

Evidenzaufbereitung der AMNOG-Daten zu Ribociclib beim frühen Mammakarzinom

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Mammakarzinom, Version 5
Auftrag Nr. 24-05-001

Evidenzbericht des OL-Office

Inhalt

1	Hintergrund.....	3
2	Methodisches Vorgehen	4
2.1	Definition der PICO-Kriterien.....	4
2.2	Identifikation relevanter AMNOG-Verfahren und Datenextraktion.....	4
2.3	Bewertung der Gesamtqualität der Evidenz	4
3	Ergebnisse	6
3.1	Ribociclib + endokrine Standardtherapie versus endokrine Standardtherapie zur adjuvanten Behandlung des HR-positiven/HER2-negativen frühen Mammakarzinoms mit hohem Rückfallrisiko	6
3.1.1	Zusammenfassung der Bewertung.....	6
3.1.2	Evidenztabellen	9
3.1.3	G-BA-Beschluss zum Zusatznutzen	23
4	Tabellenverzeichnis	25

1 Hintergrund

Für einzelne Fragestellungen zur systemischen Therapie des frühen Mammakarzinoms sollte für die Evidenzbasierung der Leitlinienempfehlungen die Evidenz aus den AMNOG (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz)-Verfahren des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) herangezogen werden.

Im Rahmen von AMNOG-Verfahren werden neue Arzneimittel einer frühen Nutzenbewertung unterzogen und der Zusatznutzen des neuen Medikamentes gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt. Mit den Beschlussdokumenten des G-BA und der Nutzenbewertung des IQWiG stehen Dokumente mit bewerteten Studiendaten zu definierten AMNOG-PICO-Fragestellungen zur Verfügung. Das OL-Office wurde mit der Evidenzaufbereitung der AMNOG-Daten für definierte PICO-Fragestellungen der Leitlinie beauftragt.

In diesem Dokument ist die Evidenzaufbereitung für die Fragestellung der adjuvanten Therapie mit Ribociclib bei Patientinnen mit einem Hormonrezeptor (HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor-2 (HER2)-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko dargelegt.

2 Methodisches Vorgehen

Basierend auf der PICO-Fragestellung erfolgte durch das OL-Office die Auswahl und Extraktion der AMNOG-Daten. Die Ergebnisse wurden einer GRADE-Bewertung unterzogen. Als Datenquellen für die Evidenzaufbereitungen wurden die IQWiG-Nutzenbewertung bzw. das G-BA-Beschlussdokument zum Zusatznutzen sowie der Studienregistereintrag der bewertungsrelevanten Studie herangezogen.

2.1 Definition der PICO-Kriterien

Tabelle 1: PICO-Fragestellung zu Ribociclib bei HR-positiven/HER2-negativen frühen Mammakarzinom und hohem Rückfallrisiko

PICO	
P	Patientinnen und Patienten mit HR+/HER2- -Mammakarzinom und hohem Rückfallrisiko (Stadium III, Stadium IIB, Stadium IIA mit N1 und Stadium IIA N0 mit G3 oder G2 und Ki67 > 20% oder erhöhtem genomischen Risiko)
I	Ribociclib für 3 Jahre in Kombination mit der endokrinen Standardtherapie mit nicht-steroidalen Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol) zur adjuvanten Behandlung (zusätzlich GnRHa im Falle prämenopausal oder männlich)
C	endokrine Standardtherapie mit nicht-steroidalen Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol; zusätzlich GnRHa im Falle prämenopausal oder männlich) zur adjuvanten Behandlung
O	iDFS, dDFS, OS, QoL, Morbidität, UE

2.2 Identifikation relevanter AMNOG-Verfahren und Datenextraktion

Es erfolgte eine automatisierte Abfrage der AMNOG-Verfahren zum Mammakarzinom von der G-BA-Website (<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzen-bewertung/> Stand: 10.06.2025). Die Dokumente der identifizierten AMNOG-Verfahren (Beschluss-Dokumente, IQWiG-Nutzenbewertungen) wurden basierend auf den o.g. PICO-Kriterien auf Einschluss geprüft.

Die in den eingeschlossenen AMNOG-Beschlussdokumenten bzw. IQWiG-Nutzenbewertungen dargestellten Studienergebnisse wurden in eine Datenbank extrahiert und die extrahierten Ergebnisse von einer zweiten Person auf Richtigkeit geprüft.

2.3 Bewertung der Gesamtqualität der Evidenz

Basierend auf der Einschätzung des Verzerrungspotentials und der Ergebnissicherheit der Daten durch das IQWiG wurde eine Bewertung der Aussagesicherheit der Studienergebnisse pro Endpunkt nach den GRADE-Ansatz vorgenommen. Bei der GRADE-Bewertung wurden neben dem Verzerrungspotential mögliche

Einschränkungen aufgrund von Inkonsistenz, Indirektheit, mangelnder Präzision und Publikationsbias berücksichtigt. Bei der Einschätzung der Gesamtqualität wurde die klinische Relevanz der Effekte nicht berücksichtigt.

Symbol	Qualität der Evidenz	Beschreibung
⊕⊕⊕⊕	Hohe Qualität	Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.
⊕⊕⊕⊖	Moderate Qualität	Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist moderat: Es ist plausibel, dass der wahre Effekt in der Nähe des geschätzten Effekts liegt, jedoch bleibt ein nicht vernachlässigbares Risiko für signifikante Abweichungen bestehen.
⊕⊕⊖⊖	Geringe Qualität	Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.
⊕⊖⊖⊖	Sehr geringe Qualität	Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.
⊖⊖⊖⊖ ¹⁾	Ungeeignete Daten	Die vorliegenden Daten sind für eine Bewertung des Effektes nicht geeignet.

1) Eigene Ergänzung zum GRADE-Schema

3 Ergebnisse

Zu der definierten PICO-Fragestellung (Ribociclib beim frühen Mammakarzinom) wurde ein AMNOG-Verfahren (Nr.1157) identifiziert. In dieser Nutzenbewertung wurden drei Populationen unterschieden: prämenopausale Frauen, postmenopausale Frauen und Männer. Für Männer liegen keine Daten vor. Eine Zusammenfassung der Evidenz sowie die detaillierten Evidenztabelle und ergänzend eine Zusammenfassung des G-BA-Beschlusses zum Zusatznutzens sind nachfolgend abgebildet.

3.1 Ribociclib + endokrine Standardtherapie versus endokrine Standardtherapie zur adjuvanten Behandlung des HR-positiven/HER2-negativen frühen Mammakarzinoms mit hohem Rückfallrisiko

3.1.1 Zusammenfassung der Bewertung

Tabelle 2: Evidenzkurzprofil zu Ribociclib bei HR-positiven / HER2-negativen frühen Mammakarzinom

Zusammenfassung	
Population	Patientinnen und Patienten mit HR+/HER2- -Mammakarzinom und hohem Rückfallrisiko (Stadium III, Stadium IIB, Stadium IIA mit N1 und Stadium IIA N0 mit G3 oder G2 und Ki67 > 20% oder erhöhtem genomischen Risiko)
Intervention	Ribociclib für 3 Jahre in Kombination mit der endokrinen Standardtherapie mit nicht-steroidalen Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol; zusätzlich GnRHa im Falle prämenopausal oder männlich) zur adjuvanten Behandlung
Evidenz- grundlage	Studie NATALEE (NCT03701334, Datenschnitt 29.04.2024 [medianes Follow-up: 44 Monate]) - Erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem HR-positiven, HER2-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko ^{a)} nach vollständiger chirurgischer Resektion und mit ECOG-PS 0-1 - Vergleich: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol ^{b,c)} a) Stadium IIA, IIB und III gemäß AJCC-Klassifikation, 8. Auflage. Studienteilnehmende im Stadium IIA mussten zudem die folgenden Kriterien aufweisen: N1 bzw. N0 mit Grad 3 oder N0 mit Grad 2 und zusätzlich Ki67-Wert ≥ 20 % oder einer Hoch-Risiko-Klassifizierung gemäß der biomarkerbasierten Tests Oncotype DX, Prosigna/PAM50, MammaPrint oder EndoPredict

Zusammenfassung	
	b) Behandlungsdauer: Ribociclib 36 Mo und Anastrozol oder Letrozol 60 Mo oder bis zum Nachweis eines Rezidivs, intolerabler Toxizität, Widerruf der Einwilligung, Lost to Follow-up, Studienende oder Tod c) Prämenopausale Frauen und Männer beider Studienarme erhielten zusätzlich eine Therapie mit dem GnRH-Analogen Goserelin.
Datenquelle	Nutzenbewertungsverfahren zu Ribociclib (2025)
GRADE	Prämenopausale Frauen
⊕⊕⊕⊖	OS: statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Kontrolle (HR 0.63 [0.4; 1]; p=0.049)
⊕⊕⊕⊖	Invasiv-krankheitsfreies Überleben: statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Kontrolle (HR 0.67 [95%-KI 0.52; 0.87])
⊕⊕⊕⊖	Rezidivrate: statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Kontrollintervention (RR 0.73 [95%-KI 0.57; 0.93])
⊕⊕⊕⊖	Patientenberichtete Symptomatik: je nach (Sub-)Skala statistisch signifikanter Nachteil gegenüber Kontrolle oder kein statistisch signifikanter Unterschied; QoL: je nach Subskala statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Kontrolle oder kein statistisch signifikanter Unterschied
⊕⊕⊕⊕ - ⊕⊕⊕⊖	Gesamt-SUE, Gesamt-UE CTCAE Grad ≥ 3, Therapieabbruch aufgrund von UE: statistisch signifikante Nachteile gegenüber Kontrolle
⊕⊕⊕⊖	Spezifische UE: statistisch signifikante Nachteile gegenüber Kontrolle (u.a. schwere Neutropenie, schwere hepatobiliäre Toxizität)
GRADE	Postmenopausale Frauen
⊕⊕⊕⊖	OS: kein statistisch signifikanter Unterschied
⊕⊕⊕⊖	Invasiv-krankheitsfreies Überleben: statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Kontrolle (HR 0.75 [95%-KI 0.61; 0.92])

Zusammenfassung	
⊕⊕⊕⊖	Rezidivrate: statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Kontrolle (RR 0.81 [95%-KI 0.67; 0.98])
⊕⊕⊕⊖	Patientenberichtete Symptomatik: - im Wesentlichen keine statistisch signifikanten Unterschiede - Ausnahme: Nachteil gegenüber Kontrollintervention in den Skalen „Nebenwirkungen der systemischen Therapie“, „Übelkeit und Erbrechen“, „Verstopfung“ und Vorteil bei „Schmerzen“ bei unklarer klinischer Relevanz des Unterschiedes QoL: keine statistisch signifikanten Unterschiede
⊕⊕⊕⊖ - ⊕⊕⊕⊖	Gesamt-SUE, Gesamt-UE CTCAE Grad ≥ 3, Therapieabbruch aufgrund von UE: statistisch signifikante Nachteile gegenüber Kontrolle
⊕⊕⊕⊖ - ⊕⊕⊕⊖	Spezifische UE: statistisch signifikante Nachteile gegenüber Kontrolle (u.a. schwere Neutropenie, schwere hepatobiliäre Toxizität)

3.1.2 Evidenztabellen

Tabelle 3: Design der Studie NATALEE

A phase iii multi-center, 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)					
Kürzel	Design	Population	Intervention(en)	Komparator(en)	Endpunkt(e)
NATALEE	Randomized, Parallel, PHASE3 Open Label study	Patients with $\leq$ Stage 3 Early Breast Cancer	Ribociclib + endocrine therapy (N=2549) ¹ Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol (N=1115) ² Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol (N=1424) ³	Endocrine therapy (N=2552) ⁴ Anastrozol oder Letrozol (N=1123) ⁵ Anastrozol oder Letrozol (N=1420) ⁶	Primary: Invasive Disease-Free Survival (iDFS) Secondary: OS Secondary: Change from baseline in EORTC QLQ-C30
Anmerkungen zum Studiendesign					
Open Label Study					
Erläuterungen zu den Interventionen und Komparatoren					
1: Participants will receive ribociclib 400 mg once daily on days 1-21 of a 28-day cycle and endocrine therapy once daily continuously 2: Prämenopausale Frauen im Interventionsarm 3: Postmenopausale Frauen im Interventionsarm 4: Participants will receive endocrine therapy only once daily continuously 5: Prämenopausale Frauen im Kontrollarm 6: Postmenopausale Frauen im Kontrollarm					

Tabelle 4: Evidenztabelle: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol zur adjuvanten Behandlung von prämenopausalen

Frauen mit einem HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko: Studie NATALEE

Outcome	Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol N=1115		Anastrozol oder Letrozol N=1123		Effect Estimate		GRADE
Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol zur adjuvanten Behandlung von prämenopausalen Frauen mit einem HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko: Studie NATALEE (Datenschnitt 29.04.2024)							
Dichotome Endpunkte							
Overall Survival, Time To Event ^{1,2,3}	N=1115	[;] 31 (2.8%)	N=1123	[;] 46 (4.1%)	HR 0.63 [0.4; 1] p=0.049		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
Disease-Free Survival, Time To Event ^{4,5,6}	N=1115	[;] 99 (8.9%)	N=1123	[;] 136 (12.1%)	HR 0.67 [0.52; 0.87] p=0.002		⊕⊕⊕⊕ ^{a,c,a}
Recurrence Rate ^{12,13}	N=1115	99 (8.9%)	N=1123	136 (12.1%)	RR 0.73 [0.57; 0.93] p=0.012		⊕⊕⊕⊕ ^{a,c}
Adverse Events ^{6,22}	N=1108	1093 (98.7%)	N=1070	964 (90.1%)	RR 1.09 [1.07; 1.12] p< 0.001		⊕⊕⊕⊕ ^{a,c}
Severe Adverse Events (Total) ^{6,23}	N=1108	734 (66.2%)	N=1070	200 (18.7%)	RR 3.54 [3.11; 4.04] p< 0.001		⊕⊕⊕⊕ ^a
Serious Adverse Events ^{6,24,25}	N=1108	145 (13.1%)	N=1070	105 (9.8%)	RR 1.33 [1.05; 1.69] p=0.017		⊕⊕⊕⊕ ^a
AE-Disc ^{6,26,27}	N=1108	190 (17.1%)	N=1070	60 (5.6%)	RR 3.06 [2.32; 4.04] p< 0.001		⊕⊕⊕⊕ ^{a,d}
Adverse Events: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes ^{6,28}	N=1108	416 (37.5%)	N=1070	227 (21.2%)	RR 1.77 [1.54; 2.03] p< 0.001		⊕⊕⊕⊕ ^{a,c}

Outcome	Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol N=1115		Anastrozol oder Letrozol N=1123		Effect Estimate		GRADE
Adverse Events: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums^{6,29}	N=1108	339 (30.6%)	N=1070	186 (17.4%)	RR 1.76 [1.5; 2.06] p< 0.001		⊕⊕⊕⊕ ^{a,c}
Severe Adverse Events: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort^{6,30}	N=1108	24 (2.2%)	N=1070	9 (0.8%)	RR 2.58 [1.2; 5.51] p=0.012		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
Severe Adverse Events: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts^{6,31}	N=1108	24 (2.2%)	N=1070	9 (0.8%)	RR 2.58 [1.2; 5.51] p=0.012		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
Severe Adverse Events: Hepatobiliäre Toxizität^{6,32}	N=1108	75 (6.8%)	N=1070	21 (2.0%)	RR 3.45 [2.14; 5.55] p< 0.001		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
Severe Adverse Events: Infektionen und para- sitäre Erkrankungen^{6,33}	N=1108	57 (5.1%)	N=1070	29 (2.7%)	RR 1.9 [1.22; 2.94] p=0.004		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
Severe Adverse Events: Neutropenie^{6,34}	N=1108	335 (30.2%)	N=1070	9 (0.8%)	RR 35.95 [18.64; 69.32] p< 0.001		⊕⊕⊕⊕ ^{a,e}
Kontinuierliche Endpunkte							
EORTC QLQ-BR23 (SA)^{7,8,9}	N=1054	-0.3 ±0.4	N=1000	-2.1 ±0.5	LSMD 1.78 [0.54; 3.03] p=0.005		⊕⊕⊕⊕ ^{a,c}

Outcome	Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol N=1115		Anastrozol oder Letrozol N=1123		Effect Estimate		GRADE
EORTC QLQ-BR23 (SCA) ^{7,8,10}	N=1052	-4.8 ±0.4	N=1001	-5.8 ±0.4	LSMD 1.01 [0.04; 1.99] p=0.041		⊕⊕⊕⊕ ^{a,c}
EORTC QLQ-BR23 (SEST) ^{7,8,11}	N=1060	5.8 ±0.4	N=1003	3.3 ±0.4	LSMD 2.52 [1.53; 3.52] p< 0.001		⊕⊕⊕⊕ ^{a,c}
EORTC QLQ-C30 (Constipation) ^{7,8,14}	N=1055	4.6 ±0.5	N=1004	3.1 ±0.5	LSMD 1.54 [0.16; 2.93] p=0.029		⊕⊕⊕⊕ ^{a,c}
EORTC QLQ-C30 (Diarrhea) ^{7,8}	N=1055	2.1 ±0.3	N=1003	1.7 ±0.3	LSMD 0.37 [-0.54; 1.27] p=0.427		⊕⊕⊕⊕ ^{a,c}
EORTC QLQ-C30 (Dyspnea) ^{7,8}	N=1057	3.5 ±0.5	N=1004	2.6 ±0.5	LSMD 0.93 [-0.34; 2.2] p=0.150		⊕⊕⊕⊕ ^{a,c}
EORTC QLQ-C30 (Fatigue) ^{7,8,15}	N=1059	4.1 ±0.5	N=1004	1.3 ±0.5	LSMD 2.81 [1.4; 4.21] p< 0.001		⊕⊕⊕⊕ ^{a,c}
EORTC QLQ-C30 (Insomnia) ^{7,8}	N=1060	2.7 ±0.7	N=1005	2.6 ±0.7	LSMD 0.09 [-1.74; 1.91] p=0.927		⊕⊕⊕⊕ ^{a,c}
EORTC QLQ-C30 (Lack of Appetite) ^{7,8}	N=1059	2.2 ±0.4	N=1005	1.7 ±0.4	LSMD 0.53 [-0.56; 1.63] p=0.339		⊕⊕⊕⊕ ^{a,c}
EORTC QLQ-C30 (Nausea) ^{7,8,16}	N=1059	2.3 ±0.2	N=1005	1.3 ±0.2	LSMD 1.02 [0.39; 1.66] p=0.002		⊕⊕⊕⊕ ^{a,c}
EORTC QLQ-C30 (Pain) ^{7,8}	N=1060	3.3 ±0.5	N=1004	2.5 ±0.5	LSMD 0.78 [-0.66; 2.23] p=0.288		⊕⊕⊕⊕ ^{a,c}
EQ-5D (VAS) ^{7,17}	N=1051	-1.2 ±0.4	N=999	-0.5 ±0.4	LSMD -0.64 [-1.7; 0.41] p=0.232		⊕⊕⊕⊕ ^{a,c}

Outcome	Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol N=1115		Anastrozol oder Letrozol N=1123		Effect Estimate		GRADE
EORTC QLQ-BR23 (Body Image) ^{7,17}	N=1060	2.1 ±0.6	N=1000	3.5 ±0.6	LSMD -1.35 [-2.98; 0.29] p=0.106		⊕⊕⊕⊕ ^{a,c}
EORTC QLQ-BR23 (Future Perspective) ^{7,17}	N=1058	10.0 ±0.7	N=997	11.3 ±0.7	LSMD -1.32 [-3.21; 0.58] p=0.174		⊕⊕⊕⊕ ^{a,c}
EORTC QLQ-BR23 (Sexual Activity) ^{7,17}	N=1047	-5.0 ±0.4	N=994	-4.42 ±0.46	LSMD -0.57 [-1.82; 0.68] p=0.372		⊕⊕⊕⊕ ^{a,c}
EORTC QLQ-C30 (Cognitive Function) ^{7,17}	N=1056	-6.2 ±0.5	N=1003	-5.2 ±0.5	LSMD -1.05 [-2.49; 0.38] p=0.150		⊕⊕⊕⊕ ^{a,c}
EORTC QLQ-C30 (Emotional Function) ^{7,17}	N=1056	-5.8 ±0.5	N=1003	-5.4 ±0.5	LSMD -0.48 [-1.85; 0.89] p=0.494		⊕⊕⊕⊕ ^{a,c}
EORTC QLQ-C30 (Global Health Status) ^{7,17,18}	N=1056	-3.5 ±0.4	N=1003	-2.4 ±0.4	LSMD -1.16 [-2.31; -0.02] p=0.047		⊕⊕⊕⊕ ^{a,c}
EORTC QLQ-C30 (Physical Function) ^{7,17,19}	N=1060	-1.5 ±0.3	N=1003	-0.3 ±0.3	LSMD -1.22 [-2.15; -0.3] p=0.010		⊕⊕⊕⊕ ^{a,c}
EORTC QLQ-C30 (Role Function) ^{7,17,20}	N=1059	-2.9 ±0.5	N=1004	-1.3 ±0.5	LSMD -1.64 [-3.06; -0.22] p=0.023		⊕⊕⊕⊕ ^{a,c}
EORTC QLQ-C30 (Social Function) ^{7,17,21}	N=1056	-0.2 ±0.5	N=1002	1.9 ±0.5	LSMD -2.08 [-3.52; -0.64] p=0.005		⊕⊕⊕⊕ ^{a,c}
Data Cutoff: 29.04.2024							
1: Medianes Gesamtüberleben nicht erreicht 2: Absolute Differenz der Todesfälle: 1,3% 3: Todesfälle							

Outcome	Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol N=1115	Anastrozol oder Letrozol N=1123	Effect Estimate		GRADE
4: Invasiv-krankheitsfreies Überleben (iDFS, Berücksichtigung der Ereignisse Tod aufgrund jeglicher Ursache, lokales Brustkrebsrezidiv, regionäres invasives Brustkrebsrezidiv, kontralateraler invasiver Brustkrebs, Fernrezidiv, sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs)) 5: Mediane Zeit bis zum Ereignis nicht erreicht 6: Ereignisrate 7: Mittlere Änderung im Studienverlauf 8: Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik, negative Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skala: 0-100). 9: SMD 0.12 [0.04; 0.21] 10: SMD 0.09 [0.00; 0.18] 11: SMD 0.22 [0.13; 0.31] 12: Rezidivrate (umfasst die Ereignisse Tod aufgrund jeglicher Ursache, lokales Brustkrebsrezidiv, regionäres invasives Brustkrebsrezidiv, kontralateraler invasiver Brustkrebs, Fernrezidiv, sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs)) 13: AD = 3.2 % 14: SMD 0.10 [0.01; 0.18] 15: SMD 0.17 [0.09; 0.26] 16: SMD 0.14 [0.05; 0.23] 17: Höhere (zunehmende) Werte bedeuten besseren Gesundheitszustand bzw. gesundheitsbezogene Lebensqualität, positive Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skala: 0-100). 18: SMD - 0.09 [-0.17; -0.00] 19: SMD -0.11 [-0.20; -0.03] 20: SMD -0.10 [-0.19; -0.01] 21: SMD -0.12 [-0.21; -0.04] 22: UE jeglichen Schweregrades - Gesamt 23: AD = 47.5 % 24: Schwerwiegende UE - Gesamt 25: AD = 3.3 % 26: Therapieabbruch aufgrund von UE 27: AD = 11.5 % 28: AD = 16.3 % 29: AD = 13.2 % 30: AD = 1.4 % 31: AD = 1.4 % 32: AD = 4.8 % 33: AD = 2.4 % 34: AD = 29.4 %					

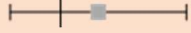
Outcome	Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol N=1115	Anastrozol oder Letrozol N=1123	Effect Estimate		GRADE
a: Hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotential: Kontinuierlich im Studienverlauf auftretender hoher Anteil an Zensierungen aus potenziell informativen Gründen. Es wird angenommen, dass die Zensierungen weitgehend auf Studienabbrüche zurückzuführen sind. Die genauen Gründe für die meisten Studienabbrüche sind jedoch nicht beschrieben. b: geringe Anzahl an aufgetretenen Ereignissen c: fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung d: fehlende Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch (für nicht schwere / nicht schwerwiegende UEs) e: ungenaue Effektschätzung (breites Konfidenzintervall)					
AE: Adverse Events; CTCAE ≥3: Common Terminology Criteria for Adverse Events, Grade ≥3; DFS: Disease-Free Survival; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; OS: Overall Survival; SA: Symptoms in the arm area; SAE: Serious Adverse Events; SCA: Symptoms in the chest area; SEST: Side effects of systemic therapy; VAS: Visual Analogue Scale					

Tabelle 5: Evidenztabelle: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol zur adjuvanten Behandlung von postmenopausalen Frauen mit einem HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko: Studie NATALEE

Outcome	Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol N=1424		Anastrozol oder Letrozol N=1420		Effect Estimate		GRADE
Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol zur adjuvanten Behandlung von postmenopausalen Frauen mit einem HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko: Studie NATALEE (Datenschnitt 29.04.2024)							
Dichotome Endpunkte							
Overall Survival, Time To Event ^{1,2}	N=1424	[;] 74 (5.2%)	N=1420	[;] 75 (5.3%)	HR 0.94 [0.68; 1.3] p=0.724		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
Disease-Free Survival, Time To Event ^{3,4,5}	N=1424	[;] 164 (11.5%)	N=1420	[;] 203 (14.3%)	HR 0.75 [0.61; 0.92] p=0.005		⊕⊕⊕⊕ ^{a,c}
Recurrence Rate ^{9,10}	N=1424	164 (11.5%)	N=1420	203 (14.3%)	RR 0.81 [0.67; 0.98] p=0.027		⊕⊕⊕⊕ ^{a,c}
Adverse Events ^{5,15}	N=1409	1376 (97.7%)	N=1362	1183 (86.9%)	RR 1.12 [1.1; 1.15] p<0.001		⊕⊕⊕⊕ ^{a,c}
Severe Adverse Events (Total) ^{5,16}	N=1409	883 (62.7%)	N=1362	280 (20.6%)	RR 3.05 [2.73; 3.41] p<0.001		⊕⊕⊕⊕ ^a
Serious Adverse Events ^{5,17,18}	N=1409	229 (16.3%)	N=1362	162 (11.9%)	RR 1.37 [1.13; 1.65] p<0.001		⊕⊕⊕⊕ ^a
AE-Disc ^{5,19,20}	N=1409	340 (24.1%)	N=1362	68 (5.0%)	RR 4.83 [3.77; 6.2] p<0.001		⊕⊕⊕⊕ ^{a,d}
Adverse Events: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes ^{5,21}	N=1409	536 (38.0%)	N=1362	274 (20.1%)	RR 1.89 [1.67; 2.14] p<0.001		⊕⊕⊕⊕ ^{a,c}

Outcome	Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol N=1424		Anastrozol oder Letrozol N=1420		Effect Estimate		GRADE
Adverse Events: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ^{5,22}	N=1409	760 (53.9%)	N=1362	384 (28.2%)	RR 1.91 [1.74; 2.11] p< 0.001		⊕⊕⊕⊕ ^{a,c}
Severe Adverse Events: Erkrankungen des Nervensystems ^{5,23}	N=1409	40 (2.8%)	N=1362	16 (1.2%)	RR 2.42 [1.36; 4.29] p=0.002		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
Severe Adverse Events: Ermüdung ^{5,24}	N=1409	15 (1.1%)	N=1362	3 (0.2%)	RR 4.83 [1.4; 16.66] p=0.006		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
Severe Adverse Events: Hepatobiliäre Toxizität ^{5,25}	N=1409	142 (10.1%)	N=1362	21 (1.5%)	RR 6.54 [4.16; 10.27] p< 0.001		⊕⊕⊕⊕ ^a
Severe Adverse Events: Infektionen und parasitäre Erkrankungen ^{5,26}	N=1409	89 (6.3%)	N=1362	51 (3.7%)	RR 1.69 [1.21; 2.36] p=0.002		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}
Severe Adverse Events: Neutropenie ^{5,27}	N=1409	374 (26.5%)	N=1362	4 (0.3%)	RR 90.38 [33.84; 241.39] p< 0.001		⊕⊕⊕⊕ ^{a,e}
Severe Adverse Events: Nierentoxizität ^{5,28}	N=1409	7 (0.5%)	N=1362	0 (0.0%)	RR 14.5 [0.83; 253.63] p=0.009		⊕⊕⊕⊕ ^{a,e}
Serious Adverse Events: Erkrankungen der Atemwege des Brustraums und des Mediastinums ^{5,29}	N=1409	34 (2.4%)	N=1362	16 (1.2%)	RR 2.05 [1.14; 3.7] p=0.015		⊕⊕⊕⊕ ^{a,b}

Outcome	Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol N=1424		Anastrozol oder Letrozol N=1420		Effect Estimate		GRADE
Kontinuierliche Endpunkte							
EORTC QLQ-BR23 (SA) ^{6,7}	N=1323	0.3 ±0.4	N=1261	-0.3 ±0.4	LSMD 0.58 [-0.58; 1.74] p=0.329		⊕⊕⊕⊕ ^{a,c}
EORTC QLQ-BR23 (SCA) ^{6,7}	N=1322	-5.5 ±0.3	N=1259	-5.5 ±0.3	LSMD 0.01 [-0.87; 0.89] p=0.981		⊕⊕⊕⊕ ^{a,c}
EORTC QLQ-BR23 (SEST) ^{6,7,8}	N=1329	4.2 ±0.3	N=1257	3.0 ±0.3	LSMD 1.22 [0.37; 2.07] p=0.005		⊕⊕⊕⊕ ^{a,c}
EORTC QLQ-C30 (Constipation) ^{6,7,11}	N=1323	4.1 ±0.4	N=1263	1.3 ±0.4	LSMD 2.78 [1.57; 3.98] p< 0.001		⊕⊕⊕⊕ ^{a,c}
EORTC QLQ-C30 (Diarrhea) ^{6,7}	N=1322	1.2 ±0.3	N=1259	1.8 ±0.3	LSMD -0.58 [-1.36; 0.2] p=0.144		⊕⊕⊕⊕ ^{a,c}
EORTC QLQ-C30 (Dyspnea) ^{6,7}	N=1322	3.5 ±0.4	N=1260	3.4 ±0.4	LSMD 0.11 [-1.08; 1.3] p=0.853		⊕⊕⊕⊕ ^{a,c}
EORTC QLQ-C30 (Fatigue) ^{6,7}	N=1325	2.8 ±0.4	N=1263	2.7 ±0.4	LSMD 0.05 [-1.13; 1.22] p=0.939		⊕⊕⊕⊕ ^{a,c}

Outcome	Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol N=1424		Anastrozol oder Letrozol N=1420		Effect Estimate		GRADE
EORTC QLQ-C30 (Insomnia) ^{6,7}	N=1322	2.2 ±0.5	N=1261	3.4 ±0.6	LSMD -1.22 [-2.75; 0.3] p=0.116		⊕⊕⊕⊕ ^{a,c}
EORTC QLQ-C30 (Lack of Appetite) ^{6,7}	N=1325	1.1 ±0.4	N=1261	0.6 ±0.4	LSMD 0.47 [-0.51; 1.44] p=0.349		⊕⊕⊕⊕ ^{a,c}
EORTC QLQ-C30 (Nausea) ^{6,7,12}	N=1325	2.0 ±0.2	N=1263	1.1 ±0.2	LSMD 0.88 [0.33; 1.44] p=0.002		⊕⊕⊕⊕ ^{a,c}
EORTC QLQ-C30 (Pain) ^{6,7,13}	N=1328	3.0 ±0.5	N=1263	4.5 ±0.5	LSMD -1.52 [-2.82; - 0.21] p=0.022		⊕⊕⊕⊕ ^{a,c}
EQ-5D (VAS) ^{6,14}	N=1323	-1.6 ±0.3	N=1259	-1.3 ±0.3	LSMD -0.27 [-1.13; 0.59] p=0.540		⊕⊕⊕⊕ ^{a,c}
EORTC QLQ-BR23 (Body Image) ^{6,14}	N=1327	2.7 ±0.5	N=1254	2.1 ±0.5	LSMD 0.57 [-0.76; 1.9] p=0.401		⊕⊕⊕⊕ ^{a,c}
EORTC QLQ-BR23 (Future Perspective) ^{6,14}	N=1327	9.1 ±0.5	N=1252	8.1 ±0.5	LSMD 0.94 [-0.55; 2.43] p=0.215		⊕⊕⊕⊕ ^{a,c}
EORTC QLQ-BR23 (Sexual Activity) ^{6,14}	N=1297	-1.9 ±0.4	N=1221	-2.1 ±0.4	LSMD 0.12 [-0.88; 1.13] p=0.808		⊕⊕⊕⊕ ^{a,c}

Outcome	Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol N=1424		Anastrozol oder Letrozol N=1420		Effect Estimate		GRADE
EORTC QLQ-C30 (Cognitive Function) ^{6,14}	N=1322	-4.5 ±0.4	N=1260	-5.1 ±0.4	LSMD 0.62 [-0.5; 1.75] p=0.278		⊕⊕⊕⊕ ^{a,c}
EORTC QLQ-C30 (Emotional Function) ^{6,14}	N=1323	-2.8 ±0.4	N=1259	-3.8 ±0.4	LSMD 0.98 [-0.14; 2.1] p=0.088		⊕⊕⊕⊕ ^{a,c}
EORTC QLQ-C30 (Global Health Status) ^{6,14}	N=1322	-2.8 ±0.4	N=1258	-2.4 ±0.4	LSMD -0.43 [-1.4; 0.54] p=0.388		⊕⊕⊕⊕ ^{a,c}
EORTC QLQ-C30 (Physical Function) ^{6,14}	N=1326	-2.2 ±0.3	N=1264	-2.8 ±0.3	LSMD 0.64 [-0.27; 1.56] p=0.168		⊕⊕⊕⊕ ^{a,c}
EORTC QLQ-C30 (Role Function) ^{6,14}	N=1325	-3.0 ±0.4	N=1264	-3.5 ±0.4	LSMD 0.57 [-0.63; 1.78] p=0.353		⊕⊕⊕⊕ ^{a,c}
EORTC QLQ-C30 (Social Function) ^{6,14}	N=1323	0.4 ±0.3	N=1259	0.5 ±0.3	LSMD -0.05 [-0.9; 0.8] p=0.911		⊕⊕⊕⊕ ^{a,c}
Data Cutoff: 29.04.2024							
1: Medianes Gesamtüberleben nicht erreicht 2: Todesfälle 3: Invasiv-krankheitsfreies Überleben (iDFS, Berücksichtigung der Ereignisse Tod aufgrund jeglicher Ursache, lokales Brustkrebsrezidiv, regionäres invasives Brustkrebsrezidiv, kontralateraler invasiver Brustkrebs, Fernrezidiv, sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs)) 4: Mediane Zeit bis zum Ereignis nicht erreicht 5: Ereignisrate 6: Mittlere Änderung im Studienverlauf							

Outcome	Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol N=1424	Anastrozol oder Letrozol N=1420	Effect Estimate		GRADE
7: Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik, negative Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skala: 0-100). 8: SMD 0.11 [0.03; 0.19] 9: Rezidivrate (umfasst die Ereignisse Tod aufgrund jeglicher Ursache, lokales Brustkrebsrezidiv, regionäres invasives Brustkrebsrezidiv, kontralateraler invasiver Brustkrebs, Fernrezidiv, sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs)) 10: AD 2.8 % 11: SMD 0.18 [0.10; 0.26] 12: SMD 0.12 [0.05; 0.20] 13: SMD -0.09 [-0.17; -0.01] 14: Höhere (zunehmende) Werte bedeuten besseren Gesundheitszustand bzw. gesundheitsbezogene Lebensqualität, positive Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skala: 0-100). 15: UE jeglichen Schweregrades - Gesamt 16: AD = 42.1 % 17: Schwerwiegende UE - Gesamt 18: AD = 4.4 % 19: Therapieabbruch aufgrund von UE (Abbruch einer Therapiekomponente) 20: AD = 19.1 % 21: AD = 17.9 % 22: AD = 25,7 % 23: AD = 1.6 % 24: AD = 0.9 % 25: AD = 8.6 % 26: AD = 2.6 % 27: AD = 26.2 % 28: AD = 0.5 % 29: AD = 1.2 %					
a: Hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotential: Kontinuierlich im Studienverlauf auftretender hoher Anteil an Zensierungen aus potenziell informativen Gründen. Es wird angenommen, dass die Zensierungen weitgehend auf Studienabbrüche zurückzuführen sind. Die genauen Gründe für die meisten Studienabbrüche sind jedoch nicht beschrieben. b: geringe Anzahl an aufgetretenen Ereignissen c: fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung d: fehlende Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch (für nicht schwere / nicht schwerwiegende UEs) e: ungenaue Effektschätzung (breites Konfidenzintervall)					

Outcome	Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol N=1424	Anastrozol oder Letrozol N=1420	Effect Estimate		GRADE
AE: Adverse Events; CTCAE ≥3 : Common Terminology Criteria for Adverse Events, Grade ≥3; DFS : Disease-Free Survival; EQ-5D : European Quality of Life 5 Dimensions; OS : Overall Survival; SA : Symptoms in the arm area; SAE : Serious Adverse Events; SCA : Symptoms in the chest area; SEST : Side effects of systemic therapy; VAS : Visual Analogue Scale					

3.1.3 G-BA-Beschluss zum Zusatznutzen

3.1.3.1 Prämenopausale Frauen mit einem HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko; adjuvante Behandlung

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer gegenüber Anastrozol oder Letrozol:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte:

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil im Gesamtüberleben.
Morbidität	↑	Vorteil bei Rezidiven (Rezidivrate, invasiv-krankheitsfreies Überleben).
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Nebenwirkungen	↓	Nachteile in den Endpunkten SUE, schwere UE und Therapieabbrüche aufgrund von UE. Im Detail Nachteile bei spezifischen UE.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

3.1.3.2 Postmenopausale Frauen mit einem HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko; adjuvante Behandlung

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer gegenüber Anastrozol oder Letrozol:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte:

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↑	Vorteil bei Rezidiven (Rezidivrate, invasiv-krankheitsfreies Überleben).
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Nebenwirkungen	↓	Nachteile in den Endpunkten SUE, schwere UE und Therapieabbrüche aufgrund von UE. Im Detail Nachteile bei spezifischen UE.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

3.1.3.3 Männer mit einem HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko; adjuvante Behandlung Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer gegenüber Anastrozol oder Letrozol:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Es liegen keine Daten vor.

4 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: PICO-Fragestellung zu Ribociclib bei HR-positiven/HER2-negativen frühen Mammakarzinom und hohem Rückfallrisiko	4
Tabelle 2: Evidenzkurzprofil zu Ribociclib bei HR-positiven / HER2-negativen frühen Mammakarzinom.....	6
Tabelle 3: Design der Studie NATALEE	9
Tabelle 4: Evidenztabelle: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol zur adjuvanten Behandlung von prämenopausalen Frauen mit einem HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko: Studie NATALEE	9
Tabelle 5: Evidenztabelle: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol zur adjuvanten Behandlung von postmenopausalen Frauen mit einem HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko: Studie NATALEE	16