RCT (A5)
27	NCT03424005	A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Treatment Combinations in Patients With Metastatic or Locally Advanced Breast Cancer; https://clinicaltrials.gov/study/NCT03424005	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
28	NCT06065748	A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Giredestrant Compared With Fulvestrant (Plus a CDK4/6 Inhibitor), in Participants With ER-Positive, HER2-Negative Advanced Breast Cancer Resistant to Adjuvant Endocrine Therapy (pionERA Breast Cancer); https://clinicaltrials.gov/study/NCT06065748	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
29	NCT06338644	Palbociclib in Metastatic Breast Cancer: Gene Polymorphism-based Study in Egyptian Patients.; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06338644	Andere Studientypen als RCT (A5)
30	NCT06044623	Implementing Geriatric Assessment for Dose Optimization of Cyclin-dependent Kinase (CDK) 4/6-inhibitors in Older Breast Cancer Patients; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06044623	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
31	NCT06171360	A Study of the Gut Microbiome in Hormone Receptor-positive HER2-negative Breast Cancer Treated With CDK4/6 Inhibitors; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06171360	Andere Studientypen als RCT (A5)
32	NCT06380751	Saruparib (AZD5305) Plus Camizestrant Compared With CDK4/6 Inhibitor Plus Endocrine Therapy or Plus Camizestrant in HR-Positive, HER2-Negative (IHC 0, 1+,	Patientenpopulation nicht dem

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

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
		2+/- ISH Non-amplified), BRCA1, BRCA2, or PALB2m Advanced Breast Cancer; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06380751	Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
33	NCT06126003	Gut and Tumor Microbiome in Patients With Early Stage (II-III), Locally Advanced or Advanced ER-positive and HER2-negative Breast Cancer.; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06126003	Andere Studientypen als RCT (A5)
34	NCT06486883	Safety and Efficacy of T-DXd vs. CDK4/6i-based ET as First-line Therapy of HR-positive and HER2-low/Ultralow Advanced Breast Cancer Patients Classified as Non-luminal Subtype; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06486883	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
35	NCT05770713	A Real-life Study to Learn About the Use and Effects of the CDK4/6 Inhibitors in Canadian Patients With Breast Cancer.; https://clinicaltrials.gov/study/NCT05770713	Andere Studientypen als RCT (A5)
36	NCT04336644	Continuous Versus Intermittent cARdiac Electrical moNitorinG; https://clinicaltrials.gov/study/NCT04336644	Andere Studientypen als RCT (A5)
37	NCT06129786	Overcoming Therapy Resistance in ER+ Breast Cancer Patients: a Translational Project (OVERTuRE); https://clinicaltrials.gov/study/NCT06129786	Andere Studientypen als RCT (A5)
38	NCT06197581	Safety Assessment of Concurrent Radiotherapy and Novel Systemic Therapy for Breast Cancer; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06197581	Andere Studientypen als RCT (A5)
39	NCT06585969	A Randomised Trial Comparing Molecular Guided Treatment to Physician's Choice in Discordant ER-positive/HER2-negative Metastatic Breast Cancer; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06585969	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
40	NCT05977036	BettER: Biomarker Driven Early Therapeutic Selection in Patients With HR+ HER2- Metastatic or Unresectable Breast Cancer; https://clinicaltrials.gov/study/NCT05977036	Andere Studientypen als RCT (A5)
41	NCT05843253	Study of Ribociclib and Everolimus in HGG and DIPG; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05843253	Andere Studientypen als RCT (A5)
42	NCT05816655	Comparison of Clinical Efficacy Between Letrozole + Ribociclib and Fulvestrant + Letrozole + Ribociclib in Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Metastatic Breast Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05816655	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
43	NCT05870579	[177Lu]Lu-NeoB in Combination With Ribociclib and Fulvestrant in Participants With ER+, HER2-, GRPR+ Breast Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05870579	Andere Studientypen als RCT (A5)
44	NCT05827081	Phase IIIb Study of Ribociclib + ET in Early Breast Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05827081	Andere Studientypen als RCT (A5)
45	NCT05697146	Ribociclib Real-world Treatment Patterns and Clinical Outcomes Among Women With HR+/HER2- Advanced or Metastatic Breast Cancer in France; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05697146	Andere Studientypen als RCT (A5)

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
46	NCT05664893	Study to Determine the Safety and Efficacy of Ribociclib in Combination With Hormone Therapy and Hypofractionated Radiotherapy in Breast Cancer, With Positive Hormone Receptors and Negative HER2 Status, in Newly Diagnosed, Not Immediately Operable Elderly Patient (CALHYS); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05664893	Andere Studientypen als RCT (A5)
47	NCT05623397	A Deep Learning Method to Evaluate QT on Ribociclib; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05623397	Andere Studientypen als RCT (A5)
48	NCT05766410	A Randomized Study Comparing the Immune Modulation Effect of Ribociclib, Palbociclib, and Abemaciclib in ER+/HER2- EBC; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05766410	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
49	NCT05569187	Ribociclib in Combination With Non-steroidal Aromatase Inhibitors in Patients With Advanced Breast Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05569187	Andere Studientypen als RCT (A5)
50	NCT05625087	Detection of Tumor DNA in the Blood of Patients Receiving Standard Therapy for Hormone Receptor-positive (HR+) Non-HER2 Expressing (HER2-) Metastatic Breast Cancer as a Tool to Select Those Who May Benefit From the Next Course of Fulvestrant in Combination With Alpelisib or Ribociclib; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05625087	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
51	NCT05508906	Phase 1b Combo w/ Ribociclib and Alpelisib; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05508906	Andere Studientypen als RCT (A5)
52	NCT05573555	TACTIVE-U: A Study to Learn About the Study Medicine (Called ARV-471) When Given With Other Medicines in People With Advanced or Metastatic Breast Cancer (Sub-Study B); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05573555	Andere Studientypen als RCT (A5)
53	NCT05452213	Comprehensive Analysis of Spatial, Temporal and Molecular Patterns of Ribociclib Efficacy and Resistance in Advanced Breast Cancer Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05452213	Andere Studientypen als RCT (A5)
54	NCT05429502	Study of Efficacy and Safety of Ribociclib (LEE011) in Combination With Topotecan and Temozolomide (TOTEM) in Pediatric Patients With Relapsed or Refractory Neuroblastoma and Other Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05429502	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
55	NCT05467891	Ribociclib And Endocrine Treatment of Physician's Choice for Locoregional Recurrent, Resected Hormone Receptor Positive HER2 Negative Breast Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05467891	Andere Studientypen als RCT (A5)
56	NCT05296746	Neoadjuvant and Adjuvant Ribociclib and ET for Clinically High-risk ER+ and HER2- Breast Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05296746	Andere Studientypen als RCT (A5)
57	NCT05163106	Neoadjuvant Treatment of Locally-advanced Breast Cancer Patients With Ribociclib and Letrozole; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05163106	Andere Studientypen als RCT (A5)

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
58	NCT05319873	Ribociclib, Tucatinib, and Trastuzumab for the Treatment of HER2 Positive Breast Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05319873	Patientenpopulatio- tion nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
59	NCT05161195	Roll-over Study to Allow Continued Access to Ribociclib; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05161195	Andere Studientypen als RCT (A5)
60	NCT05207709	Ribociclib vs. Palbociclib in Patients With Advanced Breast Cancer Within the HER2-Enriched Intrinsic Subtype; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05207709	Patientenpopulatio- tion nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
61	NCT05244434	Effects of Ribociclib and Palbociclib on Tumor and Blood Characteristics in Patients With Metastatic Breast Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05244434	Andere Studientypen als RCT (A5)
62	NCT05038631	Managed Access Program to Provide Access to Ribociclib, for Locally Advanced or Metastatic Cancer Resistant or Refractory to Available Treatment Options and Candidate for Therapy With a CDK Inhibitor; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05038631	Andere Studientypen als RCT (A5)
63	NCT04657679	Pharmacokinetics and Pharmacogenomics of Ribociclib in Race-based Cohorts; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04657679	Andere Studientypen als RCT (A5)
64	NCT05691400	Phase IV Multi-arm Study of CDK4/6 Pharmacokinetics in Healthy Volunteers With Known CYP3A4*22 Genotype; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05691400	Andere Studientypen als RCT (A5)
65	NCT04315233	Ribociclib&Belinostat In Patients w Metastatic Triple Neg Breast Cancer & Recurrent Ovarian Cancer w Response Prediction By Genomics; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04315233	Andere Studientypen als RCT (A5)
66	NCT04213404	Ribociclib and Spartalizumab in R/M HNSCC; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04213404	Andere Studientypen als RCT (A5)
67	NCT04055493	Adj. Marker-adjusted Personalized Therapy Comparing ET+Ribociclib vs Chemotherapy in Intermediate Risk, HR+/HER2- EBC; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04055493	Intervention abweichend (A2)
68	NCT04000529	Phase Ib Study of TNO155 in Combination With Spartalizumab or Ribociclib in Selected Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04000529	Andere Studientypen als RCT (A5)
69	NCT03956654	A Phase IV Study to Collect Data on the Efficacy and Safety of RIBociclib in Older Women With Breastcancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03956654	Andere Studientypen als RCT (A5)
70	NCT03944434	FACILE: FeAsibility of First-line riboCIcliclib in oLdEr Patients With Advanced Breast Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03944434	Andere Studientypen als RCT (A5)

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
71	NCT04585724	Stereotactic Radiosurgery With Abemaciclib, Ribociclib, or Palbociclib in Treating Patients With Hormone Receptor Positive Breast Cancer With Brain Metastases; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04585724	Andere Studientypen als RCT (A5)
72	NCT03913234	Phase IB & II Study of Ribociclib With Trastuzumab Plus Letrozole in Postmenopausal HR+, HER2+ Advanced Breast Cancer Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03913234	Andere Studientypen als RCT (A5)
73	NCT03905343	Ribociclib-endocrine Combination Therapy Versus Chemotherapy as 1st Line in Visceral mBC; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03905343	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
74	NCT03834740	A Phase 0 /II Study of Ribociclib (LEE011) in Combination With Everolimus in Preoperative Recurrent High-Grade Glioma Patients Scheduled for Resection; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03834740	Andere Studientypen als RCT (A5)
75	NCT03822468	Study of 2 Ribociclib Doses in Combination With Aromatase Inhibitors in Women With HR+, HER2- Advanced Breast Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03822468	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
76	NCT03839823	Study to Compare the Combination of Ribociclib Plus Goserelin Acetate With Hormonal Therapy Versus Combination Chemotherapy in Premenopausal or Perimenopausal Patients With Advanced or Metastatic Breast Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03839823	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
77	NCT03740334	Ribociclib in Combination With Everolimus and Dexamethasone in Relapsed ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03740334	Andere Studientypen als RCT (A5)
78	NCT03673124	Ribociclib and Letrozole Treatment in Ovarian Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03673124	Andere Studientypen als RCT (A5)
79	NCT03671330	Efficacy and Safety of Ribociclib in Pre- and Postmenopausal Chinese Women With HR Positive, HER2-negative, Advanced Breast Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03671330	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
80	NCT04943497	A Prospective Observational Study to Describe Clinical Outcomes, Treatment Patterns, Patients Characteristics Among Patients With HR+/HER2- Advanced BC Initiating Treatment With Risarg®, Piqray®, Endocrine Therapy or Chemotherapy in Routine Clinical Practice in Russia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04943497	Andere Studientypen als RCT (A5)
81	NCT03555877	Anti-hormonal Therapie With Ribociclib in HR-positive / HER2- Negative Metastatic Breast Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03555877	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)

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

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
82	NCT03477396	Ribociclib and Aromatase Inhibitor in Treating Older Participants With Hormone Receptor Positive Metastatic Breast Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03477396	Andere Studientypen als RCT (A5)
83	NCT03439046	Study of the Molecular Features of Postmenopausal Women With HR+ HER2-negative aBC on First-line Treatment With Ribociclib and Letrozole and, in Patients With a PIK3CA Mutation, on Second-line Treatment With Alpelisib Plus Fulvestrant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03439046	Andere Studientypen als RCT (A5)
84	NCT03462251	Ribociclib and Endocrine Therapy or Chemotherapy With or Without Bevacizumab for Metastatic Breast Cancer in First Line; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03462251	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
85	NCT03387020	Ribociclib and Everolimus in Treating Children With Recurrent or Refractory Malignant Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03387020	Andere Studientypen als RCT (A5)
86	NCT03355794	A Study of Ribociclib and Everolimus Following Radiation Therapy in Children With Newly Diagnosed Non-biopsied Diffuse Pontine Gliomas (DIPG) and RB+ Biopsied DIPG and High Grade Gliomas (HGG); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03355794	Andere Studientypen als RCT (A5)
87	NCT03294694	Ribociclib + PDR001 in Breast Cancer and Ovarian Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03294694	Andere Studientypen als RCT (A5)
88	NCT03285412	CDK 4/6 Inhibitor, Ribociclib, With Adjuvant Endocrine Therapy for ER-positive Breast Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03285412	Intervention abweichend (A2)
89	NCT03248427	Neadjuvant Multi-agent Chemotherapy or Letrozole Plus Ribociclib in Luminal B/HER2-negative Breast Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03248427	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
90	NCT03237390	Ribociclib and Gemcitabine Hydrochloride in Treating Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03237390	Andere Studientypen als RCT (A5)
91	NCT05051956	Evaluation of Geriatric Questionnaires to Predict Toxicities of CDK 4/6 Inhibitors in Older Breast Cancer Patients?; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05051956	Andere Studientypen als RCT (A5)
92	NCT03179956	Impact of Ribociclib on Head and Neck Squamous Cell Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03179956	Andere Studientypen als RCT (A5)
93	NCT03114527	Phase II Trial of Ribociclib and Everolimus in Advanced Dedifferentiated Liposarcoma (DDL) and Leiomyosarcoma (LMS); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03114527	Andere Studientypen als RCT (A5)
94	NCT03096912	A Study Assessing Efficacy & Safety of Ribociclib in Patients With Advanced Well/Dedifferentiated Liposarcoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03096912	Andere Studientypen als RCT (A5)

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
95	NCT03096847	Study for Women and Men With Hormone-receptor Positive Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03096847	Andere Studientypen als RCT (A5)
96	NCT03090165	Ribociclib and Bicalutamide in AR+ TNBC; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03090165	Andere Studientypen als RCT (A5)
97	NCT03081234	Adjuvant Ribociclib With Endocrine Therapy in Hormone Receptor+/HER2- Intermediate Risk Early Breast Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03081234	Intervention abweichend (A2)
98	NCT03078751	Adjuvant Ribociclib With Endocrine Therapy in Hormone Receptor+/HER2- High Risk Early Breast Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03078751	Intervention abweichend (A2)
99	NCT03070301	A Study of LEE011 With Everolimus in Patients With Advanced Neuroendocrine Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03070301	Andere Studientypen als RCT (A5)
100	NCT03056833	Ribociclib (Ribociclib (LEE-011)) With Platinum-based Chemotherapy in Recurrent Platinum Sensitive Ovarian Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03056833	Andere Studientypen als RCT (A5)
101	NCT03050398	A Companion Sample Collection Protocol to Support the Discovery of Breast Cancer Aberrations With Treatment of CDK4/6 Therapy/LEE011/Ribociclib; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050398	Andere Studientypen als RCT (A5)
102	NCT03008408	A Phase II, Two-Arm Study of Everolimus and Letrozole, +/- Ribociclib (Lee011) in Patients With Advanced or Recurrent Endometrial Carcinoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03008408	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
103	NCT03009201	Ribociclib and Doxorubicin in Treating Patients With Metastatic or Advanced Soft Tissue Sarcomas That Cannot Be Removed by Surgery; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03009201	Andere Studientypen als RCT (A5)
104	NCT02985125	LEE011 Plus Everolimus in Patients With Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma Refractory to Chemotherapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02985125	Andere Studientypen als RCT (A5)
105	NCT02941926	Study to Assess the Safety and Efficacy of Ribociclib (LEE011) in Combination With Letrozole for the Treatment of Men and Pre/Postmenopausal Women With HR+ HER2-aBC; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02941926	Andere Studientypen als RCT (A5)
106	NCT02934568	Ribociclib (LEE011) Rollover Study for Continued Access; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02934568	Andere Studientypen als RCT (A5)
107	NCT02933736	Ribociclib (LEE011) in Preoperative Glioma and Meningioma Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02933736	Andere Studientypen als RCT (A5)
108	NCT03283384	Tailoring NEOadjuvant Therapy in Hormone Receptor Positive, HER2 Negative, Luminal Breast Cancer.; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03283384	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
109	NCT02754011	Phase I Evaluating the Combination of Ribociclib+Capecitabine in Locally Advanced/Metastatic Breast Cancer HER2 Negative; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02754011	Andere Studientypen als RCT (A5)
110	NCT02734615	Phase I/Ib Trial of LSZ102 Single Agent or LSZ102 + LEE011 or LSZ102 + BYL719 in ER+ Breast Cancers; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02734615	Andere Studientypen als RCT (A5)
111	NCT02712723	Letrozole Plus Ribociclib or Placebo as Neo-adjuvant Therapy in ER-positive, HER2-negative Early Breast Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02712723	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
112	NCT02703571	Study of Safety and Efficacy of Ribociclib and Trametinib in Patients With Metastatic or Advanced Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02703571	Andere Studientypen als RCT (A5)
113	NCT02657928	Ribociclib and Letrozole in Treating Patients With Relapsed ER Positive Ovarian, Fallopian Tube, Primary Peritoneal, or Endometrial Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02657928	Andere Studientypen als RCT (A5)
114	NCT02657343	An Open-Label, Phase Ib/II Clinical Trial Of Cdk 4/6 Inhibitor, Ribociclib (Lee011), In Combination With Trastuzumab Or T-Dm1 For Advanced/Metastatic Her2-Positive Breast Cancer.; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02657343	Andere Studientypen als RCT (A5)
115	NCT02632045	Study of Efficacy of Ribociclib After Progression on CDK4/6 Inhibition in Patients With HR+ HER2- Advanced Breast Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02632045	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
116	NCT02607124	A Phase I/II Study of Ribociclib,a CDK4/6 Inhibitor, Following Radiation Therapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607124	Andere Studientypen als RCT (A5)
117	NCT02608216	[18F]FLT PET/CT in Rb+ Metastatic Breast Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02608216	Andere Studientypen als RCT (A5)
118	NCT02586675	TEEL Study- Phase 1 Tamoxifen and Ribociclib (LEE011) in Advanced ER+ (HER2 Negative) Breast Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02586675	Andere Studientypen als RCT (A5)
119	NCT02732119	Study of Ribociclib With Everolimus + Exemestane in HR+ HER2- Locally Advanced/Metastatic Breast Cancer Post Progression on CDK 4/6 Inhibitor.; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02732119	Andere Studientypen als RCT (A5)
120	NCT02571829	A Phase II Study Assessing Efficacy & Safety of Ribociclib in Patients With Advanced Well/Dedifferentiated Liposarcoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02571829	Andere Studientypen als RCT (A5)
121	NCT02599363	A Trial of Ribociclib (LEE011) and Weekly Paclitaxel in Patients With Rb+ Advanced Breast Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02599363	Andere Studientypen als RCT (A5)
122	NCT02555189	Enzalutamide With and Without Ribociclib for Metastatic, Castrate-Resistant, Chemotherapy-Naive Prostate Cancer	Patientenpopulation nicht dem

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
		That Retains RB Expression; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02555189	Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
123	NCT02494921	LEE011 (Ribociclib) in Combination With Docetaxel Plus Prednisone in mCRPC; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02494921	Andere Studientypen als RCT (A5)
124	NCT02431481	Evaluation of Renal Function Impairment on the Pharmacokinetics of LEE011; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02431481	Andere Studientypen als RCT (A5)
125	NCT02429089	Study of LEE011 plus Cetuximab in Patients With a Cancer of the Head and Neck; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02429089	Andere Studientypen als RCT (A5)
126	NCT02422615	Study of Efficacy and Safety of LEE011 in Men and Postmenopausal Women With Advanced Breast Cancer.; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02422615	Patientenpopula- tion nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
127	NCT02420691	Ribociclib in Treating Patients With Advanced Neuroendocrine Tumors of Foregut Origin; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02420691	Andere Studientypen als RCT (A5)
128	NCT02414724	Ribociclib and Gemcitabine Hydrochloride in Treating Patients With Advanced Solid Tumors or Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02414724	Andere Studientypen als RCT (A5)
129	NCT02388620	Evaluation of Hepatic Function Impairment on the Pharmacokinetics of LEE011; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02388620	Andere Studientypen als RCT (A5)
130	NCT02370706	Study of the Safety of PIM447 in Combination With Ruxolitinib (INC424) and LEE011 in Patients With Myelofibrosis; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02370706	Patientenpopula- tion nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
131	NCT02345824	Early-Phase Study to Assess Inhibitor Ribociclib in Patients With Recurrent Glioblastoma or Anaplastic Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02345824	Andere Studientypen als RCT (A5)
132	NCT02343172	Study of Safety and Efficacy of HDM201 in Combination With LEE011 in Patients With Liposarcoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02343172	Andere Studientypen als RCT (A5)
133	NCT02333370	A Phase Ib Dose Escalation Study of the Combination of LEE011 With Letrozole and Dose Expansion of LEE011 With Hormonal Therapy for the Treatment of Pre-(With Goserelin) and Postmenopausal Women With Hormone Receptor Positive, HER2-negative, Advanced Breast Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02333370	Andere Studientypen als RCT (A5)
134	NCT02524119	LEE001 and Chemoembolization In Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02524119	Andere Studientypen als RCT (A5)
135	NCT02300987	A Randomized, Blinded, Placebo-controlled, Phase II Trial of LEE011 in Patients With Relapsed, Refractory, Incurable Teratoma With Recent Progression; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02300987	Patientenpopula- tion nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
136	NCT02292550	Study of Safety and Efficacy of LEE011 and Ceritinib in Patients With ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer.; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02292550	Andere Studientypen als RCT (A5)
137	NCT02278120	Study of Efficacy and Safety in Premenopausal Women With Hormone Receptor Positive, HER2-negative Advanced Breast Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02278120	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
138	NCT02187783	LEE011 for Patients With CDK4/6 Pathway Activated Tumors (SIGNATURE); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02187783	Andere Studientypen als RCT (A5)
139	NCT02154776	Dose Escalation Study of LEE011 in Combination With Buparlisib and Letrozole in HR+, HER2-negative Postmenopausal Women With Advanced Breast Cancer.; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02154776	Andere Studientypen als RCT (A5)
140	NCT02088684	Study of LEE011 With Fulvestrant and BYL719 or BKM120 in Advanced Breast Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02088684	Andere Studientypen als RCT (A5)
141	NCT05358249	Platform Study of JDQ443 in Combinations in Patients With Advanced Solid Tumors Harboring the KRAS G12C Mutation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05358249	Andere Studientypen als RCT (A5)
142	NCT02344472	Detect V / CHEVENDO (Chemo vs. Endo); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02344472	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
143	NCT01958021	Study of Efficacy and Safety of LEE011 in Postmenopausal Women With Advanced Breast Cancer.(MONALEESA-2); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01958021	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
144	NCT01919229	A Pharmacodynamics Pre-surgical Study of LEE011 in Early Breast Cancer Patients (MONALEESA-1); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01919229	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
145	NCT01898845	A Phase I Study of LEE011 in Asian Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01898845	Andere Studientypen als RCT (A5)
146	NCT01872260	Study of LEE011, BYL719 and Letrozole in Advanced ER+ Breast Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01872260	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
147	NCT01857193	Phase Ib Trial of LEE011 With Everolimus (RAD001) and Exemestane in the Treatment of Hormone Receptor Positive HER2 Negative Advanced Breast Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01857193	Andere Studientypen als RCT (A5)
148	NCT01781572	A Phase Ib/II Study of LEE011 in Combination With MEK162 in Patients With NRAS Mutant Melanoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01781572	Andere Studientypen als RCT (A5)

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
149	NCT01777776	Safety and Efficacy of LEE011 and LGX818 in Patients With BRAF Mutant Melanoma.; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01777776	Andere Studientypen als RCT (A5)
150	NCT01747876	Study of Safety and Efficacy in Patients With Malignant Rhabdoid Tumors (MRT) and Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01747876	Andere Studientypen als RCT (A5)
151	NCT02035813	DETECT IV - A Study in Patients With HER2-negative Metastatic Breast Cancer and Persisting HER2-negative Circulating Tumor Cells (CTCs).; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02035813	Andere Studientypen als RCT (A5)
152	NCT01237236	A Trial of LEE011 in Patients With Advanced Solid Tumors or Lymphoma.; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01237236	Andere Studientypen als RCT (A5)
153	NCT04256941	Aromatase Inhibitor Therapy With or Without Fulvestrant for the Treatment of HR Positive Metastatic Breast Cancer With an ERS1 Activating Mutation, the INTERACT Study; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04256941	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
154	NCT01543698	A Phase Ib/II Study of LGX818 in Combination With MEK162 in Adult Patients With BRAF Dependent Advanced Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01543698	Andere Studientypen als RCT (A5)
155	NCT05563220	Open-Label Umbrella Study To Evaluate Safety And Efficacy Of Elacestrant In Various Combination In Patients With Metastatic Breast Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05563220	Andere Studientypen als RCT (A5)
156	NCT05529862	Trans-RosaLEE Study: a Biomarker-directed, Translational Study; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05529862	Andere Studientypen als RCT (A5)
157	NCT02159066	LGX818 and MEK162 in Combination With a Third Agent (BKM120, LEE011, BGJ398 or INC280) in Advanced BRAF Melanoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02159066	Andere Studientypen als RCT (A5)
158	NCT05670054	Cyclin Dependant Kinase 4/6 (CDK4/6) Inhibitors as a Second Line Treatment in Metastatic Breast Cancer Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05670054	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
159	NCT02974725	A Phase Ib Study of LXH254-centric Combinations in NSCLC or Melanoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02974725	Andere Studientypen als RCT (A5)
160	NCT03195192	Utilizing Multiomic Advanced Diagnostics to Identify CDK 4/6 Inhibitor Response Predictors and a Post-treatment Multiomic Signature for Patients With ER+/HER2-Metastatic Breast Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03195192	Andere Studientypen als RCT (A5)
161	NCT03434262	SJDawn: St. Jude Children's Research Hospital Phase 1 Study Evaluating Molecularly-Driven Doublet Therapies for Children and Young Adults With Recurrent Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03434262	Andere Studientypen als RCT (A5)

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
162	NCT02780128	Next Generation Personalized Neuroblastoma Therapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02780128	Andere Studientypen als RCT (A5)
163	NCT03425838	Endocrine Therapy Plus CDK4/6 in First or Second Line for Hormone (SONIA) Receptor Positive Advanced Breast Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03425838	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
164	NCT03484923	Study of Efficacy and Safety of Novel Spartalizumab Combinations in Patients With Previously Treated Unresectable or Metastatic Melanoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03484923	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
165	NCT01820364	LGX818 in Combination With Agents (MEK162; BKM120; LEE011; BGJ398; INC280) in Advanced BRAF Melanoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01820364	Andere Studientypen als RCT (A5)
166	NCT05759949	First-in-Human Study of RLY-5836 in Advanced Breast Cancer and Other Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05759949	Andere Studientypen als RCT (A5)
167	NCT03333343	Study of EGF816 in Combination With Selected Targeted Agents in EGFR-mutant NSCLC; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03333343	Andere Studientypen als RCT (A5)
168	NCT04417621	Study of Efficacy and Safety of LXH254 Combinations in Patients With Previously Treated Unresectable or Metastatic Melanoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04417621	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
169	NCT04802759	A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Treatment Combinations in Participants With Breast Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04802759	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
170	NCT05153135	Description of Treatment Patterns and Description and Comparison of Healthcare Resource Utilization and Costs of Women With Metastatic HR+/HER2- Breast Cancer Treated With CDK4/6 Inhibitors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05153135	Andere Studientypen als RCT (A5)
171	NCT05252416	(VELA) Study of BLU-222 in Advanced Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05252416	Andere Studientypen als RCT (A5)
172	NCT05696626	Evaluation of Lasofoxifene Combined With Abemaciclib Compared With Fulvestrant Combined With Abemaciclib in Locally Advanced or Metastatic ER+/HER2- Breast Cancer With an ESR1 Mutation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05696626	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
173	NCT05867251	Study of ARTS-021 in Patients With Advanced Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05867251	Andere Studientypen als RCT (A5)
174	NCT05141240	A Real-world Analysis of Concomitant Medication Use Among Metastatic Breast Cancer Patients Treated With CDK4/6 Inhibitors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05141240	Andere Studientypen als RCT (A5)

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
175	NCT03227328	CDK4/6-inhibitor or Chemotherapy, in Combination With ENDOcrine Therapy, for Advanced Breast Cancer / KENDO; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03227328	Patientenpopula- tion nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
176	NCT04862663	Capivasertib + CDK4/6i + Fulvestrant for Advanced/Metastatic HR+/HER2- Breast Cancer (CAPItello- 292); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04862663	Patientenpopula- tion nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
177	NCT04025541	Analysis of Circulating Tumor Markers in Blood; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04025541	Andere Studientypen als RCT (A5)
178	NCT03616587	Study of AZD9833 Alone or in Combination in Women With Advanced Breast Cancer.; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03616587	Patientenpopula- tion nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
179	NCT05203172	The FLOTILLA Study: Providing Continued Access to The Study Medicines Encorafenib and Binimetinib for Participants in Prior Clinical Trials; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05203172	Andere Studientypen als RCT (A5)
180	NCT02813135	European Proof-of-Concept Therapeutic Stratification Trial of Molecular Anomalies in Relapsed or Refractory Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02813135	Andere Studientypen als RCT (A5)
181	NCT03697577	Pilot Study Assessing the Effect of Cyclin-dependent Kinase 4/6 Inhibitors on Body Composition in Patients With ER+/HER2- Metastatic Breast Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03697577	Andere Studientypen als RCT (A5)
182	NCT02925234	The Drug Rediscovery Protocol (DRUP Trial); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02925234	Andere Studientypen als RCT (A5)
183	NCT04920708	Fulvestrant, Ipatasertib and CDK4/6 Inhibition in Metastatic ER+/HER2- Breast Cancer Patients Without ctDNA Suppression; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04920708	Patientenpopula- tion nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
184	NCT02645149	Molecular Profiling and Matched Targeted Therapy for Patients With Metastatic Melanoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02645149	Andere Studientypen als RCT (A5)
185	NCT05806671	Dalpiciclib Plus Fulvestrant With Pyrotinib in Hormone Receptor-positive, HER2-low Advanced Breast Cancer That Progressed on Previous CDK4/6i Plus AI Therapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05806671	Andere Studientypen als RCT (A5)
186	NCT04483505	Rogaratinib, Palbociclib y Fulvestrant in Patients With Breast Cancer.; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04483505	Andere Studientypen als RCT (A5)
187	NCT04801966	Safety and Oversight of the Individually Tailored Treatment Approach: A Novel Pilot Study; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04801966	Andere Studientypen als RCT (A5)

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

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
188	NCT04116541	A Study Evaluating the Activity of Anti-cancer Treatments Targeting Tumor Molecular Alterations/Characteristics in Advanced / Metastatic Tumors.; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04116541	Andere Studientypen als RCT (A5)
189	NCT05861830	Dalpiciclib With Endocrine Therapy for Advanced Breast Cancer After CDK4/6 Inhibitor Failure (DAWNA-FES); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05861830	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
190	NCT03280563	A Study of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations in Hormone Receptor (HR)-Positive Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Negative Breast Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03280563	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
191	NCT04852081	Analysis of Therapy Sequence in Women With HR+, HER2 - mBC in Moscow: A Multicenter Retrospective Observational Study.; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04852081	Andere Studientypen als RCT (A5)
192	NCT04925856	Immunomonitoring of Breast Cancer Patients During Systemic Treatment; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04925856	Andere Studientypen als RCT (A5)
193	NCT05826964	Levels of Circulating Tumor DNA as a Predictive Marker for Early Switch in Treatment for Patients With Metastatic (Stage IV) Breast Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05826964	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
194	NCT04660435	To Identify Primary Resistance to CDK4/6 Inhibitors in Breast Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04660435	Andere Studientypen als RCT (A5)

Liste der ausgeschlossenen Studien aus International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
1	CTRI/2024/10/075989	Studying Quality of life and adverse effects in Hormone receptor positive/ HER2 negative Stage IV Breast cancer patients receiving CDK 4/6 inhibitor drugs with Hormonal therapy; http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=117705	Andere Studientypen als RCT (A5)
2	NCT06656624	Efficacy and Safety of Ribociclib Combined With AI Versus Physician's Choice of Chemotherapy Sequential Endocrine Therapy in ER Middle-low-expression/HER2-negative Advanced Breast Cancer (Rachel); Efficacy and Safety of Ribociclib Combined With AI Versus Physician's Choice of Chemotherapy Sequential Endocrine Therapy in ER Middle-low-expression/HER2-negative Advanced Breast Cancer (Rachel)	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)

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

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
3	NCT06625333	A Prospective Non-interventional Study to Evaluate Clinical Outcomes of Ribociclib Combined With Endocrine Therapy in Elderly Patients With HR+HER2 - Advanced Breast Cancer in Routine Clinical Practice in Russian Federation; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06625333	Andere Studientypen als RCT (A5)
4	NCT06619704	Observational Retrospective Study to Assess the Use of Ribociclib in Patients With HR+, HER2- Metastatic Breast Cancer Treated With Chemotherapy; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06619704	Andere Studientypen als RCT (A5)
5	CTIS2024-515769-32-00	Adjuvant Dynamic marker - Adjusted Personalized Therapy comparing endocrine therapy plus ribociclib versus chemotherapy in intermediate-risk, HR+/HER2- early breast cancer (ADAPTcycle); https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-515769-32-00	Intervention abweichend (A2)
6	NCT06585969	A Randomised Trial Comparing Trastuzumab Deruxtecan to CDK4/6 Inhibitors in Non-luminal A, ER-positive/HER2-low Metastatic Breast Cancer; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06585969	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
7	CTIS2024-514791-40-00	AcSé-ESMART: European Proof-of-Concept Therapeutic Stratification Trial of Molecular Anomalies in Relapsed or Refractory Tumors; https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514791-40-00	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
8	PER-040-23	A PHASE III, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY EVALUATING EFFICACY AND SAFETY OF GIREDSTRANT COMPARED WITH FULVESTRANT, BOTH COMBINED WITH A CDK4/6 INHIBITOR, IN PATIENTS WITH ESTROGEN RECEPTOR-POSITIVE, HER2-NEGATIVE ADVANCED BREAST CANCER WITH RESISTANCE TO PRIOR ADJUVANT ENDOCRINE THERAPY; https://repec.ins.gob.pe/maestro/ajax/exportar-ficha-datos-publico/2072/en/	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
9	EUCTR2021-002322-24-FR	Ribociclib in combination with endocrine therapy in patients with “estrogen receptor-positive and HER2-negative” breast cancer with high risk of recurrence; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002322-24	Andere Studientypen als RCT (A5)
10	EUCTR2021-000546-17-ES	A randomized, double-blind, Phase III Study of AZD9833 plus CDK4/6 inhibitor (palbociclib or abemaciclib) in patients with metastatic breast cancer with detectable ESR1 mutation; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000546-17	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
11	EUCTR2018-004234-15-SE	Study of the safety and efficacy of ribociclib 400mg in combination with endocrine therapy for the treatment of pre- and postmenopausal women with HR+, HER2- advanced breast cancer who received no previous therapy for advanced disease.; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004234-15	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
12	CTIS2023-508828-35-01	Advanced hormone receptor-positive/HER2-negative/HER2-Enriched breast cancer; https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508828-35-01	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
13	NCT06587789	Ribociclib in Combination With Adjuvant Endocrine Therapy for Patients With Early High-risk HR+HER2- Breast Cancer; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06587789	Andere Studientypen als RCT (A5)
14	CTIS2024-514891-41-00	A post-trial access roll-over study to allow access to ribociclib (LEE011) for patients who are on ribociclib treatment in Novartis-sponsored study; https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514891-41-00	Andere Studientypen als RCT (A5)
15	NCT06495164	A Real-life Study to Understand the Use and Effects of Palbociclib in US Patients With Breast Cancer; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06495164	Andere Studientypen als RCT (A5)
16	NCT06481956	T-DM1 Combined With CDK4/6 Inhibitor Ribociclib; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06481956	Andere Studientypen als RCT (A5)
17	CTRI/2024/06/068274	A study comparing two treatments for advanced ER-positive breast cancer: continuing a combination therapy versus switching to hormone therapy alone after initial treatment stops working.; https://ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?EncHid=MTA4NDE5&Enc=&userName=	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
18	NCT06409390	Sequential Therapies Modeled on Evolutionary Dynamics for Breast Cancer; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06409390	Andere Studientypen als RCT (A5)
19	CTIS2023-503629-20-00	A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Multiple Treatment Combinations in Patients with Metastatic Breast Cancer (MORPHEUS-panBC); https://euclinicaltrials.eu//search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-503629-20-00	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
20	CTIS2024-511934-11-00	Study of efficacy and safety of LXH254 combinations in patients with previously treated unresectable or metastatic melanoma; https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511934-11-00	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
21	CTIS2024-511125-61-00	An open-label, multi-center rollover protocol for patients who have participated in a Novartis-sponsored ribociclib (LEE011) study and are continuing to benefit from ribociclib as single agent or in combination with other investigational treatments; https://euclinicaltrials.eu//search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511125-61-00	Andere Studientypen als RCT (A5)
22	CTIS2023-509511-84-00	A phase Ib/II, multicenter, study of the combination of LEE011 and BYL719 with letrozole in adult patients with advanced ER+ breast cancer; https://euclinicaltrials.eu//search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509511-84-00	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
23	NCT06377852	The CDK4/6 Inhibitor Dosing Knowledge (CDK) Study; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06377852	Patientenpopula- tion nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
24	NCT06380751	Saruparib (AZD5305) Plus Camizestrant Compared With CDK4/6 Inhibitor Plus Endocrine Therapy or Plus Camizestrant in HR-Positive, HER2-Negative (IHC 0, 1+, 2+/- ISH Non-amplified), BRCA1, BRCA2, or PALB2m Advanced Breast Cancer; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06380751	Patientenpopula- tion nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
25	NCT06344416	Open Label, Controlled, Post Marketing, Registry Study of Ribociclib (Ribo) Treatment Adherence and Patient Reported Outcomes in Participants Using ReX Technology Platform; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06344416	Patientenpopula- tion nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
26	CTRI/2024/01/061 744	To study the side effects and effectiveness effects of Tablet Ribociclib in hormone positive , HER2 negative breast cancer patients; https://ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?EncHid=OTc1 NTc=&Enc=&userName=	Andere Studientypen als RCT (A5)
27	NCT06311383	A Non-interventional Study for Women With HR-positive, HER2-negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer to Evaluate the Real-world Effectiveness of Treatment Algorithms Beginning With Ribociclib + AI/FUL, or With Endocrine Therapy or Chemotherapy as First Line Treatment; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06311383	Andere Studientypen als RCT (A5)
28	NCT06375707	Efficacy and Safety of Ribociclib in Combination With NSAI Versus Physician's Choice of Chemotherapy Sequential Endocrine Therapy in HR+/HER2- Advanced Breast Cancer; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06375707	Patientenpopula- tion nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
29	PACTR202312893 558608	A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Giredestrant Compared With Fulvestrant (Plus a CDK4/6 Inhibitor), in Participants With ER-Positive, HER2-Negative Advanced Breast Cancer Resistant to Adjuvant Endocrine Therapy (pionERA Breast Cancer); https://pactr.samrc.ac.za/TrialDisplay.aspx?TrialID=27066	Patientenpopula- tion nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
30	NCT06188520	A First-in-human Dose Escalation and Expansion Study to Evaluate the Safety, and Tolerability of AZD8421 Alone or in Combination in Participants With Selected Advanced or Metastatic Solid Tumors; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06188520	Andere Studientypen als RCT (A5)
31	NCT06148506	A Prospective NIS to Evaluate the Clinical Outcomes of Risarg® (Ribociclib) Combined With Endocrine Therapy or Chemotherapy in Patients With HR+HER2 - aBC in Routine Clinical Practice in the Russia; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06148506	Andere Studientypen als RCT (A5)
32	CTIS2023- 507305-33-00	A first-in-human dose escalation and expansion study to evaluate the safety, and tolerability of AZD8421 alone or in combination in participants with selected advanced or metastatic solid tumors.; https://euclinicaltrials.eu//search- for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507305-33-00	Andere Studientypen als RCT (A5)

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
33	CTIS2023-506716-41-00	Study of JDQ443 , in select combinations in patients with advanced cancer with a specific mutation (changes in a gene) called KRAS G12C; https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506716-41-00	Andere Studientypen als RCT (A5)
34	NCT06075758	A Study of Ribociclib in Combination With Hormonal Therapy in HR+/HER2- Advanced or Metastatic Breast Cancer; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06075758	Andere Studientypen als RCT (A5)
35	NCT06062498	Elacestrant vs Elacestrant Plus a CDK4/6 Inhibitor in Patients With ERpositive/HER2-negative Advanced or Metastatic Breast Cancer; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06062498	Andere Studientypen als RCT (A5)
36	CTIS2022-502980-39-00	A study to Evaluate Efficacy and Safety of Giredestrant Compared with Fulvestrant (plus a CDK4/6 inhibitor), in Participants with ER+ HER2-Negative Advanced Breast Cancer Resistant to Adjuvant Endocrine Therapy (pionERA Breast Cancer); https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-502980-39-00	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
37	CTIS2023-504141-31-00	Discontinuation of CDK4/6 inhibitors in patients with metastatic HR positive, HER2 negative breast cancer with durable disease control: A randomized low-intervention phase II trial of the AIO working groups breast cancer and quality of life; https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504141-31-00	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
38	CTIS2023-506620-87-00	IMPLementing geriatric assessment for dose Optimization of CDK 4/6-inhibitors in older bReasT cAncer patieNTs – a pragmatic randomized-controlled trial (IMPORTANT trial); https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506620-87-00	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
39	NCT05996107	Study of Ribociclib Administered Concurrently With Postoperative Radiation Therapy in Patients With High-Risk, Node Positive, HR+/HER2- Breast Cancer; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05996107	Andere Studientypen als RCT (A5)
40	CTIS2022-502528-29-00	(VELA) Study of BLU-222 in Advanced Solid Tumors; https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-502528-29-00	Andere Studientypen als RCT (A5)
41	NCT05900206	Trastuzumab Deruxtecan Versus Standard Neoadjuvant Treatment for HER2-positive Breast Cancer; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05900206	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
42	CTIS2022-502465-18-00	A phase Ib dose finding study assessing safety and activity of [177Lu]Lu-NeoB in combination with ribociclib and fulvestrant in participants with ER+, HER2- and GRPR+ advanced breast cancer who have relapsed early from (neo)adjuvant endocrine therapy or who have progressed on endocrine therapy in combination with a CDK4/6 inhibitor.; https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-502465-18-00	Andere Studientypen als RCT (A5)
43	CTIS2022-502372-22-01	Detection of tumor DNA in the blood of patients receiving standard therapy for hormone receptorpositive (HR+) non-	Patientenpopulation nicht dem

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
		HER2 expressing (HER2-) metastatic breast cancer as a tool to select those who may benefit from the next course of fulvestrant in combination with alpelisib or ribociclib.; https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-502372-22-01	Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
44	NCT05867251	Study of AVZO-021 in Patients With Advanced Solid Tumors; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05867251	Andere Studientypen als RCT (A5)
45	NCT05827081	Phase IIIb Study of Ribociclib + ET in Early Breast Cancer; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05827081	Andere Studientypen als RCT (A5)
46	CTIS2023-504997-39-00	Phase Ib/III Study of Capiwasertib + CDK4/6 Inhibitors + Fulvestrant as Treatment for Advanced/Metastatic HR+/HER2-Breast Cancer (CAPItello-292); https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504997-39-00	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
47	NCT05768139	First-in-Human Study of STX-478 as Monotherapy and in Combination With Other Antineoplastic Agents in Participants With Advanced Solid Tumors; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05768139	Andere Studientypen als RCT (A5)
48	IRCT20220615055181N1	Effect of exercises on hypertension; https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20220615055181N1	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
49	CTIS2022-501527-24-00	Phase I/II study to determine the safety and efficacy of Ribociclib in combination with hormone therapy and hypofractionated radiotherapy in breast cancer, with positive hormone receptors and negative HER2 status, in newly diagnosed, not immediately operable (or wishing to avoid surgery), elderly patient; https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-501527-24-00	Andere Studientypen als RCT (A5)
50	CTRI/2022/11/047074	Effect of Exercise, booklet and Vitamin D3 supplement for the Management of Low Back Pain.; https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2022/11/047074	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
51	NCT06367335	Characteristics and Predictors of Liver Injury in Cyclin-dependent Kinase Inhibitors 4/6 (CDK4/6)-Treated Patients With Advanced Breast Cancer; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06367335	Andere Studientypen als RCT (A5)
52	CTIS2022-500764-35-00	CAPTOR-BC: COMPREHENSIVE ANALYSIS OF SPATIAL, TEMPORAL AND MOLECULAR PATTERNS OF RIBOCICLIB EFFICACY AND RESISTANCE IN ADVANCED BREAST CANCER PATIENTS; https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-500764-35-00	Andere Studientypen als RCT (A5)
53	NCT05384119	Phase 1b/2 Study of TTI-101 in Combination for Patients With Metastatic Hormone Receptor-Positive and HER2-Negative Breast Cancer; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05384119	Andere Studientypen als RCT (A5)

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

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
54	NCT05216432	First-in-Human Study of Mutant-selective PI3Ka Inhibitor, RLY-2608, as a Single Agent in Advanced Solid Tumor Patients and in Combination With Fulvestrant in Patients With Advanced Breast Cancer; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05216432	Andere Studientypen als RCT (A5)
55	ACTRN12621001385831	Machine Learning to Predict Disposition from Emergency Department Triage; https://anzctr.org.au/ACTRN12621001385831.aspx	Andere Studientypen als RCT (A5)
56	ACTRN12621000272897	Can an intensive voice treatment reduce drooling in children with cerebral palsy (CP)?; https://anzctr.org.au/ACTRN12621000272897.aspx	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
57	NL-OMON49682	An open-label, multicenter, Phase IIIb study to assess the safety and efficacy of ribociclib (LEE011) in combination with letrozole for the treatment of men and pre/postmenopausal women with hormone receptor- positive (HR+) HER2-negative (HER2-) advanced breast cancer (aBC) with no prior hormonal therapy for advanced disease (COMPLEMENT-1, CLEE011A2404); https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/49682	Andere Studientypen als RCT (A5)
58	NL-OMON25336	Clinical evaluation of dried blood spots for the determination of ribociclib blood levels; https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/25336	Andere Studientypen als RCT (A5)
59	NL-OMON49633	European Proof-of-Concept Therapeutic Stratification Trial of Molecular Anomalies in Relapsed or Refractory Tumors (ESMART); https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/49633	Andere Studientypen als RCT (A5)
60	NL-OMON48374	Clinical evaluation of dried blood spots for the determination of ribociclib blood levels; https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/48374	Andere Studientypen als RCT (A5)
61	EUCTR2018-001974-76-NO	Pembrolizumab as adjuvant therapy for resectable high-risk LA cSCC; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001974-76	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
62	NCT03424005	A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Treatment Combinations in Patients With Metastatic or Locally Advanced Breast Cancer; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03424005	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
63	NL-OMON45456	A phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate efficacy and safety of ribociclib with endocrine therapy as an adjuvant treatment in patients with hormone receptor-positive, HER2-negative, high risk early breast cancer; https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/45456	Intervention abweichend (A2)
64	NL-OMON23699	Selecteren van de optimale plaats van CDK4/6-remmer bij de behandeling van uitgezaaide hormoongevoelige (HR+) borstkanker: de SONIA studie; https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/23699	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
65	JPRN-jRCT2080222714	Study of safety and efficacy of ribociclib and letrozole or fulvestrant or tamoxifen in preand postmenopausal women with hormone receptor positive, HER2-negative, advanced breast cancer; https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080222714	Andere Studientypen als RCT (A5)
66	NL-OMON40904	A single-center, open-label study to investigate the absorption, distribution, metabolism and excretion (ADME) of LEE011 after a single oral dose of 600 mg [¹⁴ C]LEE011 (0.37 MBq) in healthy male subjects; https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/40904	Andere Studientypen als RCT (A5)
67	NL-OMON55670	A randomized double-blind, placebo-controlled study of LEE011 in combination with letrozole for the treatment of postmenopausal women with hormone receptor positive, HER2-negative, advanced breast cancer who received no prior therapy for advanced disease (CLEE011A2301); https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/55670	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
68	JPRN-jRCT2080222122	A phase I study of LEE011 in Asian patients with advanced solid tumors; https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080222122	Andere Studientypen als RCT (A5)
69	NL-OMON44775	A phase Ib/II, multicenter, open label, study of LEE011 in combination with MEK162 in adult patients with NRAS mutant melanoma; https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/44775	Andere Studientypen als RCT (A5)
70	NCT01795586	A Phase I Dose Escalation Study of Eribulin Plus Weekly Carboplatin for Metastatic Breast Patients; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01795586	Andere Studientypen als RCT (A5)
71	NCT01781117	Prognostic Value of the Urinary Nerve Growth Factor in the Patients With Benign Prostatic Hyperplasia; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01781117	Andere Studientypen als RCT (A5)
72	NCT01515228	Comparison of Cilotax Stent and Everolimus -Eluting Stent With Diabetes Mellitus (ESSENCE-DM III); http://clinicaltrials.gov/show/NCT01515228	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
73	ACTRN12611001280998	Efficacy of acceptance-mindfulness therapy in children with anxiety: a controlled trial; https://anzctr.org.au/ACTRN12611001280998.aspx	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
74	NCT01495117	Study of Chlorhexidine Gluconate as a Preoperative Antisepsis; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01495117	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
75	NCT01431599	Short-course Preoperative Chemoradiotherapy for Rectal Cancer; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01431599	Andere Studientypen als RCT (A5)
76	NCT01302821	C11 AMT Positron Emission Tomography (PET) Imaging in Patients With Metastatic Invasive Breast Cancer; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01302821	Andere Studientypen als RCT (A5)

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
77	NCT00005626	Phase II Trial With Correlative Laboratory Studies of Single Agent Irinotecan (Camptosar CPT-11); http://clinicaltrials.gov/show/NCT00005626	Andere Studientypen als RCT (A5)
78	NCT05843253	Study of Ribociclib and Everolimus in HGG and DIPG; https://clinicaltrials.gov/show/NCT05843253	Andere Studientypen als RCT (A5)
79	NCT05816655	Comparison of Clinical Efficacy Between Letrozole + Ribociclib and Fulvestrant + Letrozole + Ribociclib in Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Metastatic Breast Cancer; https://clinicaltrials.gov/show/NCT05816655	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
80	NCT05766410	A Randomized Study Comparing the Immune Modulation Effect of Ribociclib, Palbociclib, and Abemaciclib in ER+/HER2- EBC; https://clinicaltrials.gov/show/NCT05766410	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
81	NCT05759949	First-in-Human Study of RLY-5836 in Advanced Breast Cancer and Other Solid Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT05759949	Andere Studientypen als RCT (A5)
82	NCT05691400	Phase IV Multi-arm Study of CDK4/6 Pharmacokinetics in Healthy Volunteers With Known CYP3A4*22 Genotype; https://clinicaltrials.gov/show/NCT05691400	Andere Studientypen als RCT (A5)
83	KCT0008051	Study of clinical effect of Fulvestrant + letrozole + ribociclib triple therapy compared to standard treatment for hormone receptor positive metastatic breast cancer; https://cris.nih.gov/cris/search/detailSearchEn.do?seq=24594	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
84	NCT05664893	Study to Determine the Safety and Efficacy of Ribociclib in Combination With Hormone Therapy and Hypofractionated Radiotherapy in Breast Cancer, With Positive Hormone Receptors and Negative HER2 Status, in Newly Diagnosed, Not Immediately Operable Elderly Patient (CALHYS); https://clinicaltrials.gov/show/NCT05664893	Andere Studientypen als RCT (A5)
85	NCT05625087	Detection of Tumor DNA in the Blood of Patients Receiving Standard Therapy for Hormone Receptor-positive (HR+) Non-HER2 Expressing (HER2-) Metastatic Breast Cancer as a Tool to Select Those Who May Benefit From the Next Course of Fulvestrant in Combination With Alpelisib or Ribociclib; https://clinicaltrials.gov/show/NCT05625087	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
86	NCT05697146	Ribociclib Real-world Treatment Patterns and Clinical Outcomes Among Women With HR+/HER2- Advanced or Metastatic Breast Cancer in France; https://clinicaltrials.gov/show/NCT05697146	Andere Studientypen als RCT (A5)
87	NCT05573555	TACTIVE-U: A Study to Learn About the Study Medicine (Called ARV-471) When Given With Other Medicines in People With Advanced or Metastatic Breast Cancer (Sub-Study B); https://clinicaltrials.gov/show/NCT05573555	Andere Studientypen als RCT (A5)
88	NCT05569187	Ribociclib in Combination With Non-steroidal Aromatase Inhibitors in Patients With Advanced Breast Cancer; https://clinicaltrials.gov/show/NCT05569187	Andere Studientypen als RCT (A5)

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
89	NCT05563220	Open-Label Umbrella Study To Evaluate Safety And Efficacy Of Elacestrant In Various Combination In Patients With Metastatic Breast Cancer; https://clinicaltrials.gov/show/NCT05563220	Andere Studientypen als RCT (A5)
90	NCT05623397	A Deep Learning Method to Evaluate QT on Ribociclib; https://clinicaltrials.gov/show/NCT05623397	Andere Studientypen als RCT (A5)
91	NCT05529862	Trans-RosaLEE Study: a Biomarker-directed, Translational Study; https://clinicaltrials.gov/show/NCT05529862	Andere Studientypen als RCT (A5)
92	NCT05508906	Phase 1b Combo w/ Ribociclib and Alpelisib; https://clinicaltrials.gov/show/NCT05508906	Andere Studientypen als RCT (A5)
93	NCT05467891	Ribociclib And Endocrine Treatment of Physician's Choice for Locoregional Recurrent, Resected Hormone Receptor Positive HER2 Negative Breast Cancer; https://clinicaltrials.gov/show/NCT05467891	Andere Studientypen als RCT (A5)
94	NCT05452213	Comprehensive Analysis of Spatial, Temporal and Molecular Patterns of Ribociclib Efficacy and Resistance in Advanced Breast Cancer Patients; https://clinicaltrials.gov/show/NCT05452213	Andere Studientypen als RCT (A5)
95	NCT05429502	Study of Efficacy and Safety of Ribociclib (LEE011) in Combination With Topotecan and Temozolomide (TOTEM) in Pediatric Patients With Relapsed or Refractory Neuroblastoma and Other Solid Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT05429502	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
96	CTRI/2022/04/042230	A study to evaluate the effectiveness safety and tolerability of Ribociclib in Indian women with advanced Breast Cancer.; http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=66428	Andere Studientypen als RCT (A5)
97	NCT05358249	Platform Study of JDQ443 in Combinations in Patients With Advanced Solid Tumors Harboring the KRAS G12C Mutation; https://clinicaltrials.gov/show/NCT05358249	Andere Studientypen als RCT (A5)
98	NCT05319873	Ribociclib, Tucatinib, and Trastuzumab for the Treatment of HER2 Positive Breast Cancer; https://clinicaltrials.gov/show/NCT05319873	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
99	NCT05296746	Neoadjuvant and Adjuvant Ribociclib and ET for Clinically High-risk ER+ and HER2- Breast Cancer; https://clinicaltrials.gov/show/NCT05296746	Andere Studientypen als RCT (A5)
100	NCT05244434	Effects of Ribociclib and Palbociclib on Tumor and Blood Characteristics in Patients With Metastatic Breast Cancer; https://clinicaltrials.gov/show/NCT05244434	Andere Studientypen als RCT (A5)
101	NCT05252416	(VELA) Study of BLU-222 in Advanced Solid Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT05252416	Andere Studientypen als RCT (A5)

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

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
102	NCT05207709	Ribociclib vs. Palbociclib in Patients With Advanced Breast Cancer Within the HER2-Enriched Intrinsic Subtype; https://clinicaltrials.gov/show/NCT05207709	Patientenpopula- tion nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
103	NCT05161195	Roll-over Study to Allow Continued Access to Ribociclib; https://clinicaltrials.gov/show/NCT05161195	Andere Studientypen als RCT (A5)
104	NCT05153135	Description of Treatment Patterns and Description and Comparison of Healthcare Resource Utilization and Costs of Women With Metastatic HR+/HER2- Breast Cancer Treated With CDK4/6 Inhibitors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT05153135	Andere Studientypen als RCT (A5)
105	EUCTR2021- 002322-24-ES	Ribociclib in combination with endocrine therapy in patients with “estrogen receptor-positive and HER2-negative” breast cancer with high risk of recurrence; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr- search/search?query=eudract_number:2021-002322-24	Andere Studientypen als RCT (A5)
106	EUCTR2021- 002027-38-ES	Comparative study of ribociclib and palbociclib in patients with advanced hormone receptor-positive/HER2- negative/HER2-Enriched breast cancer - HARMONIA trial; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr- search/search?query=eudract_number:2021-002027-38	Andere Studientypen als RCT (A5)
107	NCT05051956	Evaluation of Geriatric Questionnaires to Predict Toxicities of CDK 4/6 Inhibitors in Older Breast Cancer Patients?; https://clinicaltrials.gov/show/NCT05051956	Andere Studientypen als RCT (A5)
108	NCT05038631	Managed Access Program to Provide Access to Ribociclib, for Locally Advanced or Metastatic Cancer Resistant or Refractory to Available Treatment Options and Candidate for Therapy With a CDK Inhibitor; https://clinicaltrials.gov/show/NCT05038631	Andere Studientypen als RCT (A5)
109	NCT05163106	Neoadjuvant Treatment of Locally-advanced Breast Cancer Patients With Ribociclib and Letrozole; https://clinicaltrials.gov/show/NCT05163106	Andere Studientypen als RCT (A5)
110	NCT04943497	A Prospective Observational Study to Describe Clinical Outcomes, Treatment Patterns, Patients Characteristics Among Patients With HR+/HER2- Advanced BC Initiating Treatment With Risarg®, Piqray®, Endocrine Therapy or Chemotherapy in Routine Clinical Practice in Russia; https://clinicaltrials.gov/show/NCT04943497	Andere Studientypen als RCT (A5)
111	ACTRN12621000 639820	Phase II basket study of an ARomatase inhibitor plus PI3KCA inhibitor or CDK4/6 inhibitor in women with hormone receptor positive recurrent/metastatic Gynaecological Neoplasms (PARAGON-II); https://anzctr.org.au/ACTRN12621000639820.aspx	Andere Studientypen als RCT (A5)
112	NCT04852081	Analysis of Therapy Sequence in Women With HR+, HER2 - mBC in Moscow: A Multicenter Retrospective Observational Study.; https://clinicaltrials.gov/show/NCT04852081	Andere Studientypen als RCT (A5)

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

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
113	NCT04862663	Capivasertib + CDK4/6i + Fulvestrant for Advanced/Metastatic HR+/HER2- Breast Cancer (CAPItello-292); https://clinicaltrials.gov/show/NCT04862663	Patientenpopula- tion nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
114	NCT04802759	A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Treatment Combinations in Participants With Breast Cancer; https://clinicaltrials.gov/show/NCT04802759	Patientenpopula- tion nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
115	NCT04801966	Safety and Oversight of the Individually Tailored Treatment Approach: A Novel Pilot Study; https://clinicaltrials.gov/show/NCT04801966	Andere Studientypen als RCT (A5)
116	EUCTR2018-002514-12-IT	Combined treatment (hormone and biological therapy) for patients with advanced breast cancer with hormone (HR) positive and HER2 negative receptors; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002514-12	Andere Studientypen als RCT (A5)
117	NCT04657679	Pharmacokinetics and Pharmacogenomics of Ribociclib in Race-based Cohorts; https://clinicaltrials.gov/show/NCT04657679	Andere Studientypen als RCT (A5)
118	NCT04585724	Stereotactic Radiosurgery With Abemaciclib, Ribociclib, or Palbociclib in Treating Patients With Hormone Receptor Positive Breast Cancer With Brain Metastases; https://clinicaltrials.gov/show/NCT04585724	Andere Studientypen als RCT (A5)
119	EUCTR2020-000873-26-GB	Study of efficacy and safety of LXH254 combinations in patients with previously treated unresectable or metastatic melanoma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000873-26	Andere Studientypen als RCT (A5)
120	EUCTR2020-000873-26-NO	Study of efficacy and safety of LXH254 combinations in patients with previously treated unresectable or metastatic melanoma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000873-26	Andere Studientypen als RCT (A5)
121	NCT04417621	Study of Efficacy and Safety of LXH254 Combinations in Patients With Previously Treated Unresectable or Metastatic Melanoma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT04417621	Patientenpopula- tion nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
122	NCT04315233	Ribociclib&Belinostat In Patients w Metastatic Triple Neg Breast Cancer & Recurrent Ovarian Cancer w Response Prediction By Genomics; https://clinicaltrials.gov/show/NCT04315233	Andere Studientypen als RCT (A5)
123	NCT04256941	Aromatase Inhibitor Therapy With or Without Fulvestrant for the Treatment of HR Positive Metastatic Breast Cancer With an ERS1 Activating Mutation, the INTERACT Study; https://clinicaltrials.gov/show/NCT04256941	Patientenpopula- tion nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
124	NCT04213404	Ribociclib and Spartalizumab in R/M HNSCC; https://clinicaltrials.gov/show/NCT04213404	Andere Studientypen als RCT (A5)
125	CTRI/2019/09/021458	A Phase II, Multicenter, Randomized, Open-label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of 400 mg of Ribociclib in	Patientenpopula- tion nicht dem

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
		Combination With Non-steroidal Aromatase Inhibitors for the Treatment of Pre- and Postmenopausal Women With Hormone Receptor-positive, HER2-negative Advanced Breast Cancer Who; http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=34465	Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
126	PER-021-19	A PHASE II, MULTICENTER, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE THE SAFETY AND EFFICACY OF 400 MG OF RIBOCICLIB IN COMBINATION WITH NON-STEROIDAL AROMATASE INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF PRE- AND POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH HORMONE RECEPTOR-POSITIVE, HER2-NEGATIVE ADVANCED BREAST CANCER WHO RECEIVED NO PRIOR THERAPY FOR ADVANCED DISEASE; https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=021-19	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
127	ACTRN12619001138178	Kisqali Access Registry for Metastatic Breast Cancer in Australia; https://anzctr.org.au/ACTRN12619001138178.aspx	Andere Studientypen als RCT (A5)
128	NCT04055493	Adj. Marker-adjusted Personalized Therapy Comparing ET+Ribociclib vs Chemotherapy in Intermediate Risk, HR+/HER2- EBC; https://clinicaltrials.gov/show/NCT04055493	Intervention abweichend (A2)
129	NCT04000529	Phase Ib Study of TNO155 in Combination With Spartalizumab or Ribociclib in Selected Malignancies; https://clinicaltrials.gov/show/NCT04000529	Andere Studientypen als RCT (A5)
130	EUCTR2019-001494-88-FR	Clinical trial evaluating the value of treatment with therapy specifically targeting the molecular alterations identified in the tumor of patients with advanced or metastatic cancer.; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001494-88	Andere Studientypen als RCT (A5)
131	NCT03956654	A Phase IV Study to Collect Data on the Efficacy and Safety of RIBociclib in Older Women With Breastcancer; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03956654	Andere Studientypen als RCT (A5)
132	NCT03913234	Phase IB & II Study of Ribociclib With Trastuzumab Plus Letrozole in Postmenopausal HR+, HER2+ Advanced Breast Cancer Patients; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03913234	Andere Studientypen als RCT (A5)
133	NCT03944434	FACILE: FeAsibility of First-line riboCIcliclib in oLdEr Patients With Advanced Breast Cancer; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03944434	Andere Studientypen als RCT (A5)
134	NCT03905343	Ribociclib-endocrine Combination Therapy Versus Chemotherapy as 1st Line in Visceral mBC; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03905343	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
135	NCT03834740	A Phase 0 /II Study of Ribociclib (LEE011) in Combination With Everolimus in Preoperative Recurrent High-Grade	Andere Studientypen als RCT (A5)

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
		Glioma Patients Scheduled for Resection; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03834740	
136	NCT03822468	Study of 2 Ribociclib Doses in Combination With Aromatase Inhibitors in Women With HR+, HER2- Advanced Breast Cancer; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03822468	Patientenpopula- tion nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
137	NCT03839823	Study to Compare the Combination of Ribociclib Plus Goserelin Acetate With Hormonal Therapy Versus Combination Chemotherapy in Premenopausal or Perimenopausal Patients With Advanced or Metastatic Breast Cancer; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03839823	Patientenpopula- tion nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
138	EUCTR2018-002998-21-GB	A phase III multi-center, randomized, open-label trial to evaluate efficacy and safety of ribociclib with endocrine therapy as adjuvant treatment in patients with HR+/HER2- Early Breast Cancer; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002998-21	Dublette
139	NCT03740334	Ribociclib in Combination With Everolimus and Dexamethasone in Relapsed ALL; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03740334	Andere Studientypen als RCT (A5)
140	KCT0003311	Phase IB & II study of Ribociclib with Trastuzumab plus Letrozole in Postmenopausal HR+, HER2+ Advanced Breast Cancer Patients; http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=14664	Patientenpopula- tion nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
141	NCT03671330	Efficacy and Safety of Ribociclib in Pre- and Postmenopausal Chinese Women With HR Positive, HER2-negative, Advanced Breast Cancer.; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03671330	Patientenpopula- tion nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
142	NCT03673124	Ribociclib and Letrozole Treatment in Ovarian Cancer; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03673124	Andere Studientypen als RCT (A5)
143	NCT03616587	Study of AZD9833 Alone or in Combination in Women With Advanced Breast Cancer.; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03616587	Patientenpopula- tion nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
144	NCT03613220	ComPLEEment-1 Canadian Correlative Sub-Study; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03613220	Andere Studientypen als RCT (A5)
145	NCT03477396	Ribociclib and Aromatase Inhibitor in Treating Older Participants With Hormone Receptor Positive Metastatic Breast Cancer; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03477396	Andere Studientypen als RCT (A5)
146	ACTRN12618000354280	A phase II randomised controlled trial to establish if LEE0011 (ribociclib) is effective in inhibiting the growth of prostate cancer cells.; https://anzctr.org.au/ACTRN12618000354280.aspx	Patientenpopula- tion nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
147	NCT03555877	Anti-hormonal Therapie With Ribociclib in HR-positive / HER2- Negative Metastatic Breast Cancer; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03555877	Patientenpopula- tion nicht dem

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
			Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
148	NCT03462251	Ribociclib and Endocrine Therapy or Chemotherapy With or Without Bevacizumab for Metastatic Breast Cancer in First Line; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03462251	Patientenpopula- tion nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
149	NCT03434262	SJDawn: St. Jude Children's Research Hospital Phase 1 Study Evaluating Molecularly-Driven Doublet Therapies for Children and Young Adults With Recurrent Brain Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03434262	Andere Studientypen als RCT (A5)
150	NCT03439046	Study of the Molecular Features of Postmenopausal Women With HR+ HER2-negative aBC on First-line Treatment With Ribociclib and Letrozole and, in Patients With a PIK3CA Mutation, on Second-line Treatment With Alpelisib Plus Fulvestrant; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03439046	Andere Studientypen als RCT (A5)
151	NCT03387020	Ribociclib and Everolimus in Treating Children With Recurrent or Refractory Malignant Brain Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03387020	Andere Studientypen als RCT (A5)
152	EUCTR2017-002930-22-DE	A randomized, open-label, multicenter, two-arm, phase III study to evaluate efficacy and quality of life in patients with metastatic hormone receptor-positive HER2-negative breast cancer receiving ribociclib in combination with endocrine therapy or chemotherapy with or without bevacizumab in first line – RIBBIT; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002930-22	Patientenpopula- tion nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
153	NCT03355794	A Study of Ribociclib and Everolimus Following Radiation Therapy in Children With Newly Diagnosed Non-biopsied Diffuse Pontine Gliomas (DIPG) and RB+ Biopsied DIPG and High Grade Gliomas (HGG); https://clinicaltrials.gov/show/NCT03355794	Andere Studientypen als RCT (A5)
154	EUCTR2017-003667-35-DE	Anti-hormonal Therapy with Ribociclib in HR-positive / HER2-negative metastatic breast cancer.; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003667-35	Andere Studientypen als RCT (A5)
155	NCT03333343	Study of EGF816 in Combination With Selected Targeted Agents in EGFR-mutant NSCLC; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03333343	Andere Studientypen als RCT (A5)
156	NCT03294694	Ribociclib + PDR001 in Breast Cancer and Ovarian Cancer; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03294694	Andere Studientypen als RCT (A5)
157	NCT03285412	CDK 4/6 Inhibitor, Ribociclib, With Adjuvant Endocrine Therapy for ER-positive Breast Cancer; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03285412	Intervention abweichend (A2)
158	NCT03283384	Tailoring NEOadjuvant Therapy in Hormone Receptor Positive, HER2 Negative, Luminal Breast Cancer.; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03283384	Patientenpopula- tion nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)

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

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
159	NCT03237390	Ribociclib and Gemcitabine Hydrochloride in Treating Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03237390	Andere Studientypen als RCT (A5)
160	NCT03248427	Neoadjuvant Multi-agent Chemotherapy or Letrozole Plus Ribociclib in Luminal B/HER2-negative Breast Cancer.; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03248427	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
161	NCT03425838	Endocrine Therapy Plus CDK4/6 in First or Second Line for Hormone (SONIA) Receptor Positive Advanced Breast Cancer; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03425838	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
162	NCT03179956	Impact of Ribociclib on Head and Neck Squamous Cell Cancer; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03179956	Andere Studientypen als RCT (A5)
163	NCT03114527	Phase II Trial of Ribociclib and Everolimus in Advanced Dedifferentiated Liposarcoma (DDL) and Leiomyosarcoma (LMS); https://clinicaltrials.gov/show/NCT03114527	Andere Studientypen als RCT (A5)
164	NCT03081234	Adjuvant Ribociclib With Endocrine Therapy in Hormone Receptor+/HER2- Intermediate Risk Early Breast Cancer; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03081234	Intervention abweichend (A2)
165	NCT03090165	Ribociclib and Bicalutamide in AR+ TNBC; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03090165	Andere Studientypen als RCT (A5)
166	NCT03070301	A Study of LEE011 With Everolimus in Patients With Advanced Neuroendocrine Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03070301	Andere Studientypen als RCT (A5)
167	NCT03078751	Adjuvant Ribociclib With Endocrine Therapy in Hormone Receptor+/HER2- High Risk Early Breast Cancer; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03078751	Intervention abweichend (A2)
168	NCT03056833	Ribociclib (Ribociclib (LEE-011)) With Platinum-based Chemotherapy in Recurrent Platinum Sensitive Ovarian Cancer; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03056833	Andere Studientypen als RCT (A5)
169	EUCTR2016-003098-17-ES	CORALLEEN: A Phase 2 Clinical Trial of multi-agent Chemotherapy or letrozole plus Ribociclib (LEE001) as neoadjuvant treatment for postmenopausal patients with Luminal B/HER2-negative breast cancer.; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003098-17	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
170	NCT03050398	A Companion Sample Collection Protocol to Support the Discovery of Breast Cancer Aberrations With Treatment of CDK4/6 Therapy/LEE011/Ribociclib; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03050398	Andere Studientypen als RCT (A5)
171	NCT03008408	A Phase II, Two-Arm Study of Everolimus and Letrozole, +/- Ribociclib (Lee011) in Patients With Advanced or Recurrent Endometrial Carcinoma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03008408	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)

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

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
172	NCT03009201	Ribociclib and Doxorubicin in Treating Patients With Metastatic or Advanced Soft Tissue Sarcomas That Cannot Be Removed by Surgery; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03009201	Andere Studientypen als RCT (A5)
173	NCT03096912	A Study Assessing Efficacy & Safety of Ribociclib in Patients With Advanced Well/Dedifferentiated Liposarcoma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03096912	Andere Studientypen als RCT (A5)
174	NCT02985125	LEE011 Plus Everolimus in Patients With Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma Refractory to Chemotherapy; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02985125	Andere Studientypen als RCT (A5)
175	NCT02974725	A Phase Ib Study of LXH254-centric Combinations in NSCLC or Melanoma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02974725	Andere Studientypen als RCT (A5)
176	EUCTR2016-003467-19-BE	safety and efficacy of ribociclib (LEE011) in combination with letrozole for the treatment of men and pre/postmenopausal women with hormone receptor-positive (HR+) HER2-negative (HER2-) advanced breast cancer (aBC) with no prior hormonal therapy for advanced disease; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003467-19	Andere Studientypen als RCT (A5)
177	NCT02941926	Study to Assess the Safety and Efficacy of Ribociclib (LEE011) in Combination With Letrozole for the Treatment of Men and Pre/Postmenopausal Women With HR+ HER2-aBC; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02941926	Andere Studientypen als RCT (A5)
178	NCT02933736	Ribociclib (LEE011) in Preoperative Glioma and Meningioma Patients; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02933736	Andere Studientypen als RCT (A5)
179	NCT02934568	Ribociclib (LEE011) Rollover Study for Continued Access; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02934568	Andere Studientypen als RCT (A5)
180	EUCTR2016-000293-37-ES	A rollover study for patients who have participated in a Novartis-sponsored ribociclib (LEE011) study and are continuing to benefit from ribociclib alone or in combination with other agents; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000293-37	Andere Studientypen als RCT (A5)
181	EUCTR2016-002556-24-DE	Study of efficacy and safety of LEE011 ribociclib (LEE011) in combination with letrozole in patients with advanced breast cancer; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002556-24	Andere Studientypen als RCT (A5)
182	NCT02813135	European Proof-of-Concept Therapeutic Stratification Trial of Molecular Anomalies in Relapsed or Refractory Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02813135	Andere Studientypen als RCT (A5)
183	NCT02780128	Next Generation Personalized Neuroblastoma Therapy; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02780128	Andere Studientypen als RCT (A5)
184	NCT02774473	[18F]Fluorothymidine (FLT) PET/CT Imaging In Rb+ Metastatic Breast Cancer Patients Undergoing LEE011 And	Andere Studientypen als RCT (A5)

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
		Weekly Paclitaxel Therapy; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02774473	
185	NCT02732119	Study of Ribociclib With Everolimus + Exemestane in HR+ HER2- Locally Advanced/Metastatic Breast Cancer Post Progression on CDK 4/6 Inhibitor. ; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02732119	Andere Studientypen als RCT (A5)
186	NCT02734615	Phase I/Ib Trial of LSZ102 Single Agent or LSZ102 + LEE011 or LSZ102 + BYL719 in ER+ Breast Cancers; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02734615	Andere Studientypen als RCT (A5)
187	NCT02703571	Study of Safety and Efficacy of Ribociclib and Trametinib in Patients With Metastatic or Advanced Solid Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02703571	Andere Studientypen als RCT (A5)
188	NCT02712723	Letrozole Plus Ribociclib or Placebo as Neo-adjuvant Therapy in ER-positive, HER2-negative Early Breast Cancer; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02712723	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
189	NCT02754011	Phase I Evaluating the Combination of Ribociclib+Capecitabine in Locally Advanced/Metastatic Breast Cancer HER2 Negative; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02754011	Andere Studientypen als RCT (A5)
190	NCT02657928	Ribociclib and Letrozole in Treating Patients With Relapsed ER Positive Ovarian, Fallopian Tube, Primary Peritoneal, or Endometrial Cancer; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02657928	Andere Studientypen als RCT (A5)
191	NCT02657343	An Open-Label, Phase Ib/II Clinical Trial Of Cdk 4/6 Inhibitor, Ribociclib (Lee011), In Combination With Trastuzumab Or T-Dm1 For Advanced/Metastatic Her2-Positive Breast Cancer. ; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02657343	Andere Studientypen als RCT (A5)
192	NCT02632045	Study of Efficacy of Ribociclib After Progression on CDK4/6 Inhibition in Patients With HR+ HER2- Advanced Breast Cancer; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02632045	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
193	EUCTR2015-004398-33-NL	The Drug Rediscovery Protocol (DRUP trial). A Dutch national study on behalf of the Center for Personalized Cancer Treatment (CPCT) to improve patient access to commercially available, registered anti-cancer drugs that target specific cancer cell alterations, to determine the efficacy of these drugs when used for treatment of patients with advanced cancers, harboring alterations that can potentially be targeted by these drugs. ; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004398-33	Andere Studientypen als RCT (A5)
194	NCT02607124	A Phase I/II Study of Ribociclib,a CDK4/6 Inhibitor, Following Radiation Therapy; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02607124	Andere Studientypen als RCT (A5)
195	NCT02599363	A Trial of Ribociclib (LEE011) and Weekly Paclitaxel in Patients With Rb+ Advanced Breast Cancer; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02599363	Andere Studientypen als RCT (A5)

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
196	NCT02586675	TEEL Study- Phase 1 Tamoxifen and Ribociclib (LEE011) in Advanced ER+ (HER2 Negative) Breast Cancer; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02586675	Andere Studientypen als RCT (A5)
197	NCT02608216	[18F]FLT PET/CT in Rb+ Metastatic Breast Cancer; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02608216	Andere Studientypen als RCT (A5)
198	NCT02571829	A Phase II Study Assessing Efficacy & Safety of Ribociclib in Patients With Advanced Well/Dedifferentiated Liposarcoma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02571829	Andere Studientypen als RCT (A5)
199	NCT02555189	Enzalutamide With and Without Ribociclib for Metastatic, Castrate-Resistant, Chemotherapy-Naive Prostate Cancer That Retains RB Expression; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02555189	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
200	NCT02524119	LEE001 and Chemoembolization In Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02524119	Andere Studientypen als RCT (A5)
201	CTRI/2015/07/005991	A Phase III randomized, double-blind, placebo-controlled study of LEE011 or placebo in combination with tamoxifen and goserelin or a non-steroidal aromatase inhibitor (NSAI) and goserelin for the treatment of premenopausal women with hormone receptor positive, HER2-negative, advanced breast cancer; http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=10826	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
202	NCT02494921	LEE011 (Ribociclib) in Combination With Docetaxel Plus Prednisone in mCRPC; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02494921	Andere Studientypen als RCT (A5)
203	NCT02420691	Ribociclib in Treating Patients With Advanced Neuroendocrine Tumors of Foregut Origin; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02420691	Andere Studientypen als RCT (A5)
204	NCT02429089	Study of LEE011 plus Cetuximab in Patients With a Cancer of the Head and Neck; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02429089	Andere Studientypen als RCT (A5)
205	NCT02414724	Ribociclib and Gemcitabine Hydrochloride in Treating Patients With Advanced Solid Tumors or Lymphoma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02414724	Andere Studientypen als RCT (A5)
206	NCT02431481	Evaluation of Renal Function Impairment on the Pharmacokinetics of LEE011; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02431481	Andere Studientypen als RCT (A5)
207	NCT02422615	Study of Efficacy and Safety of LEE011 in Men and Postmenopausal Women With Advanced Breast Cancer.; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02422615	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
208	NCT02388620	Evaluation of Hepatic Function Impairment on the Pharmacokinetics of LEE011; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02388620	Andere Studientypen als RCT (A5)

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
209	EUCTR2014-003604-75-ES	An interventional study of oral HDM201 in combination with oral LEE011 in adult patients with liposarcoma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003604-75	Andere Studientypen als RCT (A5)
210	NCT02370706	Study of the Safety of PIM447 in Combination With Ruxolitinib (INC424) and LEE011 in Patients With Myelofibrosis; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02370706	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
211	NCT02344472	Detect V / CHEVENDO (Chemo vs. Endo); https://clinicaltrials.gov/show/NCT02344472	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
212	NCT02343172	Study of Safety and Efficacy of HDM201 in Combination With LEE011 in Patients With Liposarcoma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02343172	Andere Studientypen als RCT (A5)
213	NCT02333370	A Phase Ib Dose Escalation Study of the Combination of LEE011 With Letrozole and Dose Expansion of LEE011 With Hormonal Therapy for the Treatment of Pre-(With Goserelin) and Postmenopausal Women With Hormone Receptor Positive, HER2-negative, Advanced Breast Cancer; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02333370	Andere Studientypen als RCT (A5)
214	NCT02345824	Early-Phase Study to Assess Inhibitor Ribociclib in Patients With Recurrent Glioblastoma or Anaplastic Glioma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02345824	Andere Studientypen als RCT (A5)
215	NCT02292550	Study of Safety and Efficacy of LEE011 and Ceritinib in Patients With ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer.; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02292550	Andere Studientypen als RCT (A5)
216	NCT02278120	Study of Efficacy and Safety in Premenopausal Women With Hormone Receptor Positive, HER2-negative Advanced Breast Cancer; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02278120	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
217	EUCTR2014-001931-36-HU	Study of Efficacy and Safety of LEE011 in Premenopausal Women With Advanced Breast Cancer; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001931-36	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
218	EUCTR2014-003032-39-ES	Phase Ib/II study of certinib in combination with LEE011 in patients with ALK-positive Non-Small Cell Lung Cancer; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003032-39	Andere Studientypen als RCT (A5)
219	NCT02300987	A Randomized, Blinded, Placebo-controlled, Phase II Trial of LEE011 in Patients With Relapsed, Refractory, Incurable Teratoma With Recent Progression; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02300987	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
220	NCT02187783	LEE011 for Patients With CDK4/6 Pathway Activated Tumors (SIGNATURE); https://clinicaltrials.gov/show/NCT02187783	Andere Studientypen als RCT (A5)

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

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
221	NCT02154776	Dose Escalation Study of LEE011 in Combination With Buparlisib and Letrozole in HR+, HER2-negative Postmenopausal Women With Advanced Breast Cancer.; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02154776	Andere Studientypen als RCT (A5)
222	NCT02159066	LGX818 and MEK162 in Combination With a Third Agent (BKM120, LEE011, BGJ398 or INC280) in Advanced BRAF Melanoma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02159066	Andere Studientypen als RCT (A5)
223	EUCTR2013-004552-38-NL	LGX818/MEK162 Combination With Agents (BKM120; LEE011; BGJ398; INC280) in Advanced BRAF Melanoma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004552-38	Andere Studientypen als RCT (A5)
224	NCT02088684	Study of LEE011 With Fulvestrant and BYL719 or BKM120 in Advanced Breast Cancer; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02088684	Andere Studientypen als RCT (A5)
225	EUCTR2013-004587-65-IT	Study of LEE011 with fulvestrant and BYL719 or BKM120 in advanced breast cancer; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004587-65	Andere Studientypen als RCT (A5)
226	NCT02035813	DETECT IV - A Study in Patients With HER2-negative Metastatic Breast Cancer and Persisting HER2-negative Circulating Tumor Cells (CTCs).; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02035813	Andere Studientypen als RCT (A5)
227	NCT01958021	Study of Efficacy and Safety of LEE011 in Postmenopausal Women With Advanced Breast Cancer.(MONALEESA-2); https://clinicaltrials.gov/show/NCT01958021	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
228	EUCTR2013-001269-18-DE	DetectIV - Treatment of patients with advanced metastatic breast cancer and circulating blood cells devoid of Her2/neu.; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001269-18	Andere Studientypen als RCT (A5)
229	NCT01919229	A Pharmacodynamics Pre-surgical Study of LEE011 in Early Breast Cancer Patients (MONALEESA-1); https://clinicaltrials.gov/show/NCT01919229	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
230	EUCTR2012-005461-13-ES	Phase Ib/II trial of LEE011 with everolimus (RAD001) and exemestane in the treatment of ER+ Her2- advanced breast cancer; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005461-13	Andere Studientypen als RCT (A5)
231	NCT01898845	A Phase I Study of LEE011 in Asian Patients; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01898845	Andere Studientypen als RCT (A5)
232	NCT01872260	Study of LEE011, BYL719 and Letrozole in Advanced ER+ Breast Cancer; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01872260	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)

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

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
233	NCT01857193	Phase Ib Trial of LEE011 With Everolimus (RAD001) and Exemestane in the Treatment of Hormone Receptor Positive HER2 Negative Advanced Breast Cancer; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01857193	Andere Studientypen als RCT (A5)
234	NCT01820364	LGX818 in Combination With Agents (MEK162; BKM120; LEE011; BGJ398; INC280) in Advanced BRAF Melanoma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01820364	Andere Studientypen als RCT (A5)
235	NCT01781572	A Phase Ib/II Study of LEE011 in Combination With MEK162 in Patients With NRAS Mutant Melanoma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01781572	Andere Studientypen als RCT (A5)
236	NCT01777776	Safety and Efficacy of LEE011 and LGX818 in Patients With BRAF Mutant Melanoma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01777776	Andere Studientypen als RCT (A5)
237	NCT01747876	Study of Safety and Efficacy in Patients With Malignant Rhabdoid Tumors (MRT) and Neuroblastoma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01747876	Andere Studientypen als RCT (A5)
238	NCT01543698	A Phase Ib/II Study of LGX818 in Combination With MEK162 in Adult Patients With BRAF Dependent Advanced Solid Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01543698	Andere Studientypen als RCT (A5)
239	NCT01237236	A Trial of LEE011 in Patients With Advanced Solid Tumors or Lymphoma.; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01237236	Andere Studientypen als RCT (A5)

Liste der ausgeschlossenen Studien aus EU Clinical Trials Register (EU-CTR)

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
1	2021-000546-17	SERENA-6: A Phase III, Double-blind, Randomised Study to Assess Switching to AZD9833 (a Next Generation, Oral SERD) + CDK4/6 Inhibitor (Palbociclib or Abemaciclib) vs Continuing Aromatase Inhibitor (Letrozole or Anastrozole) + CDK4/6 Inhibitor in HR+/HER2- MBC Patients with Detectable ESR1 Mutation Without Disease Progression During 1L Treatment with Aromatase Inhibitor + CDK4/6 Inhibitor; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000546-17	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
2	2017-002038-21	A PHASE Ib/II, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED UMBRELLA STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MULTIPLE IMMUNOTHERAPY-BASED TREATMENT COMBINATIONS IN PATIENTS WITH METASTATIC TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER (MORPHEUS-TNBC); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002038-21	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
3	2016-002556-24	A national phase IIIb, multi-center, open label study for women and men with hormone-receptor positive, HER2-negative locally advanced or metastatic breast cancer treated with ribociclib (LEE011) in combination with letrozole;	Andere Studientypen als RCT (A5)

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002556-24	
4	2016-000293-37	An open-label, multi-center rollover protocol for patients who have participated in a Novartis-sponsored ribociclib (LEE011) study and are continuing to benefit from ribociclib as single agent or in combination with other investigational treatments; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000293-37	Andere Studientypen als RCT (A5)
5	2018-004234-15	A phase II, multicenter, randomized, open-label study to evaluate the safety and efficacy of 400 mg of ribociclib in combination with non-steroidal aromatase inhibitors for the treatment of pre- and postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer who received no prior therapy for advanced disease.; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004234-15	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
6	2015-005019-34	A phase I/II study of safety and efficacy of ribociclib (LEE011) in combination with trametinib (TMT212) in patients with metastatic or advanced solid tumors; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005019-34	Andere Studientypen als RCT (A5)
7	2021-002322-24	Neoadjuvant and adjuvant RIBOciclib and endocrine therapy for cLinicAlly high-RISk estrogen receptor-positive (ER+) and HER2-negative (HER2-) breast cancer (RIBOLARIS); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002322-24	Andere Studientypen als RCT (A5)
8	2013-003084-61	A randomized double-blind, placebo-controlled study of LEE011 in combination with letrozole for the treatment of postmenopausal women with hormone receptor positive, HER2-negative, advanced breast cancer who received no prior therapy for advanced disease; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003084-61	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
9	2021-002027-38	A Phase III, multicenter, open-label study of ribociclib vs. palbociclib in patients with advanced hormone receptor-positive/HER2-negative/HER2-Enriched breast cancer - HARMONIA trial; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002027-38	Andere Studientypen als RCT (A5)
10	2021-005184-42	A post-trial access roll-over study to allow access to ribociclib (LEE011) for patients who are on ribociclib treatment in Novartis-sponsored study; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005184-42	Andere Studientypen als RCT (A5)
11	2017-004176-62	A phase IIIb, open-label, local, multicenter study of the molecular features of postmenopausal women with hormone receptor-positive (HR+) HER2-negative advanced breast cancer on first-line treatment with ribociclib and letrozole (BioItaLEE); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004176-62	Andere Studientypen als RCT (A5)

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
12	2016-000133-40	European Proof-of-Concept Therapeutic Stratification Trial of Molecular Anomalies in Relapsed or Refractory Tumors; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000133-40	Andere Studientypen als RCT (A5)
13	2016-003467-19	COMPLEEMENT-1: An open-label, multicenter, Phase IIIb study to assess the safety and efficacy of ribociclib (LEE011) in combination with letrozole for the treatment of men and pre/postmenopausal women with hormone receptorpositive (HR+) HER2-negative (HER2-) advanced breast cancer (aBC) with no prior hormonal therapy for advanced disease; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003467-19	Andere Studientypen als RCT (A5)
14	2018-003648-22	Ribociclib-endocrine combination therapy versus chemotherapy as 1st line treatment in patients with visceral metastatic breast cancer. A multicenter, randomized phase III trial.; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003648-22	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
15	2018-002514-12	Phase II, multicenter, single arm trial to assess the feasibility of first line ribociclib in combination with a non steroidal aromatase inhibitor in elderly patients with hormone receptor positive/HER2 negative advanced breast cancer; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002514-12	Andere Studientypen als RCT (A5)
16	2015-000617-43	MONALEESA-3: A randomized double-blind, placebo-controlled study of ribociclib in combination with fulvestrant for the treatment of men and postmenopausal women with hormone receptor positive, HER2-negative, advanced breast cancer who have received no or only one line of prior endocrine treatment+G22; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000617-43	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
17	2021-006196-42	KontRASt-03: A Phase Ib/II, multicenter, open-label platform study of JDQ443 with select combinations in patients with advanced solid tumors harboring the KRAS G12C mutation; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006196-42	Andere Studientypen als RCT (A5)
18	2021-005617-14	Phase I/II multicenter study to assess efficacy and safety of ribociclib (LEE011) in combination with topotecan and temozolomide (TOTEM) in pediatric patients with relapsed or refractory neuroblastoma and other solid tumors; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005617-14	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
19	2020-000873-26	A randomized, open-label, multi-arm, two-part, phase II study to assess the efficacy and safety of multiple LXH254 combinations in patients with previously treated unresectable or metastatic BRAFV600 or NRAS mutant melanoma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000873-26	Andere Studientypen als RCT (A5)

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
20	2018-000610-38	A randomized, open-label, phase II open platform study evaluating the efficacy and safety of novel spartalizumab (PDR001) combinations in previously treated unresectable or metastatic melanoma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000610-38	Andere Studientypen als RCT (A5)
21	2017-003667-35	Anti-hormonal maintenance treatment with the CDK4/6 inhibitor Ribociclib after 1st line chemotherapy in hormone receptor positive / HER2 negative metastatic breast cancer: A phase II trial; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003667-35	Andere Studientypen als RCT (A5)
22	2013-001269-18	A multicenter phase II study in patients with HER2-negative metastatic breast cancer and persisting HER2-negative circulating tumor cells (CTCs).; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001269-18	Andere Studientypen als RCT (A5)
23	2014-000428-12	A randomized, blinded, placebo-controlled, phase II trial of LEE011 in patients with relapsed, refractory, incurable teratoma with recent progression; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000428-12	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
24	2014-001931-36	A Phase III randomized, double-blind, placebo-controlled study of LEE011 or placebo in combination with tamoxifen and goserelin or a non-steroidal aromatase inhibitor (NSAI) and goserelin for the treatment of premenopausal women with hormone receptor positive, HER2-negative, advanced breast cancer; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001931-36	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
25	2016-003098-17	CORALLEEN: A Phase 2 Clinical Trial of multi-agent Chemotherapy or letrozole plus Ribociclib (LEE001) as neoadjuvant treatment for postmenopausal patients with Luminal B/HER2-negative breast cancer. ; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003098-17	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
26	2011-005875-17	A Phase Ib/II, multicenter, open-label, dose escalation study of LGX818 in combination with MEK162 in adult patients with BRAF V600 - dependent advanced solid tumors; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005875-17	Andere Studientypen als RCT (A5)
27	2014-002249-22	DETECT V/CHEVENDO: A multicenter, randomized phase III study to compare chemo- versus endocrine therapy in combination with dual HER2-targeted therapy of Herceptin® (trastuzumab) and Perjeta® (pertuzumab) plus Kisqali® (ribociclib) in patients with HER2 positive and hormone-receptor positive metastatic breast cancer. ; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002249-22	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
28	2017-000676-29	Tailoring neoadjuvant therapy in hormone receptor positive, HER2 negative, luminal breast cancer. ;	Patientenpopulation nicht dem

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000676-29	Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
29	2014-001795-53	A phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate efficacy and safety of ribociclib with endocrine therapy as an adjuvant treatment in patients with hormone receptor-positive, HER2-negative, high risk early breast cancer; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001795-53	Intervention abweichend (A2)
30	2019-001494-88	MegaMOST - A multicenter, open-label, biology driven, Phase II study evaluating the activity of anti-cancer treatments targeting tumor molecular alterations/characteristics in advanced / metastatic tumors.; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001494-88	Andere Studientypen als RCT (A5)
31	2020-004637-20	A Phase Ib/III Randomised Study of Capivasertib plus CDK4/6i and Fulvestrant versus Placebo plus CDK4/6 Inhibitors and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Locally Advanced, Unresectable or Metastatic Breast Cancer (CAPItello-292); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004637-20	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
32	2013-002588-24	A randomized pre-surgical pharmacodynamics study to assess the biological activity of LEE011 plus letrozole versus single agent letrozole in primary breast cancer; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002588-24	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
33	2013-004587-65	A phase Ib/II study of LEE011 in combination with fulvestrant and BYL719 or BKM120 in the treatment of postmenopausal women with hormone receptor positive, HER2 negative locally recurrent or advanced metastatic breast cancer; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004587-65	Andere Studientypen als RCT (A5)
34	2013-001219-57	A phase Ib/II, multicenter, study of the combination of LEE011 and BYL719 with letrozole in adult patients with advanced ER+ breast cancer; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001219-57	Andere Studientypen als RCT (A5)
35	2014-003604-75	A Phase Ib/II, open-label, multicenter study of oral HDM201 in combination with oral LEE011 in adult patients with liposarcoma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003604-75	Andere Studientypen als RCT (A5)
36	2012-004228-40	A phase I, multi-center, open-label study of LEE011 in patients with malignant rhabdoid tumors and neuroblastoma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004228-40	Andere Studientypen als RCT (A5)
37	2012-005461-13	A phase Ib/II trial of LEE011 in combination with everolimus (RAD001) and exemestane in the treatment of postmenopausal women with estrogen receptor positive Her2 negative locally advanced or metastatic breast cancer.;	Andere Studientypen als RCT (A5)

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005461-13	
38	2017-002930-22	A randomized, open-label, multicenter, two-arm, phase III study to evaluate efficacy and quality of life in patients with metastatic hormone receptor-positive HER2-negative breast cancer receiving ribociclib in combination with endocrine therapy or chemotherapy with or without bevacizumab in first line; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002930-22	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)
39	2012-004551-36	A phase Ib/II, multicenter, study of LEE011 in combination with LGX818 in adult patients with BRAF mutant melanoma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004551-36	Andere Studientypen als RCT (A5)
40	2021-004395-34	ENCORAFENIB/BINIMETINIB MASTER PROTOCOL: AN OPEN-LABEL CONTINUATION STUDY FOR PARTICIPANTS CONTINUING FROM ENCORAFENIB/BINIMETINIB CLINICAL STUDIES; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004395-34	Andere Studientypen als RCT (A5)
41	2012-004104-35	A phase IB/II, multicenter, open label, study of LEE011 in combination with MEK162 in adult patients with NRAS mutant melanoma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004104-35	Andere Studientypen als RCT (A5)
42	2012-004798-17	Phase II, Multi-center, Open-label Study of Single-agent LGX818 Followed by a Rational Combination With Agents After Progression on LGX818, in Adult Patients With Locally Advanced or Metastatic BRAF V600 Melanoma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004798-17	Andere Studientypen als RCT (A5)
43	2014-003032-39	A phase Ib/II study of the ALK inhibitor ceritinib in combination with the CDK4/6 inhibitor LEE011 in patients with ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003032-39	Andere Studientypen als RCT (A5)
44	2013-004552-38	A Phase II, Multi-center, Open-label Study of sequential LGX818/MEK162 combination followed by a Rational Combination With targeted agents After Progression, to overcome resistance in Adult Patients With Locally Advanced or Metastatic BRAF V600 Melanoma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004552-38	Andere Studientypen als RCT (A5)
45	2017-002334-23	Selecting the Optimal position of CDK4/6 Inhibitors in HR+ Advanced breast cancer: the SONIA trial; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002334-23	Andere Studientypen als RCT (A5)
46	2021-000845-42	Impact of time of alpelisib administration, concomitant fasting and low carbohydrate diet on alpelisib toxicity and efficacy; a pilot randomized controlled phase IIb trial - ITACA; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000845-42	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)

#	Studien Nummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
47	2021-002301-10	postMONARCH: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Compare the Efficacy of Abemaciclib plus Fulvestrant to Placebo plus Fulvestrant in Participants with HR+, HER2-, Advanced or Metastatic Breast Cancer Following Progression on a CDK4 & 6 Inhibitor and Endocrine Therapy; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002301-10	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend (A1)

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-136 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-136 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-136 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NATALEE

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das primäre Ziel der Studie bestand darin, die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Ribociclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie im Vergleich zu einer alleinigen endokrinen Therapie als adjuvante Behandlung bei Frauen und Männern mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium zu bewerten.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Die Studie NATALEE ist eine multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie.</p> <p>Ca. 5.000 Studienteilnehmende wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder Ribociclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie oder nur eine endokrine Therapie (ggf. mit Ausschaltung der Ovarialfunktion).</p> <p>Die Stratifizierung erfolgte nach Menopausenstatus (prämenopausale Frauen und Männer vs. postmenopausale Frauen), anatomischer Stadieneinteilung gemäß AJCC 8th Edition (Stadium II vs. III), vorheriger (neo)adjuvanter Chemotherapie (ja vs. nein) und geographischer Region (Nordamerika/ Westeuropa/ Ozeanien vs. restliche Welt).</p> <p>Die Behandlung mit Ribociclib erfolgte für eine Dauer von 36 Monaten (ca. 39 Zyklen). Die endokrine Therapie (nicht-steroidale Aromatasehemmer, ggf. zusätzlich Goserelin bei prämenopausalen Frauen und Männern) erfolgte gemäß Fachinformation ab Randomisierung für 60 Monate.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Das Studienprotokoll wurde insgesamt viermal geändert. Folgende <u>wesentliche</u> Änderungen ergaben sich:</p> <p>27.08.2018 (v1.0)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Originalversion <p>20.06.2019 (v2.0)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Abschnitt zur klinischen Sicherheit wurde aktualisiert, um die Aussage aufzunehmen, dass Ribociclib nicht für die Anwendung in Kombination mit Tamoxifen empfohlen wird (aufgrund des erhöhten Risikos einer QT-Verlängerung). • Nach Rücksprache mit der EMA (Scientific Advice) und dem Steering Committee wurden die Einschlusskriterien aktualisiert, um eine Untergruppe von Patienten im Stadium II mit höherem Risiko gesichert zu identifizieren. Dementsprechend wurde für Stadium-II-Patientinnen mit Grading 2 und N0 Status ein Genexpressionstest zum Ki67-Status zur

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Identifizierung eines erhöhten Rezidivrisikos (Ki67 \geq 20%) als obligates Einschlusskriterium aufgenommen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Begründung für das Studiendesign wurde aktualisiert, um das offene Studiendesign zu rechtfertigen. Die Kappingsregel wurde geändert, um eine bessere Repräsentation von Patientinnen im Stadium II und III zu ermöglichen. <p>23.01.2020 (v3.0)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Einschlusskriterien wurden aktualisiert, um die Definition der Postmenopause zu berücksichtigen, wie sie in der klinischen Leitlinie für Brustkrebs des National Comprehensive Cancer Network (Version 3.2019) dargelegt ist. • Hinzufügen eines neuen Abschnitts mit klarer Handlungsempfehlung für die Behandlung von interstitiellen Lungenerkrankungen /Pneumonitis, basierend auf den Aktualisierungen der Prüfarztbroschüre Ed.14 • Hinzufügen einer Formulierung, um eine klare Anleitung zum Absetzen von Ribociclib bei der Diagnose von toxischer epidermaler Nekrolyse zu geben, basierend auf den Aktualisierungen der Prüfarztbroschüre Ed.14 • Die Urinanalyse wurde aus dem Plan zur Erhebung klinischer Laborproben entfernt. Die Urinanalyse wird nicht analysiert und ist für die Bewertung des Toxizitätsprofils oder für Dosisanpassungen nicht erforderlich, so dass sie nicht mehr obligatorisch ist. <p>27.08.2020 (v4.0)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aufnahme weiterer Daten zur Beschreibung der Rolle des CDK4/6-Signalwegs bei Brustkrebs, die die Rationale der Studie NATALEE unterstützen. • Erhöhung der Fallzahl um 1.000 Stadium-III-Patientinnen und Aufnahme einer Obergrenze von ca. 2.000 Patientinnen im Stadium II, da neueste Daten anderer CDK4/6-Inhibitoren auf eine erhöhte Wirksamkeit im Stadium III deuten. • Änderung der Fallzahlkalkulation auf Basis der erhöhten geplanten Fallzahlen im Stadium III <p>25.04.2024 (v5.0)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Entnahme von ctDNA-Proben ist nach Abschluss der Studienbehandlung (~ 60 Monate nach der Randomisierung) nicht mehr erforderlich.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Aufnahme eines Passus zum Umgang mit der Verabreichung von Goserelin im Falle einer möglichen Änderung des Menopausenstatus während der Studie. • Verlängerter Zeitraum der Überwachung der Pharmakovigilanz • Aktualisierte Definition der Behandlungsdauer in Übereinstimmung mit der Definition im CSR und im statistischen Analyseplan. • Möglichkeit zusätzlicher Analysen
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Unterschriebene und datierte Einwilligungserklärung, die vor dem Screening-Verfahren eingeholt wurde. 2. Alter \geq 18 Jahre zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung. 3. Frauen mit bekanntem Menopausenstatus zum Zeitpunkt der Randomisierung oder des Beginns der adjuvanten endokrinen Therapie (je nachdem, was früher eintritt) oder Männer. <p>Der postmenopausale Status ist definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Patientin wurde einer bilateralen Oophorektomie unterzogen, oder • Alter \geq 60 Jahre, oder • Alter $<$ 60 Jahre und Amenorrhoe seit mindestens 12 Monaten (ohne Chemotherapie, Tamoxifen, Toremifen oder Ovarialsuppression) und Follikelstimulierendes Hormon (FSH) und Östradiol im Plasma liegen im lokalen Normbereich für postmenopausale Frauen. • Bei Einnahme von Tamoxifen oder Toremifen und einem Alter $<$ 60 Jahre sollten sich der FSH-Wert und Wert des Östradiols im Plasma im Normbereich für postmenopausale Frauen befinden. <p>Anmerkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei Frauen, die zu Beginn einer adjuvanten Chemotherapie prämenopausal sind, ist die Amenorrhoe kein zuverlässiger Indikator für den Menopausenstatus, da die Eierstockfunktion trotz Anovulation/Amenorrhoe noch intakt ist oder wieder einsetzen kann. Bei diesen Frauen mit therapieinduzierter Amenorrhoe sind zur Bestimmung des postmenopausalen Status

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Reihenmessungen von FSH und/oder Östradiol gemäß den lokalen klinischen Leitlinien erforderlich.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle Frauen, die die Kriterien für den postmenopausalen Status nicht erfüllen, gelten für die Zwecke dieser Studie als prämenopausal. <ol style="list-style-type: none"> 4. Patientin/Patient mit histologisch bestätigtem einseitigen primär invasiven Adenokarzinom der Brust mit einem Datum der zytologischen oder histologischen Erstdiagnose (d. h. Datum des pathologischen Berichts, der die Brustkrebsdiagnose bestätigt) innerhalb von 18 Monaten vor der Randomisierung. Patientinnen mit einem multizentrischen und/oder multifokalen Tumor sind teilnahmeberechtigt, wenn alle histopathologisch untersuchten Läsionen die pathologischen Kriterien der Einschlusskriterien 5 und 6 erfüllen. 5. Patientin/Patient hat Brustkrebs, der basierend auf der zuletzt analysierten Gewebeprobe des lokalen Labors positiv für Östrogenrezeptor (ER) und/oder Progesteronrezeptor (PR) ist. 6. Patientin/Patient hat einen humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen Brustkrebs, definiert als negativer In-situ-Hybridisierungstest oder ein immunhistochemischer (IHC) Status von 0 oder 1+. Bei einem IHC-Status von 2+ ist ein negativer In-situ-Hybridisierungstest (FISH, CISH oder SISH) erforderlich, um den HER2-negativen Status zu bestätigen (basierend auf der zuletzt analysierten Gewebeprobe, die von einem lokalen Labor untersucht wurde). 7. Patientin/Patient (mit Ausnahme der in China eingeschlossenen Patientinnen/Patienten) verfügt über archiviertes Tumorgewebe aus dem Operationspräparat, das an ein Zentrallabor geschickt werden kann (Hinweis: Bei Patientinnen, die sich einer neoadjuvanten systemischen Therapie unterzogen und ein pathologisches vollständiges Ansprechen hatten, ist archiviertes Tumorgewebe vom Zeitpunkt der Erstdiagnose oder vor der Verabreichung der neoadjuvanten Therapie obligatorisch). 8. Patientin/Patient nach chirurgischer Resektion, bei der der Tumor vollständig entfernt wurde und die finalen mikroskopischen Ränder der Probe tumorfrei sind, und zu einer der folgenden Kategorien gehören: <ul style="list-style-type: none"> • Anatomisches Stadium Gruppe III, oder • Anatomisches Stadium Gruppe IIB, oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Anatomisches Stadium Gruppe IIA, mit entweder: <ul style="list-style-type: none"> • N1, oder • N0, mit: <ul style="list-style-type: none"> • Grad 3, oder • Grad 2, mit einem der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Ki67 \geq 20 %, oder • Oncotype DX Breast Recurrence Score \geq 26, oder • Prosigna/PAM50 eingestuft als hohes Risiko, oder • MammaPrint, eingestuft als hohes Risiko, oder • EndoPredict EPclin Risk Score, eingestuft als hohes Risiko. <p>Anmerkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für Patientinnen/Patienten, deren Tumor im anatomischen Stadium IIA, N0 ist: <ul style="list-style-type: none"> • Wenn der Grad 1 oder unbekannt (Gx) ist, ist die Patientin nicht teilnahmeberechtigt. • Bei Grad 2 sollten die Ergebnisse des Genexpressionstests (Oncotype DX, Prosigna/PAM50, MammaPrint oder EndoPredict EPclin) oder die Ki67-Werte verwendet werden, wenn sie gemäß den örtlichen Praktiken ermittelt wurden (d. h. es ist für den Zweck der Studie nicht zwingend erforderlich, dass diese in der klinischen Routine erhoben werden). Die Ergebnisse müssen zum Zeitpunkt des Screenings verfügbar sein. • Patientinnen/Patienten, die eine neoadjuvante Behandlung erhalten haben, müssen die oben genannten Kriterien in jedem präoperativen Staging bzw. in jeder präoperativen Probe und/oder im Operationspräparat erfüllen (für das Stadium, und, falls Stadium IIA, N0, auch für Grad und Ki67 oder Genexpressionstest).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Die Einteilung in die anatomischen Stadien des AJCC (8th Edition) erfordert die Bestimmung der Kategorien T (Tumor), N (Lymphknoten) und M (Metastasen). Die axilläre Lymphknotendissektion (axillary lymph node dissection, ALND) ist die bevorzugte Methode für das axilläre Lymphknoten-Staging, jedoch kann in den folgenden Fällen die Sentinel-Lymphknoten (SLN)-Dissektion zur Bestimmung der N-Kategorie verwendet werden: <ul style="list-style-type: none"> • Keine Metastase im SLN (Patientin wird als pN0 eingestuft) • Nur Mikrometastasen im SLN (Patientin wird als pN1mi betrachtet) • Patientinnen/Patienten mit T1-2 und keinen klinisch auffälligen Lymphknoten vor der Operation, keine neoadjuvante Chemotherapie, mindestens eine Makrometastase in 1 oder 2 SLN, keine miteinander verbackenen Lymphknoten oder schwerwiegende extranodale Erkrankung zum Zeitpunkt der SLN-Dissektion (die Patientin wird als pN1 betrachtet). <p>In allen anderen Fällen ist eine ALND erforderlich, um die N-Kategorie zu bestimmen.</p> <p>9. Sofern angezeigt, hat die Patientin/der Patient vor dem Screening eine adjuvante und/oder neoadjuvante Chemotherapie entsprechend den etablierten Leitlinien abgeschlossen.</p> <p>10. Sofern angezeigt, hat die Patientin/der Patient vor dem Screening eine adjuvante Strahlentherapie entsprechend den etablierten Leitlinien abgeschlossen.</p> <p>11. Die Patientin/der Patient hat keine Kontraindikation für die adjuvante ET in der Studie und soll mindestens 5 Jahre lang (ab dem Randomisierungsdatum) mit ET behandelt werden.</p> <p>12. Die Patientin/der Patient kann zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bereits eine neoadjuvante und/oder adjuvante Standard-ET erhalten haben, die Randomisierung sollte jedoch innerhalb von 12 Monaten nach dem initialen Beginn der ET erfolgen. Ovarialsuppression oder eine kurzzeitige ET zum Fertilitätserhalt gilt nicht als neoadjuvante/adjuvante ET. Wenn die Patientin</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Tamoxifen oder Toremifen als adjuvante ET erhalten hat, ist eine Auswaschphase von 5 Halbwertszeiten (d. h. 35 Tagen) vor der Randomisierung erforderlich (während dieses Zeitraums kann die Patientin Aromatasehemmer einnehmen).</p> <p>13. Die Patientin/der Patient hat einen Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status von 0 oder 1.</p> <p>14. Die Patientin/der Patient verfügt über eine ausreichende Knochenmarks- und Organfunktion, die durch die folgenden lokal bestimmten Laborwerte definiert ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Absolute Neutrophilenzahl $\geq 1,5 \times 10^9/l$ • Thrombozyten $\geq 100 \times 10^9/l$ • Hämoglobin $\geq 9,0$ g/dl • Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate ≥ 30 ml/min/1,73 m² gemäß der Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)-Formel • Alanin-Aminotransferase (ALT) $< 2,5 \times$ oberer Grenzwert des Referenzbereichs (upper limit normal, ULN) • Aspartat-Aminotransferase (AST) $< 2,5 \times$ ULN • Gesamtbilirubin im Serum $<$ ULN oder Gesamtbilirubin $\leq 3,0 \times$ ULN oder direktes Bilirubin $\leq 1,5 \times$ ULN bei Patientinnen mit gut dokumentiertem Gilbert-Syndrom • International normalized ratio (INR) $\leq 1,5$ (außer die Patientin erhält Antikoagulanzen und der INR-Wert liegt innerhalb des therapeutischen Bereichs der vorgesehenen Verwendung für dieses Antikoagulans innerhalb der 7 Tage vor der Randomisierung) • Die Patientin/der Patient muss vor der Randomisierung die folgenden Laborwerte innerhalb normaler Referenzbereiche haben oder mit Hilfe von Nahrungsergänzungsmitteln auf Werte innerhalb des normalen Referenzbereichs korrigiert haben (der lokale Laborwert innerhalb des normalen Referenzbereichs sollte nach der Korrektur dokumentiert werden): <ul style="list-style-type: none"> • Kalium • Magnesium • Gesamtkalzium (korrigiert für Serumalbumin)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>15. 12-Kanal-Standard-EKG-Werte, die von einem Zentrallabor, wie nachstehend beschrieben, bewertet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • QTcF-Intervall (frequenzkorrigierte QT-Zeit unter Verwendung der Fridericia-Formel) beim Screening < 450 msec • Herzfrequenz im Ruhezustand 50-90 Schläge pro Minute (aus dem EKG ermittelt) <p>16. Die Patientin/der Patient muss bereit und in der Lage sein, die geplanten Visiten, Behandlungspläne, Laboruntersuchungen und andere Untersuchungen im Rahmen der Studie einzuhalten.</p> <p>17. Frauen im gebärfähigen Alter, definiert als alle Frauen, die physiologisch in der Lage sind, schwanger zu werden (siehe Einschlusskriterium Nr. 18 für zusätzliche Informationen), müssen innerhalb der 14 Tage vor der Randomisierung einen negativen Serumschwangerschaftstest (für humanes Choriongonadotropin (β-hCG)) vorweisen.</p> <p>18. Frauen im gebärfähigen Alter müssen bereit sein, hochwirksame Methoden der Empfängnisverhütung anzuwenden. Die Empfängnisverhütung muss während der Studienbehandlung und bis 21 Tage nach Beendigung der Behandlung fortgeführt werden. Hochwirksame Verhütungsmethoden umfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vollständige Abstinenz (wenn dies mit der bevorzugten und üblichen Lebensweise der Patientin vereinbar ist). Periodische Abstinenz (z. B. Kalendermethode, Ovulationsmethode, symptothermale Methode) und Koitus interruptus sind keine akzeptablen Methoden der Empfängnisverhütung. • Sterilisation der Frau (chirurgische bilaterale Oophorektomie mit oder ohne Hysterektomie), totale Hysterektomie oder Tubenligatur mindestens 6 Wochen vor Beginn der Behandlung. Im Falle einer alleinigen Oophorektomie nur, wenn der Reproduktionsstatus der Frau durch eine Nachuntersuchung des Hormonspiegels bestätigt wurde. • Sterilisation des männlichen Partners (mindestens 6 Monate vor der Randomisierung). Bei Studienteilnehmerinnen sollte der vasektomierte männliche Partner der einzige Partner dieser Patientin sein. Wenn die Vasektomie des männlichen Partners die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>gewählte hochwirksame Methode der Empfängnisverhütung ist, sollte der Erfolg der Vasektomie entsprechend der örtlichen Praxis medizinisch bestätigt werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einsetzen eines Intrauterinpeessars. <p>Anmerkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Verwendung von oralen (Östrogen und Progesteron), transdermalen, injizierten, implantierten, hormonhaltigen, intrauterinen Kontrazeptiva oder anderen hormonellen Verhütungsmethoden ist in dieser Studie nicht zulässig. • Frauen gelten als gebärfähig, es sei denn, sie hatten seit ≥ 12 Monaten eine natürliche (spontane) Amenorrhoe mit einem passenden klinischen Profil (d. h. altersentsprechend, Vorgeschichte vasomotorischer Symptome) oder haben sich mindestens sechs Wochen vor der Randomisierung einer chirurgischen bilateralen Oophorektomie (mit oder ohne Hysterektomie), einer totalen Hysterektomie oder einer Tubenligatur unterzogen. Im Falle einer alleinigen Oophorektomie gilt die Frau nur dann als nicht gebärfähig, wenn ihr Reproduktionsstatus durch eine Nachuntersuchung des Hormonspiegels bestätigt wurde. • Nach Beendigung der Studienbehandlung sollten die Patientinnen entsprechend den örtlichen Richtlinien eine wirksame Verhütung anwenden. <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Die Patientin/der Patient hat einen CDK4/6-Inhibitor erhalten. 2. Die Patientin/der Patient wurde in den letzten 2 Jahren vor der Randomisierung mit Tamoxifen, Raloxifen oder Aromatasehemmer zur Risikominimierung („Chemoprävention“) von Brustkrebs und/oder zur Behandlung von Osteoporose behandelt. Die Patientin nimmt gleichzeitig eine Hormonersatztherapie ein. 3. Die Patientin/der Patient wurde zuvor mit Anthrazyklinen behandelt in einer kumulativen Dosis von 450 mg/m² oder mehr für Doxorubicin, oder 900 mg/m² oder mehr für Epirubicin.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> 4. Patientinnen/Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen einen der Trägerstoffe von Ribociclib und/oder der ET (z. B. seltene hereditäre Probleme von Galaktoseintoleranz, Lapp-Laktasemangel, Glukose-Galaktose-Malabsorption und Soja-Allergie). 5. Patientinnen/Patienten mit Fernmetastasen bei Brustkrebs außerhalb der regionalen Lymphknoten (Stadium IV gemäß AJCC 8th Edition) und/oder Anzeichen eines Rezidivs nach kurativer Operation. 6. Die Patientin/der Patient nimmt gleichzeitig eine andere antineoplastische Therapie ein, mit Ausnahme einer adjuvanten ET (siehe Einschlusskriterium 12). 7. Die Patientin/der Patient hatte innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung eine größere Operation, Chemotherapie oder Strahlentherapie. 8. Die Patientin/der Patient darf am Tag der Randomisierung maximal eine klinische und labortechnische akute Toxizität im Zusammenhang mit früheren Krebstherapien von NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) Version 4.03 Grad 1 aufweisen. Ausnahmen von diesem Kriterium: Patientinnen mit Alopezie jeden Grades, Amenorrhoe, Neuropathie Grad 2 oder anderen Toxizitäten, die nach dem Ermessen des Prüfarztes kein Sicherheitsrisiko für die Patientinnen darstellen, dürfen an der Studie teilnehmen. 9. Die Patientin/der Patient hat eine gleichzeitige invasive maligne Erkrankung oder eine frühere invasive maligne Erkrankung, deren Behandlung innerhalb von 2 Jahren vor der Randomisierung abgeschlossen wurde. Hinweis: Patientinnen/Patienten mit adäquat behandeltem Basal- oder Plattenepithelkarzinom der Haut oder kurativ reseziertem Zervixkarzinom in situ sind teilnahmeberechtigt. 10. Bei der Patientin/dem Patienten ist eine Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus bekannt (ein Test ist nicht zwingend erforderlich, es sei denn, er ist durch lokale Vorschriften vorgeschrieben). 11. Die Patientin/der Patient hat eine bekannte aktive Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus oder dem Hepatitis-C-Virus (ein Test ist nicht obligatorisch, es sei denn, er ist durch lokale Vorschriften vorgeschrieben). 12. Klinisch signifikante, unkontrollierte Herzerkrankung und/oder kardiale Repolarisationsstörung, einschließlich einer der folgenden Punkte:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Vorgeschichte eines dokumentierten Myokardinfarkts, einer Angina pectoris, einer symptomatischen Perikarditis oder einer koronaren Bypass-Operation innerhalb von 6 Monaten vor Studienbeginn. • Nachgewiesene Kardiomyopathie. • Linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 50 %, bestimmt durch Multiple Gated Acquisition-Scan oder Echokardiogramm (Test nicht obligatorisch). • Long-QT-Syndrom oder idiopathischer plötzlicher Herztod in der Familienanamnese oder kongenitales Long-QT-Syndrom oder eines der folgenden Merkmale: <ul style="list-style-type: none"> • Risikofaktoren für Torsades-de-Pointes einschließlich unkorrigierter Hypokalzämie, Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie, Herzinsuffizienz in der Anamnese oder eine klinisch signifikante/symptomatische Bradykardie in der Anamnese • Begleitmedikation(en) mit bekanntem Risiko für eine Verlängerung des QT-Intervalls und/oder Medikamente, die bekanntermaßen Torsades-de-Pointes verursachen können und die nicht abgesetzt oder durch sichere Alternativmedikamente ersetzt werden können (z. B. innerhalb von 5 Halbwertszeiten oder 7 Tagen vor Beginn der Studienbehandlung). • Das QTcF-Intervall kann nicht bestimmt werden. • Klinisch signifikante Herzrhythmusstörungen (z. B. ventrikuläre Tachykardie), kompletter Linksschenkelblock, hochgradiger AV-Block (z. B. bifaszikulärer Block, Mobitz Typ II und AV-Block 3. Grades). • Unkontrollierte arterielle Hypertonie mit systolischem Blutdruck > 160 mmHg. <p>13. Die Patientin/der Patient erhält derzeit eine der folgenden Substanzen oder hat diese innerhalb von 7 Tagen vor der Randomisierung erhalten:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Begleitmedikationen, pflanzliche Nahrungsergänzungsmittel und/oder Früchte (z. B. Grapefruit, Pampelmuse, Sternfrucht, Sevilla-Orangen) und deren Säfte, die als starke Inhibitoren oder Induktoren von CYP3A4/5 bekannt sind. • Medikamente, die ein enges therapeutisches Fenster haben und vorwiegend über CYP3A4/5 verstoffwechselt werden. <p>14. Die Patientin/der Patient erhält derzeit systemische Kortikosteroide oder hat diese ≤ 2 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung erhalten, oder hat sich von den Nebenwirkungen einer solchen Behandlung noch nicht vollständig erholt. Hinweis: Die folgenden Anwendungen von Kortikosteroiden sind zulässig: eine kurze Dauer (< 5 Tage) bei systemischen Kortikosteroiden; eine beliebige Dauer bei topischen Anwendungen (z. B. bei Hautausschlag), Inhalationssprays (z. B. bei obstruktiven Atemwegserkrankungen), Augentropfen oder lokale Injektionen (z. B. intraartikulär).</p> <p>15. Die Patientin/der Patient hat eine Beeinträchtigung der Magen-Darm-Funktion oder eine gastrointestinale Erkrankung, die die Absorption der oralen Studienbehandlungen erheblich beeinträchtigen kann (z. B. unkontrollierte ulzerative Erkrankungen, unkontrollierte Übelkeit, Erbrechen oder Durchfall, Malabsorptionssyndrom oder Dünndarmresektion).</p> <p>16. Die Patientin/der Patient leidet an einer anderen schweren und/oder unkontrollierten Erkrankung, die nach Einschätzung des Prüfers zu inakzeptablen Sicherheitsrisiken führen, die Teilnahme an der klinischen Prüfung kontraindizieren oder die Einhaltung des Prüfplans beeinträchtigen würden (z. B. chronische Pankreatitis; chronische aktive Hepatitis; Leberzirrhose oder eine andere schwere Lebererkrankung; aktive unbehandelte oder unkontrollierte Pilz-, Bakterien- oder Virusinfektionen; aktive Infektionen, die eine systemische antibakterielle Therapie erfordern; usw.) oder die Lebenserwartung auf ≤ 5 Jahre begrenzen.</p> <p>17. Teilnahme an anderen Studien mit Prüfpräparaten innerhalb von 30 Tagen vor der Randomisierung oder innerhalb von 5 Halbwertszeiten des/r Prüfpräparats/e (je nachdem, welcher Zeitraum länger ist) oder Teilnahme an einer anderen Art von medizinischer Forschung, die als wissenschaftlich oder medizinisch nicht mit dieser Studie vereinbar angesehen wird.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Wenn die Patientin an einer anderen Studie teilnimmt oder teilnehmen wird, die kein Prüfpräparat beinhaltet, ist die Zustimmung des klinischen Monitors erforderlich, um die Teilnahmeberechtigung festzustellen.</p> <p>18. Schwangere oder stillende (laktierende) Frauen oder Frauen, die planen, während der Studie schwanger zu werden oder während der Studie zu stillen.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>393 Studienzentren in 20 Ländern</p> <p>Länder und Anzahl der Zentren:</p> <p>Argentinien (8), Australien (24), Belgien (13), Brasilien (18), China (15), Deutschland (29), Frankreich (32), Irland (8), Italien (12), Kanada (23), Österreich (5), Polen (13), Rumänien (5), Russland (22), Spanien (47), Südkorea (17), Taiwan (9), Ungarn (11), USA (72), Vereinigtes Königreich (10)</p>
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p><u>Interventionsarm: Ribociclib + ET</u></p> <p>Ribociclib 400 mg (2 x 200 mg Tabletten zum Einnehmen) einmal täglich an den Tagen 1 bis 21 eines 28-Tage-Zyklus, gefolgt von 7 Tagen ohne Ribociclib (Tage 22 bis 28).</p> <p>ET bestehend aus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für postmenopausale Frauen: Letrozol (2,5 mg, oral, täglich kontinuierlich) oder Anastrozol (1 mg, oral, täglich kontinuierlich). • Für prämenopausale Frauen und Männer <ul style="list-style-type: none"> • Letrozol (2,5 mg, oral, täglich kontinuierlich) oder Anastrozol (1 mg, oral, täglich kontinuierlich) kombiniert mit • Goserelin (3,6 mg, subkutan, einmal alle vier Wochen an Tag 1 ± 3 des 28-Tage-Zyklus). <p><u>Vergleichsarm: ET</u></p> <p>ET (wie in der Versuchsgruppe) bestehend aus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für postmenopausale Frauen: Letrozol (2,5 mg, oral, täglich kontinuierlich) oder Anastrozol (1 mg, oral, täglich kontinuierlich). • Für prämenopausale Frauen und Männer <ul style="list-style-type: none"> • Letrozol (2,5 mg, oral, täglich kontinuierlich) oder Anastrozol (1 mg, oral, täglich kontinuierlich) kombiniert mit • Goserelin (3,6 mg, subkutan, einmal alle vier Wochen an Tag 1 ± 3 des 28-Tage-Zyklus). <p>Ribociclib sollte zusammen mit der ET mit einem großen Glas Wasser (~250 ml) jeden Tag zur gleichen Zeit eingenommen werden. Die Patientinnen können selbst entscheiden, ob sie die</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Einnahme am Morgen oder am frühen Nachmittag bevorzugen, aber die Einnahme sollte zu einem einheitlichen Zeitpunkt erfolgen. Von einer Einnahme am Abend wird dringend abgeraten. Die Einnahme kann unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen. Die Tabletten sollten im Ganzen geschluckt werden und nicht zerkaut oder zerdrückt werden.</p> <p>Tritt während der Behandlung Erbrechen auf, darf die Patientin vor der nächsten geplanten Einnahme keine zusätzliche Dosis erhalten. Das Auftreten und die Häufigkeit von Erbrechen während eines Behandlungszyklus müssen im Abschnitt für unerwünschte Wirkungen des Prüfbogens vermerkt werden.</p> <p>Jede verpasste Dosis (die nicht innerhalb von 6 Stunden nach dem vorgesehenen Zeitpunkt eingenommen wurde) sollte ausgelassen werden und sollte nicht an einem anderen Tag ersetzt oder nachgeholt werden.</p> <p>Die Patientinnen müssen den Verzehr von Grapefruits, Grapefruit-Hybriden, Pampelmusen, Sternfrüchten, Sevilla-Orangen oder Produkten, die deren Saft enthalten, während der Behandlung mit Ribociclib und vor der ersten Einnahme vermeiden. Diese Lebensmittel sind als CYP3A4-Inhibitoren bekannt und können die Exposition gegenüber Ribociclib erhöhen (Anmerkung: Orangen und Orangensaft sind erlaubt).</p> <p>Pflanzliche Präparate oder Nahrungsergänzungsmittel, die als starke Inhibitoren oder Induktoren von CYP3A4/5 bekannt sind oder bei denen ein Risiko für eine QT-Verlängerung bekannt ist, sind nicht zulässig. Multivitamine sind erlaubt.</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p><u>Primäres Studienziel</u></p> <p>Vergleich des invasiv-krankheitsfreien Überlebens (invasive disease-free survival, iDFS) für Ribociclib + ET gegenüber ET bei Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem frühem Brustkrebs</p> <ul style="list-style-type: none"> • iDFS unter Verwendung der Standardized Definitions for Efficacy Endpoints (STEEP)-Kriterien, bewertet durch den Prüfer <p><u>Sekundäre Studienziele</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bewertung der beiden Behandlungsarme im Hinblick auf das rezidivfreie Überleben (Recurrence-free survival, RFS) <ul style="list-style-type: none"> • RFS nach STEEP-Kriterien 2. Bewertung der beiden Behandlungsarme im Hinblick auf das fernmetastasenfreie Überleben (Distant disease-free survival, DDFS) <ul style="list-style-type: none"> • DDFS nach STEEP-Kriterien 3. Bewertung der beiden Behandlungsarme im Hinblick auf das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • OS definiert als Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum Tod aufgrund jedweder Ursache <ol style="list-style-type: none"> 4. Bewertung der patientenberichteten Ergebnisse (PRO) zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (QoL) in den beiden Behandlungsarmen <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in der Subskala für körperliche Funktionsfähigkeit und der globalen Bewertung des Gesundheitszustands/der Lebensqualität anhand der EORTC QLQ-C30-Skala 5. Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit des Behandlungsschemas <ul style="list-style-type: none"> • Häufigkeit und Schweregrad von unerwünschten Ereignissen (UE), Anomalien der Laborwerte und im Elektrokardiogramm (EKG) 6. Charakterisierung der Pharmakokinetik von Ribociclib in Kombination mit Aromatasehemmern (und ggf. Goserelin) <ul style="list-style-type: none"> • Pharmakokinetik-Parameter wie die Talspiegel und andere anwendbare Parameter für Ribociclib <p><u>Weitere Studienziele</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Untersuchung der beiden Behandlungsarme im Hinblick auf das lokoregionale rezidivfreie Überleben (Loco-regional recurrence-free survival, LRRFS) <ul style="list-style-type: none"> • LRRFS definiert als Zeit vom Datum der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines lokal invasiven Brustrezidivs, eines regional invasiven Rezidivs oder eines Todes aufgrund jedweder Ursache 2. Erforschung des Einsatzes einer anschließenden antineoplastischen Therapie <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz einer nachfolgenden antineoplastischen Therapie und Zeit bis zur ersten nachfolgenden antineoplastischen Therapie 3. Untersuchung der Nutzung von Ressourcen im Gesundheitswesen <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Patientinnen, die ins Krankenhaus eingewiesen wurden; Gesamtzahl und Dauer der Krankenhausaufenthalte; Anzahl der Patientinnen, die die Notaufnahme aufgesucht haben, und zusätzliche Krankenhausbesuche

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>4. Untersuchung prognostischer und prädiktiver Biomarker für die Behandlung mit Ribociclib und ET</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Expression und der Veränderungen von Genen, die mit den CDK- und ER-Signalwegen zusammenhängen (aber nicht darauf beschränkt sind), in Tumoren bei Baseline sowie zirkulierender Tumor-DNA- und RNA-Proben sowie deren Korrelation mit Wirksamkeitsendpunkten. Die Expression von Markern wie Ki67 kann immunhistochemisch bewertet werden. <p>5. Erforschung möglicher molekularer Resistenz-Mechanismen gegen die Behandlung mit Ribociclib und ET</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Genexpression und Veränderungen in Tumorbiopsien und ctDNA/ctRNA, die zu Studienbeginn und zum Zeitpunkt des Wiederauftretens der Erkrankung gesammelt wurden <p>6. Untersuchung der Rolle von ctDNA/ctRNA hinsichtlich ihrer Eignung zur Überwachung und Vorhersage des Wiederauftretens der Erkrankung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Genexpression und der Veränderungen in der ctDNA/ctRNA, die seriell zu Beginn und während der Studienteilnahme gesammelt wurden
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Fallzahl wurde für den primären Endpunkts iDFS berechnet. Es wurde erwartet, dass etwa 40 % der Patientinnen im anatomischen Stadium II und 60 % im anatomischen Stadium III in die Studie aufgenommen werden. Die 5-Jahres-iDFS-Rate wurde mit etwa 79 % (basierend auf Daten aus einer retrospektiven Studie zur Bewertung des prognostischen Effekts von Ki67 und anderen Krankheitsmerkmalen bei HR-positivem, HER2-negativem frühem Brustkrebs) für die Patientinnen im anatomischen Stadium II (mit Ausnahme von Patientinnen mit niedrigem Risiko) bzw. 72 % (basierend auf Daten für Patientinnen mit ≥ 4 Lymphknoten, die in der Metaanalyse der Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group mit Aromatasehemmern behandelt wurden) für die Patientinnen im anatomischen Stadium III angenommen. Auf der Grundlage dieser Annahmen und der erwarteten Verteilung der Patientinnen auf die anatomischen Stadien wurde erwartet, dass das 5-Jahres-iDFS der Kontrollgruppe insgesamt bei etwa</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>74,8 % liegt. Es wurde erwartet, dass die Behandlung mit Ribociclib zusätzlich zur Standard-ET zu einer 27%-igen Verringerung der Hazard Rate für iDFS führt, d. h. zu einem erwarteten Hazard-Ratio von 0,73.</p> <p>500 iDFS-Ereignisse (events) ergaben eine Power von etwa 93 % bzw. 85 %, wenn das Gesamt-Hazard-Ratio 0,73 bzw. 0,76 beträgt. Bei dieser Berechnung wurden die nachfolgenden Punkte vorausgesetzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analyse durch einen einseitigen Log-Rank-Test mit einem Signifikanzniveau von insgesamt 2,5 % • Randomisierung der Patientinnen im Verhältnis 1:1 auf die beiden Behandlungsarme • vierstufiges gruppensequenzielles Design mit einer Lan-DeMets (O'Brien-Fleming) Alpha Spending Function und einer Lan-DeMets (O'Brien-Fleming) Beta Spending Function zur Definition einer nicht bindenden Futility-Regel bei den Interimsanalysen, unter Verwendung einer Informationsfraktion von 40 % für die erste Interimsanalyse (nur Futility) und einer Informationsfraktion von 70 % bzw. 85 % für die zweite und dritte Interimsanalyse (nur Wirksamkeit). <p>Unter der Annahme, dass die Rekrutierung ab Q3-2020 mit einer Rate von ca. 170 Patienten pro Monat fortgesetzt wird und die Dropout-Rate zum Zeitpunkt der endgültigen iDFS-Analyse 15 % beträgt (d. h. die Dropout-Hazard-Rate= 0,00629 pro Monat), mussten insgesamt 5.000 Patientinnen randomisiert werden, um die angestrebten 500 iDFS-Ereignisse etwa 44 Monate nach dem Randomisierungsdatum der ersten Patientin zu beobachten.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Es waren drei Interimsanalysen geplant: jeweils nach Dokumentation von ungefähr 200, 350 und 425 der in etwa angestrebten 500 iDFS-Ereignisse (d. h. bei ca. 40 %, 70 % bzw. 85 %). Anhand der ersten Interimsanalyse sollte überprüft werden, ob die Studie ggf. wegen mangelnder Wirksamkeit vorzeitig abgebrochen werden muss (Futility). Es war nicht beabsichtigt, zum Zeitpunkt der ersten Interimsanalyse eine Analyse zur Feststellung einer überlegenen Wirksamkeit durchzuführen. Die zweite und dritte Interimsanalyse dienen der Feststellung einer Überlegenheit. Die zweite Interimsanalyse wurde erst durchgeführt, nachdem alle Patientinnen randomisiert wurden und (sofern sie nicht vorzeitig aus der Studie ausgeschieden sind) mindestens eine nach Baseline durchgeführte Untersuchung hinsichtlich eines Rezidivs stattfand.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Zuteilung erfolgte mit Hilfe eines Interactive Web Response System (IWRS) gemäß den Anweisungen im Benutzerhandbuch.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung konnte erfolgen, sobald alle Screening-Untersuchungen durchgeführt wurden (im entsprechenden Zeitfenster) und der Prüfarzt die Eignung bestätigt hatte. Die Patientinnen wurden im Verhältnis 1:1 einem der beiden Behandlungsarme zugewiesen. Die Randomisierung wurde anhand der nachstehenden Faktoren stratifiziert: Menopausenstatus (prämenopausale Frauen und Männer vs. postmenopausale Frauen), anatomische Stadieneinteilung gemäß AJCC 8th Edition (Stadium II vs. III), vorherige (neo)adjuvante Chemotherapie (ja vs. nein) und geographische Region (Nordamerika/ Westeuropa/ Ozeanien vs. restliche Welt).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierungsnummern wurden nach dem folgenden Verfahren generiert, um sicherzustellen, dass die Behandlungszuweisung unverzerrt blieb: Eine randomisierte Patientenliste wurde vom IRT-Anbieter mithilfe eines validierten Systems erstellt (Interactive Web Response System, IWRS), dass die zufällige Zuordnung von Patientennummern zu Randomisierungsnummern automatisierte. Diese Randomisierungsnummern waren mit den verschiedenen Behandlungsarmen verknüpft, die ihrerseits mit Nummern verknüpft waren.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Der Prüfarzt oder sein Vertreter kontaktierte das IRT, nachdem er bestätigt hatte, dass die Patientin alle Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt. Das IRT wies der Patientin eine Randomisierungsnummer zu, die dazu diente, sie einem Behandlungsarm zuzuordnen.
11	Verblindung	Nicht zutreffend, da Open-Label-Studie
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die	Nicht zutreffend

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Es wurden folgende relevante Analysegruppen festgelegt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>FAS (Full Analysis Set)</u> Betrachtet werden alle Patientinnen, denen durch Randomisierung eine Studienmedikation zugewiesen wurde. Gemäß dem Intent-to-treat-Prinzip werden die Patientinnen in dem Behandlungsarm, dem sie nach dem Zufallsprinzip zugewiesen wurden, und in den Strata, denen sie während des Randomisierungsverfahrens zugeordnet wurden, analysiert. 2. <u>SAF (Safety Set)</u> Das Safety Set umfasst alle randomisierten Patientinnen, die eine Studienbehandlung erhalten haben (d. h. mindestens eine Dosis Ribociclib oder ET). Die Patientinnen werden entsprechend der tatsächlich erhaltenen Studienbehandlung analysiert. 3. <u>PPS (Per-Protocol Set)</u> Das Per-Protocol Set besteht aus einer Teilmenge der Patientinnen im FAS, die die Anforderungen des Prüfplans erfüllen. Alle Protokollabweichungen oder Bedingungen, die zum Ausschluss aus dem PPS führen, werden in den spezifischen Studiendokumenten ausführlich beschrieben. Sensitivitätsanalysen des primären Endpunkts der iDFS können unter Verwendung von Daten aus der PPS durchgeführt werden, wenn sich das FAS und das PPS unterscheiden und wenn die primäre Analyse signifikant ist. 4. <u>PAS (Pharmacokinetics Analysis Set)</u> Das Pharmakokinetik-Analyse-Set besteht aus allen Patientinnen, die mindestens eine Dosis Ribociclib erhalten haben und für die mindestens eine auswertbare Konzentrationsmessung nach Einnahme vorliegt. <p>Statistische Methoden zur Bewertung relevanter Zielkriterien:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>1. <u>Primäres Studienziel (Wirksamkeit): iDFS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • basierend auf FAS (entsprechend dem Behandlungsarm und der Strata, die bei der Randomisierung zugewiesen wurden) • Schätzung der Verteilung des iDFS unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode • Vergleich des iDFS zwischen den beiden Behandlungsarmen anhand eines stratifizierten Log-Rank-Tests mit einem einseitigen globalen Signifikanzniveau von 2,5 % auf Grundlage der bei der Randomisierung zugewiesenen Strata. • Das Hazard Ratio für das iDFS wird zusammen mit seinem zweiseitigen 95%-Konfidenzintervall anhand eines stratifizierten Cox-Modells berechnet, das auf den bei der Randomisierung zugewiesenen Strata basiert. • Wenn die primäre Wirksamkeitsanalyse statistisch signifikant ist, werden etwa zwei Jahre nach der primären iDFS-Analyse und am Ende der Studie zusätzliche deskriptive Analysen des iDFS durchgeführt. <p>2. <u>Sekundäre Studienziele (Wirksamkeit): RFS, DDFS, OS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • basierend auf FAS (entsprechend dem Behandlungsarm und der Strata, die bei der Randomisierung zugewiesen wurden) • Schätzung der Verteilung des jeweiligen sekundären Ziels unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode • Vergleich des sekundären Studienziels zwischen den beiden Behandlungsarmen anhand eines stratifizierten Log-Rank-Tests mit einem einseitigen Signifikanzniveau von 2,5 % auf Grundlage der bei der Randomisierung zugewiesenen Strata. • Das Hazard Ratio für das jeweilige Studienziel wird zusammen mit seinem zweiseitigen 95%-Konfidenzintervall anhand eines stratifizierten Cox-Modells berechnet, das auf den bei der Randomisierung zugewiesenen Strata basiert. • Für die sekundären Endpunkte findet keine Korrektur des Signifikanzniveaus aufgrund der Interimsanalysen statt. <p>3. <u>Patientenberichtete Endpunkte (PRO)</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • basierend auf FAS • Deskriptive Statistik zur Bewertung der PRO-Werte und der absoluten Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei jeder geplanten Erhebung • Alle bis zur Bestätigung des ersten Rezidivs erhobenen Daten (einschließlich der Bewertung bei Bestätigung des ersten Rezidivs) werden in die Analyse einbezogen. • Für jede Subskala wird die Änderung gegenüber dem Baseline-Wert mit einem gemischten Modell für Messwiederholungen (Mixed model for repeated measures, MMRM) analysiert, um den Behandlungseffekt im Zeitverlauf zu bewerten. Die Differenzen der adjustierten mittlere Veränderungen zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe sowie die entsprechenden 2-seitigen 95%-Konfidenzintervalle zu ausgewählten Zeitpunkten werden dargestellt. <p>4. <u>Sicherheit und Verträglichkeit des Behandlungsschemas</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Basierend auf SAF • Deskriptive Statistik <p>5. <u>Charakterisierung der Pharmakokinetik von Ribociclib in Kombination mit NSAI (und ggf. Goserelin)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Basierend auf PAS • Deskriptive Statistik
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen</p> <p><u>Wirksamkeit</u></p> <p>Der primäre Wirksamkeitsendpunkt iDFS wird in den folgenden Subgruppen analysiert, um die Homogenität des Behandlungseffekts zu untersuchen, sofern die primäre Wirksamkeitsanalyse auf der Grundlage des FAS statistisch signifikant ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stratifikationsfaktor(en) (basierend auf dem eCRF) • Anatomische Stadien IIA, IIB, IIIA, IIIB und IIIC (abgeleitet aus eCRF-Daten) • Geschlecht (Frauen vs. Männer) • Vorherige adjuvante Chemotherapie (ja vs. nein) • Vorherige neoadjuvante Chemotherapie (ja vs. nein) • Vorherige endokrine Therapie (ja vs. nein) • Vorherige Mastektomie (ja vs. nein) • Abstammung (asiatisch vs. nicht-asiatisch)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Region (Europa, Nordamerika/Australien, Asien, Lateinamerika) • Alterskategorie 1 (< 45 vs. 45-54 vs. 55-64 vs. ≥ 65) • Alterskategorie 2 (< Median vs. ≥ Median) • Art des bei Randomisierung verabreichten nichtsteroidalen Aromatasehemmers (NSAI) (Letrozol vs. Anastrozol) • Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus (ER+PR+ vs. ER-PR+ vs. ER+PR-) • Nodalstatus (N0 vs. N1-N3) • Tumorkategorie (T0 vs. T1-T3 vs. >T3) • Histologischer Differenzierungsgrad zum Zeitpunkt der Operation (Grad 1 vs. Grad 2 vs. Grad 3) • Ki67-Status aus dem Operationspräparat (≤ 20% vs. > 20%; bei fehlendem Ki67-Status im Operationspräparat, wird der Ki67-Status zum Zeitpunkt der Erstdiagnose berücksichtigt) • Histologischer Subtyp (duktal vs. lobulär vs. andere) • BMI beim Screening (≥ 25 vs. < 25) <p>Für jede der Untergruppen werden die folgenden Analysen durchgeführt, sofern die Anzahl der Ereignisse innerhalb der einzelnen Subgruppen ausreichend ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kaplan-Meier-Schätzungen der Überlebensverteilung von iDFS • Hazard Ratio mit 95%-Konfidenzintervall unter Verwendung eines unstratifizierten Cox Proportional Hazards Modells <p>Ziel der Subgruppenanalyse zur Wirksamkeit ist der Nachweis der Homogenität des Behandlungseffekts in den oben genannten Subgruppen. Zur grafischen Darstellung der Schätzungen des Behandlungseffekts in den verschiedenen Subgruppen wird ein Forest Plot (einschließlich Stichprobengröße/Anzahl der Ereignisse und HR mit 95%-Konfidenzintervall) erstellt. Für die Subgruppen wird keine inferentielle Statistik (p-Werte) erstellt.</p> <p>Zusätzlich werden stratifizierte multivariate Cox-Modelle angepasst unter Berücksichtigung des Behandlungsarms und der Stratifizierungsfaktoren gemäß eCRF, einschließlich der Treatment-by-factor-Interaction, um die Beziehung zwischen jedem Faktor und der Behandlung zu untersuchen, und es werden nominale p-Werte zur Bewertung dieser Interaktionen verwendet.</p> <p><u>Sicherheit und Verträglichkeit</u></p> <p>Für die Subgruppenanalysen zur Sicherheit und Verträglichkeit wird die gleiche Methode wie für die Analyse des FAS verwendet. Die wichtigsten Analysen der Sicherheit</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(Todesfälle, SUEs, AESIs) werden für das Safety Set in den folgenden Subgruppen wiederholt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alterskategorie 1 (< 45 vs. 45-54 vs. 55-64 vs. ≥ 65) • Geschlecht und Menopausenstatus (prämenopausale Frauen vs. postmenopausale Frauen vs. Männer) • Altersgruppe 2 (< Median vs. ≥ Median) • Abstammung (asiatisch vs. nicht-asiatisch) • Geografische Region (Europa, Nordamerika/Australien, Asien, Lateinamerika) • Vorherige Strahlentherapie (ja vs. nein) • Vorherige neoadjuvante/adjuvante Chemotherapie (ja vs. nein) • Art der NSAI (Letrozol vs. Anastrozol) <p>Ziel der Durchführung dieser Subgruppenanalysen ist es, potenzielle Sicherheitsprobleme zu ermitteln, die möglicherweise auf eine Subgruppe von Patientinnen beschränkt sind oder die häufiger bei einer Subgruppe von Patientinnen beobachtet werden.</p> <p>Zusammenfassende Tabellen werden nur erstellt, wenn mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe vorhanden sind.</p> <p>Die wichtigsten Sicherheitsanalysen umfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse (UE), unabhängig von der Kausalität, nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) • Schwerwiegende UE, unabhängig von der Kausalität, aufgeschlüsselt nach SOC und PT • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI), unabhängig von der Kausalität, aufgeschlüsselt nach Gruppierung, PT, maximalem Grad und Behandlung • Tod, nach SOC und PT <p>Sensitivitätsanalysen</p> <p><u>iDFS</u></p> <p>Bei Sensitivitätsanalysen, die im FAS durchgeführt werden, werden die Hazard Ratio und das 95%-Konfidenzintervall für das iDFS aus nachfolgenden Modellen berechnet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unstratifiziertes Cox-Modell • Stratifiziertes und für Kovariablen adjustiertes Cox-Modell; die einzubeziehenden Kovariablen werden im SAP detailliert aufgeführt. <p>Das iDFS wird auch auf der Grundlage des PPS analysiert, wobei dieselben Analysekonventionen wie bei der primären Wirksamkeitsanalyse angewandt werden, sofern sich das FAS und das PPS unterscheiden und sofern die primäre Analyse signifikant ist.</p>
Resultate		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Anzahl der randomisierten Patientinnen - Ribociclib + ET: N = 2549 - ET: N = 2552 b) Anzahl der behandelten Patientinnen - Ribociclib + ET: N = 2526 - ET: N = 2441 c) Anzahl der in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigten Patientinnen - Ribociclib + ET: N = 2549 - ET: N = 2552
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die erste Patientin wurde am 07.12.2018 in die Studie aufgenommen (first patient first visit). Die Rekrutierung ist abgeschlossen. Die Studie läuft bis voraussichtlich Quartal 2/2026.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist laufend.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

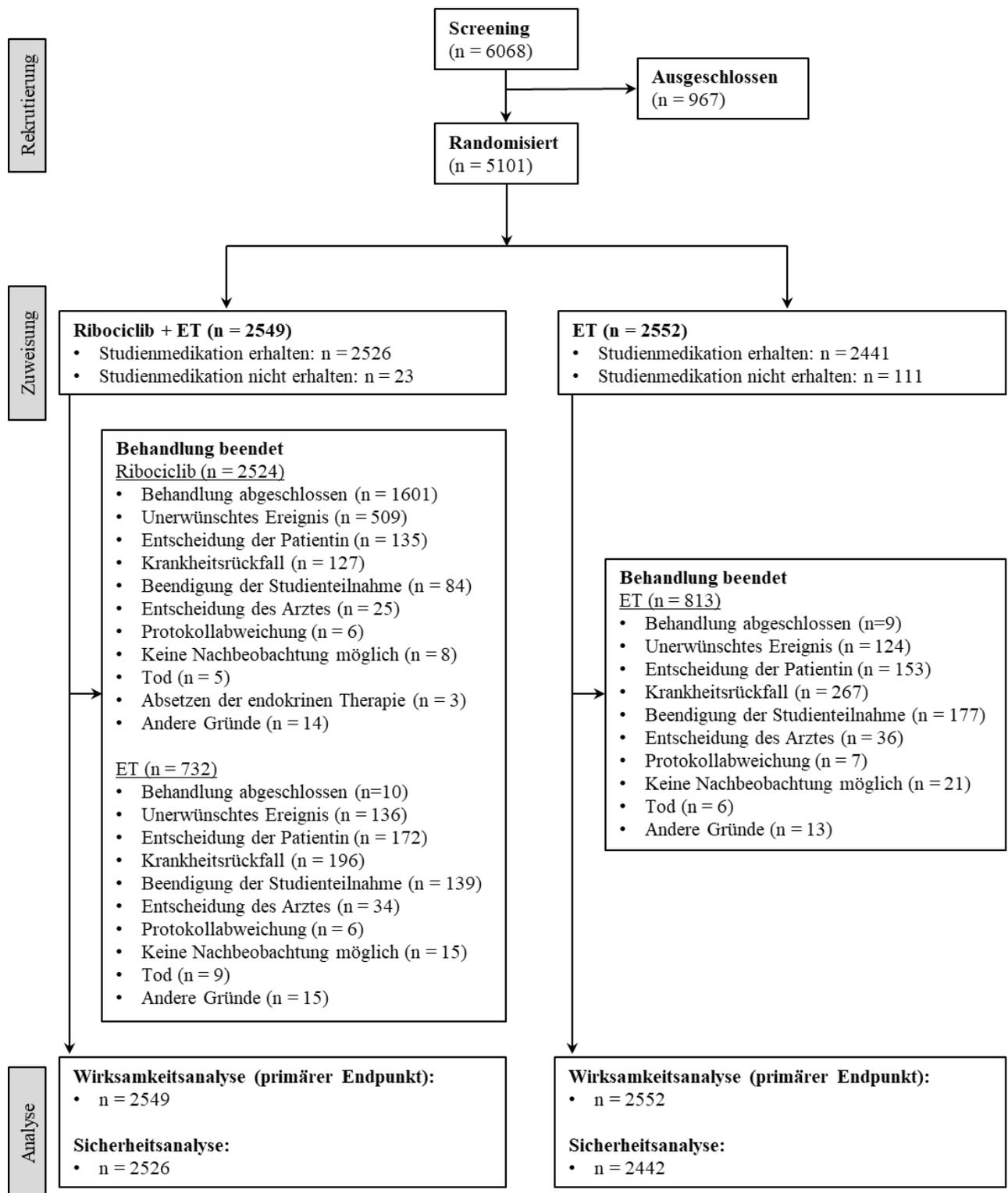


Abbildung 287: Patientenfluss in der Studie NATALEE

Abkürzungen: ET: Endokrine Therapie; n: Anzahl der Patientinnen

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-137 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NATALEE

Studie: NATALEE

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht NATALEE [83]	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Da es sich um eine offene Studie handelt, waren die Patientinnen nicht verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Da es sich um eine offene Studie handelt, waren die behandelnden Personen nicht verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte offene Phase-III-Studie, die in Übereinstimmung mit den Leitlinien nach ICH GCP und der Deklaration von Helsinki durchgeführt wurde. Die Patientinnen und die behandelnden Personen waren nicht verblindet. Dies wird bei der Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene berücksichtigt. Die Randomisierung wurde adäquat durchgeführt und die Gruppenzuteilung erfolgte zufällig durch ein unabhängiges

Datenmanagementunternehmen. Es gab weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Daher wird das Verzerrungspotenzial der Studie NATALEE auf Studienebene insgesamt als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich der Ergebnisse dieses Endpunkts auch bei einem offenen Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung durch den Arzt nicht zu erwarten ist. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Es lagen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Gesamtüberleben als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Invasiv-krankheitsfreies Überleben (Invasive disease-free survival, iDFS)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt iDFS wird als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich der Ergebnisse dieses Endpunkts auch bei einem offenen Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung durch den Arzt nicht zu erwarten ist (objektive Bestätigung durch eine histologische oder zytologische Untersuchung). Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Es lagen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts iDFS als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Fernmetastasenfreies Überleben (Distant disease-free survival, DDFS)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt DDFS wird als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich der Ergebnisse dieses Endpunkts auch bei einem offenen Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung durch den Arzt nicht zu erwarten ist. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Es lagen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts DDFS als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber (Patientin, patientenberichteter Endpunkt) waren nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wird als hoch eingestuft, da der Endpunkterheber (Patientin, da patientenberichteter Endpunkt) nicht verblindet war und die Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts bei einem offenen Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung durch den Endpunkterheber nicht ausgeschlossen werden kann. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Es lagen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) als hoch eingestuft.

Endpunkt: Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber (Patientin, patientenberichteter Endpunkt) waren nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wird als hoch eingestuft, da der Endpunkterheber (Patientin, da patientenberichteter Endpunkt) nicht verblindet war und die Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts bei einem offenen Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung durch den Endpunkterheber nicht ausgeschlossen werden kann. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Es lagen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-BR23) als hoch eingestuft.

Endpunkt: Krankheitssymptomatik (HADS)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber (Patientin, patientenberichteter Endpunkt) waren nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wird als hoch eingestuft, da der Endpunkterheber (Patientin, da patientenberichteter Endpunkt) nicht verblindet war und die Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts bei einem offenen Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung durch den Endpunkterheber nicht ausgeschlossen werden kann. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Es lagen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Krankheitssymptomatik (HADS) als hoch eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitszustand (Visuelle Analogskala (VAS) des European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version (EQ-5D-5L))**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber (Patientin, patientenberichteter Endpunkt) waren nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wird als hoch eingestuft, da der Endpunkterheber (Patientin, da patientenberichteter Endpunkt) nicht verblindet war und die Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts bei einem offenen Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung durch den Endpunkterheber nicht ausgeschlossen werden kann. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Es lagen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Gesundheitszustand (EQ 5D 5L-VAS) als hoch eingestuft.

Endpunkt: Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber (Patientin, patientenberichteter Endpunkt) waren nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wird als hoch eingestuft, da der Endpunkterheber (Patientin, da patientenberichteter Endpunkt) nicht verblindet war und die Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts bei einem offenen Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung durch den Endpunkterheber nicht ausgeschlossen werden kann. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Es lagen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) als hoch eingestuft.

Endpunkt: Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber (Patientin, patientenberichteter Endpunkt) waren nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wird als hoch eingestuft, da der Endpunkterheber (Patientin, da patientenberichteter Endpunkt) nicht verblindet war und die Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts bei einem offenen Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung durch den Endpunkterheber nicht ausgeschlossen werden kann. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Es lagen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23) als hoch eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wird im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung in verschiedenen Operationalisierungen untersucht:

- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
- Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE \geq Grad 3)
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt haben
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)

Grundsätzlich ist das Verzerrungspotenzial für unterschiedliche Operationalisierungen differenziert zu betrachten, da potenziell unterschiedliche Aspekte die Erhebung und Auswertung beeinflussen können. Grundsätzlich liegen allen genannten Ereignissen die Erhebungen innerhalb der Studie und entsprechende Kodierung nach MedDRA zugrunde. Aspekte, die für einzelne Operationalisierungen unterschiedlich bewertet werden, werden entsprechend angeführt.

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich der Ergebnisse dieses Endpunkts auch bei einem offenen Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung durch den Arzt nicht zu erwarten ist. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Es lagen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse als niedrig eingestuft.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

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

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
